

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 469**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2013 PCT/US2013/054930**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028610**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2013 E 13752782 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2884961**

54 Título: **Comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada**

30 Prioridad:

15.08.2012 US 201261683513 P
08.03.2013 US 201361774783 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2019

73 Titular/es:

TRIS PHARMA INC. (100.0%)
Brunswick Business Park 2033 Route 130 Suite D
Monmouth Junction, NJ 08852, US

72 Inventor/es:

TU, YU-HSING;
PERUMAL, ASHOK y
KATHALA, KALYAN

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 717 469 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

Comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada

5 Antecedentes de la invención

El clorhidrato (HCl en inglés) de metilfenidato y el clorhidrato de dexmetilfenidato tienen, ambos, la Fórmula empírica $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$. El HCl de metilfenidato es una mezcla racémica de clorhidrato de d,l -treo-metil α -fenil-2-piperidinacetato. Varios productos comerciales, incluyendo, por ejemplo, Ritalin®, Daytrana™ y Metadate™, contienen HCl de metilfenidato como fármaco activo. El dexmetilfenidato es el d-treo-enantiómero del clorhidrato de metilfenidato racémico [literatura del producto Focalin®]. Existen varios productos comerciales que contienen dexmetilfenidato como fármaco activo.

Se ha descrito el uso de los estimulantes del sistema nervioso central metilfenidato y dexmetilfenidato para el tratamiento de afecciones, tales como el trastorno por déficit de atención (TDA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en adultos y niños [véase la literatura de los productos Focalin®, Concerta®, Ritalin®, Daytrana™ y Metadate®]. Este fármaco también se puede usar para tratar la depresión y el deterioro cognitivo después de una lesión cerebral traumática [véase la literatura del producto para el comprimido de clorhidrato de metilfenidato que está disponible en el mercado a través de Lake Erie Medical DBA Quality Care Products LLC y la literatura del producto de los demás productos farmacológicos identificados en el presente documento].

En el mercado están disponibles los productos de dosis sólidas de metilfenidato o dexmetilfenidato que tienen un perfil de liberación prolongada de 8 horas de acuerdo con la etiqueta del producto. Estos productos, que incluyen, *por ejemplo*, los comprimidos Ritalin® LA y Methylin® ER, tienen etiquetas de producto que indican que deben deglutirse enteros sin triturarlos ni masticarlos. También se han descrito formas de dosificación líquidas de metilfenidato que están diseñadas predominantemente para niños, incluyendo niños tan pequeños como de 3 años de edad, que tienen dificultad para deglutir formas de dosificación sólidas.

Sigue existiendo la necesidad de un producto de metilfenidato de acción rápida, estable y de liberación prolongada, que pueda administrarse de manera conveniente en una forma adecuada a pacientes que tengan dificultad para deglutir comprimidos y cápsulas sólidos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada que proporciona una acción rápida del MPH y un perfil de liberación de doce horas. El comprimido masticable se puede dividir en partes y estas partes de comprimido conservan la acción rápida y el perfil de liberación de 12 horas del comprimido intacto. En una realización, el comprimido se ranura para facilitar la separación cuando se desee. Los usos médicos de estos comprimidos masticables de metilfenidato (MPH) de liberación prolongada se proporcionan, además, en la invención.

El comprimido masticable de MPH de liberación prolongada comprende (i) dos componentes diferentes de metilfenidato de liberación inmediata, cada uno de los que proporciona un perfil de liberación inmediata diferente, y (ii) de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 % en p/p de una matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera de liberación sostenida, basándose en el peso total de los componentes de metilfenidato.

Los primeros componentes de metilfenidato de liberación inmediata es un complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones sin revestimiento, opcionalmente, en combinación con un polímero formador de matriz que se caracteriza en el presente documento como componente de liberación inmediata y de acción "más lenta". El segundo componente de liberación inmediata es un componente de metilfenidato de liberación inmediata y de acción más rápida que es un metilfenidato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, tal como se define en el presente documento, que no forma un complejo con o se une a una resina de intercambio de iones. El componente de liberación sostenida tiene un revestimiento de barrera que es un revestimiento de barrera de liberación independiente del pH, de alta resistencia a la tracción, insoluble en agua y permeable al agua.

