

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 942**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 31/4458** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2012 PCT/US2012/030472**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12129551**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012 E 12760068 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2688557**

54 Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento del trastorno por déficit de atención**

30 Prioridad:

**23.03.2011 US 201161466684 P**

**18.11.2011 US 201161561763 P**

**26.01.2012 US 201261591129 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.12.2017**

73 Titular/es:

**IRONSHORE PHARMACEUTICALS &  
DEVELOPMENT, INC. (100.0%)  
10 Market Street, Suite 715  
Camana Bay 1-9006, KY**

72 Inventor/es:

**LICKRISH, DAVID y  
ZHANG, FENG**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 644 942 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para el tratamiento del trastorno por déficit de atención

### 5 Antecedentes de la invención

El trastorno de la atención trastorno de hiperactividad (TDAH) es un trastorno del desarrollo caracterizado por síntomas tales como la impulsividad, hiperactividad y/o desatención. La hiperactividad es común entre los niños con TDAH, pero tiende a desaparecer durante la edad adulta. Sin embargo, más de la mitad de los niños con TDAH siguen teniendo algunos síntomas de falta de atención durante toda su vida.

Los medicamentos estimulantes se usan ampliamente como tratamiento farmacológico para el TDAH. Los estimulantes, a corto plazo, se han encontrado que son seguros en el paciente seleccionado apropiadamente y parecen bien tolerados durante cinco años de tratamiento. Los agentes farmacéuticos activos aprobados hoy día, en los Estados Unidos, para su uso en el tratamiento de TDAH o ADD son principalmente efectores de las vías neurales de dopamina o norepinefrina. Los agentes aprobados incluyen sales e isómeros de anfetamina y metilfenidato, el profármaco de dextroanfetamina, dimesilato de lisdexanfetamina y atomoxotina.

Uno de los desafíos para tratar el TDAH y otras afecciones que responden a estimulante del CNS es suministrar y mantener una concentración efectiva en los pacientes durante todo el día y, en particular, en las horas de la mañana cuando las capacidades cognitivas y la concentración se necesitan para la escuela o el trabajo y a altas horas de la noche o noche cuando los estudiantes frecuentemente hacen la tarea. Las formulaciones anteriores se basaron en una administración dos veces al día de una formulación de liberación inmediata, que causa problemas con el cumplimiento. Se desarrollaron varias formulaciones de acción prolongada y las que ahora se disponen han mostrado en los ensayos clínicos que son efectivas desde 8-14 horas (Brams y otros, Current Medical Research and Opinion, vol. 26 núm. 8, págs 1809-1825, Agosto 2010).

### Resumen

Las composiciones y métodos de la presente descripción proporcionan nuevas formulaciones y métodos para tratar enfermedades o afecciones que responden a estimulantes del sistema nervioso central. Tales afecciones incluyen pero no se limitan a trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, síntomas negativos en la esquizofrenia, fatiga crónica, fatiga asociada con quimioterapia o trastorno por atracón. Las composiciones y métodos son efectivos para tratar las poblaciones adultas, pediátricas y adolescentes que necesitan este tratamiento.

Las composiciones y métodos descritos proporcionan un método de administración conveniente en el que una dosis única puede tomarse típicamente por la noche antes de irse a la cama o en cualquier momento del día en que se retire durante un período prolongado de sueño y la liberación del fármaco se retrasa de 4 a 12 horas en algunos ejemplos y después se libera de una manera controlada o sostenida. En ciertas modalidades, las composiciones son cápsulas solubles en agua que contienen partículas recubiertas tales como perlas o minitabletas. Estas partículas se recubren con un recubrimiento externo, de liberación retardada y un recubrimiento interno, de liberación sostenida sobre un núcleo que contiene el fármaco. La liberación retardada le permite al sujeto dormir, y como la capa externa de la composición se disuelve y la capa de liberación sostenida comienza a perder parte de su integridad, el fármaco empieza a liberarse lentamente. Esto resulta en un nivel bajo, pero terapéutico del fármaco en el suero del paciente cuando ese paciente normalmente se despierta y se prepara para el día. Después de esta liberación lenta, la velocidad de liberación de fármaco aumenta durante un periodo de aproximadamente ocho a diez horas o más, para continuar proporcionando una cantidad terapéutica durante la parte típicamente activa del día. Las composiciones y métodos descritos en la presente descripción proporcionan así una dosis única que se toma convenientemente antes de dormir y que proporciona un efecto terapéutico desde el momento en que un sujeto normalmente se despierta y durante la parte productiva del día.

Aunque las presentes composiciones se describen como efectivas como una dosis una vez al día, se entiende que pueden administrarse dosis adicionales según sea necesario en la indicación de un médico. La descripción en la presente descripción se dirige principalmente al tratamiento de personas con un horario típico para dormir desde alrededor de las 9 pm a aproximadamente medianoche, por ejemplo, y que duermen durante 6 a 9 horas. Se entiende, sin embargo, que el uso y la eficacia de las composiciones y métodos no se limitan a un horario de ese tipo, sino que pueden adoptarse para su uso con diferentes horarios diarios, tales como trabajadores nocturnos, o personas con patrones de sueño más largo, más corto o más variable.

En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, tabletas, minitabletas o perlas contenidas en una cápsula soluble en agua. Las minitabletas o perlas pueden incluir un núcleo que contiene el fármaco o un núcleo de perla inerte recubierto con el fármaco en el que el núcleo de fármaco o la capa de fármaco pueden contener además, un desintegrante opcional, agente osmótico o agente

formador de poros. En ciertas modalidades, el desintegrante puede ser un superdesintegrante. En ciertas modalidades la capa o núcleo de fármaco se encierra por una capa de liberación sostenida que puede incluir una capa de polímero insoluble en agua y permeable al agua que controla la velocidad de absorción de agua y liberación del fármaco. La capa de liberación retardada externa se recubre sobre la capa de liberación sostenida. La capa de liberación retardada puede contener un plastificante o la solubilidad es dependiente del pH. La capa de liberación retardada puede ser así una capa dependiente del pH que es insoluble en solución acuosa a un pH por debajo de 5,0 y soluble al pH más alto en el íleon o colon, o puede ser una capa independiente de pH. En ciertas modalidades, una capa externa dependiente del pH se disuelve en el pH más alto del íleon o colon. Como la capa de liberación sostenida después pierde la integridad, la capa de liberación sostenida se rompe y libera el fármaco restante en el núcleo.

Los ingredientes activos incluyen estimulantes del sistema nervioso central que son efectivos para tratar ADD y TDAH u otras afecciones asociadas con las vías neurales de dopamina o norepinefrina. Los ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, los isómeros activos de anfetaminas y sales de anfetamina que incluyen sales de dextroanfetamina y metilfenidato y sus sales activas, todas las cuales pueden usarse como mezclas racémicas o isómeros puros tales como d-treo metilfenidato. Las composiciones descritas pueden incluir además uno o más profármacos de estimulantes del sistema nervioso central, que incluyen, pero no se limitan a, ingredientes activos conjugados con por ejemplo, aminoácidos tales como l-lisina-d-anfetamina.

Las composiciones y métodos de la presente descripción pueden describirse en ciertas modalidades, por lo tanto, como una composición farmacéutica oral sólida que incluye un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un desintegrante, agente osmótico o un agente formador de poros; una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde la combinación de las capas de liberación sostenida y de liberación retardada proporciona un retardo de tres a ocho, diez o incluso doce a trece horas durante el cual no más del 10% del estimulante del sistema nervioso central se libera cuando la composición se coloca en un entorno gástrico simulado. El término ambiente gástrico simulado pretende que se use en la presente descripción para transmitir su significado ordinario tal como se entiende en la técnica y se entiende en sentido amplio como un entorno acuoso de pH bajo, por ejemplo, 1-5 seguido después de un período de hasta aproximadamente 2 horas con inmersión en un entorno acuoso de pH más alto, tal como pH 6,8, por ejemplo, o un entorno de tres etapas en el que el pH bajo es seguido por un pH intermedio de aproximadamente 6, en donde los entornos se mantienen a aproximadamente 37,0°C. Alternativamente, para ciertas modalidades se describe un ambiente gástrico simulado como el USP Aparato I (Canastillas) con agitación en el que la composición se coloca en 700 ml de solución acuosa de 0. En HCl pH 1,1, v durante hasta 2 horas seguido de 2-6 h en regulador de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6-20 h en regulador de fosfato de sodio, pH 7,2; añadiendo NaOH para ajustar el pH a 7,2.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas orales sólidas descritas en la presente descripción puede estar en forma de perlas recubiertas, o pueden comprimirse en forma de tabletas o minitabletas. Las perlas o minitabletas pueden después repartirse en cantidades de dosis únicas en cápsulas de gelatina solubles en agua, o en una suspensión líquida o en gel para la administración.

Un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción puede describirse además, como una composición farmacéutica oral sólida que incluye un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en el que el núcleo está sustancialmente libre de un desintegrante, agente osmótico o un agente formador de poros; una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde la combinación de las capas de liberación sostenida y de liberación retardada proporciona un retardo de tres a doce horas durante el cual no se libera más del 10% del estimulante del sistema nervioso central cuando la composición se coloca en un ambiente gástrico simulado.

Una composición farmacéutica oral sólida de la descripción puede describirse como una formulación en la que la velocidad de disolución in vitro de la forma de dosificación cuando se mide por el aparato USP I (Canastillas) con agitación en la que la composición se coloca en 700 ml de solución acuosa de HCl 0,1N pH 1,1, v durante hasta 2 horas seguido de 2-6 h en regulador de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6-20 h en regulador de fosfato de sodio, pH 7,2, añadiendo NaOH para ajustar el pH a 7,2 a 37°C ± 0,5°C está entre 0 y aproximadamente 20% de fármaco liberado después de 8 horas, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30% después de 10 horas, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 65% liberado después de 12 horas y entre 45% y 95% liberado después de 15 horas, y en donde la cantidad de ingrediente activo liberado por cada hora aumenta del período entre el 20% liberado y el 65% liberado. Las composiciones y métodos de la presente descripción pueden describirse además como una composición farmacéutica oral sólida en la que la velocidad de disolución in vitro de la forma de dosificación cuando se mide por el aparato USP I (Canastillas) con agitación en la que la composición se coloca en 700 ml de solución acuosa de HCl 0,1N pH 1,1; v durante hasta 2 horas seguido de 2-6 h en regulador de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6-20 h en regulador de fosfato de sodio, pH 7,2; añadiendo NaOH para ajustar el pH a

7,2 a 37°C.  $\pm$  0,5°C está entre 0 y aproximadamente 10% de fármaco liberado después de 6 horas, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 28% liberado después de 10 horas, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 60% liberado después de 12 horas y entre aproximadamente 80% y aproximadamente 95% después de 15 horas, y en donde la cantidad de ingrediente activo liberado por cada hora aumenta del período entre el 20% liberado y el 65% liberado, o como una composición farmacéutica oral sólida como la descrita cuando se mide con el USP Aparato I (Canastillas) con agitación en el que la composición se coloca 700 ml de solución acuosa de HCl 0,1 N pH 1,1, durante hasta 2 horas, seguido de 2-6 h en regulador de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6-20 h en regulador de fosfato de sodio, pH 7,2, añadiendo NaOH para ajustar el pH a 7,2 a 37°C  $\pm$  0,5°C, no más de aproximadamente 10% del agente se libera en 6 horas y no más de aproximadamente 50% del agente se libera dentro de 12 horas, y en donde, cuando la composición se administra a un ser humano, un gráfico de la concentración plasmática en función del tiempo después de la administración exhibe un máximo simple entre 12 y 20 horas después de la administración.

Las composiciones farmacéuticas orales sólidas de la presente descripción pueden incluir además una pluralidad de gránulos de núcleo que en ciertas modalidades son perlas esencialmente esféricas. El núcleo puede consistir fundamentalmente en un estimulante del sistema nervioso central y uno o más excipientes, o el núcleo puede consistir fundamentalmente en el estimulante y uno o más excipientes recubiertos sobre una perla inerte sin par. Estos núcleos se recubren después con dos o más capas de control de liberación para producir una población de partículas para la liberación del fármaco. Sin embargo, es un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción que es ventajoso proporcionar un núcleo esférico liso en la medida de lo posible para obtener un recubrimiento más consistente y un perfil de liberación reproducible del ingrediente activo a partir de las poblaciones de partículas.

Las composiciones farmacéuticas orales sólidas de la presente descripción además incluyen un estimulante del sistema nervioso central que puede definirse generalmente como una entidad química que afecta a las vías neuronales de dopamina o norepinefrina. Los ingredientes farmacéuticamente activos preferidos incluyen, pero no se limitan a, anfetamina, dextroanfetamina, los isómeros activos de anfetaminas y sales de anfetamina que incluyen sales de dextroanfetamina, metilfenidato y sus sales activas, o sus combinaciones, las cuales pueden usarse como mezclas racémicas o isómeros puros tales como d-treo metilfenidato, o un profármaco o sal farmacéutica, o sales farmacéuticas mixtas de cualquiera de estos solos o en combinación. Las composiciones descritas pueden además incluir un profármaco, que incluye pero no se limita a ingredientes activos conjugados a aminoácidos tales como 1-lisina-d-anfetamina. Los excipientes adecuados en el núcleo de la composición farmacéutica pueden incluir polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina o combinaciones de cualquiera de estas.

Un aspecto de las composiciones descritas es que la capa de liberación retardada puede incluir un polímero o copolímero dependiente del pH que sea insoluble en medio acuoso a un pH inferior a 5,5. Esta capa de liberación retardada puede incluir, pero no se limita a, ftalato de acetato de celulosa, trimetilato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, polímeros acrílicos, acetato de vinil acetaldietinamida, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, goma laca, copolímeros de ácido, Eudragit L30D, Eudragit L100, Eudragit FS30D, Eudragit S100 o combinaciones de cualquiera de estos. La capa de liberación retardada además puede incluir un plastificante, o en ciertas modalidades la capa de liberación retardada puede incluir el copolímero de ácido metacrílico Tipo B, mono y diglicéridos, sebacato de dibutilo y polisorbato 80.

En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas orales sólidas descritas, la capa de liberación sostenida incluye un polímero insoluble en agua y permeable al agua y puede incluir además un polímero soluble en agua. En ciertas modalidades, la capa de liberación sostenida incluye, pero no se limita a, un derivado de éter de celulosa, una resina acrílica, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico o una combinación de cualquiera de estos, o puede incluir etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sebacato de dibutilo y estearato de magnesio.

En ciertas modalidades el núcleo puede incluir un desintegrante y puede incluir almidón de maíz, almidón de patata, un almidón pregelatinizado, un almidón modificado, un edulcorante, una arcilla, bentonita, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa de sodio, ácido alginico, alginato de sodio, celulosa poliácridina de potasio, un alginato, glicolato de almidón de sodio, una goma, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona o hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Las composiciones pueden incluir además un desintegrante, agente osmótico o un agente formador de poros, que puede ser una sal, un ácido, una base, un agente quelante, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, poliol, manitol, sulfato, xilitol, un carbohidrato, un carbonato, un bicarbonato, electrolito, cloruro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, monohidrato de d-lactosa, glucosa, ácidos alfa-hidroxi, ácido cítrico, ácido ascórbico, o una combinación de cualquiera de estos. Es un aspecto adicional de la descripción que las formulaciones descritas pueden incluir un agente disuasorio de abuso que puede ser un irritante nasal tal como un capsaicinoide o lauril sulfato de sodio.

En ciertas modalidades, el desintegrante opcional, agente osmótico, o agente formador de poros constituye de 0 a aproximadamente 75% del núcleo en peso. Las composiciones pueden incluir además una capa hinchable o una capa de sellado dispuesta entre el núcleo y la capa de liberación sostenida. La capa hinchable puede incluir un superdesintegrante, un agente osmótico o una de sus combinaciones y en ciertas modalidades incluye un polímero hidrofílico tal como óxido de polietileno y un aglutinante y puede incluir además una capa que contiene el fármaco entre la capa hinchable y la capa de liberación sostenida y puede incluir un cierre hermético entre la capa hinchable y la capa que contiene el fármaco.

En ciertas modalidades las composiciones y métodos de la presente descripción pueden describirse como un método para tratar una afección en un sujeto con un trastorno o afección que responde a la administración de un estimulante del sistema nervioso central, que comprende administrar oralmente el sólido descrito, composiciones farmacéuticas orales. El método de tratamiento puede incluir administrar una forma de dosificación única o dos por día en dependencia de la necesidad de un paciente particular. Un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción es que la administración de la forma de dosificación una vez al día proporciona una liberación retardada de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas, seguida por un perfil de concentración en plasma creciente, que comenzando durante un periodo de 24 horas con una administración de la forma de dosificación resulta en una concentración sérica máxima única (C<sub>max</sub>) que se produce al menos 12 horas, al menos 14 horas o al menos 15 horas después de la administración.

Las composiciones y métodos de la presente descripción pueden describirse además en ciertas modalidades como una composición farmacéutica oral sólida que incluye una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central en donde la composición, cuando se administra oralmente a un ser humano, proporciona una liberación retardada de 4 a 12 horas, una concentración sérica ascendente de estimulante del sistema nervioso central durante un período de 7 a 12 horas y una concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>) de 10 a 16 horas después de la administración. En ciertas modalidades, la concentración en suero exhibe un máximo único.

Las composiciones y métodos de la presente descripción pueden describirse además en ciertas modalidades como una composición farmacéutica oral sólida que comprende un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en donde el núcleo está esencialmente libre de un desintegrante, agente osmótico o un agente formador de poros; una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde cuando la composición se coloca en un entorno gástrico simulado, la combinación de las capas de liberación sostenida y de liberación retardada proporciona: un retardo medio de tres a doce horas durante el cual se libera no más de 10% de estimulante del sistema nervioso central y una liberación ascendente media del agente del sistema nervioso central de 8 a 16 horas después de colocarse en el entorno gástrico simulado.

Las afecciones o trastornos que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, somnolencia diurna excesiva, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, síntomas negativos en la esquizofrenia, fatiga crónica, fatiga asociada con quimioterapia o trastorno por atracción. Los trastornos por déficit de atención se caracterizan por síntomas hiperactivos, impulsivos o desatentos que causan deterioro en el funcionamiento social, académico u ocupacional, y están presentes frecuentemente por ejemplo, en dos o más ambientes, en la escuela (o trabajo) y en el hogar. Para el Tipo de Inatención, al menos 6 de los siguientes síntomas han persistido durante al menos 6 meses: falta de atención a los errores detalles/ descuidos; falta de atención sostenida; oyente malo; incumplimiento de las tareas; mala organización; evita tareas que requieren esfuerzo mental sostenido; pierde cosas; distraído fácilmente; y olvidadizo. Para el tipo hiperactivo impulsivo, al menos 6 de los siguientes síntomas han persistido durante al menos 6 meses: inquietud/escurridizo; dejar el asiento; correr/escalar inapropiado; dificultad con actividades tranquilas; "muy activo;" hablar excesivamente; respuestas borrosas; no puede esperar a su vez, e intrusivo. El tipo combinado incluye comportamientos desatentos e hiperactivos impulsivos.

Se entiende que el término tratamiento tal como se usa en la presente descripción no se limita a la curación o eliminación de ninguna afección o trastorno, ni tampoco se limita al logro de ciertos hitos o criterios de mejora en un sujeto particular, sino que incluye la administración de un agente para el propósito de lograr efectos positivos en términos de función cognitiva o conductual, reducción de síntomas o efectos secundarios. Se consideran que todas estas actividades son tratamiento, independientemente de que se observe o se pueda medir inmediatamente cualquier mejora.

