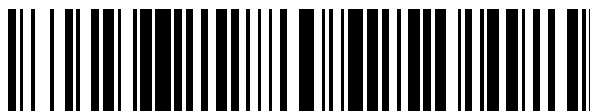


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 874**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005** **E 08162152 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 2036546**

54 Título: **Psicoestimulante que contiene una composición farmacéutica**

30 Prioridad:

23.08.2004 EP 04019984

28.09.2004 EP 04023039

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

12.03.2019

73 Titular/es:

**PEJO ISERLOHN HEILMITTEL-UND DIÄT-GMBH
& CO.KG (100.0%)**

**Kuhloweg 37-39
58638 Iserlohn, DE**

72 Inventor/es:

**POESTGES, REINER;
SCHNEIDER, BERND y
AMMER, RICHARD**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 703 874 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

Psicoestimulante que contiene una composición farmacéutica

- 5 **[0001]** La presente invención está dirigida a un psicoestimulante que contiene una composición farmacéutica que comprende un recubrimiento entérico y muestra una liberación prolongada de dicho psicoestimulante *in vivo*. La invención está dirigida además a tal composición farmacéutica para uso en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y comorbilidades, narcolepsia, fatiga y/o declive cognitivo asociado con enfermedades sistémicas tales como síndrome de inmunodeficiencia adquirida o enfermedades oncológicas.
- 10 **[0002]** El trastorno de déficit de atención (TDA), una dolencia del sistema nervioso diagnosticada comúnmente en niños, se trata generalmente con clorhidrato de metilfenidato (disponible comercialmente como, p.ej., Ritalin®). Los síntomas del TDA incluyen distraibilidad e impulsividad. Un trastorno relacionado, denominado trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), se caracteriza además por síntomas de hiperactividad, y
- 15 se trata también con clorhidrato de metilfenidato. Los fármacos de metilfenidato se han usado también para tratar declive cognitivo en pacientes con síntomas de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o afecciones relacionadas con el SIDA. Véanse, p.ej., Brown, G., *Anti. J. Psych. Med.* 25(1): 21-37 (1995); Holmes y col., *J. Clin. Psychiatry* 50: 5-8 (1989).
- 20 **[0003]** El metilfenidato es un racemato y existe en cuatro isómeros ópticos separados: a saber l-treo, d-treo, d-eritro y l-eritro. Generalmente, se administran clínicamente las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- [0004]** Clínicamente, el par treo de enantiómeros de clorhidrato de metilfenidato se administra generalmente para el tratamiento de TDA y TDAH. Se hace referencia comúnmente a la sal clorhidrato simplemente como
- 25 «metilfenidato». Por lo tanto, a menos que se indique otra cosa, el término «metilfenidato» se usa ampliamente en la presente memoria para incluir metilfenidato y sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyendo clorhidrato de metilfenidato.
- [0005]** El racemato treo (par de enantiómeros) de metilfenidato es un estimulante moderado del sistema
- 30 nervioso central con actividad farmacológica cualitativamente similar a la de las anfetaminas. Los efectos secundarios indeseables asociados al uso de racemato dl-treo de metilfenidato incluyen anorexia, pérdida de peso, insomnio, mareos y disforia.
- [0006]** Adicionalmente, el racemato produce un efecto eufórico cuando se administra por vía intravenosa o
- 35 mediante inhalación o ingestión, y por tanto porta un alto potencial de abuso.
- [0007]** Srinivas y col. estudiaron la administración de dl-treo-, d-treo y l-treo-metilfenidato a niños que padecen TDAH, y reseñaron que la actividad farmacodinámica del dl-treo-metilfenidato reside en el isómero d-treo (*Clin. Pharmacol. Ther.*, 52: 561-568 (1992)). Por lo tanto, aunque se usa generalmente el dl-treo-metilfenidato
- 40 terapéuticamente, este racemato incluye el isómero l, que aparentemente no hace una contribución significativa a la efectividad farmacológica del fármaco, pero contribuye igualmente a los efectos secundarios asociados. Es por tanto deseable administrar solo la forma d-treo activa del fármaco.
- [0008]** Las preparaciones de metilfenidato de liberación inmediata, debido a su corta vida media, requieren
- 45 una administración frecuente a intervalos cortos para asegurar un tratamiento adecuado a lo largo de la jornada escolar de un niño. El inicio y final rápidos de las preparaciones de metilfenidato (MPH) de liberación inmediata significa que un niño medicado con trastorno de déficit de atención estará afectado máximamente solo durante periodos relativamente breves durante el día. Debido a su corta vida media, el MPH se proporciona habitualmente dos veces al día, habitualmente una vez después del desayuno y una vez durante la jornada escolar, un evento que
- 50 algunos niños y algunos miembros del personal escolar aparentemente olvidan, dando como resultado un mal cumplimiento de los regímenes prescritos (Brown y col., 1985; Firestone 1982). Adicionalmente, esto crea un problema para los administradores escolares, que deben almacenar una sustancia controlada en las instalaciones escolares con el riesgo asociado de que pueda robarse para uso inapropiado. Además, los niños pueden traumatizarse al ser ridiculizados por los compañeros por deber tomar medicación en la escuela.
- 55 **[0009]** En la técnica anterior, existen muchos enfoques para evitar/superar estos problemas.
- [0010]** Es conocido en la técnica farmacéutica preparar composiciones que proporcionan la liberación prolongada de sustancias farmacológicamente activas contenidas en las composiciones después de administración
- 60 oral a seres humanos y animales. Las formulaciones de liberación prolongada conocidas en la técnica incluyen especialmente bolitas recubiertas, comprimidos y cápsulas recubiertos y resinas de intercambio iónico, en las que la liberación lenta del medicamento activo está causada por la degradación selectiva del recubrimiento de la preparación o por la combinación con una matriz especial que afecte a la liberación de un fármaco. Algunas formulaciones de liberación prolongada proporcionan una liberación secuencial relacionada de una única dosis inicial
- 65 de un compuesto activo y una dosis posterior a periodos predeterminados después de la administración.

- [0011]** Por ejemplo, se han desarrollado formulaciones de liberación prolongada de metilfenidato que proporcionan una liberación lenta del fármaco durante el transcurso del día. Un enfoque adicional reside en la provisión de formas de dosificación de liberación por pulsos que imitan el efecto de medicamentos de la técnica anterior administrados en dos o más puntos temporales durante un día. Se ha creído que el periodo de lavado proporcionado por la caída de la concentración plasmática del ingrediente activo entre picos es un factor contribuyente a la reducción o prevención de la tolerancia del paciente a diversos tipos de fármacos. A partir de ello, se concluyó que algunos de los efectos terapéuticos y farmacológicos intrínsecos en un sistema por pulsos pueden perderse o disminuirse como resultado de los niveles plasmáticos constantes o casi constantes conseguidos por, p.ej., sistemas de suministro de fármaco de liberación de orden cero.
- [0012]** Por tanto, se ha dicho que es deseable una composición o formulación de liberación modificada que imite sustancialmente la liberación de regímenes de dosificación de LI frecuentes, reduciendo la necesidad de dosificación frecuente.
- [0013]** El documento WO 98/14168 enseña una forma de dosificación y un procedimiento de administración de metilfenidato a una tasa mantenida y constantemente ascendente. La forma de dosificación descrita comprende una pluralidad de perlas que comprenden una matriz de hidrogel con cantidades crecientes del ingrediente activo en las mismas, recubierta con cantidades variables de un material controlador de la tasa de liberación. Pueden seleccionarse las combinaciones apropiadas de dosis de ingrediente activo y número y grosor de capas de recubrimiento para dar un perfil de liberación ascendente en que la concentración plasmática de ingrediente activo aumenta continuamente durante un periodo de tiempo dado. Sin embargo, el documento WO 98/14168 no enseña a conseguir una concentración plasmática pico principal rápida y alta, que es deseable en el tratamiento de, p.ej., TDAH.
- [0014]** El documento WO 97/03672 describe que el metilfenidato exhibe un efecto terapéutico cuando se administra en forma de una mezcla racémica o en forma de un único isómero (tal como el enantiómero RR d-treo).
- [0015]** El documento WO 99/16439 enseña la administración crónica en bolo de D-treo-metilfenidato. La administración del isómero D-treo elimina los efectos secundarios adversos asociados al racemato DL y proporciona una efectividad mejorada. Las composiciones y procedimientos de la invención son útiles para tratar trastornos del sistema nervioso incluyendo trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y declive cognitivo asociado a enfermedades sistémicas tales como síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- [0016]** Shah y col., J. Cont. Rel. (1989) 9: 169-175 describen que ciertos tipos de éteres de hidroxipropilmetilcelulosa comprimidos en una forma de dosificación sólida con un agente terapéutico pueden dar un perfil de liberación bimodal.
- [0017]** Giunchedi y col., Int. J. Pharm (1991) 77: 177-181 describen el uso de una formulación de múltiples unidades de matriz hidrófila para la liberación por pulsos de ketoprofeno. Giunchedi y col. enseñan que el ketoprofeno se elimina rápidamente de la sangre después de la dosificación (vida media plasmática de 1-3 horas) y los pulsos consecutivos pueden ser más beneficiosos que la liberación constante para algunos tratamientos. La formulación de múltiples unidades descrita comprende cuatro comprimidos de matriz hidrófila idénticos dispuestos en una cápsula de gelatina.
- [0018]** Conte y col., Drug Dev. Ind. Pharm, (1989) 15: 2583-2596 y el documento EP 0.274.734 (Pharmidea Srl) enseñan el uso de un comprimido tricapa para el suministro de ibuprofeno en pulsos consecutivos. El comprimido tricapa está compuesto por una primera capa que contiene el ingrediente activo, una capa de barrera (la segunda capa) de material semipermeable que se interpone entre la primera capa y la tercera capa que contiene una cantidad adicional de ingrediente activo. La capa de barrera y la tercera capa están alojadas en una envoltura impermeable. La primera capa se disuelve tras contacto con un fluido disolvente, mientras que la tercera capa está solo disponible después de la disolución o ruptura de la capa de barrera. En tal comprimido, la primera porción de ingrediente activo debe liberarse instantáneamente. Este enfoque requiere también la provisión de una capa semipermeable entre la primera y tercera capas para controlar las tasas relativas de suministro de las dos porciones de ingrediente activo. Adicionalmente, la ruptura de la capa semipermeable conduce a una descarga incontrolada de la segunda porción de ingrediente activo que puede no ser deseable.
- [0019]** La pat. de EE. UU. n° 5.837.284 describe una forma de dosificación de metilfenidato que tiene partículas de liberación inmediata y liberación retardada. La liberación retardada se proporciona por el uso de polímeros de metacrilato de amonio independientes del pH combinados con ciertas cargas.
- [0020]** El documento WO 00/59479 describe formas de dosificación farmacéutica que proporcionan el suministro por pulsos de metilfenidato, es decir, la liberación de fármaco encapsulado en «pulsos» espaciados. Las formas de dosificación comprenden una primera, segunda y opcionalmente tercera unidades de dosificación, teniendo cada unidad de dosificación un perfil de liberación de fármaco diferente. Las formas de dosificación pueden comprender cápsulas que alojan comprimidos por compresión o perlas o partículas que contienen fármaco, o pueden comprender un solo comprimido, representando cada una de la primera, segunda y opcionalmente tercera

unidades de dosificación un segmento integral y discreto del mismo.

[0021] Permanece la necesidad de procedimientos para suministrar metilfenidato con efectividad máxima y potencial de abuso mínimo.

[0022] Por tanto, es un objeto subyacente de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que contenga un psicoestimulante que proporcione, en una administración, una liberación inicial rápida y alta del fármaco seguida de una segunda liberación, para proporcionar una liberación *in vivo* óptima y por lo tanto las condiciones de tratamiento de varias enfermedades.

[0023] Estos objetos se resuelven por la materia en cuestión de las reivindicaciones independientes. Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

[0024] Resultó sorprendentemente que una composición farmacéutica que contiene una dosificación inicial de un psicoestimulante y una segunda dosificación de dicho psicoestimulante, en la que la liberación de dicha segunda dosificación se modifica por un recubrimiento entérico que comprende (co)polímeros de ácido (met)acrílico y/o (met)acrilato que contienen grupos carboxilo, proporciona una liberación prolongada de dicha segunda dosificación de psicoestimulante *in vivo*. Esto es sorprendente, puesto que un recubrimiento entérico, como se usa comúnmente en la técnica anterior, debería proporcionar una liberación retardada de la segunda dosificación *in vivo*, que está contenida en dicha forma de dosificación con recubrimiento entérico, es decir, debería esperarse que causara dos concentraciones plasmáticas pico distintas. Sin embargo, los inventores encontraron que no aparecía una liberación retardada sino, en contraposición, una liberación prolongada *in vivo* después de administrar la composición farmacéutica de la presente invención, mostrando esencialmente solo una concentración plasmática principal única o una primera alta concentración plasmática pico seguida de una segunda concentración plasmática pico menor (causada por la segunda dosificación que contiene un recubrimiento entérico).