En otra realización, la invención proporciona un comprimido masticable ranurado, en el que el comprimido no modifica de manera significativa el perfil *in vitro* de las partes de comprimido que resultan de la separación u otra división del comprimido intacto.

En una realización, un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada comprende componentes de metilfenidato en una combinación (a) de aproximadamente el 60 % en p/p al 80 % en p/p de una matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones de liberación sostenida, curada y con revestimiento de barrera, en la que el revestimiento de barrera comprende polivinilacetato, y un plastificante (b) de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 20 % en p/p de una combinación de un complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones sin revestimiento de liberación inmediata y (c) de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el

20 % en p/p de un metilfenidato que no forma un complejo de liberación inmediata. A lo largo de toda la presente memoria descriptiva, cuando se proporcionan relaciones y/o porcentajes en peso para el metilfenidato en cada uno de los tres componentes activos, los pesos se basan en la cantidad de base de metilfenidato en cada componente. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “metilfenidato que no forma un complejo” se denomina

5 como el componente de liberación inmediata y de acción más rápida e incluye, de manera específica, un metilfenidato de base libre, así como una sal farmacológicamente activa y fisiológicamente compatible del mismo, incluyendo las sales de adición de ácido y los hidratos del mismo; de manera específica, se excluye de la expresión “metilfenidato que no forma un complejo” un metilfenidato que se una a o forme un complejo con una resina de intercambio de iones.

10 En una realización adicional, la invención proporciona un uso médico para el tratamiento de pacientes con un trastorno para el que el metilfenidato tiene aprobación regulatoria mediante la administración de un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada, tal como se describe en el presente documento.

15 Otros aspectos y ventajas más de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

20 La FIG. 1 es un gráfico lineal de la concentración en plasma de metilfenidato media en función del tiempo usando datos no transformados. Este estudio proporciona el perfil farmacocinético (pK) de una formulación de comprimido masticable oral individual de la invención dosificada tal como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar una cantidad de metilfenidato equivalente a una dosis de 40 mg de HCl de metilfenidato. Se usó como referencia un comprimido de HCl de metilfenidato de liberación inmediata disponible en el mercado (comprimido masticable de

25 10 mg de Methylin®, 2 de 20 mg administrados con seis horas de diferencia (q6h)).

Descripción detallada de la invención

30 En un aspecto, la invención proporciona un comprimido masticable de metilfenidato (MPH) de liberación prolongada. El MPH contiene una combinación de dos componentes diferentes de MPH de liberación inmediata y un componente de MPH de liberación sostenida. De manera adecuada, después de la administración de una dosis individual del comprimido masticable de MPH de liberación prolongada oral, en algunas realizaciones, se alcanza una cantidad terapéuticamente eficaz del MPH en menos de aproximadamente treinta minutos, y tan pronto como aproximadamente veinte, diez o menos minutos, y la formulación proporciona un perfil de liberación prolongada

35 hasta al menos aproximadamente 12 horas.