Es bien conocido, por ejemplo, que ciertos efectos secundarios pueden ocurrir junto con la administración de estimulantes del CNS. Estos efectos secundarios pueden incluir, pero no se limitan a, dolor de cabeza, náuseas, mareos, sofocos, disminución del apetito, insomnio, malestar abdominal (dolor de estómago), sequedad en la boca, latido cardíaco acelerado, nerviosismo, cambios de humor, irritabilidad, pérdida de peso o quejas de simplemente no sentirse bien. Se contempla que el tratamiento con las formulaciones descritas resultará en una incidencia o gravedad reducida de los efectos secundarios en relación con los tratamientos en los que el agente activo se libera rápidamente en el estómago. Como tal, el tratamiento puede abarcar no sólo la reducción de los síntomas de la

afección o trastorno, sino además la reducción de los efectos secundarios.

Las composiciones y agentes activos de esta descripción se administran en una "cantidad efectiva", "dosis efectiva" o "cantidad o dosis terapéuticamente efectiva". Por una cantidad "efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" o dosis de un fármaco o agente farmacológicamente activo se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. En la presente descripción, una "cantidad efectiva" es la cantidad de dicha composición o agente activo que es efectiva para mejorar, mejorar o prevenir uno o más síntomas de la afección que se trata. La cantidad que es "efectiva" variará de sujeto a sujeto, en dependencia de la edad y afección general del individuo, o del agente activo particular. Una dosis terapéutica o efectiva se determina por un médico y frecuentemente se basa en datos empíricos obtenidos mediante la administración de dosis crecientes hasta que se alcanza el mejor equilibrio de beneficio frente a los efectos secundarios.

Una dosis efectiva en las composiciones de la presente descripción, en particular para el tratamiento de TDAH, incluye dosis que se muestran efectivas en el tratamiento de esas afecciones mediante dosificación oral, que incluyen, pero no se limitan a 5, 9, 10, 15, 18, 20, 25, 27, 30, 35, 36, 45 o 54 mg una o dos veces al día. Se entiende además que otros intervalos de dosificación pueden ser efectivos para afecciones o síntomas distintos de TDAH y como tal, la concentración de fármaco terapéuticamente efectiva en las composiciones descritas puede ser de 0,1 a 1000 mg incluyendo cualquier concentración particular dentro de ese intervalo.

Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables como se describe (Ref. Internacional J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997 (Enero), 86, 1, 1). Otras sales bien conocidas por los expertos en la técnica pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de composiciones de la descripción que incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, hidriódico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacárico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

Las composiciones y métodos de la presente descripción pueden describirse además en ciertas modalidades como una composición farmacéutica oral sólida que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central en donde la composición, cuando se administra oralmente a un ser humano, proporciona una liberación retardada de 3 a 8 horas, una velocidad ascendente de liberación de estimulante del sistema nervioso central durante un período de 7 a 12 horas y una concentración sérica C<sub>max</sub> de 10 a 16 horas después de la administración, y en donde un gráfico de la concentración sérica en función del tiempo después de la liberación exhibe un único máximo. El producto farmacéutico oral sólido puede definirse además como uno en el que no se libera más de 10% de estimulante del sistema nervioso central dentro de las 6 horas después de la administración.

En ciertas modalidades las composiciones y métodos de la presente descripción pueden definirse como una composición farmacéutica oral sólida que comprende: un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde el núcleo está esencialmente libre de un desintegrante, agente osmótico o un agente formador de poros; en donde cuando la composición se administra a un ser humano, la combinación de las capas de liberación sostenida y liberación retardada proporciona: un retraso de tres a ocho horas durante el cual no se libera más del 10% del estimulante del sistema nervioso central; una concentración sérica ascendente media de agente del sistema nervioso central desde el inicio de la absorción hasta un período de 12 a 16 horas después de la administración y en la que la concentración sérica exhibe un máximo único.

#### Breve descripción de las figuras

Los siguientes dibujos forman parte de la presente especificación y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La descripción puede comprenderse mejor haciendo referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de modalidades específicas presentadas en la presente descripción.

La Figura 1A es una representación esquemática de una composición farmacéutica de la perla con un núcleo que contiene el fármaco rodeado por una capa de liberación sostenida y una capa de liberación retardada. La Figura 1B es una composición como en 1A con una capa hinchable añadida dispuesta entre la capa de liberación sostenida y la capa de liberación retardada.

La Figura 2A es una representación esquemática de una composición farmacéutica de minitableta con un núcleo que contiene el fármaco rodeado por una capa de liberación sostenida y una capa de liberación retardada. La Figura 2B

una composición como en 2A con una capa hinchable añadida dispuesta entre la capa de liberación sostenida y la capa de liberación retardada.

5 La Figura 3 es una representación esquemática de una composición farmacéutica de la perla que incluye un núcleo rodeado por 4 capas, un núcleo interno inerte, un polímero hinchable, una capa de fármaco, una capa de liberación sostenida y una capa entérica.

La Figura 4 es un gráfico de perfiles de disolución de DOE 1-8.

10 La Figura 5 es un gráfico de perfiles de disolución de DOE 9, 10, 11, 3, 4.

La Figura 6 es un gráfico del perfil de disolución de la estabilidad de DOE 4.

La Figura 7 es un gráfico del perfil de disolución de la estabilidad de DOE 3.

15

La Figura 8 es un gráfico del recubrimiento entérico en el perfil de disolución de DOE 3 (3 etapas).

La Figura 9 es un gráfico de disolución de los recubrimientos de DOE 3.

20 La Figura 10 es un gráfico del perfil de disolución del lote 2009-138-45 (30% de ganancia en peso de peso).

La Figura 11 es un gráfico del perfil de disolución de la estabilidad de dos semanas.

La Figura 12 es un gráfico del perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) curado a 50°C.

25

La Figura 13 es un gráfico del perfil de disolución DOE 3 (Lote 2009-138-45) curado a 55°C.

La Figura 14 es un gráfico del perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) curado a 55°C en estabilidad.

30 La Figura 15 es un gráfico del perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) 8 meses de estabilidad.

La Figura 16 es un gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones descritas en los Ejemplos 14-18.

35 La Figura 17 es un gráfico de la concentración sérica de voluntarios sanos después de ingerir las formulaciones de los Ejemplos 14-18.

La Figura 18 es una comparación de los datos de la Figura 17 con las formulaciones comercialmente disponibles.

#### 40 Descripción detallada de la invención

40

La presente descripción proporciona composiciones terapéuticas y métodos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) u otras afecciones o trastornos que responden a estimulantes del sistema nervioso central proporcionando formas de dosificación que suministran una cantidad del fármaco activo en un patrón de liberación retardada y controlada para mantener una cantidad terapéutica de fármaco a través de la porción activa del día. Para los pacientes pediátricos que incluyen los adolescentes y además para los adultos, una cantidad terapéutica es deseable al levantarse y durante toda la mañana, así como a través de las horas de la tarde en que debe hacerse el trabajo o la tarea.

45

Las formulaciones descritas pueden proporcionar una cantidad terapéutica de fármaco durante períodos prolongados del día con una sola administración. Las formas de dosificación proporcionan una liberación retardada de manera que la forma de dosificación puede administrarse convenientemente antes del sueño del paciente. Un pequeño porcentaje del fármaco puede liberarse durante las primeras 6 a 8 horas después de la administración de manera que el paciente ya ha recibido una dosis terapéutica mínima al tiempo normal de despertar. Así pues, el paciente no necesita que se despierte, recibiendo una píldora, y después requiera tener que desayunar y prepararse para su día antes de experimentar un efecto terapéutico.

50

55

Las formulaciones descritas en la presente descripción además proporcionan una liberación ascendente del fármaco durante las siguientes 8 a 16 horas aproximadamente después del período de retardo, o hasta 16 horas después de la administración de las formas de dosificación. Las formas de dosificación pueden así proporcionar una liberación retardada seguida por una curva de liberación sigmoide como se muestra en los dibujos adjuntos, Figuras 3 y 5.

60

Estimulantes del sistema nervioso central

Los medicamentos estimulantes (por ejemplo, metilfenidato y anfetaminas y profármacos) frecuentemente se recetan

para tratar individuos diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). De conformidad con el Instituto Nacional de Salud, todos los estimulantes funcionan aumentando los niveles de dopamina en el cerebro. La dopamina es un químico del cerebro (o neurotransmisor) asociado con el placer, el movimiento y la atención. El efecto terapéutico de los estimulantes se logra mediante aumentos lentos y constantes de la dopamina, que son similares a la producción natural del cerebro. Las dosis recetadas por los médicos comienzan a un nivel bajo y aumentan gradualmente hasta que se alcanza un efecto terapéutico.

El tratamiento del TDAH con estimulantes, frecuentemente o junto con la psicoterapia, ayuda a mejorar los síntomas del TDAH, así como la autoestima, la cognición y las interacciones sociales y familiares del paciente. Los medicamentos más recetados incluyen anfetaminas y metilfenidato. Estos medicamentos tienen un efecto calmante y "centrado" paradójicamente en las personas con TDAH. Los investigadores especulan que debido a que el metilfenidato amplifica la liberación de dopamina, puede mejorar la atención y el enfoque en individuos que tienen señales de dopamina que son débiles.

Las anfetaminas que son útiles en las formulaciones y métodos descritos incluyen anfetamina y sus isómeros tales como dextroanfetamina, d,l anfetaminas y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo, sales de sulfato, sacarato y aspartato. Las anfetaminas no son catecolaminas, aminas simpaticomiméticas con actividad estimulante del CNS. Las acciones periféricas incluyen elevaciones de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas y acción broncodilatadora y estimulante respiratoria.

La dextroanfetamina es el isómero dextro del compuesto d,l sulfato de anfetamina, una amina simpaticomimética del grupo anfetamínico. Químicamente, la dextroanfetamina es d-alfa-metilfenetilamina. La dextroanfetamina puede usarse en la práctica de la presente descripción, o pueden usarse diversas sales farmacéuticamente aceptables de dextroanfetamina.

#### Metilfenidato

El metilfenidato es otro estimulante del sistema nervioso central (CNS) que se ha usado desde los años 60 en el tratamiento de ADD, TDAH, fatiga y narcolepsia. El metilfenidato puede recetarse en una mezcla racémica de conformaciones *dextro* y *levo* o como isómero *dextro* puro. El metilfenidato tiene dos centros quirales en la molécula y, así, puede refinarse adicionalmente para enriquecer el isómero *d treo*. El uso de sales farmacéuticamente aceptables de metilfenidato, tal como hidrocloreuro de metilfenidato, además se contempla en la presente descripción.

Se entiende que los ingredientes farmacéuticos activos de la presente descripción pueden estar presentes como profármacos que se activan en el cuerpo de un usuario. Una forma de profármaco tiene un aminoácido conjugado con el ingrediente activo. Cuando el aminoácido se escinde enzimáticamente, se libera el fármaco activo. Los profármacos que comprenden un conjugado de lisilo, isoleucilo o aspartilo se consideran útiles en la práctica de la presente descripción.

#### Formulaciones

Las formulaciones de la descripción se diseñan para proporcionar nuevos perfiles de liberación y suero que incluyen una primera fase de retardo seguida por una fase de liberación sigmoideal. Al proporcionar este perfil, las formas de dosificación proporcionan un efecto terapéutico cronometrado, prolongado cuando se toman una vez al día. Basándose en las características de liberación, en las que la forma de dosificación pasa a través del estómago antes de la liberación, se espera que las formulaciones descritas en la presente descripción proporcionen al menos las siguientes ventajas adicionales, baja variabilidad en el vaciado gástrico, baja dependencia del estado nutricional (alimentarse o ayunar), bajo riesgo de absorción rápida de la dosis y baja variabilidad intra e interindividual.

Un primer ejemplo de una forma de dosificación es una única población de perlas que puede administrarse en una cápsula o una suspensión líquida o en gel que contiene las perlas. Un ejemplo de una estructura de la perla se muestra en forma esquemática en la Figura 1A-B. En la Figura 1A, el círculo interior representa un núcleo que contiene el fármaco, que incluye el ingrediente activo o profármaco, los excipientes apropiados y opcionalmente un superdesintegrante u agente osmótico. Un núcleo puede incluir, por ejemplo, un agente activo, un desintegrante, agente osmótico, o agente formador de poros, y un aglutinante. Un ejemplo de núcleo incluye aproximadamente 20-25% de agente activo, aproximadamente 45-60% de celulosa microcristalina, aproximadamente 10-30% de cloruro de potasio y aproximadamente 3-5% de aglutinante tal como por ejemplo, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa. El núcleo que contiene el fármaco puede fabricarse por una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen la granulación húmeda, extrusión y esferonización. En esta modalidad, dos capas cubren el núcleo. La primera capa es una capa de liberación sostenida y la capa externa es una capa de liberación retardada que es opcionalmente dependiente del pH. En ciertas modalidades, el núcleo, como se muestra en la Figura 1A, puede ser una perla inerte sin par. El núcleo interno es una perla de azúcar y almidón o puede estar compuesto de celulosa microcristalina. Puede usarse cualquier perla esférica que sea adecuada para formar la perla del núcleo y sea farmacéuticamente aceptable. En tales modalidades, el fármaco y los excipientes del núcleo se colocan en capas



sobre la perla del núcleo, proporcionando una formulación de tres capas.

- La capa más externa **14** es una liberación retardada o un recubrimiento entérico. En ciertas modalidades esta capa comprende un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, un plastificante y un lubricante. El tiempo de retraso de la liberación del fármaco se controla mediante la relación de polímeros insolubles en agua e insolubles en agua, la concentración de plastificante, la cantidad de lubricante y la ganancia en peso del recubrimiento, que puede ser de hasta 35-45%. Alternativamente esta capa es un polímero dependiente del pH que se disuelve a pH por encima de 5,0.
- 10 Una capa de liberación sostenida **16** se diseña para proporcionar una velocidad de liberación inicial más lenta que aumenta durante un periodo de hasta 8-10 horas después de que la capa se expone a un entorno acuoso. El aumento del perfil de fármaco puede lograrse mediante una membrana que se vuelve más permeable con el tiempo. Un ejemplo de una capa de liberación sostenida incluye un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, un plastificante y un lubricante. La velocidad de liberación del fármaco puede controlarse o mantenerse variando la relación de polímeros solubles en agua e insolubles en agua y variando el espesor de recubrimiento hasta un 15-45% de aumento de peso.

Una modalidad alternativa se muestra en la Figura 1B. En esta figura, una capa hinchable **18**, que incluye un agente superdesintegrante u osmótico, se dispone entre el núcleo y la capa de liberación sostenida.

- 20 En algunas modalidades, las composiciones y métodos de la presente descripción incluyen una formulación de 4 capas **30** como se muestra en la Figura 3. Esta formulación puede incluir un núcleo interno **15** de una perla sin par y 4 capas concéntricas del interior al exterior descritos como una capa de polímero hinchable **18**, una capa de fármaco **12**, una capa de liberación sostenida **16** y una capa de liberación retardada dependiente del pH **14**, que puede ser una capa dependiente del pH.

En ciertas modalidades, la composición de 4 capas puede hacerse de una manera escalonada. En la primera etapa, un polímero hidrofílico suspendido en etanol con un aglutinante se recubre sobre perlas sin par hasta un 30-50% de ganancia en peso. En ciertas modalidades, PolyOx Coagulant SFP (PEO) comercializado por Dow Chemical Company es el polímero hidrofílico y se añade hidroxipropilcelulosa (HPC LF) como aglutinante. La capa de PolyOx se sella después con una hidroxipropilcelulosa tal como Klucel® EF hasta un 10% de ganancia en peso. El API se suspende después en etanol con un aglutinante y se aplica sobre la perla en capas y se aplican los recubrimientos de liberación sostenida y de liberación retardada como se describe en la presente descripción.

- 35 Las Figuras 2A-B representan modalidades en las que el núcleo es una minitableta **20** en lugar de una perla. El núcleo y las capas en las Figuras 2A y B son funcionalmente iguales que las capas numeradas iguales sobre las perlas en las Figuras 1A-B excepto que no hay un núcleo inerte opcional.

Pueden usarse varios polímeros solubles en agua en la formulación descrita. Tales polímeros incluyen, pero no se limitan a óxido de polietileno (PEO), copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, polietileno-polipropilenglicol (por ejemplo poloxámero), carbómero, policarbofilo, quitosano, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrilatos tales como carbómero, poliacrilamidas, polimetacrilamidas, polifosfocinas, polioxazolidinas, ácidos polihidroxialquilcarboxílicos, ácido alginico y sus derivados tales como alginatos carragenato, alginato amónico y alginato de sodio, almidón y derivados de almidón, polisacáridos, carboxipolimetileno, polietilenglicol, gomas naturales tales como goma guar, goma de acacia, goma de tragacanto, goma karaya y goma de xantano, povidona, gelatina o similares.

- 50 En ciertas modalidades, al menos la capa de liberación retardada incluye uno o más polímeros tales como un polímero acrílico, copolímero acrílico, polímero metacrílico o copolímero metacrílico, que incluyen pero no se limita a Eudragit® L100, Eudragit® L100-55, Eudragit® L 30 D-55, Eudragit® S100, Eudragit® 4135F, Eudragit® RS, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímero de alquilamina ácido metacrílico, metacrilato de polimetilo, anhídrido de ácido polimetacrílico, polimetacrilato, poliacrilamida, copolímeros de anhídrido de ácido polimetacrílicos y metacrilato de glicidilo, una alquilcelulosa tal como etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, ciertos polímeros de celulosa sustituidos tales como ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa y acetato trimaleato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, poliéster, ceras, goma laca, zeína o similares.

Eudragits son polímeros y copolímeros bien conocidos útiles para aplicaciones de liberación controlada. Los grados EUDRAGIT® para recubrimientos entéricos se basan en polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilatos. Ellos contienen -COOH como un grupo funcional. Se disuelven en intervalos de pH 5,5 a pH 7. EUDRAGIT® FS 30 D

es la dispersión acuosa de un copolímero aniónico a base de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico. Es insoluble en medios ácidos, pero se disuelve por formación de sal por encima de pH 7,0. Eudragit L100-55 y L30-55 se disuelven a pH por encima de 5,5. Eudragit L100 y S100 se disuelven a pH por encima de 6,0.

- 5 Se emplean formulaciones EUDRAGIT® de liberación sostenida para muchas formas de dosificación oral para permitir la liberación controlada en el tiempo de los ingredientes activos. El suministro de fármacos puede controlarse a través de todo el tracto gastrointestinal para un aumento del efecto terapéutico y la conformidad del paciente. Diferentes combinaciones de polímeros de grados EUDRAGIT® RL (fácilmente permeable) y RS (escasamente permeable) permiten perfiles de liberación adaptados a la medida y permiten un amplio intervalo de alternativas para lograr el rendimiento de suministro del fármaco deseado. El polímero EUDRAGIT® NE es una dispersión de éster neutro que no requiere ningún plastificante y es particularmente adecuado para procesos de granulación en la fabricación de tabletas de matriz y recubrimientos de liberación sostenida.

- 15 Los agentes osmóticos u osmoagentes incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, monohidrato de alfa-d-lactosa, glucosa, sus combinaciones y otros materiales similares o equivalentes que son ampliamente conocidos en la técnica.

- 20 Como se usa en la presente descripción, el término "desintegrante" pretende significar un compuesto usado en formas de dosificación sólidas para promover la interrupción de una masa sólida (capa) en partículas más pequeñas que se dispersan o disuelven más fácilmente. Los desintegrantes ilustrativos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidones pregelatinizados y modificados de estos, edulcorantes, arcillas, bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel™), carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, ácido algínico, alginato de sodio, celulosa poliacrilina de potasio (por ejemplo, Amberlita™), alginatos, glicolato de almidón de sodio, gomas, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona y otros materiales conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un superdesintegrante es un desintegrante de acción rápida. Los superdesintegrantes ilustrativos incluyen crospovidona y HPC poco sustituido.