[0025] El comportamiento habitual de tal fármaco con recubrimiento entérico, que podría esperarse basándose en el conocimiento de la técnica anterior, es una liberación rápida de una dosificación inicial (medio ácido) y una liberación retardada, pero también rápida, de una dosificación adicional del fármaco, tan pronto como las condiciones de pH permitieran la retirada (disolución) del recubrimiento entérico. Inesperadamente, los inventores reconocieron que el comportamiento *in vivo* e *in vitro* de la composición farmacéutica de la presente invención difería sustancialmente de los valores esperados: también *in vivo*, la dosificación inicial, que se libera inmediatamente, debería causar una primera concentración plasmática pico seguida por una segunda concentración plasmática pico que tiene la misma concentración plasmática pico o incluso mayor que la primera plasmática pico (basándose en las cantidades idénticas de la primera y segunda dosificaciones) tan pronto como la composición farmacéutica alcanza el intestino y libera la segunda dosificación.

[0026] Sin embargo, como puede verse en las Fig. 7-9, la concentración plasmática después de la administración única de la composición farmacéutica de la invención sigue sustancialmente un patrón de liberación combinado que muestra elementos de una liberación por pulsos y de un régimen de liberación prolongada: se libera en el cuerpo establemente durante un largo periodo de tiempo (se observa que, en contraposición con esto, una forma de dosificación de liberación prolongada es tal que su actividad continúa durante más tiempo que los fármacos convencionales, sin embargo, el efecto de retardo es considerablemente más corto que en formas de dosificación de liberación prolongada).

[0027] Por lo tanto, la presente invención proporciona, según un primer aspecto, una composición farmacéutica que contiene una dosificación inicial de un psicoestimulante y una segunda dosificación de dicho psicoestimulante, en la que se modifica la liberación de dicha segunda dosificación, caracterizada porque la liberación de dicha segunda dosificación se modifica por un recubrimiento entérico que comprende (co)polímeros de ácido (met)acrílico y/o (met)acrilato que contienen grupos carboxilo, en los que un 2-10, preferiblemente un 3-8, lo más preferiblemente un 6 % de dichos grupos carboxilo están neutralizados, causando así una liberación prolongada de dicha segunda dosificación del psicoestimulante *in vivo*.

[0028] Además de las explicaciones anteriores, puede decirse que la composición farmacéutica de la presente invención tiene un patrón de liberación *in vivo* combinado, es decir, un patrón de liberación que se caracteriza por dos comportamientos de liberación diferentes: siendo el primero una liberación por pulsos y siendo el segundo una liberación prolongada del psicoestimulante en cuestión. A este respecto, se hace referencia a las figuras 7-9 y 11, que muestran claramente que (suponiendo dos dosificaciones idénticas para la primera y segunda dosificaciones) se alcanza un primer pico máximo rápidamente después de la liberación de la dosificación inicial del psicoestimulante y, después de ello, puede verse un segundo pico menor que es debido a la segunda dosificación cuya liberación se modifica por un recubrimiento entérico.

[0029] Esto, sin embargo, es sorprendente e inesperado, puesto que basándose en el conocimiento habitual y las composiciones de la técnica anterior, que se reflejan por ejemplo en la prueba 1 de la Fig. 7 (Ritalin®, 10 mg), el especialista esperaría un primer pico menor y un segundo mayor en la liberación *in vivo* del psicoestimulante.

[0030] Los inventores no quieren ligarse a una teoría específica, sin embargo, se espera que la adición de un agente alcalino en el procedimiento de producción de la composición farmacéutica de la presente invención conduzca a una neutralización parcial de los grupos carboxilo del polímero formador del recubrimiento entérico, y por tanto conduzca a la formación de canales pequeños en el recubrimiento entérico que permitan una ligera difusión del psicoestimulante a través de ese recubrimiento incluso a un pH menor de 5,5, que está presente típicamente en el estómago de pacientes humanos.

[0031] Se observa que los primeros experimentos *in vitro* efectuados por los inventores no apuntaban los resultados *in vivo* sorprendentes. Como puede verse en las figuras, en particular en las Fig. 3 y 6, el efecto anterior no pudo determinarse por el procedimiento de prueba original usado para la liberación *in vitro* de a) las bolitas con recubrimiento entérico (Fig. 3) y b) la composición completa (Fig. 6). El recubrimiento entérico probó ser hermético y resistente al ácido en estas circunstancias. Sin embargo, los resultados *in vivo* diferían claramente de esto y mostraban el efecto de liberación prolongada explicado anteriormente del recubrimiento entérico. Investigaciones adicionales efectuadas por los inventores mostraron que el sistema de prueba específico usado en las Fig. 3 y 6 era responsable de estos resultados originales inconsistentes. Este sistema de prueba implicaba la introducción de las bolitas/composiciones en una solución de pH 1 al principio y sumergir entonces las mismas en soluciones de pH 2, 3 etc. y el efecto no pudo mostrarse. En pruebas posteriores (véase la Fig. 11) sin embargo, la composición se introdujo directamente en una solución de pH 2 y solo en este entorno, que se parece a las condiciones *in vivo* mucho más que la prueba original, pudo mostrarse el efecto anterior.

[0032] Por lo tanto, la presente composición farmacéutica proporciona una liberación *in vivo* modificada del psicoestimulante, en particular metilfenidato, y conduce al siguiente patrón de liberación: la primera y máxima concentración plasmática sanguínea puede alcanzarse pronto después de la toma de la composición farmacéutica, es decir, a corto plazo después del desayuno. Terapéuticamente, se quiere una primera concentración alta del psicoestimulante, por ejemplo metilfenidato, por la mañana.

[0033] Se genera un segundo pico ligeramente menor en un intervalo de tiempo de aproximadamente 6 horas después de la toma de la composición farmacéutica, correspondiente al punto temporal de aproximadamente mediodía. Especialmente en la terapia de TDAH, se quiere terapéuticamente que la dosificación de mediodía de la composición farmacéutica sea ligeramente menor que la dosificación de mañana. Por lo tanto, la presente invención satisface perfectamente el requisito de tener un tratamiento óptimo de TDAH con solo una toma de composición farmacéutica al día.

[0034] Tomando Eudragit L 30 D-55 como ejemplo específico de un recubrimiento entérico, el especialista en la técnica esperaría formar una película «hermética» (hermética en condiciones ácidas) puesto que es conocido que el copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) se disuelve solo a un valor de pH superior a pH 5,5. Por lo tanto, el especialista en la técnica esperaría que a un valor de pH de aproximadamente pH 2,0 no se liberara psicoestimulante, por ejemplo HCl de metilfenidato. Por lo tanto, podría esperarse que, basándose en una composición farmacéutica de la invención que tiene dosificaciones idénticas en la primera y segunda dosificaciones (50 % en peso cada una), debería liberarse exactamente un 50 % del contenido global del psicoestimulante en el medio ácido y el 50 % restante debería liberarse después de elevar el pH a un valor de más de pH 5,5 (por ejemplo pH 6,8).

[0035] Basándose en la liberación *in vitro* supuesta, debería esperarse además tener una liberación de fármaco por pulsos bifásica *in vivo* que tenga dos picos principales esencialmente idénticos (uno para la primera y uno para la segunda dosificación) o, como se explica anteriormente para Ritalin®, un primer pico menor que el segundo pico. Este no es el caso, sin embargo, con la presente composición farmacéutica, véanse en particular las figuras 7 y 8 de la presente solicitud.

[0036] En un entorno experimental, resultó sorprendentemente que pueden conseguirse los efectos anteriores en la composición farmacéutica de la invención añadiendo un agente alcalino a la suspensión que contiene los polímeros para recubrimiento entérico, por ejemplo Eudragit L 30 D-55, siendo el agente alcalino por ejemplo hidróxido de sodio (NaOH) a una concentración de 1 N. En los experimentos, se usó una cantidad de hidróxido de sodio 1 N a exactamente un 10 % en vol. del Eudragit L30 D-55 proporcionado.

[0037] Teniendo en consideración estas cantidades de agente alcalino y polímero, puede esperarse que los grupos carboxilo del polímero estén parcialmente neutralizados en una cantidad de aproximadamente un 6 %. A este respecto, se hace referencia a la figura 11, que muestra la liberación *in vitro* de la composición farmacéutica de la presente invención. En un periodo de tiempo de 120 minutos, se libera aproximadamente un 70 % de la cantidad de fármaco goblal. Esta cantidad es debida a la cantidad de fármaco contenida en la dosificación inicial (50 % de la dosificación global en este ejemplo) y a una parte del 50 % adicional de la dosificación global que se libera por la segunda dosificación (sobre la que se recubre un recubrimiento entérico). Este efecto puede conseguirse ya a un pH de 2,0.

[0038] Como se menciona anteriormente, este efecto es presuntamente debido a «canales de difusión» que se forman por la neutralización parcial de los grupos carboxilo libres contenidos en el polímero.

[0039] El término «(co)polímeros de ácido (met)acrílico y/o (met)acrilato» comprende todos los polímeros y copolímeros basados en ácido metacrílico y ácido acrílico así como sus derivados. Por ejemplo, se entiende por «(met)acrilato» monómeros derivados de ácido metacrílico y/o ácido acrílico (es decir, ésteres metacrílicos y ésteres acrílicos, hidroxialquilésteres metacrílicos e hidroxialquilésteres acrílicos, etc.). Además, el término engloba también polímeros de poliacrilato. Como se menciona anteriormente, están comprendidos por la presente invención aquellos polímeros que contienen grupos carboxilo.

[0040] El término «dosificación inicial» como se usa en la presente memoria se define como una dosificación pretendida para liberación inmediata del psicoestimulante después de la administración. En otras palabras, una dosificación inicial es una dosificación tal, no recubierta por ningún medio, que podría retardar o mantener la liberación del psicoestimulante en condiciones fisiológicas, es decir, las condiciones presentes en el tracto gastrointestinal.

[0041] Se dificulta efectivamente la liberación de la segunda dosificación del psicoestimulante durante el paso por el estómago y se liberará efectivamente tan pronto como alcance el intestino.

[0042] En una cierta realización de la invención, la formulación de liberación prolongada está basada en una tecnología de liberación multicapa, y el producto farmacológico puede estar en una cápsula oral que contiene bolitas. En el caso de bolitas, encapsuladas en una cápsula, cada bolita contiene una serie de capas con diferentes características: una capa de liberación inmediata externa y una capa de liberación retardada interna (cubierta entérica). La formulación se diseña en este caso de tal modo que, tras la administración oral, la formulación proporcione una disolución y absorción rápida de la capa externa de la formulación que contiene una porción del psicoestimulante en forma de liberación inmediata, dando así como resultado una rápida elevación del psicoestimulante a los niveles plasmáticos terapéuticos. Esto es seguido por un periodo de no absorción (debido a un recubrimiento entérico), seguido después de ello de una liberación prolongada del psicoestimulante desde la formulación para mantener los niveles plasmáticos.

[0043] Sin embargo, en una realización preferida, la composición farmacéutica comprende dos componentes distintos, el primer componente que contiene la dosificación inicial y el segundo componente que contiene la dosificación que muestra una liberación modificada. Este enfoque facilita la fabricación global del producto y conduce a concentraciones plasmáticas óptimas *in vivo*, y por lo tanto se prefiere particularmente.

[0044] Se observa a este respecto que la distribución de psicoestimulante entre la dosificación inicial y la segunda dosificación conducía a una concentración plasmática óptima siempre que las cantidades de psicoestimulantes usados en ambas dosificaciones fueran sustancialmente iguales. Por lo tanto, es particularmente preferida una distribución de psicoestimulante de 41:59 %, a 59 a 41 % en peso entre las dosificaciones. La más preferida es una distribución de aproximadamente 50:50 % en peso.

[0045] En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la invención se define como causante de una liberación prolongada de dicha segunda dosificación de psicoestimulante *in vivo* en condición alimentada. Condición «alimentada» indica que la formulación de prueba se administra a los pacientes después de que hayan comido un desayuno normal o rico en calorías. Los inventores encontraron que, en este caso, se optimizaba adicionalmente la liberación prolongada de la composición global de esta invención, conduciendo a un inicio rápido de la liberación de psicoestimulante y a una concentración terapéutica de larga duración de la misma en el plasma *in vivo*.

[0046] Según una realización preferida adicional, la composición farmacéutica de la invención (es decir, el segundo componente de la misma) comprende un recubrimiento entérico basado en un copolímero de ácido metacrílico. Como ejemplo de la misma, pueden usarse los bien conocidos productos Eudragit® L 30 D y L 100, y preferiblemente Eudragit® L 30 D, para la fabricación de un recubrimiento entérico.