Los comprimidos masticables de MPH de liberación prolongada de la presente invención se preparan típicamente como una dispersión sólida uniforme individual sometida a compresión hasta dar un comprimido masticable. De manera adecuada, el comprimido masticable de la invención es una dispersión sólida uniforme que proporciona propiedades de liberación prolongada incluso cuando se ranura, de tal manera que, cuando se divide, las partes de comprimido separadas conservan el perfil de liberación prolongada descrito en el presente documento. En una realización, el comprimido masticable tiene una dureza de aproximadamente 5 kilopondios (kp) a aproximadamente 25 kp, de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 kp o de 10 a aproximadamente 16 kp. Un (1) kilopondio es un kilogramo de fuerza (kgf). Los newtons (N) son la unidad de fuerza del SI y la norma del SI para el ensayo de dureza de los comprimidos. 1 kilopondio (kp) es igual a 9,80665 Newtons (N). Presentada en Newton, redondeada a los cinco más cercanos, el comprimido masticable tiene una dureza de aproximadamente 45 N a aproximadamente 245 N, de aproximadamente 75 N a aproximadamente 200 N o de aproximadamente 95 N a aproximadamente 160 N. Opcionalmente, la dureza puede ser proporcional a la dosis, teniendo las dosis inferiores niveles de dureza inferiores. Por ejemplo, un comprimido masticable de 20 mg puede tener una dureza en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 12 kp (de aproximadamente 98 N a aproximadamente 118 N), un comprimido de 30 mg puede tener una dureza en el intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 kp (de aproximadamente 118 N a aproximadamente 137 N) y un comprimido de 40 mg puede tener una dureza en el intervalo de aproximadamente 14 kp a aproximadamente 16 kp (de aproximadamente 137 N a aproximadamente 156 N). En una realización, la dureza se determina después de la compresión y antes de la aplicación de cualquier color u otro revestimiento de comprimido no funcional, tal como se define en el presente documento. En una realización, las partes de comprimido cumplen con el requisito de friabilidad de la USP. En una realización, la friabilidad tanto del comprimido intacto como de las partes de comprimido son menores de aproximadamente 1.

60 Un comprimido masticable de la invención se distingue de un comprimido de disolución rápida o un comprimido de disolución por vía oral (ODT en inglés) por no disolverse en la boca en menos de 1 minuto y, de manera más general, por no descomponerse o disolverse en la cavidad oral en menos de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 minutos sin masticarse.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término “metilfenidato” incluye la forma de base libre del principio activo que es (i) una mezcla racémica de dos isómeros ópticos d-treo-metilfenidato y l-treo-metilfenidato o (ii) el isómero activo d-treometilfenidato (también conocido como dexmetilfenidato). Por conveniencia, el metilfenidato se

abrevia como "MPH" en el presente documento. Cuando se haga referencia en el presente documento al metilfenidato o MPH, se entenderá que este término abarca la mezcla racémica (típicamente 50/50 de d- respecto a l-) o el dexmetilfenidato. En los casos en los que solo se desee el racemato o el dexmetilfenidato, se hará referencia, de manera específica, a uno u otro. Por tanto, en cuanto a las formulaciones descritas en el presente documento, el metilfenidato se puede seleccionar, de manera independiente, de metilfenidato racémico (por ejemplo, una mezcla de 50/50 de D-metilfenidato y L-metilfenidato) y dexmetilfenidato. Ya sea seleccionado del racemato o el dexmetilfenidato, el fármaco activo puede estar presente en forma de sal o hidrato. Una sal adecuada es la forma de la sal de HCl. Sin embargo, se pueden seleccionar otras sales, por ejemplo, la sal de acetato, la sal de maleato o cualquier otra sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. El metilfenidato se puede adquirir en el mercado, por ejemplo, como la sal de clorhidrato del mismo. Como alternativa, el MPH se puede preparar usando métodos conocidos por aquellos expertos en la materia. Se han descrito los procesos para la síntesis del metilfenidato y sus análogos. Véase, por ejemplo, el documento WO 2010/080787; se han indicado las patentes estadounidenses n.º 2.507.631 y 2.957.880 ya que tienen procesos para la síntesis de treo-metilfenidato y su d-enantiómero. Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0135777.

Tal como se usa en el presente documento, el término "metilfenidato libre" se refiere al peso de la base de metilfenidato, es decir, exclusivo de cualquier forma de sal o complejo.