- 30 En modalidades preferidas, además se incluye un plastificante en la forma de dosificación oral. Los plastificantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros de múltiples bloques, polímeros de bloque único, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes pueden incluir además etilenglicol, 1,2 butilenglicol, 2,3butilenglicol, estireno glicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli (etilenglicol), monoisopropilenglicol monoisopropiléter, propilenglicol éter monoetílico, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltriétilo, citrato de triétilo, citrato de tributilo y alilglicolato.

- 40 Un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción es que las formulaciones o formas de dosificación además pueden incorporar uno o más ingredientes que desalientan o previenen el abuso de los ingredientes activos mediante trituración e inhalación de una forma en polvo de las formulaciones. Como tal, puede incluirse un irritante nasal, ya sea como una capa separada, o incorporado en una capa externa, una capa de liberación sostenida o el núcleo de las formas de dosificación. Los irritantes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio, que además se denomina dodecilsulfato de sodio o capsaicinoides que incluyen capsaicina y capsaicinas sintéticas. En ciertas modalidades, las formas de dosificación incluyen de 1 a 10% de laurilsulfato de sodio.

- 50 Las composiciones de la presente descripción pueden incluir además uno o más excipientes funcionales tales como lubricantes, lubricantes térmicos, antioxidantes, agentes reguladoras, agentes alcalinizantes, aglutinantes, diluyentes, edulcorantes, agentes quelantes, colorantes, saborizantes, surfactantes, solubilizantes, agentes humectantes, estabilizadores, polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos, ceras, materiales lipofílicos, mejoradores de la absorción, conservantes, absorbentes, agentes de reticulación, polímeros bioadhesivos, retardantes, formadores de poros y fragancia.

- Los lubricantes o lubricantes térmicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a ésteres grasos, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, cera, cera de carnauba, cera de abejas, succinato de vitamina E y una de sus combinaciones.

- 60 Como se usa en la presente descripción, el término "antioxidante" pretende significar un agente que inhibe la oxidación y se usa así para prevenir el deterioro de las preparaciones por oxidación debido a la presencia de radicales libres de oxígeno o metales libres en la composición. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido

hipofóforo, monotioglicerol, ascorbato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio y metabisulfito de sodio y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Otros antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, vitamina C, bisulfito de sodio, vitamina E y sus derivados, galato de propilo o un derivado de sulfito.

- 5 Los aglutinantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen cera de abejas, cera de carnauba, palmitato de cetilo, behenato de glicerol, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina, cera de parafina, ácido esteárico, alcohol esteárico 6000 WL1644, gelucire 50/13, poloxámero 188 y polietilenglicol (PEG) 2000, 3000, 6000, 8000, 10000 o 20000.
- 10 Se usa un agente regulador para resistir el cambio en el pH después de la dilución o adición de ácido o álcali. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico y citrato de sodio anhidro y dihidratado, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, sales de bases inorgánicas u orgánicas, y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica,
- 15 Como se usa en la presente descripción, el término "agente alcalinizante" pretende significar un compuesto usado para proporcionar medio alcalino para la estabilidad del producto. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoniaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

20

Los ejemplos de aglutinantes incluyen: óxido de polietileno; óxido de polipropileno; polivinilpirrolidona: copolímeros de polivinilpirrolidona covinilacetato: acrilato y metacrilato: polietileno; policaprolactona: polietileno copolipropileno; alquilcelulosas y derivados celulósicos tales como HPC poco sustituido (L-HPC), metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquilcelulosas tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; almidones, pectinas; PLA y PLGA, poliésteres (goma laca), cera tal como cera de carnauba, cera de abejas; polisacáridos tales como celulosa, tragacanto, goma arábiga, goma de guar y goma de xantano.

- 30 Los agentes quelantes ilustrativos incluyen EDTA y sus sales, ácidos alfa-hidroxi tales como el ácido cítrico, ácidos policarboxílicos, poliaminas, derivados de estos, y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, el término "colorante" pretende significar un compuesto usado para impartir color a las preparaciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, tabletas). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, FD&C Rojo núm. 3, FD&C Rojo núm. 20, FD&C Amarillo núm. 6, FD&C Azul núm. 2, D&C Verde núm. 5, D&C Naranja núm. 5, D&C Rojo núm. 8, caramelo, y óxido férrico, rojo, otros F.D. & C. colorantes naturales y colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo de remolacha roja, betacaroteno, annato, carmín, cúrcuma, pimentón y otros materiales conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. La cantidad de agente colorante usado variará según se desee.

- 40 Como se usa en la presente descripción, el término "saborizante" pretende significar un compuesto usado para impartir un sabor agradable y, frecuentemente, olor a una preparación farmacéutica. Agentes saborizantes ilustrativos o saborizantes incluyen aceites saborizantes sintéticos y aromáticos saborizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos, etc., y sus combinaciones. Estos pueden incluir además aceite de canela, aceite de girasol, aceites de menta, aceite de clavo, malagueta, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen la vainilla, el aceite de cítricos, que incluyen limón, naranja, uva, lima y pomelo, y las esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque etc. Los aromas que se ha encontrado que son particularmente útiles incluyen sabores de naranja, uva, cereza y goma de mascar disponibles comercialmente y sus mezclas. La cantidad de saborizante puede depender de una serie de factores, que incluyen el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en cualquier cantidad que se desee por aquellos con experiencia en la técnica. Los sabores particulares son los sabores de uva y cereza y sabores cítricos tal como naranja.

- 55 Los surfactantes adecuados incluyen polisorbato 80, monooleato de sorbitán, polioxímero, lauril sulfato sódico u otros conocidos en la técnica. Pueden emplearse jabones y detergentes sintéticos como surfactantes. Los jabones adecuados incluyen las sales de ácidos grasos de metal alcalino, amonio y trietanolamina. Los detergentes adecuados incluyen los detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de poli(oxietileno)-*bloque*-poli(oxipropileno); y detergentes anfóteros, por ejemplo,  $\beta$ -aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina; y sus mezclas.

Un agente humectante es un agente que disminuye la tensión superficial de un líquido. Los agentes humectantes

pueden incluir alcoholes, glicerina, proteínas, disolventes de péptidos miscibles en agua tales como glicoles, polímeros hidrófilos Polisorbato 80, monooleato de sorbitán, laurilsulfato sódico, sales de ácido graso de metal alcalino, amonio y trietanolamina, haluros de dimetilalquilamonio, haluros de alquilpiridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter 5 y monoglicérido y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de poli(oxietileno)-*bloque*-poli(oxipropileno); y detergentes anfóteros, por ejemplo, β-aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina; y sus mezclas.

Los solubilizantes incluyen ciclodextrinas, povidona, sus combinaciones, y otros conocidos por aquellos con 10 experiencia en la técnica.

Las ceras ilustrativas incluyen la cera de carnaúba, cera de abejas, cera microcristalina y otras conocidas por aquellos con experiencia en la técnica.

15 Los potenciadores de la absorción ilustrativos incluyen dimetilsulfóxido, Vitamina E PGS. colato de sodio y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Los conservantes incluyen compuestos usados para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol 20 bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercurio y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Los ejemplos de absorbentes incluyen glicolato de almidón sódico (Explotab™, Primojel™) y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™), PVP reticulado (Polyplasdone™ XL 10), veegum, arcillas, alginatos, PVP, ácido algínico, 25 carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), polacrilina potásica (por ejemplo, Amberlite™), alginato sódico, almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón modificado, agentes celulósicos, arcillas de montmorillonita (por ejemplo, bentonita), gomas, agar, goma de algarroba, goma de karaya, pectina, tragacanto y otros desintegrantes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

30 Un agente de reticulación se define como cualquier compuesto que formará entrecruzamientos entre las porciones del polímero. Un agente reticulante puede incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, un ácido orgánico, un ácido alfa-hidroxi, un ácido beta-hidroxi. Los agentes de reticulación adecuados incluyen ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

35 Los polímeros bioadherentes incluyen óxido de polietileno, KLUCEL (hidroxipropilcelulosa), CARBOPOL, policarbofil, GANTREZ, poloxámero y sus combinaciones, y otros conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Los retardantes son agentes que son polímeros insolubles o ligeramente solubles con una temperatura de transición vítrea (Tg) por encima de 45°C o por encima de 50°C antes de ser plastificados por otros agentes en la formulación 40 que incluyen otros polímeros y otros excipientes necesarios para el procesamiento. Los excipientes incluyen ceras, acrílicos, celulósicos, lípidos, proteínas, glicoles y similares.

Los formadores de poros ilustrativos incluyen polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, propilenglicol, polaxámero y povidona; aglutinantes tales como lactosa, sulfato cálcico, fosfato cálcico y similares; sales tales como 45 cloruro sódico, cloruro magnésico y similares; sus combinaciones y otros materiales similares o equivalentes que son ampliamente conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, la expresión "agente edulcorante" significará un compuesto usado para impartir dulzor a una preparación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aspartamo, 50 dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol, sacarosa, fructosa y otros materiales conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Debe entenderse que los compuestos usados en la técnica de la formulación farmacéutica, generalmente, sirven para una variedad de funciones o propósitos. Así, si un compuesto denominado en la presente descripción se 55 menciona sólo una vez o se usa para definir más de un término en la presente descripción, su propósito o función no debe interpretarse que está limitado únicamente a esos propósito(s) o función(es).

Un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción es que las formulaciones farmacéuticas descritas proporcionen nuevos perfiles de liberación in vivo y al administrarse oralmente a un ser humano. Las 60 formulaciones proporcionan un tiempo de retardo de 4-12 horas en ciertas modalidades seguido por la liberación del 85% del fármaco durante las siguientes 9 horas en una dosis ascendente.

El perfil de disolución se realiza en condiciones diseñadas para imitar el ambiente gástrico o el ambiente en que se encuentra una composición oral que se ingiere por un ser humano. Aunque el tiempo de permanencia en el

estómago varía, una prueba típica coloca la composición en una solución de bajo pH de HCl 0,1 N durante dos horas para imitar el tiempo de permanencia en ácido estomacal. Después, la composición se coloca en una solución acuosa de pH más alto, aproximadamente el pH 6 durante 2-6 horas seguido por un pH típico de 6,8 para imitar el entorno del íleo y del colon. Como se usa en la presente descripción, las condiciones gástricas simuladas abarcan tanto la primera etapa ácida como las etapas subsiguientes de pH superiores de un tracto gastrointestinal humano normal.

Después del período de retraso, la concentración sérica aumenta durante aproximadamente 9 a 10 horas hasta alcanzar una concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>). Basándose en el perfil de liberación, una dosis tomada a las 9:00 P.M con un retraso de 6 horas comienza a liberar el fármaco a aproximadamente las 3 A.M. y la concentración sérica máxima se alcanza aproximadamente 16 horas más tarde. En ese punto, esencialmente, el fármaco se elimina del sistema a la misma velocidad que se absorbe.

Un aspecto adicional de las composiciones y métodos de la presente descripción es que el fármaco pueda comenzar a liberarse lentamente durante el tiempo de retardo. Esta liberación está determinada por la composición de la capa de liberación retardada como se describe en la presente descripción. Algunos ejemplos de una liberación pequeña durante el tiempo de retraso son aquéllos en los que no se libera más del 10% del fármaco durante el intervalo de tiempo de 3 a 12 horas. Se entiende además, que puede liberarse un porcentaje mayor, 12%, 15%, 18% o incluso 20%, a medida que la capa de liberación retardada se torna más permeable.

Por lo tanto, se describen en la presente descripción preparaciones farmacéuticas para una administración una vez por día de un estimulante del sistema nervioso central para el tratamiento de afecciones que responden a tales fármacos, tales como ADD, ADHD, depresión bipolar, narcolepsia, trastornos del sueño y fatiga. La dosificación se formula para ser tomada antes de ir a la cama y comienza a liberarse después de un intervalo de tiempo de varias horas, de manera que el paciente ha absorbido una cantidad suficiente de medicamento para tener un efecto terapéutico al despertar y se prepara para irse al trabajo o la escuela. Un aspecto adicional de las formulaciones es que el fármaco se libera en una dosis ascendente durante el día para superar cualquier efecto de tolerancia aguda y mantener un nivel terapéutico de fármaco.

Una modalidad de las composiciones y métodos de la presente descripción es una forma de dosificación que incluye una cápsula que encierra una población única de perlas o minitables que incluyen un núcleo y 2 o más recubrimientos que rodean al núcleo. El núcleo interno es una perla o minitableta que contiene un ingrediente farmacéutico activo (API) y uno o más excipientes. El núcleo está encerrado en una capa de liberación sostenida, y una capa externa de liberación retardada.

En ciertas modalidades la capa de liberación sostenida incluye una combinación de polímeros solubles en agua y polímeros insolubles en agua. El recubrimiento de liberación sostenida puede contener una combinación de óxido de polietileno y una etilcelulosa, por ejemplo, o una hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa. Un producto de etilcelulosa que puede usarse en las formas de dosificación descritas es Ethocel™, comercializado bajo una marca registrada de The Dow Chemical Company. La velocidad de disolución de la capa de liberación sostenida puede controlarse ajustando la relación de polímero soluble en agua para el polímero insoluble en agua en el recubrimiento o capa. La relación en peso de polímeros insolubles en agua para polímeros solubles en agua puede ajustarse, por ejemplo, de 90:10 a 10:90, de 80:20 a 20:80, de 75:25 a 25:75, de 70:30 a 30:70, de 67,5:33,5 a 33,5:67,5 de 60:40 a 40:60, de 56:44 a 44:56, o a 50:50.

El recubrimiento de liberación sostenida puede contener plastificantes también tal como citrato de trietilo (TEC) a niveles de 3% a 50% del peso combinado de los polímeros. Otros aditivos para el recubrimiento pueden incluir dióxido de titanio, talco, dióxido de silicón coloidal o ácido cítrico.

En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos de capas de liberación sostenida. Las diversas formulaciones incluyen aquellas en las que se varían las relaciones de polímeros insolubles en agua para solubles en agua y una en la que las relaciones se invierten. Se añadió el ácido cítrico a una fórmula para mantener el pH del microambiente en la película inferior para inhibir la disolución de HPMCAS-LF, que se disuelve a  $\geq$  pH5,5 creando así, un retraso al comienzo de la curva de disolución. En ciertas modalidades, el ingrediente activo o API puede incluirse en la capa de liberación sostenida. En las pruebas iniciales, un fármaco modelo, el metronidazol se micronizó y se añadió a la formulación como una suspensión. Sin embargo, cualquiera de los API descritas apropiadas puede añadirse a la capa de liberación sostenida.

Tabla 1 Capas de liberación sostenida ilustrativas

	Componente	A (% p/p)	B (% p/p)	C (% p/p)	D (% p/p)	E (% p/p)	F (% p/p)
5	Ethocel	51.0	34.9	34.5	34.4	60.2	36.1
	API				47.2		
	PEO					36.1	60.2
10	HPMC E5 P	17.0	13.1				
	HPMCAS-LF			27.6	11.5		
	Talco	3.6	2.8	3.6	2.4		
15	Dióxido de titanio	24.0	18.5	24.0			
	Ácido cítrico			6.9			
	Dióxido de silicio coloidal	0.4					
20	TEC	4.0	26.2	3.4	4.6	3.6	3.6
	Totales	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

Se sintetizó un núcleo ilustrativo como se muestra en la Tabla 2. En este ejemplo, se añade un agente osmótico al núcleo.

Tabla 2

Componente	Gránulos de núcleo (% p/p)
API	20.0
Avicell PH101	47.0
Cloruro de potasio	30.0
Klucell EF	3.0
Totales	100.0

30 Se sintetizó una capa de liberación sostenida con la fórmula mostrada en la columna a la derecha (F) de la Tabla 1 sobre una perla que contenía API. La fórmula se designó como 2009-043-10A cuando la capa de liberación sostenida proporcionó una ganancia de 25% en peso y 2009-043-10 cuando la capa de liberación sostenida proporcionó una ganancia del 35%. Se sintetizaron capas adicionales como se muestra en las columnas A y B de la Tabla 1. En la columna B, se modificó la fórmula de la columna A de manera que se eliminó el dióxido de silicio coloidal y se aumentó el plastificante hasta el 50% p/p del nivel de polímero. Se mantuvieron todas las demás relaciones indicadas en la columna A.

La fórmula de la columna A se modificó también para producir la capa de liberación sostenida de la columna C de la Tabla 1. En esta fórmula, se eliminó el dióxido de silicio coloidal y se añadió el ácido cítrico. La proporción de Ethocel:HPMCAS se redujo de 75:25 a 56:44. Se esperó que esta fórmula proporcionara un pH más bajo en el microambiente para aumentar el tiempo de retardo. Una muestra recubierta con capas para producir una ganancia de 25% en peso y otra muestra con una ganancia de 45% en peso se sometieron al ensayo de disolución.

Se produjo otra modalidad de una capa de liberación sostenida, en la que se incluyó el fármaco o API en la capa de liberación sostenida. Esta capa se describe en la columna D de la Tabla 1. En esta fórmula, la relación entre Ethocel y HPMCAS fue de 75:25. Se añadió un fármaco micronizado a la fórmula como una suspensión. Una muestra con una ganancia de 25% en peso se sometió al ensayo de disolución.

Las tabletas con núcleo como se describe en la Tabla 2 se recubrieron con una capa de liberación sostenida formulada como en la columna A de la Tabla 1. Esta formulación exhibió una liberación inicial de fármaco lenta (3% en las primeras 3 horas).

Se diseñó otra modalidad de un revestimiento de liberación sostenida con una relación de óxido de polietileno (PEO) para etilcelulosa de 37,5:62,5. El talco se añadió también a una muestra al 10% para mejorar el proceso de

recubrimiento. La presencia de talco no afectó la liberación del fármaco. Se determinaron además los perfiles de liberación para estas formulaciones procesadas con una ganancia del 25% en peso y una ganancia del 40% en peso. Las formulaciones mostraron un retraso de 1 hora y sustancialmente, el fármaco se liberó completamente en el transcurso de 9 horas.

5

Mientras que las composiciones descritas de una cápsula que contiene una población única de perlas o minitables con una capa de liberación sostenida y una capa externa de liberación retardada se muestran en la presente como un sistema de suministro eficaz con características de liberación novedosas y sorprendentemente, baja variabilidad en la absorbancia cuando se administra a los seres humanos, se entiende que a la luz de la presente descripción

10 pueden usarse composiciones alternativas.

En algunas modalidades, se recubre un fármaco que contiene una perla o minitabeta de núcleo con una capa de liberación retardada que incluye uno o más polímeros insolubles en agua, uno o más polímeros solubles en agua y un aceite de silicona para lograr un retraso o tiempo de retardo deseado antes de liberarse como en la presente descripción. El tiempo de retardo y la liberación retardada se controlan mediante la proporción de los dos tipos de polímeros y el grosor de la capa. En tales modalidades, puede incluirse la capa de liberación retardada, pero no se limita a ftalato de acetato de celulosa, trimetilato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, acetato de polivinilacetaldietinilamino, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, goma laca, copolímeros de ácido metacrílico, Eudragit L30D, Eudragit L100, 20 Eudragit FS30D, Eudragit S100 o combinaciones de cualquiera de estos. La capa de liberación retardada además puede incluir un plastificante, o en ciertas modalidades la capa de liberación retardada puede incluir el copolímero de ácido metacrílico Tipo B, mono y diglicéridos, sebacato de dibutilo y polisorbato 80. La capa de liberación retardada puede incluir también un derivado de éter de celulosa, una resina acrílica, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido 25 metacrílico o una combinación de cualquiera de estos. La capa puede incluir además un componente en polvo tal como talco como un portador para el aceite de silicona.