[0047] Las purezas EUDRAGIT® para recubrimientos entéricos están basadas en polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilatos. Contienen -COOH como grupo funcional. Generalmente se disuelven a intervalos de pH 5,5 a pH 7. Son ejemplos de los mismos, que pueden usarse en la presente invención, los siguientes:

EUDRAGIT® L 30 D-55: dispersión polimérica acuosa aniónica dependiente del pH que se solubiliza por encima de pH 5,5 para suministro de fármaco orientado al duodeno.

EUDRAGIT® L 100-55: EUDRAGIT® L 30 D-55 secado por pulverización que puede reconstituirse para formulaciones acuosas para suministro de fármaco orientado al duodeno.

EUDRAGIT® L 100: polvo polimérico aniónico dependiente del pH que se solubiliza por encima de pH 6,0 para suministro de fármaco orientado al yeyuno.

EUDRAGIT® S 100: polvo polimérico aniónico dependiente del pH que se solubiliza por encima de pH 7,0 para suministro de fármaco orientado al íleon (información derivada de la descripción de producto proporcionada por el productos, Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemania).

[0048] El psicoestimulante usado en la presente composición se selecciona preferiblemente del grupo consistente en anfetamina, metanfetamina, anfetaminilo, fenetilino, metilfenidato y prolintano o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un enantiómero o mezclas de los mismos, o mezclas de dichos ingredientes. Sin embargo, se observa que todos los demás derivados de anfetamina o todas las sustancias que

5 tengan actividad de tipo anfetamina pueden incorporarse a la composición farmacéutica de la presente invención.

[0049] En la composición farmacéutica de la invención, el primer y segundo componentes están preferiblemente presentes en forma esférica, más preferiblemente en forma de bolita o esfera. Sin embargo, pueden usarse también otros sistemas multiparticulados tales como gránulos, esferoides, perlas o perlas de resina de

10 intercambio iónico para obtener una liberación prolongada deseada del psicoestimulante. Las bolitas y todos los demás ingredientes farmacéuticos usados en esta invención son conocidos y usados comúnmente en el campo de la tecnología farmacéutica y puede encontrarse información adicional a este respecto, por ejemplo, en «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

15 **[0050]** Preferiblemente, el primer componente comprende esferas sobre las que se recubre un líquido que contiene el psicoestimulante. El líquido se seca después de ello, dejando detrás un psicoestimulante secado sobre la esfera. Esas esferas son preferiblemente esferas de azúcar que pueden actuar como portador para la sustancia activa. Consisten preferiblemente en una mezcla de almidón de maíz y sacarosa.

20 **[0051]** El líquido es preferiblemente una suspensión y contiene uno o más de los siguientes ingredientes:

- povidona K 30,
- talco, micronizado,
- agua purificada,

25 - 2-propanol, y
- metilfenidato.

[0052] Preferiblemente, la sustancia activa, p. ej. clorhidrato de metilfenidato, se aplica sobre las esferas de azúcar en forma de una suspensión acuosa-alcohólica que contiene povidona K 30 y talco. En las bolitas de

30 liberación inmediata, la povidona K 30 actúa como agente de unión para clorhidrato de metilfenidato. Se usa talco como agente separador.

[0053] Las esferas se mezclan preferiblemente con una mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal (preferiblemente 50:50 p/p) posteriormente a la etapa de recubrimiento de la suspensión sobre las esferas. Esto

35 previene que las esferas se peguen unas con otras.

[0054] En la composición farmacéutica de la invención, el primer componente puede comprender la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:

40 Clorhidrato de metilfenidato 0,1800-0,3000

Esferas de azúcar 3,5000-5,0000

Povidona K 30 0,0100-0,0300

Talco, micronizado 0,0400-0,0500

Agua purificada 1,0000-2,0000

45 2-Propanol 0,1000-0,2000

Mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal 0,0010-0,0040

[0055] Como alternativa, el primer componente comprende la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:

50

Clorhidrato de metilfenidato 0,4000-0,6000

Esferas de azúcar 1,5000-5,0000

Povidona K 30 0,0300-0,0500

Talco, micronizado 0,0800-0,1000

55 Agua purificada 2,5000-2,8000

2-Propanol 0,2000-0,3000

Mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal 0,0020-0,0030

[0056] Según una realización preferida, para la fabricación del segundo componente, se recubre el

60 recubrimiento entérico sobre el primer componente como se define anteriormente en la presente memoria, contenido en una suspensión que comprende uno o más de los siguientes ingredientes:

- Eudragit L 30 D-55,
- hidróxido de sodio,
- 65 - talco, micronizado,
- citrato de trietilo,

- emulsión de simeticona,
- agua purificada, y opcionalmente un colorante.

[0057] El copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) es un recubrimiento entérico que se disuelve a un pH superior a 5,5. Se usa solución de hidróxido de sodio (al 15 %) en las bolitas con recubrimiento entérico para estabilizar la suspensión (evita la coagulación de sustancias sólidas). El citrato de trietilo actúa como agente suavizante. Por razones de seguridad farmacológica, las bolitas recubiertas pueden teñirse usando, p. ej., indigotina (E 132) e hidróxido de aluminio para distinguirlas de las bolitas de liberación inmediata. Se añade emulsión de simeticona (al 30 %) a la suspensión como agente antiespumante.

[0058] Ambos tipos de bolitas pueden recubrirse con una mezcla de talco y sílice anhidra coloidal a una relación de 1:1 para prevenir que las bolitas se peguen entre sí.

[0059] Preferiblemente, el segundo componente comprende la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:

Clorhidrato de metilfenidato 0,1500-0,3000

Esferas de azúcar 2,5000-4,0000

Povidona K 30 0,0150-0,3000

Talco, micronizado 0,0300-0,0500

Agua purificada 1,0000-2,0000

2-Propanol 0,1000-0,2000

Eudragit L 30 D-55 3,0000-4,0000

Hidróxido de sodio al 15 % 0,1000-0,1500

Talco, micronizado 0,5000-0,6000

Citrato de trietilo 0,1000-0,2000

Laca de indigotina (E 132) 0,0060-0,0100

Emulsión de simeticona 0,0100-0,0200

Agua purificada 2,0000-3,0000

Mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal (50:50) 0,0020-0,0030

[0060] Como alternativa, el segundo componente comprende la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:

Clorhidrato de metilfenidato 0,4000-0,6000

Esferas de azúcar 2,5000-5,0000

Povidona K 30 0,0400-0,0500

Talco, micronizado 0,0900-0,1000

Agua purificada 2,0000-3,0000

2-Propanol 0,2000-0,3000

Eudragit L 30 D-55 3,0000-4,0000

Hidróxido de sodio al 15 % 0,1000-0,1500

Talco, micronizado 0,5000-0,6000

Citrato de trietilo 0,1000-0,2000

Laca de indigotina (E 132) 0,0060-0,0100

Emulsión de simeticona 0,0100-0,0200

Agua purificada 2,0000-3,0000

Mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal 0,0020-0,0040

[0061] A este respecto, se observa que pueden usarse otros ingredientes bien conocidos en la composición de la presente invención (y pueden reemplazar a otros) a condición de que satisfagan los mismos requisitos. Por ejemplo, podrían usarse otros aglutinantes en lugar de povidona K30.

[0062] En la composición farmacéutica de la invención, el primer y segundo componentes se incorporan preferiblemente a una cápsula, preferiblemente una cápsula de gelatina dura, o a un saquito.

[0063] Siempre que se use metilfenidato como psicoestimulante, el contenido global del mismo por cápsula es de 5-60 mg, preferiblemente 10, 20, 30, 40 o 60 mg. En el caso de que el psicoestimulante sea metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un enantiómero o mezclas de los mismos, el perfil de disolución *in vitro* medio en medio acuoso de pH 1-3, preferiblemente 1,2, es tal que se libere un 80-100 % del metilfenidato contenido en el primer componente al cabo de 30, preferiblemente 20, más preferiblemente 15 min después de la administración, y se libere un 80-100 % del metilfenidato contenido en el segundo componente al cabo de 30, preferiblemente 20, más preferiblemente 15 min después de la administración en un segundo medio que tenga un pH de 6,5-7,2, preferiblemente 6,8. Se observa que los porcentajes en el perfil de disolución *in vitro* (véanse los Ejemplos y Figuras) hacen referencia al contenido global de la composición farmacéutica, no al porcentaje de disolución del primer y segundo componentes separadamente.

[0064] Como se menciona anteriormente, la liberación *in vivo* de la composición farmacéutica de la invención es esencialmente una liberación prolongada, en la que la concentración plasmática pico principal de metilfenidato se alcanza a entre 0,5 y 5, preferiblemente entre 1 y 4, lo más preferiblemente a aproximadamente 2,5 horas después de la administración de dicha composición farmacéutica. Preferiblemente, la concentración plasmática a aproximadamente 8 h después de la administración de la composición farmacéutica es de entre 30-80 % de la concentración plasmática pico principal de metilfenidato.

[0065] Preferiblemente, la liberación *in vivo* de metilfenidato a partir de la composición farmacéutica es esencialmente una liberación prolongada, y hay una concentración plasmática pico máxima entre 1 y 4 h después de la administración de la composición farmacéutica.

[0066] Según un segundo aspecto, la presente invención está dirigida al uso de una composición farmacéutica como se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y comorbilidades (como por ejemplo síndrome de tic), narcolepsia, fatiga y/o declive cognitivo asociado con enfermedades sistémicas tales como síndrome de inmunodeficiencia adquirida o enfermedades oncológicas. O, en otras palabras, la presente invención describe también un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano que comprende las etapas de administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica anteriormente definida a un paciente necesitado de tal tratamiento.

[0067] Se describe un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica en la presente memoria también que comprende las etapas de:

a) fabricar el primer componente:

- proporcionar esferas,
- preparar un líquido que contiene un psicoestimulante,
- recubrir las esferas con dicho líquido, y
- secar las esferas recubiertas;

b) fabricar el segundo componente:

- proporcionar esferas fabricadas de acuerdo con la etapa a),
- preparar un líquido adecuado para proporcionar un recubrimiento entérico sobre dichas esferas, conteniendo el líquido (co)polímeros de ácido (met)acrílico y/o (met)acrilato que tiene grupos carboxilo y un agente alcalino,
- recubrir las esferas con dicho líquido, y
- secar las esferas recubiertas.

[0068] Las etapas a) y/o b) pueden comprender además la etapa de mezclado de las esferas con una mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal y/o el tamizado de las esferas obtenidas.

[0069] Las fórmulas/ingredientes de fabricación definidos anteriormente en la presente memoria pueden usarse preferiblemente en las etapas a) y/o b). El procedimiento de fabricación puede comprender además la etapa de incorporar los componentes a) y b) a una cápsula de gelatina dura o saquito.

[0070] El procedimiento de fabricación más preferido se efectúa de acuerdo con la Fig. 1, que representa un diagrama de flujo del procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica de la presente invención. En particular, mediante este procedimiento específico pueden conseguirse las ventajas y características mejoradas de la composición farmacéutica de la invención.

[0071] El procedimiento emplea preferiblemente un agente alcalino seleccionado de NaOH y KOH. Sin embargo, puede usarse cualquier otro agente alcalino a condición de que satisfaga los requisitos de proporcionar al menos una neutralización parcial de los grupos COOH contenidos en el polímero del recubrimiento entérico.

[0072] Se añade el agente alcalino al líquido en una cantidad suficiente para conseguir una neutralización de un 2-10, preferiblemente un 3-8, lo más preferiblemente aproximadamente un 6 % de dichos grupos carboxilo.

[0073] El primer y segundo componentes de la composición farmacéutica contienen preferiblemente cantidades idénticas de dicho psicoestimulante, preferiblemente metilfenidato.

[0074] Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica obtenible mediante el procedimiento anterior. La composición farmacéutica obtenible mediante este procedimiento muestra una liberación *in vivo* que tiene una primera ($C_{máx1}$) y segunda ($C_{máx2}$) concentraciones plasmáticas pico, en las que $C_{máx1} > C_{máx2}$. Esta condición se consigue usando cantidades idénticas de psicoestimulante en una composición farmacéutica de la presente invención.

[0075] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un especialista en la técnica a la que pertenece esta invención.