En una realización, un comprimido masticable de MPH de liberación prolongada de la invención contiene un metilfenidato en tres formas diferentes, (a) un complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera de liberación sostenida, opcionalmente, en una matriz, (b) un complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento de liberación inmediata y de acción más lenta, opcionalmente, en una matriz, y (c) un MPH que no forma un complejo de liberación inmediata y de acción más rápida. Aunque la fuente del MPH en los ejemplos de trabajo en el presente documento fue la misma, se entenderá que el MPH se puede seleccionar de manera independiente para cada uno de los componentes (a), (b) y (c). Por ejemplo, los complejos de cada (a) y (b) se pueden producir usando el mismo MPH (por ejemplo, el MPH racémico) y (c) puede ser un MPH diferente (por ejemplo, el dexMPH). Como alternativa, los complejos de cada uno de (a) y (b) se pueden producir usando MPH diferentes y el MPH de (c) se puede seleccionar de manera independiente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "liberación prolongada" ("ER" en inglés) se refiere a las composiciones que se caracterizan por tener al menos uno de los componentes activos (*es decir*, el MPH o el dexMPH) que tienen una liberación durante un período de al menos aproximadamente 12 horas. Al igual que con las formulaciones descritas en el presente documento, la "liberación prolongada" se puede lograr mediante una formulación individual que contenga dos componentes de "liberación inmediata" y uno de "liberación sostenida" (*es decir*, una liberación durante aproximadamente 12 horas). El perfil de liberación se puede evaluar mediante disolución *in vitro* usando técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia [por ejemplo, el método de canasta de la USP, el método de paleta, el método de flujo de canal u otros métodos conocidos en la literatura]. El perfil de liberación se puede evaluar *in vivo* (por ejemplo, en cuanto a las determinaciones de biodisponibilidad), usando concentraciones en plasma para evaluar la concentración en plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (AUC en inglés). Tales ensayos son bien conocidos por parte de aquellos expertos en la materia. [Véase, por ejemplo, W. Wargin y col., Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. J Pharmacol Exp Ther August 1983 226:382-386].

El término "liberación inmediata" ("IR" en inglés) es la liberación de un principio activo (por ejemplo, MPH) de una formulación farmacéutica en la que la tasa de liberación del principio farmacéutico activo de la formulación farmacéutica no se retrasa por medio de una matriz de liberación controlada u otros medios similares y en la que los componentes de la formulación farmacéutica están diseñados de tal manera que, tras la ingestión, se produce la máxima exposición de dicho principio farmacéutico activo a los tejidos corporales en el mínimo período de tiempo. Tal como se describe en el presente documento, un componente de MPH de "liberación inmediata" se libera preferentemente en menos de 1 hora. La presente invención proporciona un comprimido masticable de liberación prolongada que tiene dos componentes diferentes de MPH de liberación inmediata, cada uno de los que proporciona un perfil de liberación diferente.

De manera adecuada, uno de los componentes de liberación inmediata proporciona una acción más rápida, *es decir*, una liberación y un efecto terapéutico en menos de 30 minutos, preferentemente, menos de 20 minutos y en tan solo diez minutos o antes. Este componente de liberación inmediata es un MPH que no forma un complejo que se define en la memoria descriptiva. Un segundo componente de liberación inmediata diferente proporciona un perfil farmacocinético de liberación inmediata diferente, que se libera en menos de aproximadamente una hora, tan pronto como en aproximadamente 45 minutos o tan pronto como en aproximadamente 30 minutos. Típicamente, este componente de liberación inmediata no se libera tan rápidamente como el componente de acción más rápida. De manera adecuada, este componente de liberación inmediata y de acción más lenta es un complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento, que está, opcionalmente, en una matriz con un polímero formador de matriz. Cuando está presente en el componente de liberación inmediata, el polímero formador de matriz se selecciona de tal manera que el complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento resultante (opcionalmente, en una matriz) conserve un perfil de liberación inmediata. Por conveniencia, no se hace referencia a la matriz opcional en cada frase en la que se trata el complejo sin revestimiento. Sin embargo, se entenderá que este

complejo sin revestimiento puede contener tal componente. Los perfiles de liberación de los dos componentes de liberación inmediata diferentes pueden superponerse.

En una realización, el componente de liberación inmediata y de acción más rápida (el MPH que no forma un complejo) libera casi el 100 % del MPH en aproximadamente los primeros veinte a treinta minutos después de la administración. En otra realización, el complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento de liberación inmediata y de acción más lenta libera al menos aproximadamente el 50 % del MPH en aproximadamente la primera hora después de la administración y al menos aproximadamente el 80 % del MPH en aproximadamente 90 minutos después de la administración.