En ciertas modalidades de la invención, un estimulante del sistema nervioso central puede estar contenido en una cápsula de liberación retardada y/o controlada. En tales modalidades, una cápsula insoluble en agua contiene uno o 30 más compartimentos en los que se mantiene el fármaco o agente activo. Adicionalmente uno o más absorbentes, superabsorbentes o agentes osmóticos se incluyen en los compartimentos que contienen el fármaco. Las cápsulas incluyen también una o más aberturas taponadas con un polímero soluble en agua, al menos una en la comunicación de fluido con cada compartimento y una capa de liberación retardada que encierra la cápsula completa.

35

En tales modalidades la longitud del retardo inicial puede controlarse por la composición y el grosor de la capa externa de liberación retardada. Esta capa puede ser una capa dependiente del pH o una capa independiente del pH como se describe en la presente descripción. Cuando la cápsula se administra a un ser humano, la capa de liberación retardada comienza a perder integridad a medida que la cápsula pasa a través del tracto GI. Cuando los 40 tapones solubles en agua se exponen y se disuelven, el fluido acuoso entra al(os) compartimento(s) que contiene(n) el fármaco y se absorbe por el absorbente o agente osmótico, conduciendo así el agente activo de la cápsula a través de la abertura. El perfil de liberación puede controlarse por las características de la concentración y absorbancia del absorbente o agente osmótico para obtener el perfil deseado.

45 Recubrimientos de liberación sostenida sobre gránulos de sulfato de dextroanfetamina

Se preparan formulaciones de la descripción en las que se introducen excipientes hidrófobos para proporcionar un retraso adicional en la liberación del fármaco. El nivel de plastificante se mantiene en 7,26 % del nivel Ethocel™. Estas formulaciones se describen en la Tabla 3.

50

Tabla 3: Formulaciones de liberación sostenida

Número de Lote	2009-066-51	2009-066-53	2009-066-59	2009-066-64	2009-066-67	2009-066-69	2009-066-72	2009-066-75	2009-066-78
Componente	% P/P								
Ethocel™ Std. 10	35,8	35,8	38,5	43,0	45,4	55,9	53,2	50,7	45,4
Klucel™ (EF)	8,9	8,9	6,1	1,3	11,3		2,9	5,6	11,3

Citrato de trietilo	2,6	2,6	2,8	3,1	3,3				
Talco Imperial 500	52,6								
Sebacato de dibutilo						4,1	3,9	3,7	3,3
Estereato de magnesio		52,6	52,6	52,6	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0

Estas formulaciones se recubrieron hasta un nivel de ganancia en peso del 30% y las muestras se sometieron a prueba en dosis de 10 mg de cápsula base libre. La prueba de disolución se llevó a cabo en regulador de pH 7,0 con una velocidad de paletas de 75 rpm.

El lote 2009-066-51 tiene una relación insoluble en agua para soluble en agua de 80:20. Este resulta en un perfil de liberación significativamente más rápido. El API libera un 25% en la primera hora. En otras formulaciones, el talco se eliminó y se sustituyó por estearato de magnesio.

10

En el lote 2009-066-53, que contenía estearato de magnesio, la liberación inicial fue significativamente más lenta. Otros cambios incluyeron el aumento del nivel de Ethocel™ en el Lote -59 y -64 al disminuir el nivel de Klucel®. La relación de Ethocel™ para Klucel® en el lote -59 y -64 respectivamente es 86:14 y 97:3. Se esperó que este cambio retrasara la liberación del Lote 53, pero el tiempo de liberación de disolución realmente aumentó. El lote -67 incluyó una disminución del estearato de magnesio y una disminución de la relación Ethocel™ para Klucel® (de nuevo de 80:20). Esto resultó en una liberación más rápida que el perfil del modelo.

15

El reemplazo del plastificante hidrófilo TEC con sebacato de dibutilo (DBS), un plastificante hidrófobo resultó en un retraso significativamente más largo antes de la liberación inicial. El lote 2009-066-69 fue el primer lote que utilizó DBS como plastificante. Con la adición de DBS y la eliminación de Klucel®, la liberación inicial del fármaco fue inferior al 2% durante 8 horas.

20

Klucel® se añadió de nuevo a la formulación en el lote 2009-066-72. La relación de Ethocel™ para Klucel® fue de 95:5. El perfil de disolución fue similar al Lote 2009-066-69. En el Lote 2009-066-75, la relación de Ethocel™ para Klucel® disminuyó de 95:5 para 90:10. Este cambio no resultó en un perfil de liberación diferente en comparación con las dos formulaciones anteriores.

25

Para el lote 2009-066-78, la relación de Ethocel™ para Klucel® se redujo a 80:20, para un nivel más alto de polímero soluble en agua. La formulación 2009-066-78 exhibió una liberación de fármaco del 20% durante 4 horas seguido de una liberación creciente hasta más de 80% de liberación.

30

#### Recubrimientos de liberación sostenida DOE

Se estableció un diseño de experimento (DOE) con tres proporciones de relaciones de Ethocel™ para Klucel®: 70:30, 75:25, y 80:20. Los revestimientos se aplicaron en el GPCG2 con una boquilla de pulverización de 1,0 mm. Para un recubrimiento DOE se usaron 650,0 g de gránulos. Los gránulos consistieron en 80 % p/p de gránulos de placebo y 20 % de gránulos de sulfato de dextroanfetamina. Los gránulos se diluyeron para conservar los gránulos de sulfato de D-anfetamina. Las formulaciones DOE se describen en la Tabla 4. Cada formulación de recubrimiento contenía 12% de sólidos p/p. Los disolventes consistieron en etanol en agua DI a una relación de 95:5.

40



Tabla 4: Formulaciones DOE

Número de Lote	2009-104-13	2009-104-17	2009-104-44	2009-104-48	2009-104-52	2009-104-55	2009-104-58	2009-104-61	2009-104-81	2009-138-12	2009-138-29
DOE corrida	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Componente	% P/P										
Ethocel™ Std. 10	41,18	36,64	49,15	39,29	34,84	43,30	41,59	46,43	41,86	57,58	44,08
Klucel® (EF)	17,65	15,70	12,29	9,82	14,93	18,56	10,40	11,61	13,95	14,39	11,02
Sebacato de dibutilo :	6,18	2,66	3,56	5,89	5,23	3,14	3,02	6,96	4,19	3,03	4,91
Estearato de magnesio	35,00	45,00	35,00	45,00	45,00	35,00	45,00	35,00	40,00	25,00	40,00

Cada una de las formulaciones DOE se recubrió hasta una ganancia del 30% en peso, después se cargaron las muestras en cápsulas a una dosis de 13,6 mg (equivalente a 10,0 mg de la dosis libre de base) y se sometieron a la prueba de disolución en regulador fosfato pH 7,2 con una velocidad de paleta de 75 rpm (ésta fue la velocidad de la paleta para todas las pruebas de disolución).

Se desarrolló un procedimiento de mezcla estándar para las preparaciones de recubrimiento de liberación sostenida como sigue. Cargue el etanol en un vaso de precipitados de tamaño adecuado. Coloque el vaso de precipitados bajo un mezclador de laboratorio con una cuchilla Cowles unida. Cree una agitación por vórtice aumentando la velocidad de la mezcla y cargue Ethocel™, Klucel®, y DBS en el etanol. La velocidad del mezclador se disminuye de manera que no haya agitación por vórtice y los excipientes se mezclan hasta disolverse. Una vez que los excipientes se disuelven, puede crearse una agitación por vórtice para la adición del estearato de magnesio. El estearato de magnesio se mezcla durante un mínimo de 30 minutos o hasta que no haya aglomerados presentes. La adición del agua DI a la mezcla de dispersión es la última etapa del proceso. Los primeros ocho perfiles de disolución DOE se muestran en la Figura 4.

Como se muestra en la Figura 5, DOE 9 tuvo una relación de Ethocel™ para Klucel® de 75:25 y produjo una liberación de disolución más rápida. En DOE 10 la relación de Ethocel™ para Klucel® fue 80:20 y el nivel de estearato de magnesio disminuyó de 40 % p/p/ a 25 % p/p. Al hacer estos cambios, el perfil de disolución se desplaza hacia la derecha mucho más allá del perfil del modelo. La formulación de DOE 11 es similar al Lote 2009-066-78 (ver Tabla 3 y Tabla 4 para las formulaciones). DOE 11, 3 y 4 tienen perfiles de liberación que están cerca del perfil del modelo. Los tres tienen una relación de Ethocel™ para Klucel® de 80:20, pero difieren en el por ciento p/p de los excipientes hidrófobos. El recubrimiento DOE 3 fue el más cercano al perfil del modelo.

Estabilidad de DOE 3 y DOE 4

Para un estudio de estabilidad, se cargaron cápsulas de dosis de 13,6 mg (equivalente a 10,0 mg de dosis libre de base) en botellas de HDPE y se cargaron en las siguientes cámaras de estabilidad para el estudio: 40°C/75 % RH, 25°C/60 % RH, y 30°C/65 % RH. Los gránulos se cargaron también en botellas de HDPE sin cápsulas a 40°C/75% de HR para un estudio de contenedor abierto. Después de 2 y 4 semanas para el estudio de contenedor abierto a 40°C/75% de HR, se llevó a cabo la prueba de disolución de los gránulos en regulador de fosfato a pH 7,2. Los resultados de la disolución se muestran en las Figura 6 y Figura 7.

Todos los perfiles de disolución de los diferentes intervalos de estabilidad tuvieron perfiles de liberación de fármaco similares, lo que demuestra que los recubrimientos de liberación sostenida son estables. La siguiente etapa en el desarrollo fue añadir un recubrimiento dependiente del pH sobre el recubrimiento de liberación sostenida.

Recubrimientos dependientes del pH

Para los estudios de recubrimientos dependientes del pH, se usaron los gránulos DOE 3. Se cargaron en cápsulas muestras de dosis de 13,6 mg (10,0 mg de dosis libre de base). La prueba de disolución tuvo lugar durante 2 horas

(T=0-2 horas) en HCl 0,1 N, después en regulador fosfato pH 6,0 durante 4 horas (T=2-6 horas) y finalmente en regulador fosfato pH 7,0 para el tiempo restante. Las formulaciones DOE se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Formulaciones dependientes del pH

5

Número de Lote	2009-104-76	2009-104-78	2009-104-92 <sup>1</sup>	2009-138-22	2009-138-25
Componente	% p/p				
Eudragit® S 100	60.6		60.0	76.9	80.6
Eudragit® FS 30 D		64.5			
Citrato de trietilo	9.1	3.2	9.1		
Sebacato de dibutilo				7.7	8.1
Estearato magnésico				15.4	
Talco Imperial 500	30.3	32.3	30.3		
Imwitor® 900 K					8.1
Tween® 80					3.2

<sup>1</sup>La misma formulación que el Lote 2009-104-76, pero recubierta a una temperatura del producto 4°C más alta.

Los recubrimientos S 100 se preparan con alcohol/agua DI como disolvente a 94,4% p/p para 5,6% p/p y el recubrimiento FS 30 D es solo acuoso. Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 8.

El lote 2009-104-78 exhibió un retraso de 6 horas seguido de una liberación rápida. La formulación S 100 con GMS (Imwitor 900 K) a 10% p/p se recubrió después sobre los gránulos de DOE 3. El lote 2009-138-25B presenta un retraso al comienzo de la liberación del fármaco seguido por una curva de liberación que es similar al perfil del modelo.

Gránulos de DOE 3 recubiertos con SR/ dependientes del pH

El estudio con un recubrimiento dependiente del pH en el recubrimiento DOE 3 SR se repitió con un lote de gránulos de núcleo activo al 100% (sin gránulos de placebo). Los parámetros de recubrimiento se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros de recubrimiento del lote 2009-138-32

Parámetros	Intervalos
Temperatura del producto	32,0-33,0°C
Temperatura de entrada	48,4-54,1°C
Temperatura de escape	29,3-30°C
Aire del proceso	40-53 m <sup>3</sup> /h
Aire de atomización	2,0 Bar
Tiempo de pulverización	126,75 min
Velocidad de pulverización	12,8 g/min

25 Los perfiles de disolución de los gránulos activos y placebo diluidos de los recubrimientos de DOE 3 se muestran en la Figura 9.

El recubrimiento dependiente del pH (Lote 2009-138-45) que contiene GMS se recubrió después, sobre el recubrimiento de DOE 3 de liberación sostenida. Los gránulos se recubrieron hasta una ganancia del 30% en peso con una muestra extraída al 25% de ganancia en peso. Los gránulos se dosificaron en cápsulas de 13,6 mg (10,0 mg de base libre) y se probaron en el estudio de disolución de 3 etapas. Los parámetros de recubrimiento se encuentran en la Tabla 7 y los perfiles de disolución se muestran en la Figura 10.

30

Tabla 7: Parámetros de recubrimiento del lote 2009-138-45

Parámetros	Intervalos
Temperatura del producto	32,0-33,0°C
Temperatura de entrada	48,4-54,1°C
Temperatura de escape	29,3-30°C
Aire del proceso	40-53 m <sup>3</sup> /h
Aire de atomización	2,0 Bar
Tiempo de pulverización	126,75 min
Velocidad de pulverización	12,8 g/min

En el intervalo de tiempo de 10 horas, el DOE 3 liberó el 20 % del fármaco, ajustándose estrechamente al perfil objetivo. Una porción de los gránulos del DOE 3 (Lote 2009-138-45) se encapsularon a una dosis de 13,6 mg (equivalente a 10 mg de la dosis libre de base) en cápsulas de gelatina y se colocaron en estabilidad. Las botellas se llenaron con 16 cápsulas y colocaron en las siguientes condiciones: 4 botellas a 40°C/75 % de humedad relativa, 4 botellas a 30°C/65 % de humedad relativa, 1 botella a 25°C/60 % de humedad relativa. Dos botellas que contienen sólo gránulos equivalentes a 16 cápsulas se colocaron a 40°C/75 % de humedad relativa para un estudio acelerado de caja abierta. Después de estar en estabilidad durante dos semanas, las muestras se extrajeron del contenedor abierto, 30°C/65% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa. Los perfiles de disolución de estas muestras se muestran en la Figura 11.

Los gránulos en contenedores abiertos de dos semanas comenzaron a liberar el fármaco en el intervalo de tiempo de 4 horas. Los gránulos iniciales y las otras muestras de contenedores cerrados no iniciaron la liberación del fármaco hasta después del intervalo de tiempo de 6 horas. Las dos muestras de contenedores cerrados liberaron el fármaco más lentamente que la liberación inicial. Se suponía que los gránulos absorbían la humedad haciendo que el GMS (Imwitor®) se volviera inestable y liberase el fármaco más rápidamente en el estudio de contenedor abierto. Para tratar de estabilizar el GMS, las muestras del Lote 2009-138-45 se colocaron en un horno y se curaron durante 12 horas, 24 horas y 48 horas a 50°C. Los resultados de la disolución se localizan en la Figura 12.

A 50°C, el tiempo de curado no afectó la liberación del fármaco. Se estableció otro estudio de curado con el horno ajustado a 55°C. Las muestras del lote 2009-138-45 (DOE 3) se curaron durante 24, 48 y 108 horas (4,5 días). Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 13.

La liberación del fármaco después de curar los gránulos a 55°C no dependió directamente del tiempo. Para las muestras curadas a 55°C, los gránulos se dosificaron (13,6 mg/10,0 mg de dosis libre de base) en cápsulas de gelatina y HPMC. Las cápsulas de HPMC contienen un material secante de un gramo en cada botella para absorber el exceso de humedad. Las muestras se curaron a 50°C dosificadas sólo en las cápsulas de HPMC con el material secante de un gramo en cada botella. Se cargaron dieciséis cápsulas en cada botella. Las condiciones de estabilidad se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Condiciones de estabilidad para los gránulos curados

Condiciones de estabilidad	40°C/75% de Humedad Relativa	30°C/65% de Humedad Relativa	25°C/60% de Humedad Relativa	40°C/75% de Humedad Relativa (gránulos sólo contenedor abierto)
Tipo de Cápsula	Número de frascos por condición			
HPMC a 55°C	4	4	1	2
Gelatina a 55°C	4	4	1	
HPMC a 50°C	4	4	1	2

Después de 2 y 4 semanas, las muestras curadas a 55°C se retiraron y se les realizaron pruebas de disolución. Los resultados de disolución para las muestras de estabilidad se muestran en la Figura 14.

Para los gránulos curados a 55°C cargados en las cápsulas de HPMC, el perfil de disolución para las muestras iniciales, de 2 semanas y de 4 semanas dio resultados similares. Esto demuestra la estabilidad del producto en esas

## ES 2 644 942 T3

condiciones. Las cápsulas cargadas con gelatina produjeron un perfil de disolución un poco más lento que la liberación inicial en las muestras de 2 y 4 semanas.

5 El lote 2009-138-45 (DOE 3, SR y pH recubierto) que contenía cápsulas de HPMC con material secante se dejó en estabilidad 40°C/75% RH (contenedor cerrado) durante 8 meses. Se extrajeron muestras a los 2, 3 y 8 meses para las pruebas de disolución. Los perfiles de disolución para las cápsulas de HPMC que contienen los gránulos de sulfato de D-anfetamina se muestran en la Figura 15.

10 Después de 8 meses en estabilidad acelerada, el sulfato de D-anfetamina tiene un perfil similar al perfil de liberación inicial (T=0). La única diferencia es una liberación más lenta entre las horas 7-10.

### Ejemplo 1

15 Un ejemplo de un gránulo de núcleo tal como se describe en la presente descripción contiene los siguientes componentes producidos en un lote de 5 kg.

Tamaño de lote 5.000 gramos

Sólidos de medio de granulación 6%

20

Componente	mg/1mg de gránulo	% p/p	g/lote
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	22.0	22.0	1100.0
Avicel PH-101	65.0	65.0	3250.0
Almidón 1500	10.0	10.0	500.0
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.0	3.0	150.0
Total	10.0	100.0	5000.0
Agua DI	eliminado durante el procesamiento		2356.0

En el procesamiento, el agua extra se añade al medio de granulación. El agua es 47,12% del tamaño del lote mezclado en seco. El medio de granulación es de 2506,0 gramos y la velocidad de pulverización es de 418 ± 20 g/min.

25

### Ejemplo 2

Se prepara un ejemplo de un recubrimiento de liberación sostenida para aplicarse al gránulo de núcleo con los siguientes componentes.

30

Tamaño del lote de núcleo: 1100,0 g

Ganancia del recubrimiento en peso - 30%

Sólidos - 12,0 %

Componente	mg/1g de gránulo	Relación disolvente	% p/p	g/lote
Ethocel S 10	14.75		49.15	162.2
Klucel EF	3.69		12.29	40.6
Sebacato de dibutilo	1.07		3.56	11.7
Estearato magnésico 2257	10.50		35.00	115.5
			100.00	330.0
Etanol		95		2299.0
Agua DI		5		121.0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1430		

35

### Ejemplo 3

Un recubrimiento dependiente del pH, S100, formulado para un 30% de ganancia en peso se formula con los

## ES 2 644 942 T3

siguientes componentes.

Ganancia del recubrimiento en peso - 30%

Sólidos - 10,0 %

5 Tamaño del lote - 715 g

Cantidad de gránulo de núcleo - 550 g

Componente	mg/1g de gránulo	Relación del disolvente	% p/p	g/lote
Eudragit S100	24.18		80.6	133.0
Imwitor 900K	2.43		8.1	13.4
Sebacato de dibutilo	2.43		8.1	13.4
Tween 80	0.96		3.2	5.3
Etanol		94.4		1402.5
Agua DI		5.6		82.5
			100.0	1650.0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		880.0		

Ejemplo 4

10

Un recubrimiento dependiente del pH, S100, formulado para un 50% de ganancia en peso contiene los siguientes componentes.