5 **[0076]** La invención se ilustra ahora adicionalmente por los dibujos adjuntos, en que:

la Fig. 1 representa un diagrama de flujo del procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica de la presente invención;

la Fig. 2 muestra la influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de bolitas con recubrimiento entérico de la invención;

10 la Fig. 3 muestra la influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de bolitas con recubrimiento entérico a pH creciente;

la Fig. 4 representa perfiles de disolución de sustancia activa para las cápsulas con retardo de 10 mg de la presente invención;

15 la Fig. 5 muestra la influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de las cápsulas de la invención;

la Fig. 6 muestra la influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de las cápsulas de la invención a pH creciente;

20 las Fig. 7-9 muestran la concentración plasmática después de la administración de una referencia (Ritalin®; prueba 1) y las composiciones farmacéuticas de la invención (prueba 2-4);

la Fig. 10 muestra el perfil de disolución *in vitro* de una composición farmacéutica de la presente invención;

la Fig. 11 representa la liberación *in vitro* de una composición farmacéutica de la presente invención a pH 2,0.

Bolitas de clorhidrato de metilfenidato (con recubrimiento entérico)

25

[0077] Tamaño de lote: 6,17 kg de bolitas. Se da la fórmula de fabricación en la tabla 2.

Tabla 2: fórmula de fabricación de bolitas con recubrimiento entérico

Ingredientes
Clorhidrato de metilfenidato
Esferas de azúcar
Povidona K 30
Talco, micronizado
Agua purificada*
2-Propanol*
Eudragit L 30 D-55**
Hidróxido de sodio al 15 %**
Talco, micronizado
Citrato de trietilo
Laca de indigotina (E 132)
Emulsión de simeticona**
Agua purificada*
Mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal (50:50)
*Retirado durante la operación de secado
**Contenido de agua no presente en el producto acabado

30 Cápsulas de gelatina dura

[0078]

Tamaño de lote: 50.000 cápsulas de tamaño 3

35 Tamaño: 3

Color de tapa: malva

Color de cuerpo: blanco

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

40

[0079] El producto se fabrica de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación (GMP) para productos farmacéuticos.

[0080] Se representa un diagrama de flujo del procedimiento de fabricación en la Figura 1.

45

Descripción del procedimiento

Pesada de las materias primas

[0081] La pesada de las sustancias activas y excipientes, requerida para un lote de cápsulas con retardo de 10 mg, se realiza usando balanzas adecuadas.

5 [0082] Se pesa cada materia prima en un envase adecuado claramente marcado.

Fabricación de las bolitas

Fabricación de las bolitas de liberación inmediata

10

Etapa 1: preparación de la suspensión de sustancia activa

[0083] Se disuelve povidona K 30 en agua purificada agitando durante aproximadamente 20 minutos. Se dispersan clorhidrato de metilfenidato y talco en la solución durante aproximadamente 20-30 minutos usando un dispersor, finalmente se añade 2-propanol durante aproximadamente 5 minutos. Se pasa la suspensión final a través de un tamiz de malla 0,25 mm.

Etapa 2: recubrimiento con sustancia activa

20 [0084] Se pulveriza la suspensión sobre las esferas de azúcar usando granulador de lecho fluido. Después de ello, se secan las bolitas durante aproximadamente 5 minutos en un granulador de lecho fluido.

Etapa 3: mezclado

25 [0085] Se mezclan las bolitas durante aproximadamente 15-20 minutos con una mezcla de talco y sílice anhidra coloidal a relación 1:1.

Etapa 4: tamizado

30 [0086] Se pasan las bolitas a través de un tamiz de malla 1,0 mm, se desechan todas las bolitas mayores de 1 mm.

Fabricación de las bolitas con recubrimiento entérico

Etapa 1: preparación de la suspensión de sustancia activa

[0087] Se disuelve povidona K 30 en agua purificada agitando durante aproximadamente 20 minutos. Se dispersan clorhidrato de metilfenidato y talco en la solución durante 20-30 minutos usando un dispersor, finalmente se añade 2-propanol durante un periodo de aproximadamente 5 minutos. Se pasa la suspensión final a través de un tamiz de malla 0,25 mm.

Etapa 2: recubrimiento con la sustancia activa

[0088] Se pulveriza la suspensión sobre las esferas de azúcar usando granulador de lecho fluido. Después de ello, se secan las bolitas durante aproximadamente 5 minutos en un granulador de lecho fluido.

Etapa 3: fabricación de la suspensión de laca

50 [0089]

Solución 1: se añade la solución de hidróxido de sodio al 15 % lenta y constantemente con agitación a la suspensión de Eudragit L 30 D-55.

55 Solución 2: se dispersan la emulsión de simeticona, talco, laca de indigotina (E132) y citrato de trietilo durante 15-20 minutos en agua purificada en un dispersor.

[0090] Después de ello, se añade la solución 2 a la solución 1 con agitación.

60 [0091] Se pasa la suspensión final a través de un tamiz de malla 0,25 mm.

Etapa 4: recubrimiento de las bolitas

[0092] Se pulveriza la suspensión de la etapa 3 sobre las bolitas de la etapa 2 usando un granulador de lecho fluido. Después de ello, se secan las bolitas durante aproximadamente 10 minutos en un granulador de lecho fluido.

Etapas 5: mezclado

[0093] Se mezclan las bolitas durante 15-20 minutos con una mezcla de talco y sílice anhídrica coloidal a relación 1:1.

Etapas 6: tamizado

[0094] Se pasan las bolitas recubiertas a través de un tamiz de malla 1,0 mm, se desechan todas las bolitas mayores de 1 mm.

Encapsulación de las bolitas de liberación inmediata y las bolitas con recubrimiento entérico

[0095] Después de la determinación del contenido de metilfenidato, se calculan los pesos de ambos tipos de bolitas según la siguiente ecuación:

$$\text{Contenido de la cápsula en mg} = 5 \text{ mg} / (\text{contenido de MPD-HCl en mg/100 mg de bolitas})$$

[0096] Se rellena entonces la cantidad de bolitas de liberación inmediata y bolitas con recubrimiento entérico calculada por cápsula en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 usando una máquina de relleno de cápsulas con dos unidades de relleno.

Empaquetado

[0097] Se sellan las cápsulas en paquetes de blíster en la unidad de termoformado y sellado de la línea de empaquetado a una temperatura de sellado de 210-220 °C.

[0098] En la etapa de empaquetado secundaria, se disponen los paquetes de blíster junto con el folleto de información del paciente en cartones plegados en la unidad de embalado de la línea de empaquetado.

Almacenamiento del producto bruto

[0099] Se almacenan los productos intermedios (bolitas de liberación inmediata así como bolitas con recubrimiento entérico) y el producto bruto durante un máximo de 4 semanas hasta procesamiento adicional.

Controles en el procedimiento

Pesada de las materias primas

[0100] Se comprueban en la documentación de pesada la completitud y plausibilidad.

Fabricación de las bolitas de liberación inmediata

Etapas 2: recubrimiento con la sustancia activa

Pérdida por secado

[0101]

Especificación:	<3,0 %
Procedimiento:	Secado a 105 °C ± 5 °C durante 2 horas (Ph. Eur. 2.2.32)
Tamaño de muestra:	1 g de sustancia

Etapas 4: tamizado

Rendimiento

[0102]

Especificación:	97-100 % <1,0 mm
-----------------	------------------

Fabricación de las bolitas con recubrimiento entérico

Etapas 2: recubrimiento con la sustancia activa

Pérdida por secado

[0103]

- Especificación: <3,0 %
 Procedimiento: Secado a 105 °C ± 5 °C durante 2 horas (Ph. Eur. 2.2.32)
 5 Tamaño de muestra: 1 g de sustancia

Rendimiento

[0104]

- 10 Especificación: 97-100 % <1,0 mm

Etapas 4: recubrimiento de las bolitas

- 15 Pérdida por secado

[0105]

- Especificación: <3,0 %
 20 Procedimiento: Secado a 105 °C ± 5 °C durante 2 horas (Ph. Eur. 2.2.32)
 Tamaño de muestra: 1 g de sustancia

Etapas 6: tamizado

- 25 Rendimiento

[0106]

- Especificación: ≥97 % <1,0 mm
 30

Encapsulación de las bolitas de liberación inmediata y las bolitas con recubrimiento entérico

[0107] Se toman muestras cada 30 minutos al inicio y durante el procedimiento de encapsulación, y se ensayan las muestras entonces como sigue:

- 35 Peso de relleno de cápsula: ± 10 %
 Tamaño de muestra: 20 cápsulas
 Uniformidad de masa:
 Especificación: Masa media ± 10 %
 40 Procedimiento: Ph. Eur. 2.9.5
 Tamaño de muestra: 20 cápsulas

Rendimiento

- 45 **[0108]**

Especificación: al menos 90-100 % respecto a la cantidad usada

Empaquetado

- 50 **[0109]** Se toman muestras cada hora al inicio y durante el procedimiento de empaquetado y se comprueban entonces en las muestras lo siguiente:

- a) las tiras de blíster están completamente rellenas y apropiadamente selladas,
 55 b) los paquetes acabados están completos,
 c) se usan materiales de empaquetado primarios y secundarios correctos,
 d) impresión correcta sobre los cartones, láminas de blíster y folletos de información del paciente,
 e) impresión correcta del número de lote y la fecha de caducidad.

- 60 Rendimiento

[0110]

- Especificación: al menos 90-100 % respecto a la cantidad usada.
 65

DATOS EXPERIMENTALES PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

[0111] Se confirma la reproducibilidad de lote a lote por 3 certificados de análisis por potencia y los perfiles de disolución comparativos. El producto medicinal cápsulas con retardo de 10 mg consiste en una cápsula de gelatina dura que contiene bolitas de liberación inmediata y bolitas con recubrimiento entérico.

Tamaño de lote:

[0112]

10

Bolitas de liberación inmediata 4,31 kg
Bolitas con recubrimiento entérico 6,17 kg

Fabricación de las bolitas de liberación inmediata

15

Etapas críticas

[0113] Las etapas críticas de fabricación de las bolitas de liberación inmediata son el recubrimiento de las esferas de azúcar con la sustancia activa clorhidrato de metilfenidato y el siguiente procedimiento de secado. Este tiene lugar en un granulador de lecho fluido usando los siguientes parámetros de procedimiento:

Recubrimiento

[0114]

25

Cantidad de aire de entrada: 190 - 210 m³/h
Temperatura del aire de entrada: 48-52 °C
Tasa de pulverización: 21,5 g/min
Presión de pulverización: 0,9 bar

30

Secado

[0115]

35 Cantidad de aire de entrada: 190 - 210 m³/h
Temperatura del aire de entrada: 48-52 °C

Prueba

40 **[0116]** Contenido de sustancia activa
Pérdida por secado
Rendimiento
Perfil de disolución
Prueba de disolvente residual para 2-propanol

45

Lotes ensayados

[0117] PL 3653

PL 3658

50 PL 3661

Tabla 3: Contenido de sustancia activa/contenido de cápsula

Lote	Especificación	Clorhidrato de metilfenidato/g de bolitas	Contenido de cápsula resultante
PL 3653	52,0-61,0 mg de clorhidrato de metilfenidato/g de bolitas 82,0-96,2 mg de bolitas/cápsula	53,1 mg	94,2 mg
PL 3658		54,0 mg	92,6 mg
PL 3661		55,2 mg	90,6 mg
Media		54,1 mg	92,5 mg
Desviación estándar relativa (%)		2,0	-

Tabla 4: Pérdida por secado

Lote	Especificación	Resultado
PL 3653	≤ 3 %	1,6 %
PL 3658		1,0 %
PL 3661		1,3 %

Media	1,3 %
Desviación estándar relativa	-

Tabla 5: Rendimiento

Lote	Especificación	Resultado
PL 3653	> 97 %	99,4 %
PL 3658		99,0 %
PL 3661		99,3 %
Media		99,2 %
Desviación estándar relativa		0,2 %

Tabla 6: Datos del lote de disolución PL 3691

Cesto envase de liberación (B)	Disolución [%] (con respecto al contenido de clorhidrato de metilfenidato declarado de 10 mg/cápsula)						
	1º paso en HCl 0,1 N pH 1,2				2º paso en tampón a pH 6,8		
	5 min	15 min	60 min	120 min	5 min	15 min	30 min
B1	51,4	51,8	52,1	53,8	100,7	102,7	105,7
B2	51,6	52,3	52,7	53,6	100,2	103,1	105,0
B3	52,8	53,3	53,8	54,9	100,2	103,4	106,1
B4	56,3	57,1	57,7	59,1	102,1	106,2	109,2
B5	54,7	55,4	56,1	57,2	100,6	103,6	106,5
B6	54,7	55,2	55,6	56,7	101,7	104,7	107,3
Especificación		40-60 %		45-60 %		≥ 80 %	
Media	53,6	54,2	54,7	55,9	100,9	104,0	106,7
Desviación estándar relativa (%)	3,7	3,8	3,9	3,9	0,8	1,2	1,4
Véase la Figura 10							

5

Comparación de los perfiles de disolución

[0118] La especificación de la tasa de disolución absoluta de las cápsulas es el resultado de las especificaciones separadas de los productos intermedios: se aplica un mínimo del 80 % después de 15 minutos para las bolitas de liberación inmediata. Por ello, para esta parte de las bolitas de liberación inmediata, se espera una liberación mínima de 4 mg, esto es equivalente a una tasa de disolución del 40 %, con respecto a la parte de sustancia activa completa de la cápsula.