En un ejemplo, el complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera de liberación sostenida, opcionalmente, en una matriz, está presente en una cantidad de aproximadamente el 50 % en p/p a aproximadamente el 90 % en p/p, de aproximadamente el 60 % en p/p a aproximadamente el 80 % en p/p o de aproximadamente el 68 % en p/p a aproximadamente el 72 % en p/p de los componentes de MPH en el comprimido masticable. Los dos componentes de liberación inmediata se combinan para proporcionar de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 50 % en p/p, de aproximadamente el 20 % en p/p a aproximadamente el 40 % en p/p o de aproximadamente el 25 % en p/p a aproximadamente el 30 % en p/p de los componentes de MPH en el comprimido masticable. El componente de complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento está diseñado para que sea de liberación inmediata, tal como se define en el presente documento, y, como tal, no contiene un revestimiento que funcione para retardar la liberación (por ejemplo, ninguna cantidad funcional de un revestimiento de barrera o un revestimiento entérico de liberación prolongada). De manera adecuada, el complejo de MPH-resina de intercambio de iones de liberación inmediata está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 30 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 20 % en p/p, de los componentes de MPH en el comprimido masticable. El componente de liberación prolongada y el complejo de MPH-resina de intercambio de iones de liberación inmediata están, además, en combinación con un fármaco de MPH que no forma un complejo. El otro componente de IR, que es el fármaco de MPH que no forma un complejo, está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 30 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 20 % en p/p, de los componentes de MPH en el comprimido masticable. En una realización, los porcentajes en peso de MPH aportados por cada uno de los dos componentes de liberación inmediata son los mismos. Sin embargo, en otras realizaciones, puede resultar deseable proporcionar el MPH en los componentes de liberación inmediata en diferentes porcentajes en peso.

Cuando se expresa como una relación, la relación de los dos componentes de liberación inmediata que comprenden MPH en una relación de complejo de MPH-resina sin revestimiento (opcionalmente, en una matriz) respecto a la de metilfenidato que no forma un complejo en el comprimido masticable se encuentra, en general, en el intervalo de aproximadamente 6:1 (complejo de MPH sin revestimiento: MPH que no forma un complejo) a aproximadamente 1:6 (complejo de MPH sin revestimiento: MPH que no forma un complejo) o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la relación del complejo de MPH-resina con revestimiento de liberación prolongada respecto al complejo de MPH sin revestimiento se encuentra en el intervalo de aproximadamente 18:1 (MPH con revestimiento: complejo de MPH sin revestimiento) a aproximadamente 5:3 (complejo de MPH con revestimiento: complejo de MPH sin revestimiento) o de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 3:1.

En una realización, la relación del MPH en el complejo de MPH-resina con revestimiento: complejo de MPH-resina sin revestimiento: MPH que no forma un complejo es de 80: 10: 10 a aproximadamente 70: 15: 15. Sin embargo, otras relaciones adecuadas, incluyendo aquellas en las que el MPH en los dos componentes de liberación inmediata difieren entre sí, se pueden seleccionar dentro de los intervalos proporcionados en el presente documento.

El término "administración inicial" se define para los fines de la presente invención como la primera dosis individual de una formulación que contiene un principio activo administrada a un paciente o sujeto o la primera dosis administrada a un paciente o sujeto después de un período de limpieza del organismo adecuado.

Tal como es a menudo el caso con los fármacos psicoactivos, un resultado terapéutico en cuanto al MPH no se relaciona únicamente con los niveles en plasma del fármaco. Por tanto, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de MPH incluye la cantidad mínima del fármaco requerida para proporcionar una respuesta psicológica y/o conductual clínicamente observable. Una cantidad terapéuticamente eficaz de MPH se puede definir, como alternativa, como al menos la cantidad mínima de MPH que reduce o elimina los síntomas asociados a una afección para la que se ha aprobado el uso de MPH. Las dosis adecuadas se tratan con más detalle más adelante en la presente memoria descriptiva.