Ganancia del recubrimiento en peso - 50.0%

15 Sólidos - 10,0 %

Tamaño del lote - 715 g

Cantidad de gránulo de núcleo - 550 g

Componente	mg/1g de gránulo	Relación disolvente	% p/p	g/lote
Eudragit S100	40.30		80.6	221.7
Imwitor 900K	4.05		8.1	22.3
Sebacato de dibutilo	4.05		8.1	22.3
Tween 80	1.60		3.2	8.8
Etanol		94.4		2337.5
Agua DI		5.6		137.5
			100.0	2750.0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		990.0		

20 Ejemplo 5

Se preparó una formulación con un gránulo de núcleo como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 2 y un recubrimiento dependiente del pH con un 30% de ganancia en peso como en el Ejemplo 3.

25

## ES 2 644 942 T3

Componente	mg/1g de gránulo	% p/p
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	22.00	13.75
Avicel PH-101	65.00	40.63
Almidón 1500	10.00	6.25
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.88
Ethocel Std 10	14.75	9.22
Klucel EF	3.69	2.30
Sebacato de dibutilo	1.07	0.67
Estearato magnésico 2257	10.50	6.56
Eudragit S100	24.18	15.11
Imwitor 900K	2.43	1.52
Sebacato de dibutilo	2.43	1.52
Tween 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

### Ejemplo 6

- 5 Se preparó una formulación con un gránulo de núcleo como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 2 y un recubrimiento dependiente del pH con un 50% de ganancia en peso como en el Ejemplo 3.

Componente	mg/1g de gránulo	% p/p
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	22.00	12.22
Avicel PH-101	65.00	36.11
Almidón 1500	10.00	5.56
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.67
Ethocel Std 10	14.75	8.19
Klucel EF	3.69	2.05
Sebacato de dibutilo	1.07	0.59
Estearato magnésico 2257	10.50	5.83
Eudragit S100	40.30	22.39
Imwitor 900K	4.05	2.25
Sebacato de dibutilo	4.05	2.25
Tween 80	1.60	0.89
	180.00	100.00

### 10 Ejemplo 7

Un ejemplo de recubrimiento de liberación sostenida con una relación alternativa de polímero soluble en agua (Klucel) para polímero insoluble en agua (Ethocel) se prepara con los siguientes componentes para obtener un perfil de liberación más rápido.

### 15

Tamaño del lote de núcleo: 1100,0 g  
 Ganancia del recubrimiento en peso - 30%  
 Sólidos - 12,0 %

## ES 2 644 942 T3

Componente	mg/1g de gránulo	Relación del disolvente	% p/p	g/lote
Ethocel Std 10	12.48		41.59	137.2
Klucel EF	3.12		10.40	34.3
Sebacato de dibutilo	0.90		3.01	9.9
Estearato magnésico 2257	13.50		45.00	148.5
				330.0
Etanol		95		2299.0
agua DI		5		121.0
			100.00	2750.0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1430		

### Ejemplo 8

- 5 Se preparó una formulación con un gránulo de núcleo como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 7 y un recubrimiento dependiente del pH con un 30% de ganancia en peso como en el Ejemplo 3.

Componente	mg/1g de gránulo	% p/p
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	22.00	13.75
Avicel PH-101	65.00	40.63
Almidón 1500	10.00	6.25
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.88
Ethocel Std 10	12.48	7.80
Klucel EF	3.12	1.95
Sebacato de dibutilo	0.90	0.56
Estearato magnésico 2257	13.50	8.44
Eudragit S100	24.18	15.11
Imwitor 900K	2.43	1.52
Sebacato de dibutilo	2.43	1.52
Tween 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

### 10 Ejemplo 9

Se preparó una formulación con un gránulo de núcleo como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 7 y un recubrimiento dependiente del pH con un 50% de ganancia en peso como en el Ejemplo 4.

15

## ES 2 644 942 T3

Componente	mg/1g de gránulo	% p/p
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	22.00	12.22
Avicel PH-101	65.00	36.11
Almidón 1500	10.00	5.56
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.67
Ethocel Std 10	12.48	6.93
Klucel EF	3.12	1.73
Sebacato de dibutilo	0.90	0.50
Estearato magnésico 2257	13.50	7.50
Eudragit S100	40.30	22.39
Imwitor 900K	4.05	2.25
Sebacato de dibutilo	4.05	2.25
Tween 80	1.60	0.89
	180.00	100.00

### Ejemplo 10

- 5 Se prepara otro ejemplo de un recubrimiento de liberación sostenida de conformidad con la descripción con los siguientes componentes.

Tamaño del lote de núcleo: 1100,0 g

Ganancia del recubrimiento en peso - 30%

- 10 Sólidos - 12,0 %

Componente	mg/1g de gránulo	Relación disolvente	% p/p	g/lote
Ethocel Std 10	13.22		44.08	145.5
Klucel EF	3.1		11.02	36.4
Sebacato de dibutilo	1.47		4.90	16.2
Estearato magnésico 2257	12.00		40.00	132.0
Etanol		95		2299.0
Agua DI		5		121.0
			100.00	2750.0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1430		

### Ejemplo 11

- 15 Se preparó una formulación con un gránulo de núcleo como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 10 y un recubrimiento dependiente del pH con un 30% de ganancia en peso como en el Ejemplo 3.



## ES 2 644 942 T3

Componente	mg/1g de gránulo	% p/p
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	22.00	13.75
Avicel PH-101	65.00	40.63
Almidón 1500	10.00	6.25
Methocel E5 P LV <sup>1</sup>	3.00	1.88
Ethocel Std 10	13.22	8.27
Klucel EF	3.31	2.07
Sebacato de dibutilo	1.47	0.92
Estearato magnésico 2257	12.00	7.50
Eudragit S100	24.18	15.11
Imwitor 900K	2.43	1.52
Sebacato de dibutilo	2.43	1.52
Tween 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

### Ejemplo 12

- 5 Un ejemplo de un gránulo de núcleo libre de almidón o agente osmótico como se describe en la presente descripción contiene los siguientes componentes producidos en un lote de 2 kg. Estos gránulos de núcleo se usan en los Ejemplos 17-21.

Componente	mg/1g de gránulo	% p/p	g/lote
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	220	22.0	440
Celulosa microcristalina, NF	780	78.0	1560
Total	1000	100.0	2000
Agua DI	eliminado durante el procesamiento		1440

### 10 Ejemplo 13

Un ejemplo de recubrimiento de liberación sostenida lenta como se describe en la presente descripción para su uso en formulación de liberación lenta (1 y 2) 25%SR + 20% o 30% de recubrimiento dependiente de pH.

### 15 Recubrimiento SR de liberación lenta (1 y 2)

Ganancia del recubrimiento en peso:	25.0
Sólidos %:	12.0

Componente	mg/g	Relación del disolvente	% p/p	g/lote
Etilcelulosa, NF	81.5		8.15	123
Hidroxipropilcelulosa, NF	20.4		2.04	31
Sebacato de dibutilo, NF	5.9		0.59	9
Estearato magnésico, NF	58.0		5.80	88

## ES 2 644 942 T3

Etanol ( <i>desnaturalizado</i> )	95	1742
Agua DI	5	92
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)	1250	

### Ejemplo 14

- 5 Un ejemplo de unos recubrimientos entéricos lentos como se describe en la presente descripción para su uso en la formulación de liberación lenta (1 y 2) 25%SR + 20% o 30% de recubrimiento dependiente de pH.

Recubrimiento S100 de liberación lenta (1) dependiente del pH

Ganancia del recubrimiento en peso:	20%
Sólidos %:	10%
Tamaño del lote (g)	1500
Cantidad de gránulo de núcleo (g)	1250

10

Componente	mg/g	Relación del disolvente	% p/p	g/lote
Copolímero de ácido metacrílico tipo B	133.7		13.37	202
Mono y diglicéridos, NF	13.4		1.34	20
Sebacato de dibutilo, NF	13.4		1.34	20
Polisorbato 80, NF	5.3		0.53	8
Etanol ( <i>desnaturalizado</i> )		94.4		2138
Agua DI		5.6		113
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)	1500			

Recubrimiento S100 de liberación lenta (2) dependiente del pH

Ganancia del recubrimiento en peso:	30%
Sólidos %:	10%
Tamaño del lote (g)	1625
Cantidad de gránulo de núcleo (g)	1250

Componente	mg/g	Relación disolvente	% p/p	g/lote
Copolímero de ácido metacrílico tipo B	185.1		18.51	302
Mono y di-glicéridos, NF	18.6		1.86	30
Sebacato de dibutilo, NF	18.6		1.86	30
Polisorbato 80, NF	7.4		0.74	12
Etanol ( <i>desnaturalizado</i> )		94.4		3206
Agua DI		5.6		169
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)	1625			

15

## ES 2 644 942 T3

### Ejemplo 15

Un ejemplo de un recubrimiento de liberación sostenida media como se describe en la presente descripción para su uso en la formulación de liberación media (1 y 2) 20%SR + 20% o 30% de recubrimiento dependiente de pH.

5

Recubrimiento SR de liberación media (1 y 2)

Ganancia del recubrimiento en peso:	20%
Sólidos %:	12%

<b>Componente</b>	<b>mg/g</b>	<b>Relación del disolvente</b>	<b>% p/p</b>	<b>g/lote</b>
<b>Etilcelulosa, NF</b>	<b>134.0</b>		<b>13.40</b>	<b>98</b>
<b>Hidroxipropilcelulosa, NF</b>	<b>33.5</b>		<b>3.35</b>	<b>25</b>
<b>Sebacato de dibutilo, NF</b>	<b>9.7</b>		<b>0.97</b>	<b>7</b>
<b>Estearato magnésico, NF</b>	<b>95.5</b>		<b>9.55</b>	<b>70</b>
<b>Etanol (desnaturalizado)</b>		<b>95</b>		<b>1393</b>
<b>Agua DI</b>		<b>5</b>		<b>73</b>
<b>Cantidad de gránulos recubiertos (g)</b>	<b>1200</b>		-	

10 Recubrimiento S100 de liberación media (1) dependiente del pH

Ganancia del recubrimiento en peso:	20.0
Sólidos %:	10.0
Tamaño del lote (g)	1440
Cantidad de gránulo de núcleo (g)	1000

<b>Componente</b>	<b>mg/g</b>	<b>Relación del disolvente</b>	<b>% p/p</b>	<b>g/lote</b>
Copolímero de ácido metacrílico tipo B	120.3		12.03	193
Mono y diglicéridos, NF	13.6		1.36	19
Sebacato de dibutilo, NF	13.6		1.36	19
Polisorbato 80, NF	5.4		0.54	8
Etanol (desnaturalizado)		94.4		2077
Agua DI		5.6		123
<b>Cantidad de gránulos recubiertos (g)</b>		<b>1440</b>		

Recubrimiento S100 de liberación media (2) dependiente del pH

15

Ganancia del recubrimiento en peso:	30%
Sólidos %:	10%
Tamaño del lote (g)	1560
Cantidad de gránulo de núcleo (g)	1200

<b>Componente</b>	<b>mg/g</b>	<b>Relación disolvente</b>	<b>% p/p</b>	<b>g/lote</b>
Copolímero de ácido metacrílico tipo B	185.1		18.51	290
Mono y diglicéridos, NF	18.6		1.86	29

ES 2 644 942 T3

Componente	mg/g	Relación disolvente	% p/p	g/lote
Sebacato de dibutilo, NF	18.6		1.86	29
Polisorbato 80, NF	7.3		0.73	12
Etanol ( <i>desnaturalizado</i> )		94.4		3210
Agua DI		5.6		190
Cantidad de gránulos recubiertos (g)		1560		

Ejemplo 16

Un ejemplo de recubrimientos de liberación rápida para la formulación de liberación rápida 20%SR + 20% de recubrimiento dependiente de pH.

Recubrimiento de liberación rápida SR

Ganancia del recubrimiento en peso:	20.0
Sólidos %:	12

Componente	mg/g	Relación del disolvente	% p/p	g/lote
Etilcelulosa, NF	57.5		5.75	83
Hidroxipropilcelulosa, NF	14.4		1.44	21
Sebacato de dibutilo, NF	4.2		0.42	6
Estearato magnésico, NF	6.22		6.22	90
Etanol ( <i>desnaturalizado</i> )		95		1393
Agua DI		5		73
Cantidad de gránulos recubiertos (g)		1200		

10

Recubrimiento S100 de liberación rápida dependiente del pH

Ganancia del recubrimiento en peso:	20%
Sólidos %:	10%
Tamaño del lote (g)	1440
Cantidad de gránulo de núcleo (g)	1200

ES 2 644 942 T3

<u>Componente</u>	<u>mg/g</u>	<u>Relación disolvente</u>	<u>% p/p</u>	<u>g/lote</u>
<u>Copolímero de ácido metacrílico tipo B</u>	<u>133.7</u>		<u>13.37</u>	<u>193</u>
<u>Mono y diglicéridos, NF</u>	<u>13.4</u>		<u>1.34</u>	<u>19</u>
<u>Sebacato de dibutilo, NF</u>	<u>13.4</u>		<u>1.34</u>	<u>19</u>
<u>Polisorbato 80, NF</u>	<u>5.3</u>		<u>0.53</u>	<u>8</u>
<u>Etanol (desnaturalizado)</u>		<u>94.4</u>		<u>2077</u>
<u>Agua DI</u>		<u>5.6</u>		<u>123</u>
<u>Cantidad de gránulos recubiertos (g)</u>		<u>1440</u>	-	

Ejemplo 17

- 5 Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación lenta 1) con un núcleo como se describió en el ejemplo 12, 25% de ganancia en peso de recubrimiento de liberación sostenida, +20% de ganancia en peso de recubrimiento (entérico) de liberación retardada.

<b>Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)</b>	<b>Función</b>	<b>Dosis Farmacéutica (valor nominal)</b>	
		30 mg	
		<b>Cantidad unidad (mg)</b>	<b>por %</b>
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30.00	14.59
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106.36	51.74
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	16.76	8.15
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	4.19	2.04
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	1.21	0.59
Estearato magnésico, NF	Componente de película hidrófoba	11.93	5.80
Copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	27.48	13.37
Mono y diglicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	2.76	1.34
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2.76	1.34
Polisorbato 80, NF	Solubilizador	1.09	0.53
Talco USP, EP		1.02	0.50
<b>Total</b>		<b>205.56</b>	<b>100.0</b>

10 Ejemplo 18

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación lenta 2) con un núcleo como se describió en el ejemplo 12, 25% de ganancia en peso de recubrimiento de liberación sostenida, +30% de ganancia en peso de recubrimiento (entérico) de liberación retardada.

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		Cantidad unidad (mg)	por %
		30 mg	
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30.00	13.47
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106.36	47.76
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	16.76	7.53
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	4.19	1.88
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	1.21	0.54
Estearato magnésico, NF	Componente de película hidrófoba	11.93	5.36
Copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	41.22	18.51
Mono y diglicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	4.14	1.86
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	4.14	1.86
Polisorbato 80, NF	Solubilizador	1.64	0.74
Talco USP, EP		1.11	0.50
Total		222.7	100.0

## Ejemplo 19

- 5 Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación media 1) con un núcleo como se describió en el ejemplo 12, 20% de ganancia en peso de recubrimiento de liberación sostenida, +20% de ganancia en peso de recubrimiento (entérico) de liberación retardada.

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		Cantidad por unidad (mg)	%
		30 mg	
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30.00	15.44
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106.36	54.73
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	13.40	6.90
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	3.35	1.72
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	0.97	0.50
Estearato magnésico, NF	Componente de película hidrófoba	9.55	4.91
Copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	26.38	12.03
Mono y diglicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	2.65	1.36
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2.65	1.36
Polisorbato 80, NF	Solubilizador	1.05	0.54
Talco USP, EP		0.98	0.50

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Total		194.34	100.0

Ejemplo 20

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación media 2) con un núcleo como se describió en el ejemplo 12, 20% de ganancia en peso de recubrimiento de liberación sostenida, +30% de ganancia en peso de recubrimiento (entérico) de liberación retardada.

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30.00	14.03
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106.36	49.75
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	13.40	6.27
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	3.35	1.57
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	0.97	0.45
Estearato magnésico, NF	Componente de película hidrófoba	9.55	4.47
Copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	39.57	18.51
Mono y diglicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	3.98	1.86
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	3.98	1.86
Polisorbato 80, NF	Solubilizador	1.57	0.73
Talco USP, EP		1.06	0.50
Total		213.79	100.0

Ejemplo 21

10

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación rápida) con un núcleo como se describió en el ejemplo 12, 20% de ganancia en peso de recubrimiento de liberación sostenida, +20% de ganancia en peso de recubrimiento (entérico) de liberación retardada.

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Sulfato de Dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30.00	15.20

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106.36	53.90
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	11.34	5.75
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	2.84	1.44
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	0.82	0.42
Estearato magnésico, NF	Componente de película hidrófoba	12.27	6.22

Copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	26.38	13.37
Mono y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	2.65	1.34
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2.65	1.34
Polisorbato 80, NF	Solubilizador	1.05	0.53
Talco USP, EP		0.98	0.50
Total		197.34	100.0

Ejemplo 22

- 5 Las cinco formulaciones descritas en los Ejemplos 17-21 se sometieron a pruebas de disolución como se describió. Los datos de disolución se muestran en la siguiente tabla.

Tiempo (horas)	Rápido (446604) 20%SR, 20%EC	Medio (446603) 20%SR; 30%EC	Medio (446605) 20%SR; 20%EC	Lento (446602) 25% SR; 20%EC	Lento (446606) 25%SR; 30% EC
0.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.	1.6	2.9	0.2	0.0	0.5
4.	2.4	5.7	0.6	0.0	1.3
6.	4.0	9.9	1.4	0.0	2.1
7.	6.6	13.1	2.5	1.1	2.7
8.	9.7	16.3	5.0	3.0	3.1
9.	15.0	19.6	11.9	7.9	3.3
10.	25.8	23.0	25.7	18.0	4.4
12.	57.7	39.1	60.6	47.6	14.4
14.	81.5	64.0	81.4	71.9	41.7
16.	91.7	79.7	90.5	85.1	66.4
20.	97.7	89.8	96.2	94.8	85.7

- 10 Un gráfico de los datos de disolución se muestra en la Figura 16. Como puede verse en el gráfico, las formulaciones proporcionaron una liberación retardada de 6-10 horas seguido por una liberación creciente sostenida durante las siguientes 10 horas.

Ejemplo 23

- 15 Durante cada ensayo se realizó un estudio paralelo, de cinco brazos, abierto, de dosis única en ayunas con cápsulas de 30 mg de dextroanfetamina que se administran a 56 voluntarios varones sanos de 18 a 45 años, sujetos no fumadores, las cinco formulaciones descritas en los Ejemplos 13-17.



Cinco formulaciones se administraron oralmente durante el ensayo:

- 5 Tratamiento A: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20% SR, 30% de recubrimiento ER, liberación media);  
 Tratamiento B: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (25% SR, 20% de recubrimiento ER, liberación lenta);  
 Tratamiento C: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20% SR, 20% de recubrimiento ER, liberación rápida);  
 10 Tratamiento D: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (25% SR, 30% de recubrimiento ER, liberación lenta);  
 Tratamiento E: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20% SR, 20% de recubrimiento ER, liberación media).
- 15 Los productos farmacéuticos se administraron diariamente a las 8 AM y se determinaron las concentraciones séricas de anfetamina por hora durante 20 horas. Con el uso del método validado (D24 Versión 00), la dextroanfetamina y el patrón interno, anfetamina-d5, se extrajeron del plasma humano (200,0 µL), con ácido etilendiaminetetraacético de potasio (K<sub>2</sub>EDTA) como un anticoagulante, mediante la extracción líquido-líquido, evaporación bajo nitrógeno y reconstitución en 200,0 µL de fase móvil (0,05% de ácido trifluoroacético : acetonitrilo, 80 : 20, v/v). Se inyectó una  
 20 alícuota de este extracto en un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), detectado usando un API 3000 acoplado con espectrómetro de masas en tándem HSID, y se cuantificó usando el método de relación de área de pico.