10

Tabla 7: tabla que compara la disolución de la sustancia activa

Prueba	Especificación	PL 3691	PL 3692	PL 3693
Disolución (n= 6)	Con respecto a 20 mg de clorhidrato de metilfenidato			
1º paso a pH 1,2:				
Después de 15 min	40-60 %	54,2 %	52,3 %	51,4 %
Después de 120 min	45-60 %	55,9 %	54,3 %	52,9 %
2º paso a pH 6,8:				
Después de 15 min	≥ 80 %	104,0 %	103,6 %	103,7 %
Véase la Figura 4				

15

Disolución de la sustancia activa

[0119] Se determina la disolución de la sustancia activa usando un aparato apropiado siguiendo la instrucciones de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.3).

20

[0120] Este procedimiento permite una valoración de calidad de la liberación del contenido de clorhidrato de metilfenidato de cada tipo de bolitas usadas.

[0121] La liberación de la sustancia activa tiene lugar en dos pasos. El objetivo es un perfil de disolución en que en el primer paso se liberen 5 mg de clorhidrato de metilfenidato de las bolitas de liberación inmediata en ácido clorhídrico 0,1 N, y en que en el segundo paso se disuelvan inmediatamente 5 mg de clorhidrato de metilfenidato de las bolitas con recubrimiento entérico inmediatamente después del cambio a un tampón de dihidrogenofosfato de potasio a pH 6,8.

25

[0122] Idealmente, debería liberarse lo menos posible de sustancia activa a partir de las bolitas con recubrimiento entérico en el ácido clorhídrico durante el 1º paso.

30

[0123] Se cambia el pH cambiando el recipiente bajo el cesto por uno que contiene el nuevo medio

precalentado para el 2º paso. Este cambio de recipiente es posible porque el tamaño de las bolitas dentro de la cápsulas es definitivamente mayor que la malla de los cestos.

5 [0124] Las bolitas con recubrimiento entérico (visibles por su color azul claro) permanecen en los cestos, por ello no se liberará el contenido apropiado de sustancia activa hasta el 2º paso a pH 6,8.

Estudio para evaluar las propiedades discriminantes del procedimiento usado para investigar la liberación.

10 [0125] Se examina la influencia de las condiciones de sumidero sobre el perfil de liberación monitorizando el valor de pH del medio durante el 2º paso. Debido a las propiedades especiales del excipiente copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L 30 D-55), el valor de pH es crítico para la cantidad de sustancia activa liberada y el retardo de la liberación, respectivamente.

15 [0126] Como parámetro adicional, se varió la velocidad del agitador, mientras que el aparato de disolución y el medio se mantenían iguales.

Fundamentos del aparato usado

20 [0127] Se usa el aparato de cesto de Ph. Eur. 2.9.3 porque de otro modo las cápsulas flotarían sobre la superficie. También se prefiere el aparato de cesto al aparato de palas porque permite un cambio del medio. Las bolitas usadas son mayores que la malla de los cestos.

Justificación del medio usado

25 [0128] Se usaron medios acuosos (ácido clorhídrico 0,1 N o dihidrogenofosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8) como se recomienda por la directrices del FIP para ensayos de disolución de productos orales sólidos (Borrador final de 1995) sin aditivos adicionales, ya que el clorhidrato de metilfenidato es una sustancia extremadamente hidrosoluble.

30 [0129] Sin embargo, en solución alcalina aparece hidrólisis.

[0130] La dosis diaria máxima de 60 mg de clorhidrato de metilfenidato se disuelve fácilmente en soluciones tampón de la Farmacopea Europea, es decir, en 250 ml de ácido clorhídrico a pH 1,2, así como en 250 ml de tampón de dihidrogenofosfato de potasio a pH 4,6 o 6,8, respectivamente.

Influencia del valor de pH del medio del 1º paso

[0131] Se compara la liberación del medio durante un pH constante de 1,0 durante un periodo de 120 min con la liberación del medio durante un aumento de pH de 1,0 a 5,5.

Descripción del procedimiento

45 [0132] Se ensaya de forma ejemplar la liberación en el producto intermedio (bolitas con recubrimiento entérico), así como producto acabado (cápsulas con retardo de 10 mg).

[0133] No se realizará una comparación con las bolitas de liberación inmediata porque, como ya se mencionó anteriormente, la sustancia activa es fácilmente soluble en todos los tampones de la Farmacopea Europea y se espera que el valor de pH no tenga relevancia para el comportamiento de liberación.

50 [0134] Se realizó el estudio sobre la disolución del producto intermedio siguiendo las pruebas de control descritas para bolitas con recubrimiento entérico. Se realizó el estudio sobre la disolución de las cápsulas siguiendo los procedimientos descritos.

55 [0135] En cada caso, la única modificación de la prueba de control era un cambio en el valor de pH del medio. Se realizó también el 2º paso en tampón dihidrogenofosfato de potasio 0,05 M a pH 6,8, siguiendo las pruebas de control anteriores. Se llevó a cabo la cuantificación del clorhidrato de metilfenidato liberado usando HPLC.

60 [0136] Se realiza la comparación en un lote de ejemplo de bolitas con recubrimiento entérico así como en un lote del producto acabado cápsulas con retardo de 10 mg, respectivamente.

[0137] Descripción de los cambios de pH: se aumenta el pH cada 15 minutos en una unidad, esto se hace por ejemplo después de tomar la muestra de 15 minutos, moviendo el cesto que contiene las bolitas a un nuevo recipiente de liberación que contiene ácido clorhídrico 01 N, que tiene un pH de exactamente 1,0. Se toman muestras sucesivas a intervalos de 15 minutos durante el procedimiento de agitación. El fabricante de Eudragit L 30 D-55 afirma que la formación de sal al valor de pH límite de 5,5 es la razón de la desintegración de la película de

Eudragit L 30 D-55. Se mantiene el valor de 5,5 durante un tiempo de 45 minutos (hasta 120 minutos en total).

Tabla 8: Comparación de los valores para liberación del producto intermedio, bolitas con recubrimiento entérico (lote PL 3683)

Tiempo en ácido clorhídrico [min]	Valor de pH	Disolución de la cantidad determinada [%]	Valor de pH	Disolución en % de la cantidad determinada
1° paso de disolución en HCl 0,1 N, pH 1,0				
0	1,0	0	1,0	0
15	1,0		1,0	n.d*
30	1,0		2,0	n.d*
45	1,0		3,0	n.d*
60	1,0		4,0	n.d*
75	1,0		5,0	n.d*
90	1,0		5,5	n.d*
120	1,0	4,4	5,5	n.d*
2° paso de disolución en tampón de dihidrogenofosfato de potasio, pH 6,8				
5	6,8	88,5	6,8	96,0
15	6,8	95,3	6,8	100,6
30	6,8	104,9	6,8	100,4
n.d*: no detectable; límite de detección: 2,5 % Véanse las Figuras 2 y 3				

5

Tabla 9: Comparación de los valores de liberación del producto acabado, cápsulas de retardo de 10 mg (lote PL 3691)

Tiempo en ácido clorhídrico [min]	Valor de pH	Disolución de la cantidad determinada [%]	Valor de pH	Disolución en % de la cantidad determinada
1° paso de disolución en HCl 0,1 N, pH 1,0				
0	1,0	0,0	1,0	0,0
15	1,0	54,2	1,0	56,3
30	1,0	54,3	2,0	56,3
45	1,0		3,0	56,3
60	1,0	54,7	4,0	56,3
75	1,0		5,0	56,3
90	1,0		5,5	56,3
120	1,0	55,9	5,5	56,3
2° paso de disolución en tampón de dihidrogenofosfato de potasio, pH 6,8				
5	6,8	100,9	6,8	106,9
15	6,8	104,0	6,8	106,9
30	6,8	106,7	6,8	106,9
Véanse las Figuras 5 y 6				

[0138] El perfil de disolución para las bolitas con recubrimiento entérico en el diagrama demuestra que las propiedades protectoras de la película de Eudragit L 30 D-55 se mantienen constantes hasta un pH de 5,5. Los mismos perfiles para el producto acabado cápsulas con retardo de 10 mg PL 3691 en el diagrama no mostraban diferencias significativas a un pH bajo o creciente. Hasta el límite de pH 5,5, las bolitas retienen su forma original en los cestos. Esto demuestra también que el cambio de pH no tiene influencia sobre la disolución de las bolitas de liberación inmediata. Se alcanza el perfil de disolución en dos pasos requerido a pH 1 a pH 5,5. Los resultados son representativos y transferibles para todos los lotes adicionales de los productos intermedios y acabados.

[0139] Resumen: un aumento del valor de pH del medio de pH 1 a pH 5,5 no tiene influencia sobre el perfil de disolución en dos pasos deseado de la sustancia activa.

20 **Límite de tolerancia para el pH del ácido clorhídrico 0,1 N usado para estudios de liberación**

[0140] El límite de tolerancia para el pH del ácido clorhídrico 0,1 N, que es el medio de prueba del 1° paso de disolución, está entre 0,8 y 1,2. Esto corresponde, después de una determinación de título exacta, a una desviación de la norma de ácido clorhídrico 0,06 N a ácido clorhídrico 0,15 N. Por ello, el ácido clorhídrico 0,1 N puede fabricarse sin ningún ajuste de título adicional.

Variación de la velocidad del agitador

[0141] Para valorar el efecto de la velocidad del agitador, se comparó la liberación de forma ejemplar para los

productos intermedios así como para el producto acabado cápsulas con retado de 10 mg.

[0142] Se investigó la liberación de los productos intermedios siguiendo las pruebas de control de la parte II.D.3.1 para bolitas de liberación inmediata, así como bolitas con recubrimiento entérico.

5

[0143] Se investigó la liberación del producto acabado siguiendo las pruebas de control.

[0144] El único parámetro que cambiar en cada caso era la «velocidad de agitador». Esta se redujo a 50 revoluciones por minuto (rpm) para determinar si esto aumentaba la validez de la prueba.

10

[0145] Los diagramas demuestran los perfiles de disolución a una velocidad de agitador de 100 rpm en comparación con 50 rpm.

Título o estudio:	Estudio del efecto de la comida después de la aplicación oral de una dosis única de una preparación de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato de 10 mg y 20 mg b.i.d. Aplicación de una preparación de liberación inmediata de clorhidrato de metilfenidato de 10 mg después de un desayuno normal y aplicación oral de una dosis única de la preparación de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato de 20 mg después de un desayuno rico en calorías en 16 voluntarios sanos.		
N.º de protocolo:			
Fecha del informe:			
+Investigadores:	Investigador principal: Coinvestigadores:		
Centro de estudio:			
Tiempo de la parte clínica:	Fase clínica: I/IV		
Objetivos:	El objetivo del presente estudio era la investigación de la biodisponibilidad de preparaciones de 10 mg y 20 mg de liberación modificada de metilfenidato después de aplicación de dosis única y una preparación de liberación inmediata de metilfenidato de 10 mg después de aplicación b.i.d. después de un desayuno normal en comparación con una aplicación de dosis única de la preparación de liberación modificada de 20 mg después de un desayuno rico en calorías. La biodisponibilidad tuvo que compararse para detectar diferencias entre la dos condiciones alimentadas ensayadas y entre las preparaciones de liberación inmediata y liberación modificada. Determinación de la tolerabilidad		
Diseño del estudio:	- Dosis única (excepto por la aplicación b.i.d de la prueba 1) - Aleatorizado completamente equilibrado - Cruzado - Abierto - De cuatro vías		
Sujetos (totales y para cada tratamiento): 16/16	- Planeados para terminación: - Inscritos: 24 - Retirados: 1 (después del preexamen) - No adecuados: 4 - Reservados: 3 - Aleatorizados: 16 - Terminados por protocolo: 16	16 (16 por cada tratamiento)	
Diagnóstico y criterios principales de inclusión:	- Hombres y mujeres blancos - Fumadores/no fumadores - De entre 18 y 45 años de edad - Considerados sanos mediante pruebas de laboratorio y exámenes físicos - Peso corporal en el intervalo normal - Con firma de consentimiento informado		
Prueba 1- preparación:	- Ritalin®, comprimido - Dosis unitaria: 10 mg de clorhidrato de metilfenidato - Modo/vía: oral - Régimen: 2 x 1 comprimidos, 10 mg después de desayuno normal, 10 mg 4 horas más tarde - N.º de lote: S87900		