De manera adicional, porque el comprimido de MPH masticable descrito en el presente documento conserva sus propiedades de liberación prolongada incluso cuando se ranura. Además, incluso después de dividirse en otras partes adecuadas, resulta conveniente que los médicos reduzcan la dosis para que los pacientes introduzcan el fármaco en una dosis más pequeña o en dosis incrementales de medicación a los pacientes cuyas necesidades así lo exijan. Esta capacidad de dividir la dosis en partes permite a los médicos tener en consideración las necesidades individuales del paciente, incluyendo factores como la edad, el peso corporal y la respuesta individual a la medicación, sin la necesidad de tomar múltiples dosis durante un período de doce horas de otro producto que

ofrezca únicamente una liberación inmediata.

Un “complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones” se refiere al producto que resulta de la carga de una sal de metilfenidato sobre una resina de intercambio de cationes. Los métodos para la preparación de tales complejos se han descrito, por ejemplo, en el documento WO 2007/109104. Este describe la formación de complejos que se produce cuando el agente activo y la resina de intercambio de iones se mezclan en conjunto en un medio acuoso para facilitar el “intercambio” entre la sal del MPH y el “catión” de la resina de intercambio de iones y la formación del complejo, que se puede denominar como “polistirex de metilfenidato”.

El documento WO 2007/109104 también describe revestimientos de barrera basados en polivinilacetato que son particularmente muy aptos para su uso en las formulaciones descritas en el presente documento para proporcionar un revestimiento de liberación sostenida sobre la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones. Sin embargo, un experto en la materia puede seleccionar otros revestimientos de barrera para proporcionar las características de liberación sostenida a la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones.

Tal como se usa en el presente documento, un complejo de MPH-resina de intercambio de iones “con revestimiento previo” o una matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones “con revestimiento previo” se refiere a una partícula que debe revestirse posteriormente con un revestimiento de barrera, tal como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, en los casos en los que se debe usar el complejo de MPH-resina de intercambio de iones o la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones como uno de los componentes de liberación inmediata y no se debe aplicar ningún revestimiento de barrera, este/esta se denomina como “sin revestimiento”.

Tal como se usa en el presente documento, un revestimiento de barrera es un polímero o copolímero permeable al agua, insoluble en agua e independiente del pH que, en la presente invención, confiere una liberación sostenida a la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento. En una realización, el revestimiento de barrera es independiente del pH, no iónico y se aplica, *por ejemplo*, como una suspensión acuosa, sobre la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento previo y forma una capa separada sobre la misma. En otra realización, el revestimiento de barrera es independiente del pH, no iónico y se aplica como un revestimiento basado en disolvente, sobre la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento previo y forma una capa separada sobre la misma. En otra realización más, el revestimiento de barrera es independiente del pH, iónico y se aplica sobre la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento previo para formar una capa separada sobre la misma. Preferentemente, el revestimiento de barrera está directamente sobre la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento previo y la capa de revestimiento de barrera, es decir, no hay capas intermedias entre el revestimiento de barrera y la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento previo. En función del material polimérico seleccionado, el polímero o copolímero de revestimiento de barrera se puede curar para maximizar sus propiedades dependiendo del revestimiento de barrera seleccionado. Estos polímeros y sus requisitos de curado se tratan con más detalle en otra parte de la presente memoria descriptiva.

Una “matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones” se refiere a un complejo de MPH-resina de intercambio de iones que se combina, además, por ejemplo, antes de o durante la granulación, con un material polimérico que forma una matriz con el complejo de MPH-resina de intercambio de iones.

En una realización, un “polistirex de metilfenidato” se refiere al complejo formado mediante la carga de un metilfenidato sobre o la reacción de un metilfenidato con una resina de intercambio de iones. Esta expresión y la expresión “complejo de MPH-resina de intercambio de iones” se pueden usar de manera indistinta a lo largo de todo el presente documento.