La sensibilidad y la selectividad del método se lograron detectando distintas transiciones de masa de iones de precursor a producto para dextroanfetamina (136,2→119,1) y el patrón interno, anfetamina-d5 (141,2→124,1), a tiempos de retención definidos en condiciones de cromatografía inversa.

25

La evaluación del ensayo, usando criterios de aceptación definidos, se llevó a cabo mediante la construcción de una curva de calibración de ocho (8) puntos (excluyendo la concentración cero) que cubriera el intervalo de 0,200 ng/mL a 51,200 ng/mL para la dextroanfetamina en plasma humano. La pendiente y la intersección de las curvas de calibración se determinaron a través del análisis de regresión lineal ponderado (1/conc.<sup>2</sup>). Se analizaron dos curvas de calibración y muestras de QC duplicadas (a tres niveles de concentración) junto con cada lote de las muestras de estudio. Se usaron las relaciones de área de pico para determinar la concentración de los patrones, muestras de control de calidad y las muestras de estudio desconocidas a partir de las curvas de calibración.

30

35 Las concentraciones séricas se muestran en la Figura 17, en la que la hora de inicio del día se establece en las 9 PM. Una superposición de los datos farmacocinéticos de tres formulaciones comerciales, Dexedrina, Adderall XR y Vyvanse se superponen con los datos de la Figura 17 en la Figura 18.

40 Como se muestra en la tabla más abajo, la exposición temprana 0-6 horas y 0-10 horas fue más alta para el tratamiento A y esto se correlacionó con la disolución temprana observada para esta formulación. La exposición de 0 a T<sub>max</sub> fue marginalmente superior para el tratamiento A que los otros tratamientos, pero fue más variable que los tratamientos B y C. El tratamiento C fue superior que B pero fue más variable. Para el tratamiento D, la exposición de 0 a T<sub>max</sub> fue relativamente alta (considerando la AUC<sub>0-inf</sub>total), pero los valores de T<sub>max</sub> del tratamiento D  
 45 ocurrieron más tarde que los otros tratamientos.

Tratamiento	AUC <sub>0-6</sub> (ng·hr/mL)		AUC <sub>0-10</sub> (ng·hr/mL)		AUC <sub>0-T<sub>max</sub></sub> (ng·hr/mL)		AUC <sub>0-inf</sub> (ng/mL)	
	Media (N)	CV (%)	Media (N)	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV (%)
A	16,7 (10)	29.9	63.8	23.9	286.0	60.2	991.5	42.6
B	2,1 (12)	78.8	32.9	41.2	234.6	20.6	1142.4	16.7
C	6,5 (10)	38.1	30.7	40.5	278.5	37.4	1250.3	20.7
D	1,6 (12)	44.7	7.3	41.3	266.0	50.7	869.9	27.7
E	2,1 (12)	33.3	27.3	34.0	264.2	60.2	1069.5	35.8

Los valores medios de T<sub>max</sub> para los tratamientos A, B, C, D y E fueron 17,9; 16,4; 17,7; 22,6 y 17,8 horas, respectivamente.

50 La exposición temprana (0-6 y 0-10) proporcionada por estas formulaciones fue muy baja con relación a AUC<sub>0-inf</sub> y se muestra en la Tabla más abajo, junto con AUC<sub>0-T<sub>max</sub></sub> en términos de porcentajes de los valores medios de estas métricas de exposición parcial con relación a los valores medios de AUC<sub>0-inf</sub> para cada uno de los cinco tratamientos

Tratamiento	AUC <sub>0-6</sub>	AUC <sub>0-10</sub>	AUC <sub>0-Tmax</sub>
A	1.7	6.4	28.8
B	0.1	2.9	20.5
C	0.5	2.5	22.3
D	0.2	0.8	30.6
E	0.2	2.6	24.7

La exposición fue inferior al 2% para todos los tratamientos (0-6 horas) y menos del 5% para la AUC (0-10 horas) excepto para el tratamiento A (6,4%).

5

Diecisiete sujetos experimentaron un total de 25 eventos adversos ("EA") durante el estudio. Los EA más frecuentes se expresan como fracciones, con relación al número total de EA experimentados después de cada tratamiento.

10 Ningún EA se informó más de una vez después de la administración del Tratamiento A [cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20% SR, 30% recubrimiento dependiente de pH, liberación media)], Tratamiento C [cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20% SR, 20% recubrimiento dependiente de pH, liberación rápida)] y Tratamiento D [cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (25% SR, 30% recubrimiento dependiente de pH, liberación lenta)].

15 Después de la administración del Tratamiento B (cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (25% SR, 20% recubrimiento dependiente de pH, liberación lenta), los EA más frecuentes fueron cefalea (2/7) y somnolencia (2/7).

Después de la administración del tratamiento E [(cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20% de SR, 20% de recubrimiento dependiente de pH, liberación media)], el EA más frecuente fue resequedad bucal (2/8).

20

Ningún EA se informó después del examen de fin de estudio.

25 Cinco EA se relacionaron "probablemente" con el fármaco de estudio, y 12 EA se refirieron "posiblemente" al fármaco de estudio. Todos los sujetos que experimentaron las EA durante este estudio, se recuperaron completamente.

No se informaron eventos adversos graves (SAE).

Ejemplo 24

30

Composición de metilfenidato, cápsulas de 54 mg (formulación de liberación lenta, 25% de ganancia en peso de SR + 30% de ganancia en peso dependiente del pH)

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Clorhidrato de metilfenidato, USP, CII	Ingrediente activo	54.00	13.54
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	191.45	48.00
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	30.16	7.56
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	7.54	1.89
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2.18	0.55
Estearato magnésico, NF	Componente de película hidrófoba	21.48	5.39
Copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	74.19	18.60
Mono y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	7.46	1.87

ES 2 644 942 T3

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		54 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	7.46	1.87
Polisorbato 80, NF	Solubilizador	2.95	0.74
<b>Total</b>		<b>398.87</b>	<b>100.0</b>

Ejemplo 25

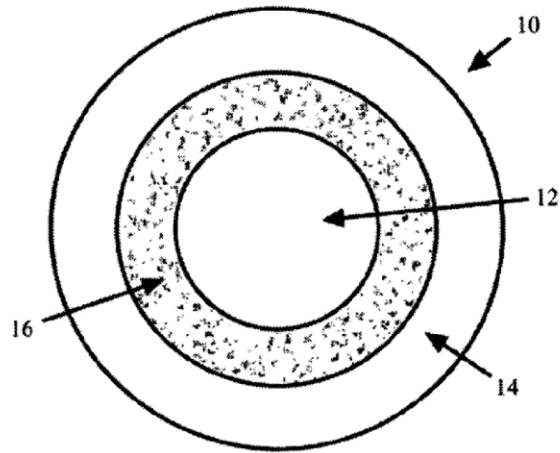
Composición de metilfenidato, cápsulas de 54 mg (formulación de liberación lenta, 20% de ganancia en peso de SR 5 + 20% de ganancia en peso dependiente del pH).

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Dosis Farmacéutica (valor nominal)	
		54 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Clorhidrato de metilfenidato, USP, CII	Ingrediente activo	54.00	15.28
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	191.45	54.16
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	20.42	5.78
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	5.1	1.45
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	1.48	0.42
Estearato magnésico, NF	Componente de película hidrófoba	22.09	6.25
Copolímero de ácido metacrílico tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	47.48	13.43
Mono y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	4.77	1.35
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	4.77	1.35
Polisorbato 80, NF	Solubilizador	1.89	0.53
<b>Total</b>		<b>353.46</b>	<b>100.0</b>

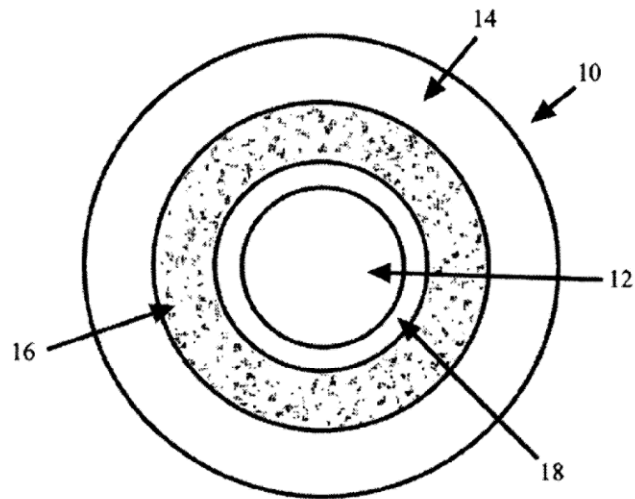
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral, sólida que comprende una pluralidad de partículas, cada una de las cuales comprende:
- 5 un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- una capa de liberación sostenida que encierra el núcleo y que comprende un polímero insoluble en agua y
- 10 permeable al agua y un polímero soluble en agua; y
- una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida,
- en donde la composición proporciona un periodo de 4 a 12 horas durante el cual no se libera más de
- 15 aproximadamente el 10% del estimulante del sistema nervioso central cuando se mide por el aparato USP I, en el que la composición se coloca en 700 ml de solución acuosa de HCl 0,1 N pH 1,1, durante un máximo de 2 horas seguido de 2-6 h en regulador de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6-20 h en regulador de fosfato de sodio, pH 7,2 a 37°C ± 0.5°C.
- 20 2. La composición farmacéutica oral, sólida de la reivindicación 1, en donde la velocidad de disolución in vitro de la forma de dosificación se encuentra entre 0 y 10% del fármaco liberado después de 8 horas, entre 2 y 30% liberado después de 10 horas, entre 15 y 60% liberado después de 12 horas y entre 45% y 95% liberado después de 15 horas, y en donde la cantidad de fármaco liberado cada hora aumenta a partir del periodo entre el 20% liberado y el 65% liberado cuando se mide por el método USP Paddle a 75 rpm en 750 ml de solución acuosa de HCl 0,1 N
- 25 durante dos horas seguido por una solución tamponada con fosfato a pH 6,8 y 37°C ± 0.5°C.
3. La composición farmacéutica oral, sólida de la reivindicación 1, en donde la velocidad de disolución in vitro de la forma de dosificación se encuentra entre 0 y 10% de fármaco liberado después de 6 horas, entre 15 y 28% liberado después de 10 horas, entre 40 y 60% liberado después de 12 horas y entre un 80% y 95% liberado
- 30 después de 15 horas, y en donde la cantidad de ingrediente activo liberado por cada hora aumenta a partir del periodo entre el 20% liberado y el 65% liberado, cuando se mide por el Aparato USP I en el que la composición se coloca en 700 ml de solución acuosa de HCl 0,1 N, pH 1,1, durante 2 horas, seguido de 2-6 horas en regulador de fosfato sódico a pH 6,0; seguido de 6-20 h en regulador de fosfato sódico, pH 7,2 a 37°C ± 0,5°C.
- 35 4. La composición farmacéutica sólida, oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde no se libera más del 10% del agente en 6 horas y no se libera más del 50% del agente en 12 horas cuando se coloca en solución acuosa de HCl 0,1 N durante dos horas, seguido por una solución tamponada de fosfato a pH 6,8 y 37°C ± 0,5°C, y en donde, cuando la composición se administra a un ser humano, un gráfico de la concentración plasmática frente al tiempo después de la administración muestra un máximo entre 12 y 20 horas después de la
- 40 administración.
5. La composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el núcleo comprende anfetamina, dextroanfetamina, metilfenidato, o un isómero, mezcla racémica, profármaco o sal farmacéutica de cualquiera de estos.
- 45 6. La composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el núcleo comprende uno o más excipientes seleccionados entre polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina y combinaciones de cualquiera de estos.
- 50 7. La composición farmacéutica oral, sólida de las reivindicaciones 1-6, en donde la capa de liberación retardada comprende ftalato de acetato de celulosa, trimaletato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, polímeros acrílicos, acetato de polivinilacetaldietilamino, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, goma laca, copolímeros de ácido metacrílico, Eudragit L30D, Eudragit L100, Eudragit FS30D, Eudragit S100 o combinaciones de cualquiera de
- 55 estos.
8. La composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la capa de liberación retardada comprende un plastificante seleccionado de sebacato de dibutilo (DBS), citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, aceite mineral, aceite de ricino o un aceite de fijación.
- 60 9. La composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la capa de liberación retardada comprende el copolímero de ácido metacrílico tipo B, mono- y diglicéridos, sebacato de dibutilo y polisorbato 80.

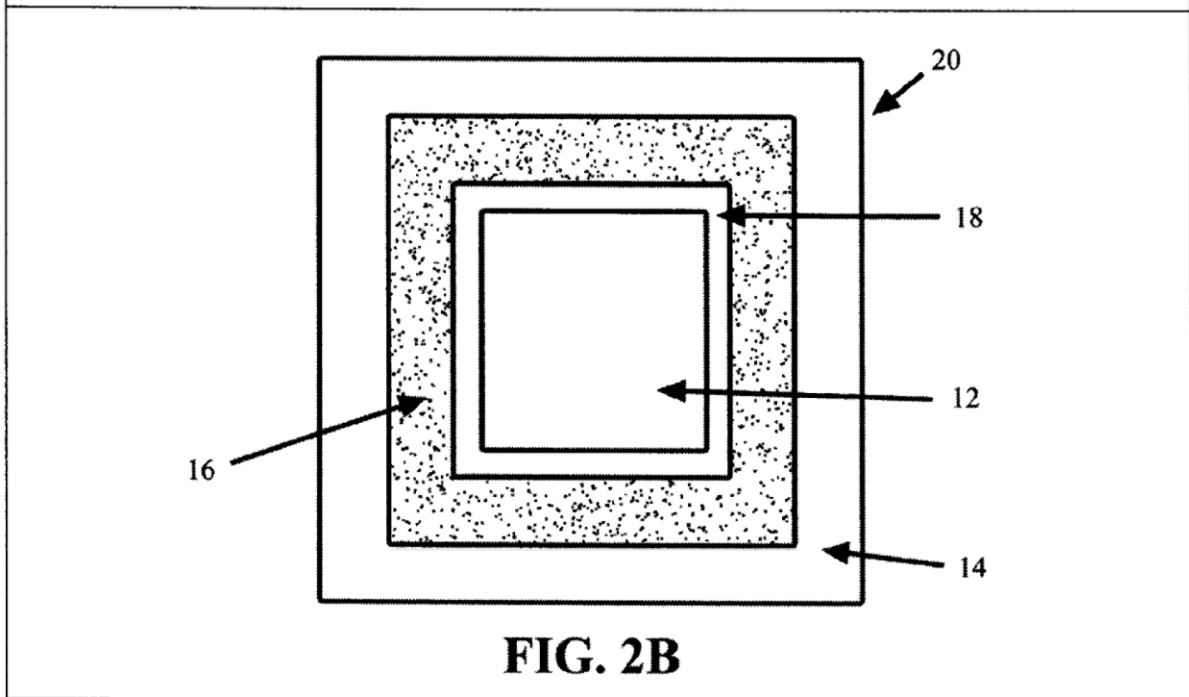
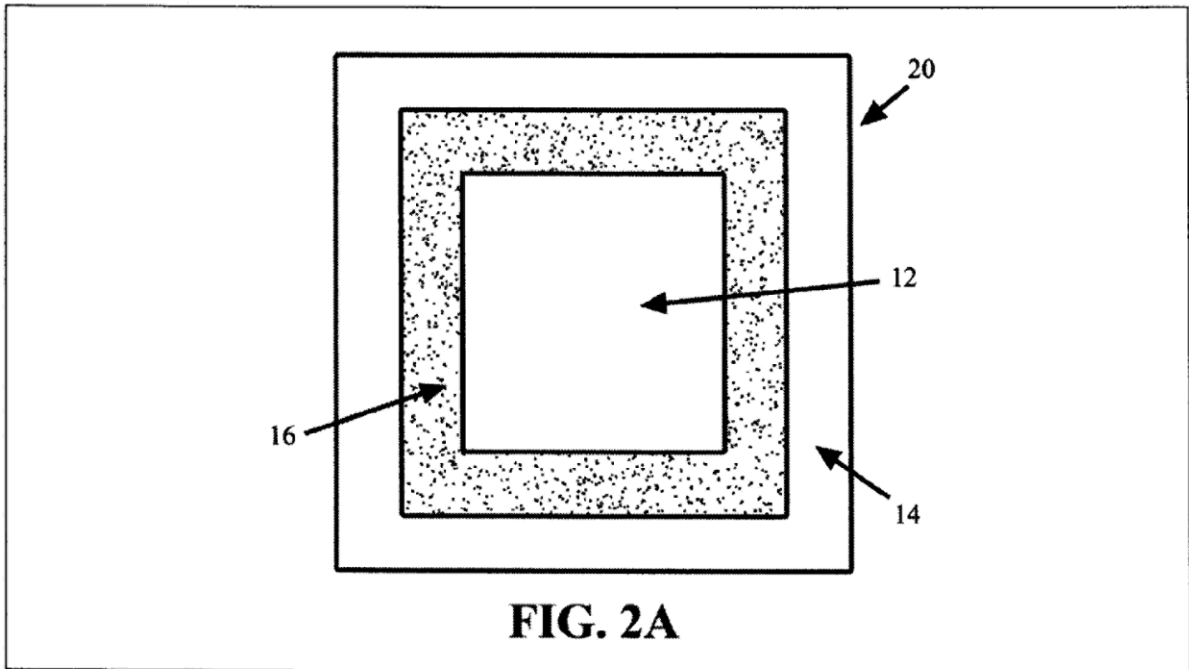
10. La composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la capa de liberación sostenida comprende un derivado de éter de celulosa, una resina acrílica, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico o una combinación de cualquiera de estos.
- 5
11. La composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la capa de liberación sostenida comprende etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y estearato magnésico.
12. La composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, contenida en una
- 10 cápsula soluble en agua que proporciona una dosis única de la composición farmacéutica oral sólida.
13. Una composición farmacéutica oral, sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central en donde la composición, cuando se administra oralmente a un ser humano, proporciona una liberación retardada del estimulante del sistema nervioso
- 15 central de 4 a 12 horas y una concentración sérica máxima (Cmax) de 10 a 16 horas después de la administración.
14. La composición farmacéutica oral, sólida de la reivindicación 13, en donde el área sérica bajo la curva a las 6 horas ( $AUC_{0-6}$ ) después de la administración es menor que aproximadamente el 2% del  $AUC_{0-\infty}$  total.
- 20 15. La composición farmacéutica oral, sólida de la reivindicación 13 o 14, en donde el área sérica bajo la curva a las 10 horas ( $AUC_{0-10}$ ) después de la administración es menor que aproximadamente el 7% del  $AUC_{0-\infty}$  total.
16. El uso de una composición de cualquier reivindicación precedente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un sujeto con un trastorno o afección que responde a la
- 25 administración de un estimulante del sistema nervioso central.
17. El uso de la reivindicación 16, en donde el trastorno o afección es trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, somnolencia diurna excesiva, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, síntomas negativos en la esquizofrenia, fatiga crónica, fatiga asociada con quimioterapia o trastorno por
- 30 atracón.