Prueba 2- preparación	• Cápsula con retardo de 10 mg • Dosis unitaria: 10 mg de clorhidrato de metilfenidato • Modo/vía: oral • Régimen: 1 x 1 dosis única de una cápsula después de desayuno normal • N.º de lote: PL3780
Prueba 3- preparación	• Cápsula con retardo de 20 mg • Dosis unitaria: 20 mg de clorhidrato de metilfenidato • Modo/vía: oral • Régimen: 1 x 1 dosis única de una cápsula después de desayuno normal • N.º de lote: PL3781
Prueba 4- preparación	• Cápsula con retardo de 20 mg • Dosis unitaria: 20 mg de clorhidrato de metilfenidato • Modo/vía: oral • Régimen: 1 x 1 dosis única de una cápsula después de desayuno rico en calorías • N.º de lote: PL3781
Duración del tratamiento:	24 horas/periodo de tratamiento; fases de lavado: 7 días cada una
Puntos de muestreo de sangre:	Prueba 1: 0 (blanco), 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,33, 4,67, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 16 y 24 horas (22 muestras por voluntario/periodo de tratamiento; plasmáticas) Prueba 2-4: 0 (blanco), 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 16 y 24 horas (16 muestras/voluntario y periodo de tratamiento; plasmáticas)
Procedimiento analítico	GC/MS • Límite de cuantificación: 0,072 ng de metilfenidato/ml de plasma • Intervalo de validación: 0,0365 ng/ml 4,37 % de C.V. 3,65 ng/ml 2,44 % de C.V. 14,6 ng/ml 2,09 % de C.V. • Varianza entre ensayos:
Criterios para evaluación Farmacocinética: Parámetro primario: Parámetro secundario: Parámetros descriptivos: Seguridad:	AUC_{0-última} (extensión de la biodisponibilidad) C_{máx}, t_{máx} (tasa de biodisponibilidad) AUC_{0-∞}, t_{1/2}, MRT_{0-último}, HVD, t_{75 % de cmáx} Presión sanguínea, ritmo cardiaco, ECG, exámenes de laboratorio y hallazgos en el sujeto/eventos adversos, tolerabilidad
Procedimientos estadísticos: Farmacocinética: Seguridad:	• Paramétricos (ANOVA)/no paramétricos (pruebas de Wilcoxon-Mann-Whitney) • Transformación logarítmica (relaciones: AUC, C_{máx}), análisis no transformados (diferencias: t_{máx}) • Intervalos de confianza del 90 % • Listado de datos individuales • Estadísticas descriptivas
Resultados:	
Farmacocinética:	

Tabla 10:						
Variable	Media geométrica ¹⁾	± DE	Media aritmética	± DE	Intervalo	
Prueba 1:						
AUC _{0-túltimo} [ng·h·ml ⁻¹]	45,98	16,66	48,74	16,36	25,88-74,30	
C _{máx} [ng/ml]	6,20	2,24	6,60	2,44	3,64-11,65	
T _{máx} [h]	5,00	-	4,79	1,34	1,50-6,00	
Prueba 2:						
AUC _{0-túltimo} [ng·h·ml ⁻¹]	24,43	8,33	25,73	8,14	12,80-41,34	
C _{máx} [ng/ml]	3,11	1,05	3,27	1,02	1,59-5,23	
T _{máx} [h]	4,50	-	3,88	1,57	1,00-6,00	
Prueba 3:						
AUC _{0-túltimo} [ng·h·ml ⁻¹]	48,92	15,07	51,07	14,97	30,39-74,60	
C _{máx} [ng/ml]	6,42	2,21	6,78	2,26	3,49-10,46	
T _{máx} [h]	2,75	-	3,22	1,37	1,50-6,00	
Prueba 4:						
AUC _{0-túltimo} [ng·h·ml ⁻¹]	51,78	14,99	53,80	14,96	33,90-79,75	
C _{máx} [ng/ml]	5,62	1,69	5,87	1,87	3,48-10,98	
T _{máx} [h]	4,25	-	4,44	2,24	1,50-9,00	
¹⁾ la mediana se da para t _{máx} en cambio						
Tabla 11:						
Variable	Estimación puntual	Límites de confianza	CV Intraindividual (%)			
Prueba 1:						
AUC _{0-túltimo} [% de la prueba 1]	106,4	101,3 - 111,7	8,23			
C _{máx} [% de la prueba 1]	102,1	95,0 - 109,6	12,0			
T _{máx} [Δ de la prueba 1]	-1,75	-2,75 - -0,75				
Prueba 2:						
AUC _{0-túltimo} [% de la prueba 3]	49,9 99,9 ²⁾	47,6 - 52,4 95,1 ²⁾ - 104,9 ²⁾	8,23			
C _{máx} [% de la prueba 3]	48,4 96,8 ²⁾	45,1 - 52,0 90,2 ²⁾ - 104,0 ²⁾	12,0			
T _{máx} [Δ de la prueba 3]	+0,50	-0,25 - +1,50				
Prueba 4:						
AUC _{0-túltimo} [% de la prueba 3]	105,8	100,8 - 111,1	8,23			
C _{máx} [% de la prueba 3]	87,5	81,5 - 94,0	12,0			
T _{máx} [Δ de la prueba 3]	+1,13	± 0,00 - +2,00				
²⁾ normalizado a una dosis de 20 mg						
Véanse las Figuras 7-9						

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que contiene una dosificación inicial de psicoestimulante y una segunda dosificación de dicho psicoestimulante, en la que se modifica la liberación de dicha segunda dosificación, **caracterizada porque**
- 5 la liberación de dicha segunda dosificación se modifica por un recubrimiento entérico que comprende (co)polímeros de ácido (met)acrílico y/o (met)acrilato que contiene grupos carboxilo en los que un 2-10, preferiblemente un 3-8, lo más preferiblemente un 6 % de dichos grupos carboxilo están neutralizados, causando así una liberación prolongada de dicha segunda dosificación del psicoestimulante *in vivo*.
- 10 2. Composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición comprende dos componentes distintos, conteniendo el primer componente la dosificación inicial y conteniendo el segundo componente la dosificación que muestra una liberación modificada.
3. Composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que se causa la liberación prolongada de dicha
- 15 segunda dosificación de psicoestimulante en la condición alimentada *in vivo*.
4. Composición farmacéutica de una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que el segundo componente comprende un recubrimiento entérico basado en un copolímero de ácido metacrílico, y/o en la que el psicoestimulante se selecciona del grupo consistente en anfetamina, metanfetamina, anfetaminilo, fenetilino,
- 20 metilfenidato y prolintano o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un enantiómero o mezclas de los mismos o mezclas de dichos ingredientes.
5. Composición farmacéutica de una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que el primer y el segundo componentes están presentes en forma esférica, preferiblemente en forma de bolita, y/o en la que el primer
- 25 componente comprende esferas que se recubren con el psicoestimulante contenido en un líquido, en la que el líquido es preferiblemente una suspensión y contiene uno o más de los siguientes ingredientes:
 - Povidona K 30,
 - Talco, micronizado,
 - 30 - Agua purificada,
 - 2-propanol, y
 - Metilfenidato.
6. Composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que se mezclan las esferas con una mezcla de talco
- 35 micronizado y sílice anhidra coloidal (preferiblemente 50:50, p/p) posteriormente a la etapa de recubrimiento de la suspensión sobre las esferas.
7. Composición farmacéutica de la reivindicación 5 o 6, en la que el primer componente comprende la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:
- 40
 - Clorhidrato de metilfenidato 0,1800-0,3000
 - Esferas de azúcar 3,5000-5,0000
 - Povidona K 30 0,0100-0,0300
 - Talco, micronizado 0,0400-0,0500
 - 45 Agua purificada 1,0000-2,0000
 - 2-propanol 0,1000-0,2000
 - Mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal 0,0010-0,0040, o
- en la que el primer componente comprende la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:
- 50
 - Clorhidrato de metilfenidato 0,4000-0,6000
 - Esferas de azúcar 1,5000-5,0000
 - Povidona K 30 0,0300-0,0500
 - Talco, micronizado 0,0800-0,1000
 - 55 Agua purificada 2,5000-2,8000
 - 2-propanol 0,2000-0,3000
 - Mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal 0,0020-0,0030.
8. Composición farmacéutica de una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que, para la fabricación del
- 60 segundo componente, el recubrimiento entérico recubre el primer componente, tal como se define en una o más de las reivindicaciones 5-7, contenido en una suspensión que comprende uno o más de los siguientes ingredientes:
 - Eudragit L 30 D-55,
 - hidróxido de sodio,
 - 65 - talco, micronizado,
 - citrato de trietilo,

- emulsión de simeticona,
- agua purificada, y opcionalmente
- un colorante,

5 en la que el segundo componente comprende preferiblemente la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:

- Clorhidrato de metilfenidato 0,1500-0,3000
 Esferas de azúcar 2,5000-4,0000
 Povidona K 30 0,0150-0,3000
 10 Talco, micronizado 0,0300-0,0500
 Agua purificada 1,0000-2,0000
 2-propanol 0,1000-0,2000
 Eudragit L 30 D-55 3,0000-4,0000
 Hidróxido de sodio al 15 % 0,1000-0,1500
 15 Talco, micronizado 0,5000-0,6000
 Citrato de trietilo 0,1000-0,2000
 Laca de indigotina (E 132) 0,0060-0,0100
 Emulsión de simeticona 0,0100-0,0200
 Agua purificada 2,0000-3,0000
 20 Mezcla de talco micronizado y sílice anhídrica coloidal (50:50) 0,0020-0,0030, o

en la que el segundo componente comprende la siguiente fórmula de fabricación en partes en peso:

- Clorhidrato de metilfenidato 0,4000-0,6000
 25 Esferas de azúcar 2,5000-5,0000
 Povidona K 30 0,0400-0,0500
 Talco, micronizado 0,0900-0,1000
 Agua purificada 2,0000-3,0000
 2-propanol 0,2000-0,3000
 30 Eudragit L 30 D-55 3,0000-4,0000
 Hidróxido de sodio al 15 % 0,1000-0,1500
 Talco, micronizado 0,5000-0,6000
 Citrato de trietilo 0,1000-0,2000
 Laca de indigotina (E 132) 0,0060-0,0100
 35 Emulsión de simeticona 0,0100-0,0200
 Agua purificada 2,0000-3,0000
 Mezcla de talco micronizado y sílice anhídrica coloidal 0,0020-0,0040

9. Composición farmacéutica de una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que se incorporan el primer y
 40 segundo componentes en una cápsula, preferiblemente una cápsula de gelatina dura, o un saquito, en la que el
 contenido global de metilfenidato por cápsula es preferiblemente de 5-60 mg, preferiblemente de 10, 20, 30, 40 o
 60 mg, y/o en la que el psicoestimulante es metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un
 enantiómero o mezclas de los mismos y el perfil de disolución *in vitro* medio en medio acuoso de pH 1-3,
 preferiblemente 1,2, es tal que se libera un 80-100 % del metilfenidato contenido en el primer componente al cabo de
 45 30, preferiblemente 20, más preferiblemente 15 min después de la administración y se libera un 80-100 % del
 metilfenidato contenido en el segundo componente al cabo de 30, preferiblemente 20, más preferiblemente 15 min
 después de la administración en un segundo medio que tiene un pH de 6,5-7,2, preferiblemente 6,8, en la que la
 liberación *in vivo* de la composición farmacéutica es preferiblemente esencialmente una liberación prolongada, en la
 que se alcanza la concentración plasmática pico principal de metilfenidato a entre 0,5 y 5, preferiblemente entre 1 y
 50 4, lo más preferiblemente a las 2,5 horas después de la administración de dicha composición farmacéutica.

10. Composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la concentración plasmática a las 8 h después de la
 administración de la composición farmacéutica es entre un 30-80 % de la concentración plasmática pico principal de
 metilfenidato, o en la que la liberación *in vivo* de la composición farmacéutica es esencialmente una liberación
 55 prolongada, y hay una concentración plasmática pico máxima entre 1 y 4 h después de la administración de la
 composición farmacéutica.