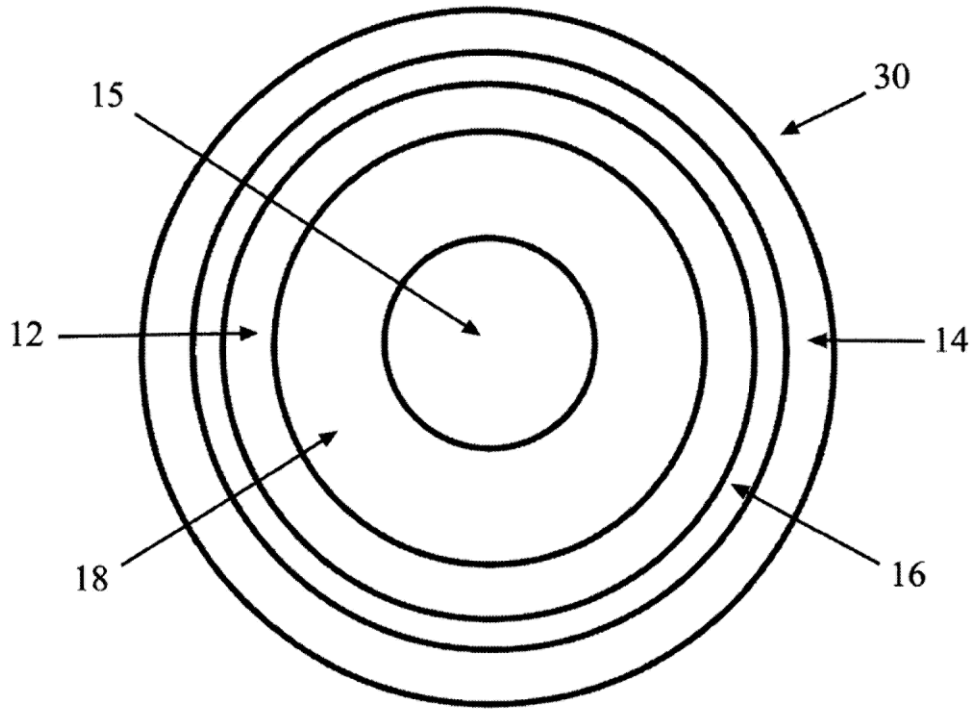


**FIG. 1A**



**FIG. 1B**





**FIG. 3**



Perfiles de disolución de DOE 1-8

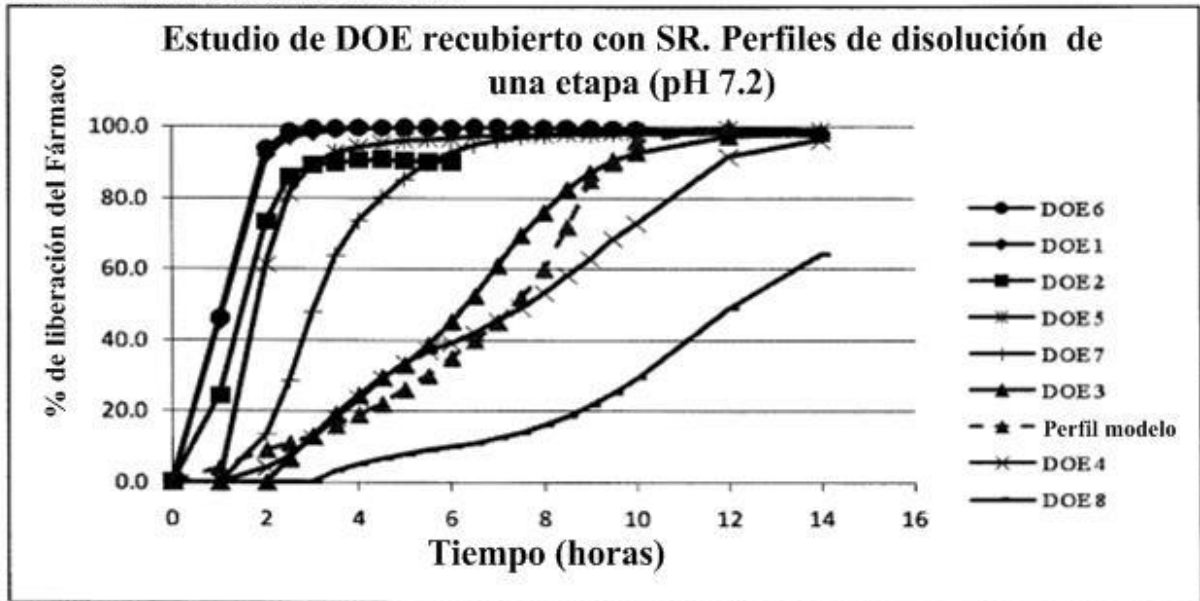


Figura. 4

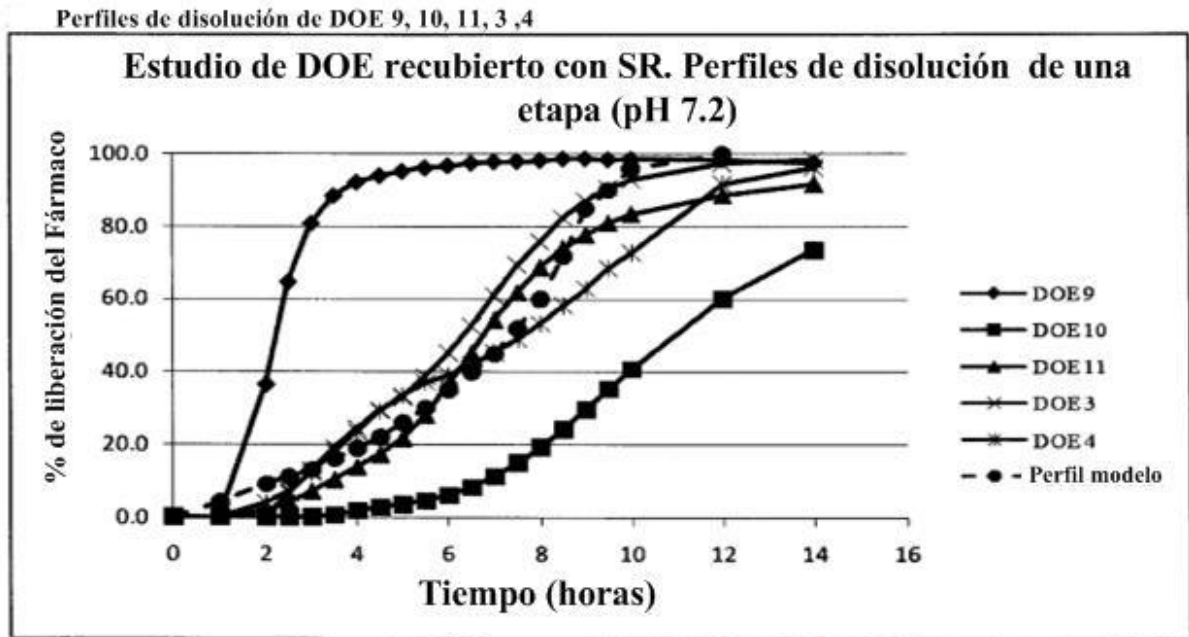


Figura. 5

Perfil de disolución de DOE 4 en estabilidad

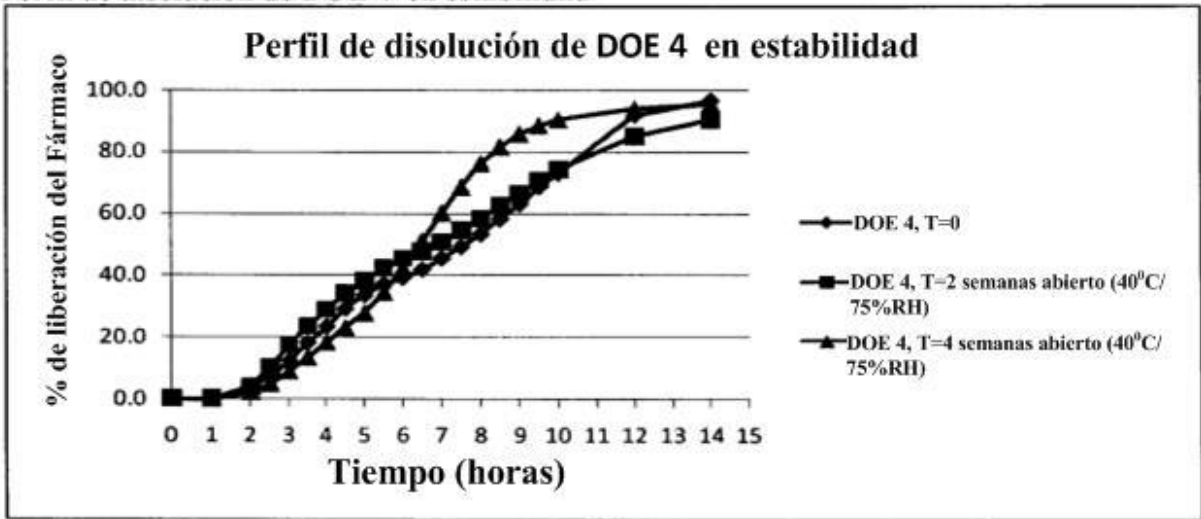


Figura. 6

Perfil de disolución de DOE 3 en estabilidad

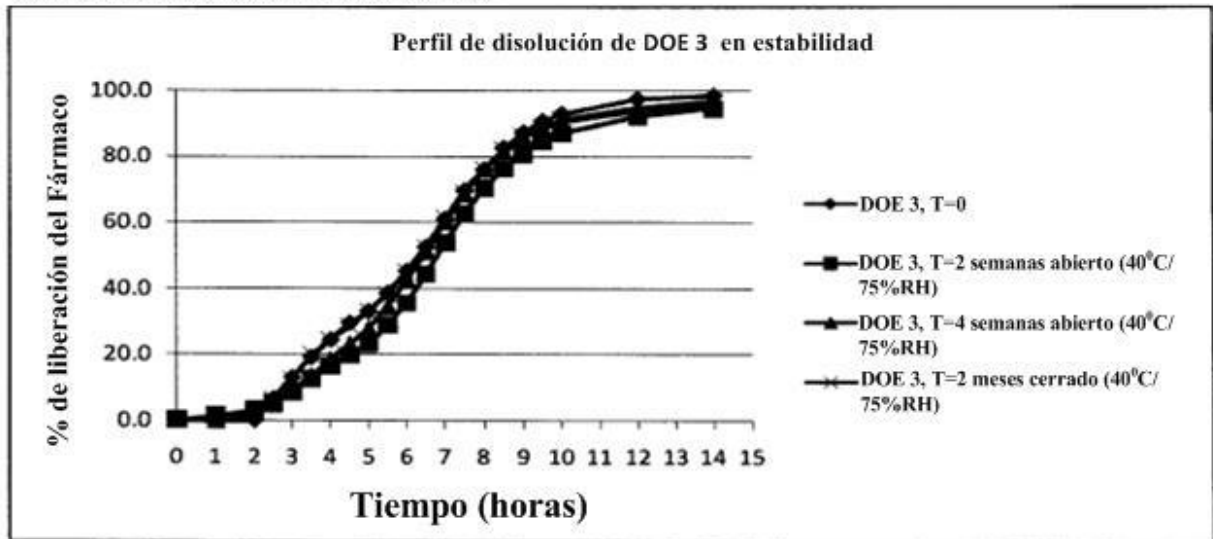


Figura. 7

Recubrimiento dependiente de pH en perfil de disolución de DOE 3 (3-etapas)

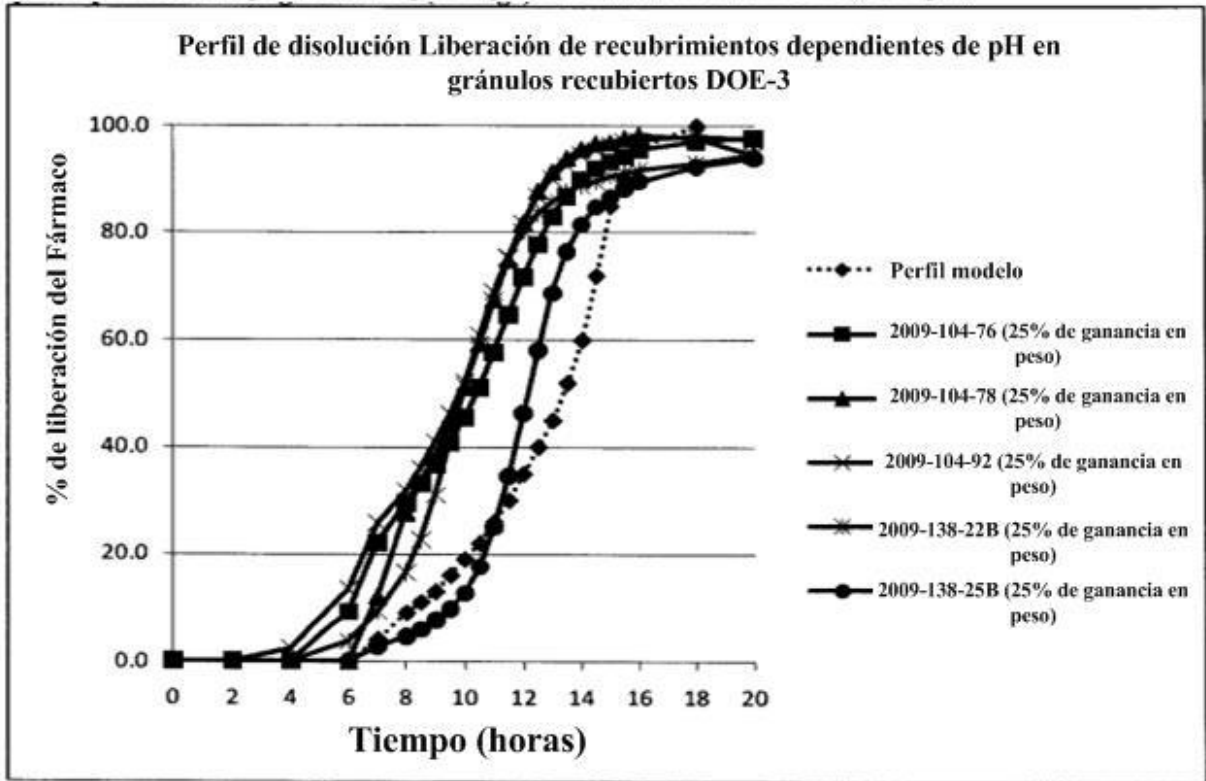


Figura. 8

Disolución de recubrimientos DOE 3

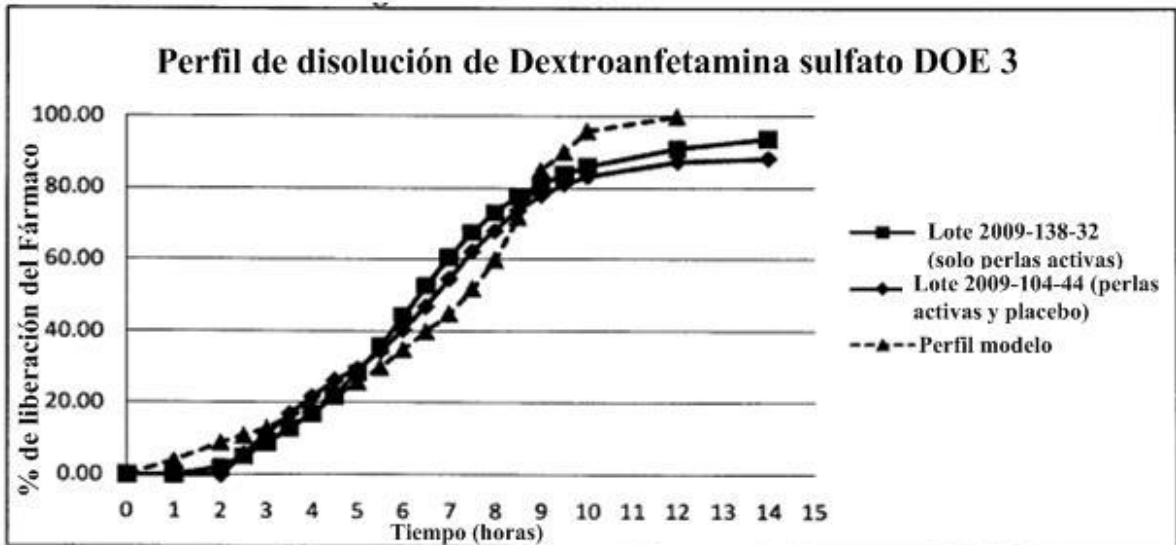


Figura. 9

Perfil de disolución de lote 2009-138-45 (30% de ganancia en peso)