11. Composición farmacéutica obtenible mediante el procedimiento que comprende las etapas de:

- 60 a) fabricar el primer componente:
 - proporcionar esferas,
 - preparar un líquido que contiene un psicoestimulante,
 - recubrir las esferas con dicho líquido, y
 - secar las esferas recubiertas;
 65 b) fabricar el segundo componente:

- proporcionar esferas fabricadas de acuerdo con la etapa a),
 - preparar un líquido adecuado para proporcionar un recubrimiento entérico sobre dichas esferas, conteniendo el líquido (co)polímeros de ácido (met)acrílico y/o (met)acrilato que tienen grupos carboxilo y un agente alcalino,
- 5 - recubrir las esferas con dicho líquido, y
- secar las esferas recubiertas.
- en la que las etapas a) y/o b) comprenden además preferiblemente la etapa de mezclar las esferas con una mezcla de talco micronizado y sílice anhidra coloidal y/o tamizar las esferas obtenidas, y
- 10 en la que el agente alcalino se añade al líquido en una cantidad suficiente para conseguir la neutralización de un 2-10, preferiblemente un 3-8, lo más preferiblemente un 6 % de dichos grupos carboxilo.
12. Composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que los componentes a) y b) se incorporan a una cápsula de gelatina dura o saquito, y/o
- 15 en la que el agente alcalino se selecciona de NaOH y KOH.
13. Composición farmacéutica de la reivindicación 11 o 12, en la que el primer y segundo componentes de la composición farmacéutica contienen cantidades idénticas de dicho psicoestimulante.
- 20 14. Composición farmacéutica de una o más de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de trastorno de déficit de atención con hipersensibilidad (TDAH) y comorbilidades, narcolepsia, fatiga y/o declive cognitivo asociado a enfermedades sistémicas tales como síndrome de inmunodeficiencia adquirido o enfermedades oncológicas.

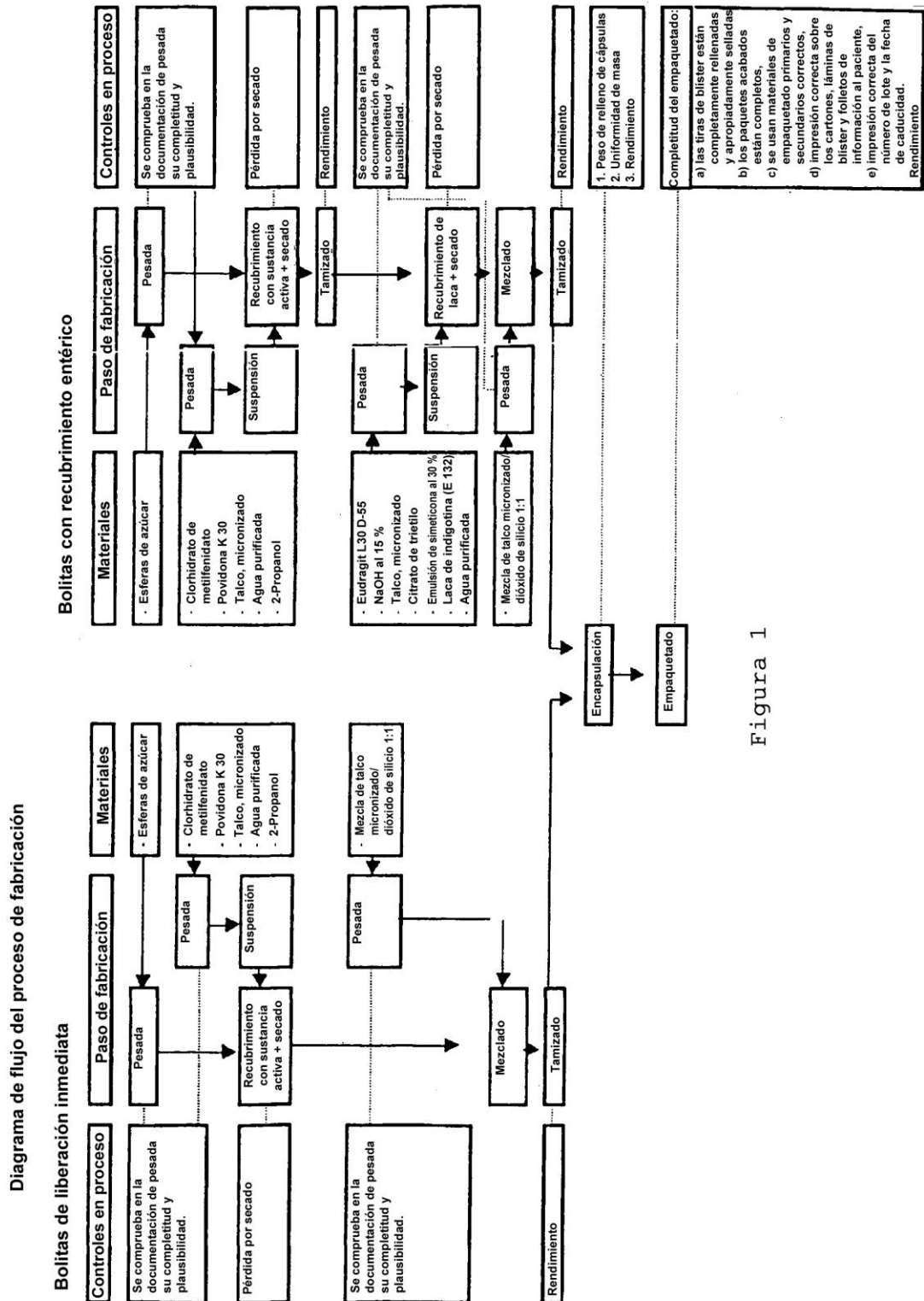


Figura 2: Influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de bolitas con recubrimiento entérico: lote PL 3683. Disolución a un pH constante

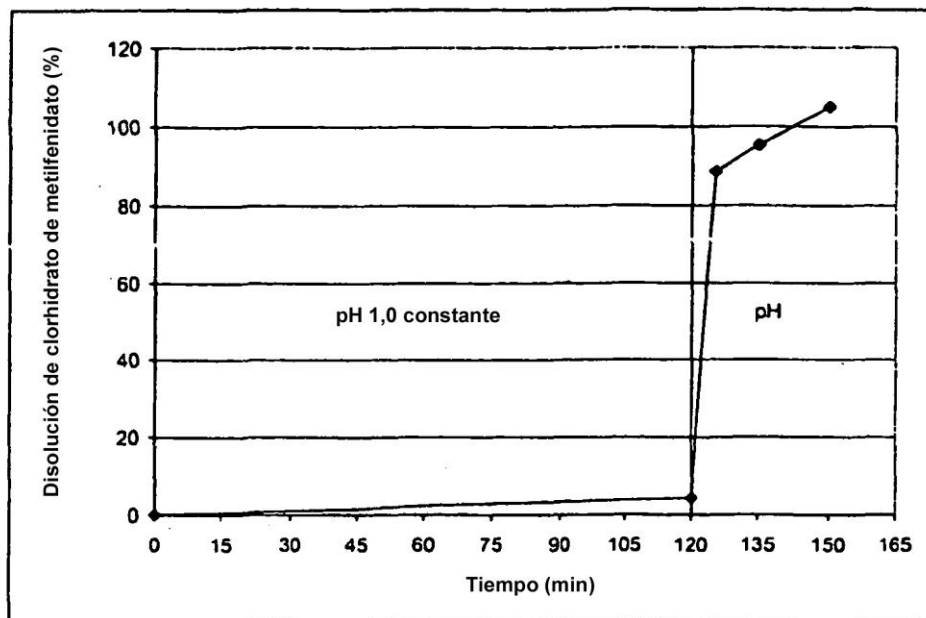


Figura 3: Influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de bolitas con recubrimiento entérico: lote PL 3683. Disolución a pH creciente

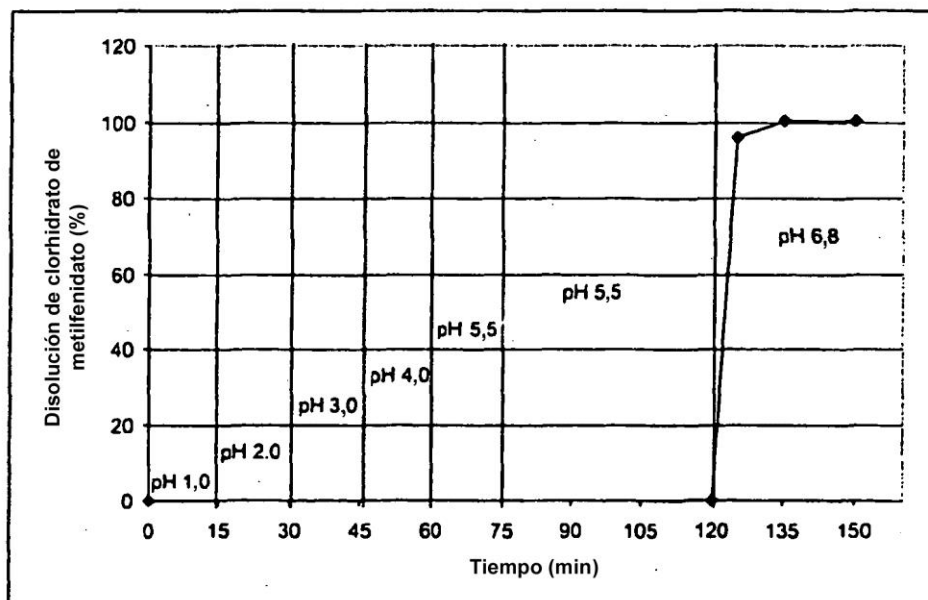
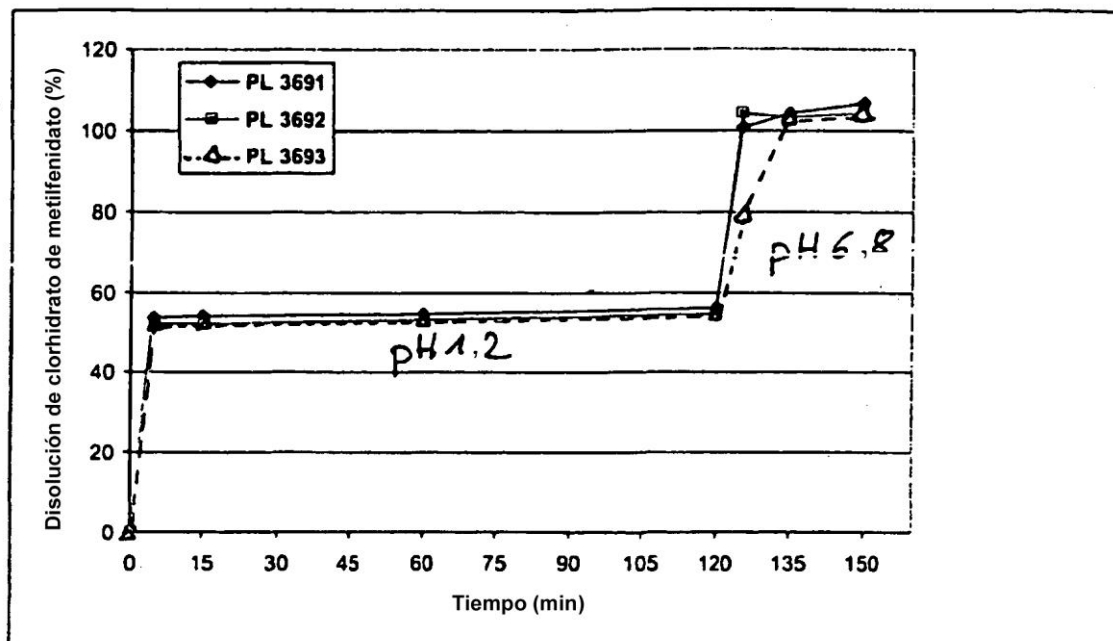


Figura 4: Perfiles de disolución de sustancia activa para las cápsulas con retardo de 10 mg: lotes PL 3691, PL 3692 y PL 3693 (cada uno n= 6)



Resumen: Los resultados de los perfiles de disolución de 3 lotes demuestran conformidad lote a lote. La elección de la prueba de disolución es suficiente para la valoración de la forma de dosificación.

No se realizará una prueba para el tiempo de disgregación de la cápsula.

Figura 5: Influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de las cápsulas: lote PL 3691. Disolución de la cantidad declarada a pH constante.

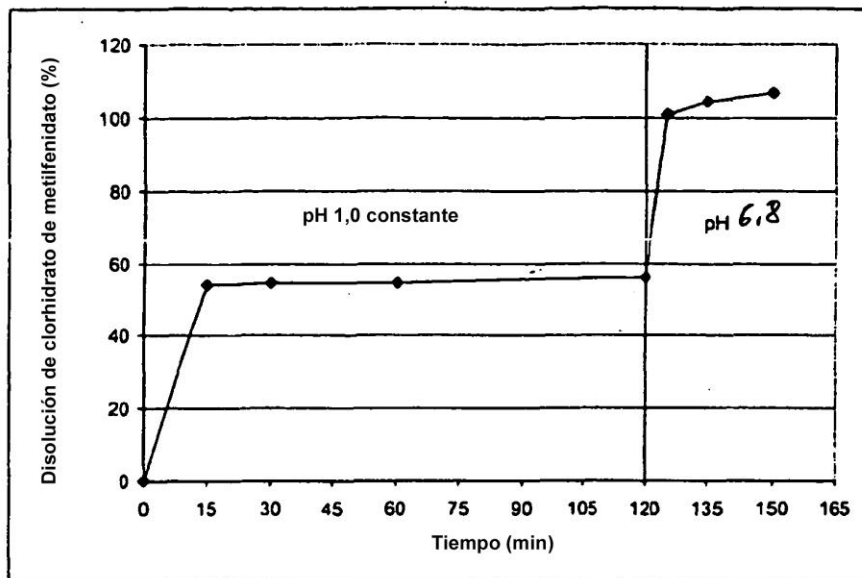
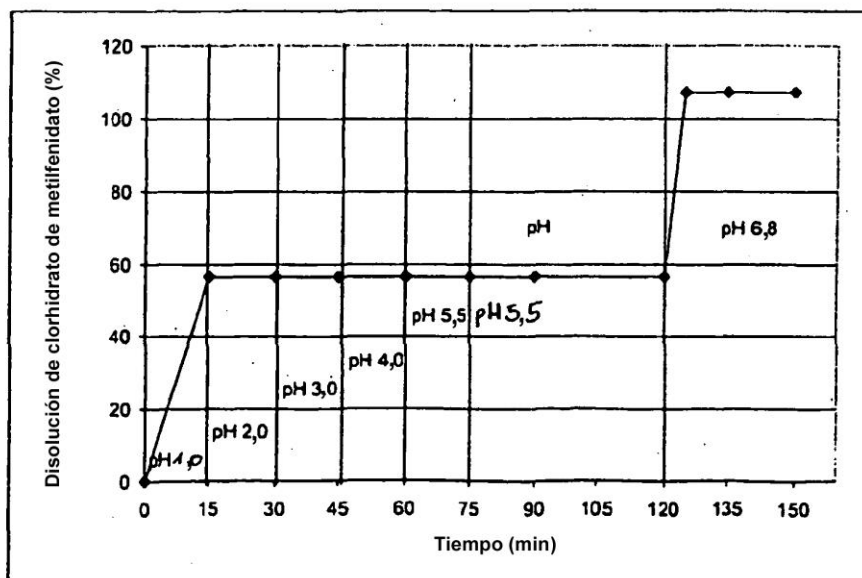
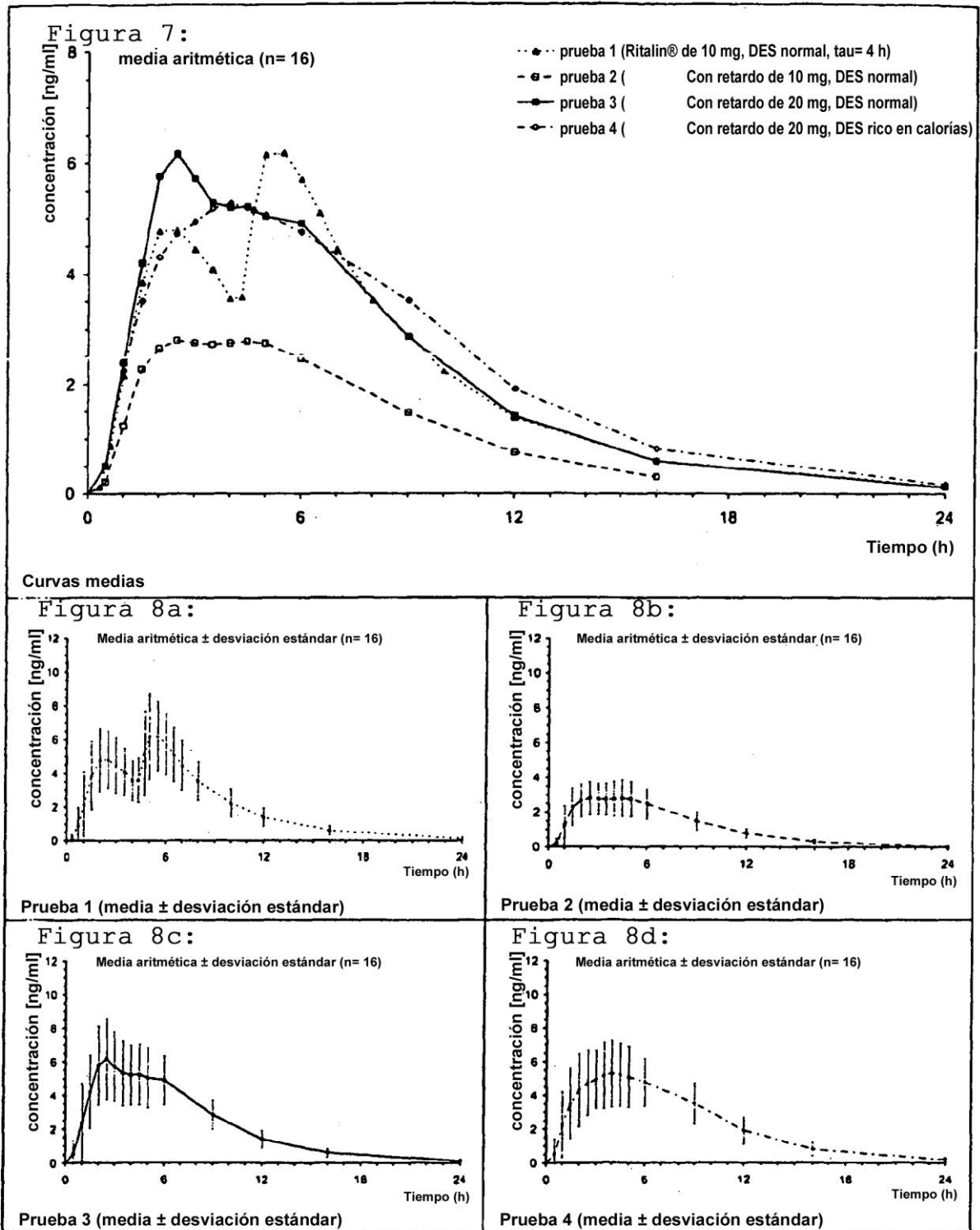


Figura 6: Influencia del pH del medio sobre la disolución de sustancia activa a partir de las cápsulas: lote PL 3691. Disolución de la cantidad declarada a pH creciente.





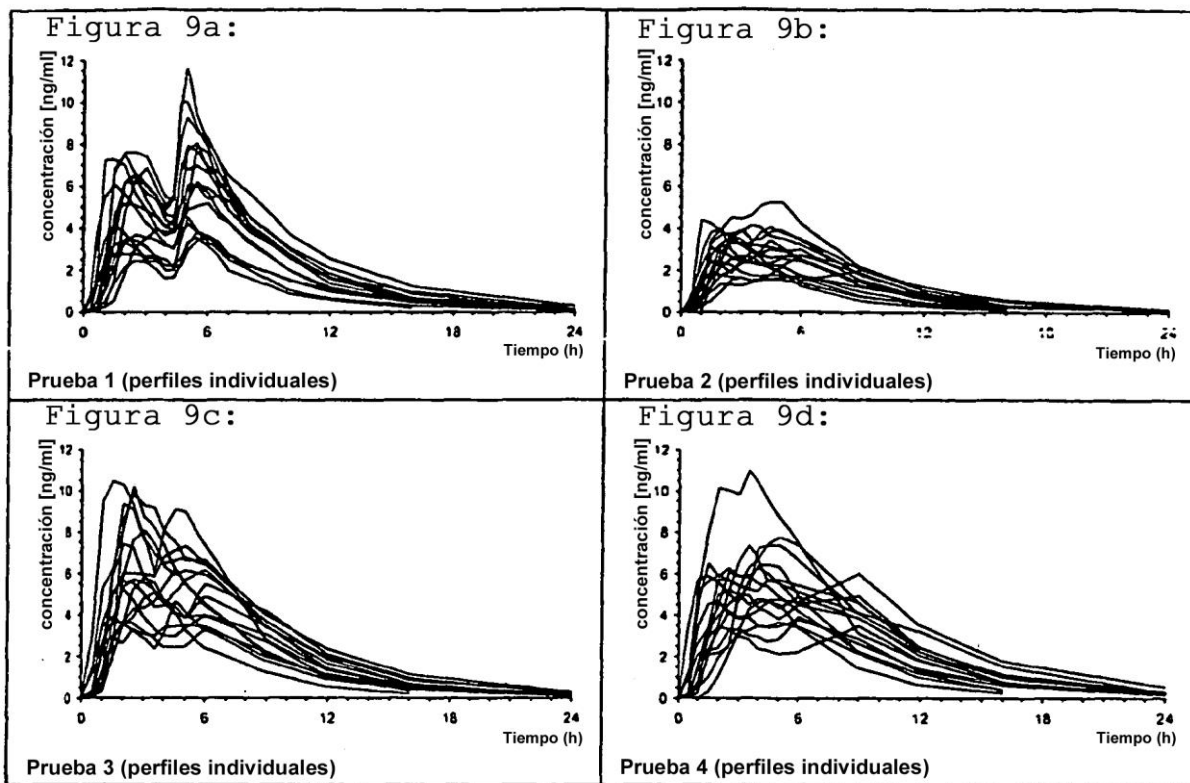
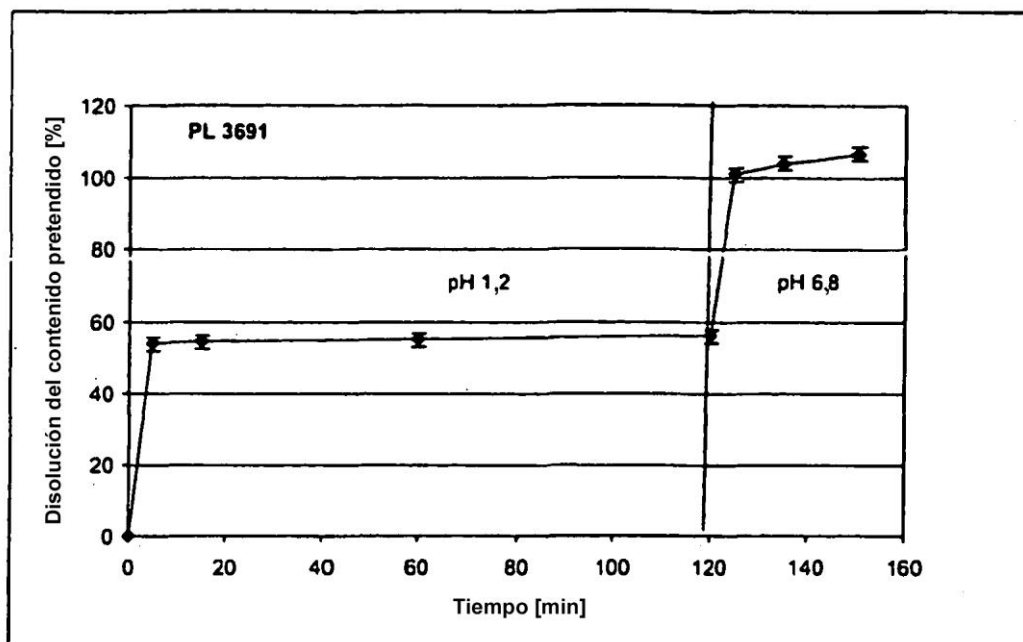


Figura 10: Perfil de disolución del lote PL 3691



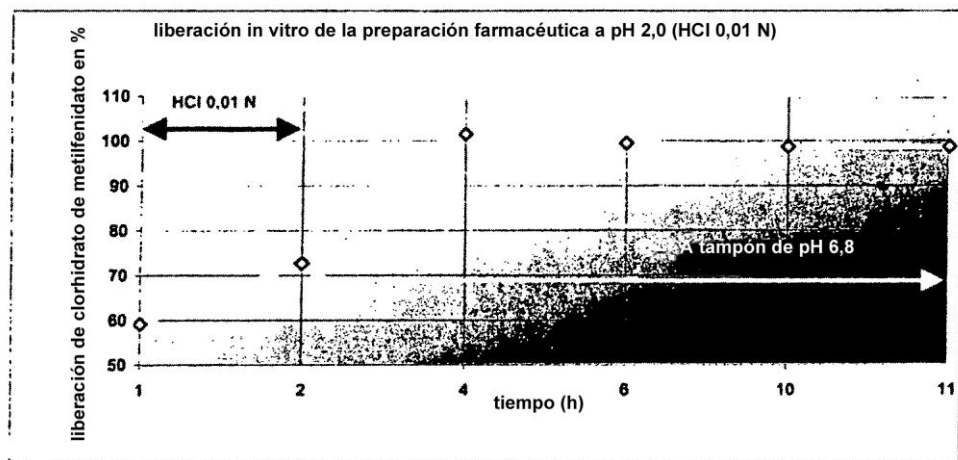


Figura 11