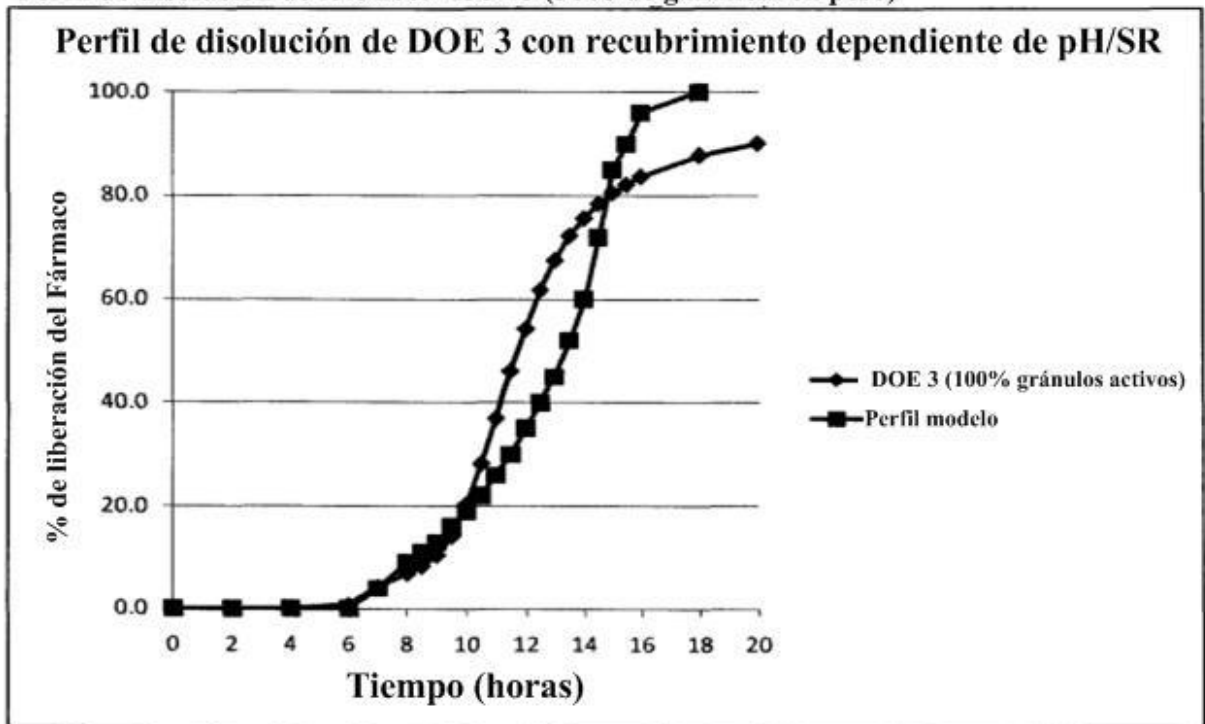


Figura. 10

Perfil de disolución Estabilidad de dos semanas

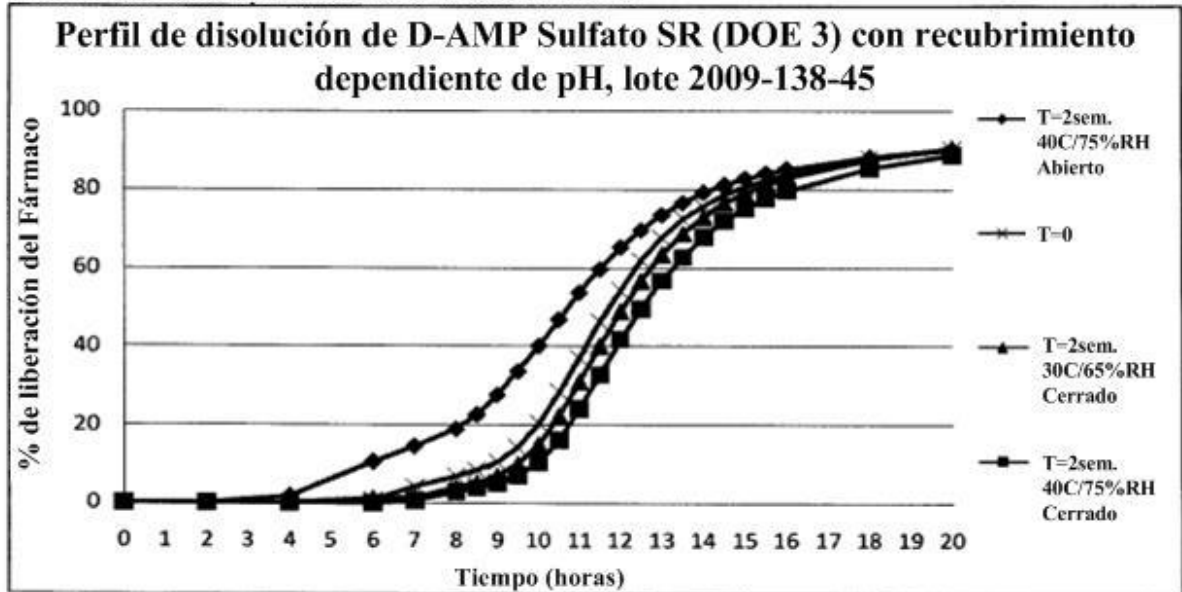
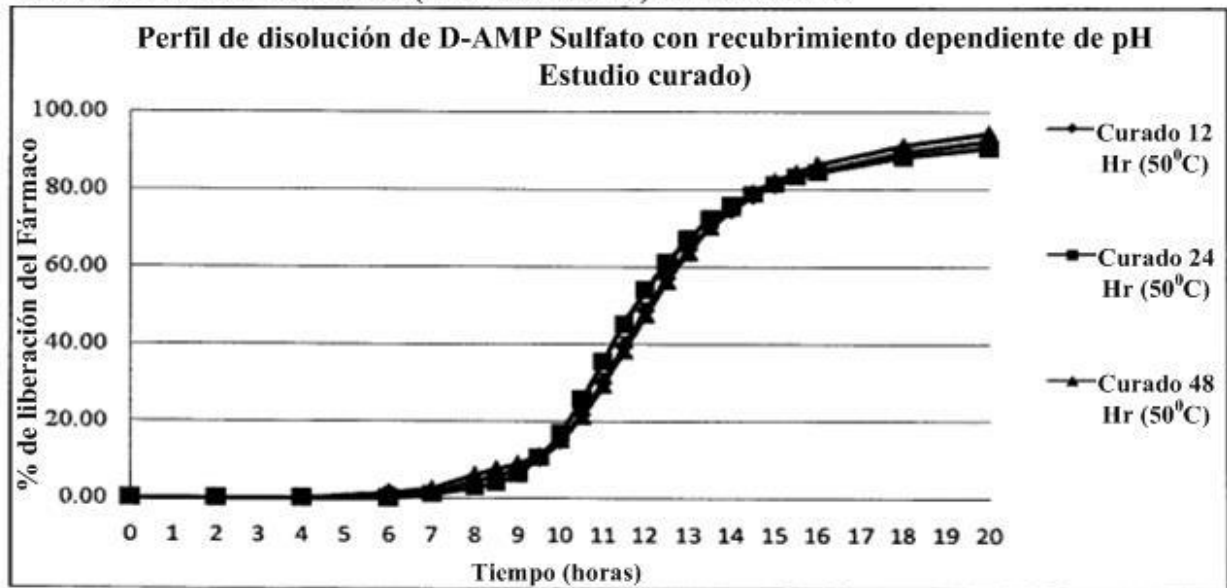


Figura. 11

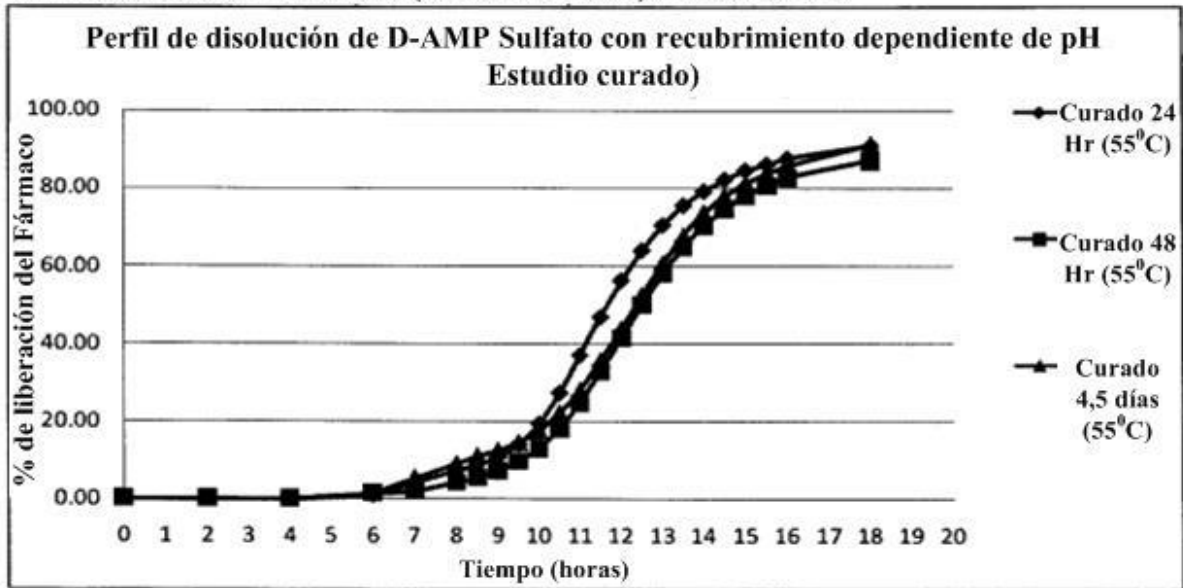


Perfil de disolución de DOE 3 (lote 2009-138-45) curado a 50°C.



**Figura. 12**

Perfil de disolución de DOE 3 (lote 2009-138-45) curado a 55°C.



**Figura. 13**

Perfil de disolución de DOE 3 (lote 2009-138-45) curado a 55<sup>0</sup>C en estabilidad.

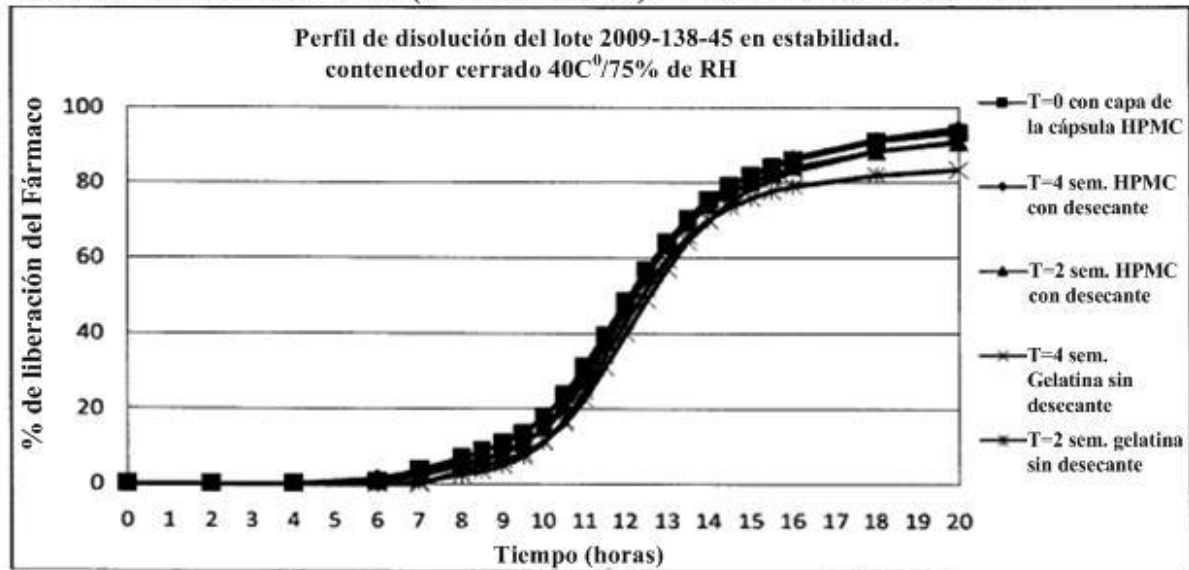


Figura. 14

Perfil de disolución de DOE 3 (lote 2009-138-45) 8 meses de estabilidad.

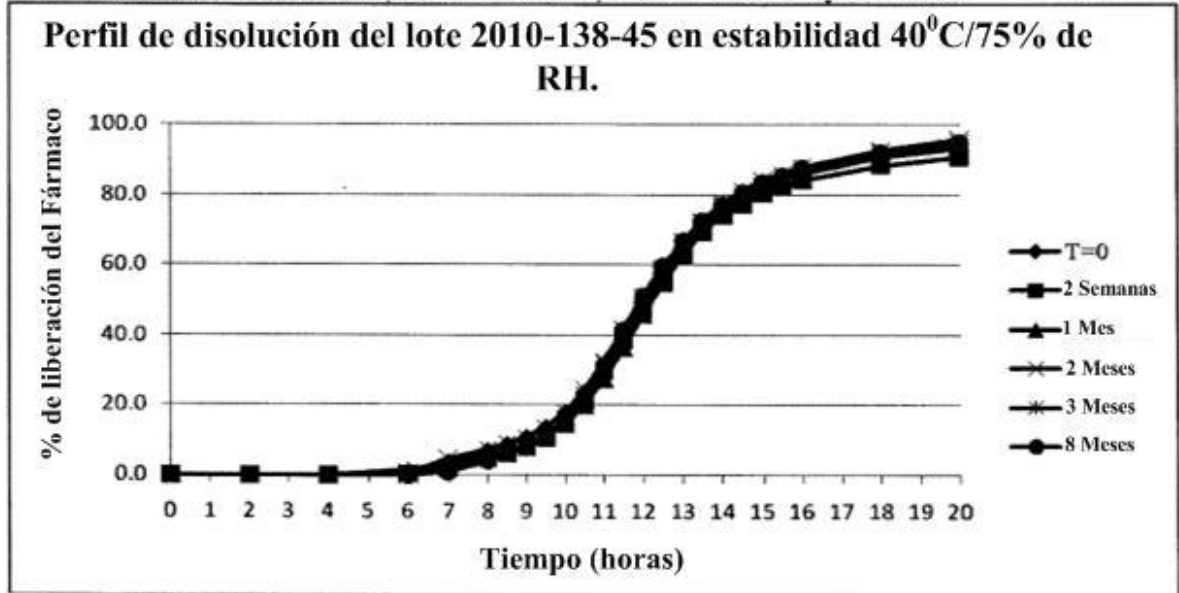


Figura. 15

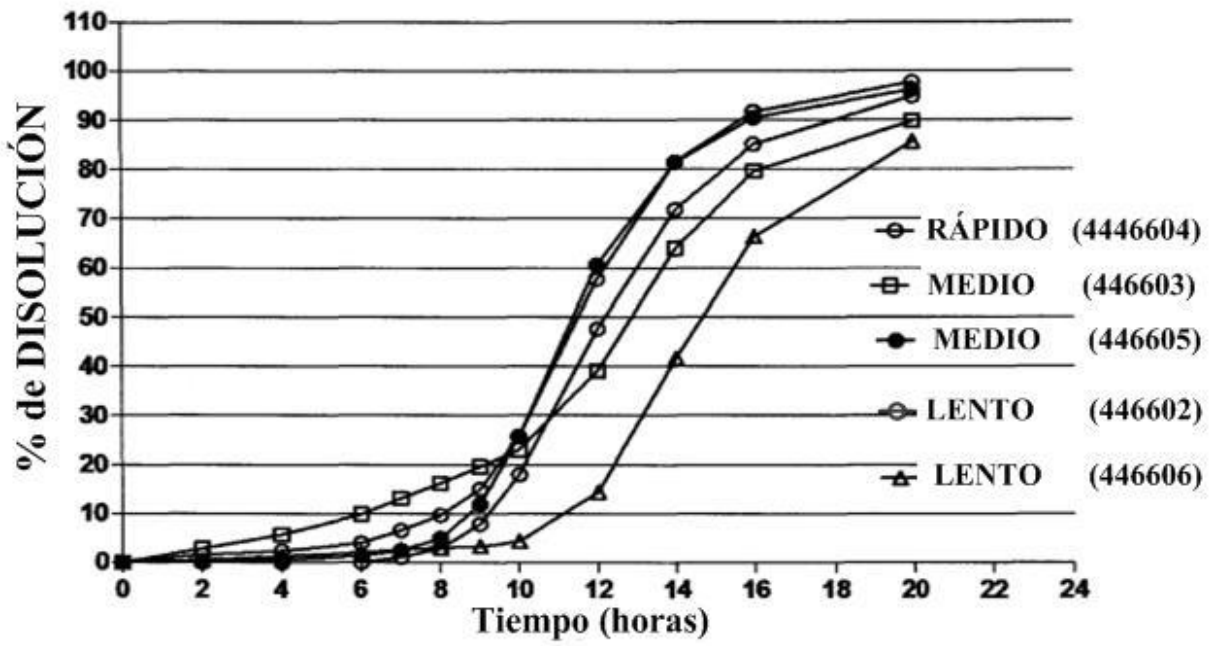


Figura. 16

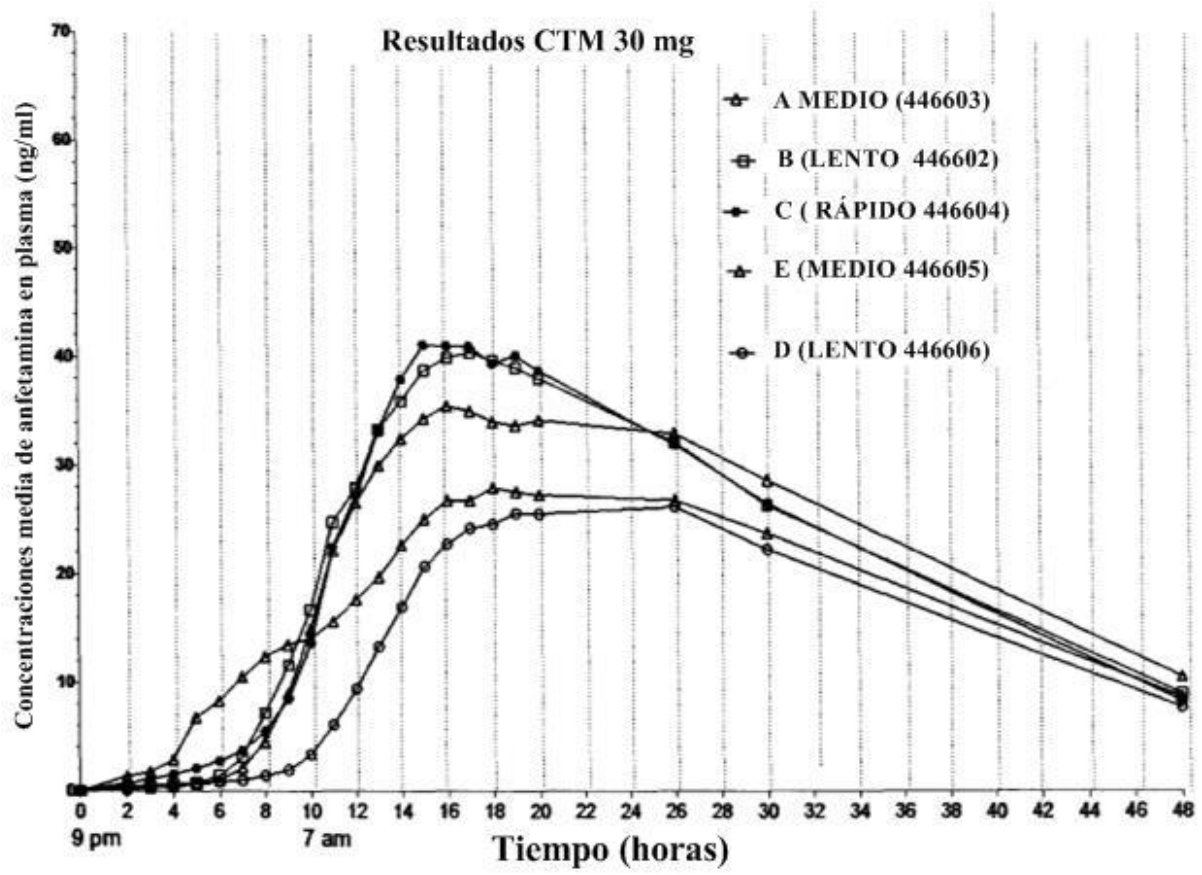


Figura. 17

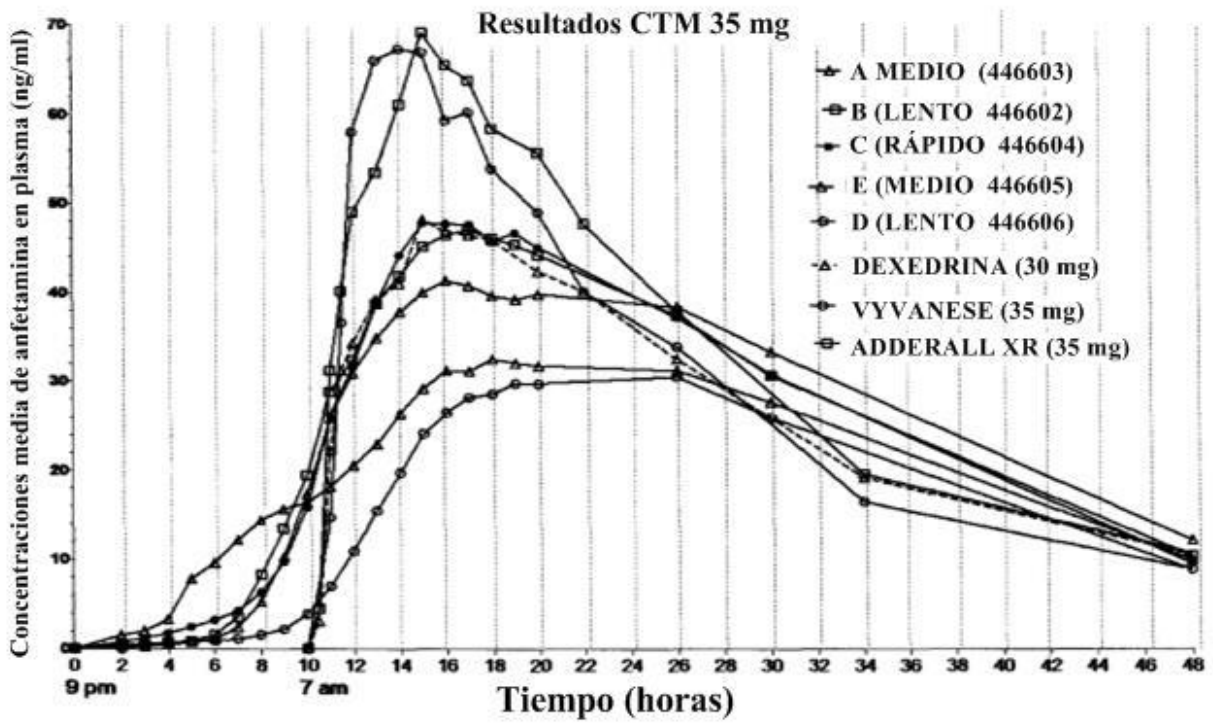


Figura. 18