La expresión “polímero formador de matriz” o “material polimérico formador de matriz” se refiere tanto a los polímeros/copolímeros insolubles en agua como a los polímeros/copolímeros solubles en agua que forman una matriz con el complejo de MPH-resina de intercambio de iones tras mezclarse o granularse con los mismos. De manera adecuada, el polímero formador de matriz es no reactivo con el MPH y la resina de intercambio de iones. El polímero formador de matriz puede ser los polímeros/copolímeros insolubles en agua y sistemas poliméricos que se han descrito como retardantes de la liberación [véanse, por ejemplo, los polímeros tratados en la patente estadounidense 8062677] y aquellos sistemas poliméricos hidrófilos que se han descrito en la literatura como agentes de impregnación o solvatación [véanse, por ejemplo, los polímeros tratados en la patente estadounidense 8062677 y la patente estadounidense 4221778]. En una realización, una matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones puede incluir más de un sistema polimérico formador de matriz. Por ejemplo, una matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones puede contener tanto un polímero hidrófilo como un polímero hidrófobo. Un “complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones sin revestimiento” puede estar, opcionalmente, en una matriz. En este caso, el polímero formador de matriz no altera la capacidad del componente de proporcionar un perfil de liberación inmediata. Por ejemplo, se puede seleccionar una polivinilpirrolidona. Sin embargo, el polímero formador de matriz puede alterar la tasa de liberación de este complejo, al tiempo que sigue manteniendo un perfil de liberación inmediata, tal como se define en el presente documento.

Los siguientes términos y expresiones se usan en la memoria descriptiva y deben interpretarse de acuerdo con las definiciones en el presente documento.

5 El término " $C_{m\acute{a}x}$ " es la concentración en plasma máxima observada, calculada como la media geométrica de las concentraciones de plasma en sangre máximas individuales.

La expresión "concentración en plasma máxima media" ($C_{m\acute{a}x}$ media) se define para los fines de la presente invención como la concentración de fármaco en plasma máxima media.

10 La expresión "concentración en plasma media" es la concentración de plasma en sangre media geométrica.

El término " $T_{m\acute{a}x}$ " es el momento en el que se observó el pico (máximo) de concentración de fármaco de plasma en sangre para cada individuo que intervenía en el estudio de biodisponibilidad.

15 El término " $AUC_{0-\infty}$ " o " AUC_{inf} " es el área media bajo la curva de concentración en plasma-tiempo extrapolada al infinito. Esta se calcula como la media aritmética del área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento 0 extrapolada al infinito, calculada para cada individuo que interviene en el estudio de biodisponibilidad.

20 AUC_{pR} es el área bajo la curva de la población media $T_{m\acute{a}x}$ de la formulación de referencia. AUC_{0-t} es el área bajo la curva de concentración en plasma/suero/sangre-tiempo desde el momento cero hasta el momento t, en la que t es el último momento puntual con una concentración medible para la formulación individual.

25 La relación de T/R se refiere a la formulación de ensayo (comprimido masticable de MPH de ER (40 mg)) respecto a la formulación de referencia (R) (comprimido masticable de 10 mg de Methylin® de IR).

El % de CV entre sujetos se refiere al coeficiente de variación (CV) geométrico entre los sujetos.

El término "semivida" es la semivida de eliminación terminal aparente ($T_{1/2}$).

30 Las palabras y expresiones "comprenden", "comprende" y "que comprende/n" deben interpretarse de manera inclusiva en lugar de exclusiva. Las palabras y expresiones "consisten", "que consiste/n", y sus variantes, deben interpretarse de manera exclusiva, en lugar de inclusiva.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa una variabilidad del 10 % de la referencia proporcionada, a menos que se especifique de otra manera.

Complejo de metilfenidato/dexmetilfenidato-resina de intercambio de iones

40 Un MPH seleccionado puede formar un complejo con, o cargarse sobre, una resina de intercambio de cationes, usando métodos que se conocen en la técnica. Véanse, por ejemplo, el documento WO 2007/109104 y los documentos citados en el mismo. Las resinas de intercambio catiónico se seleccionan fácilmente para su uso, tal como se describe en el presente documento.

45 Varias de las etapas de procesamiento descritas en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, la carga, el lavado previo, la formación de complejos y la granulación, se pueden llevar a cabo en un aparato de múltiples fines, por ejemplo, tal como el procesador PEF 450 [Pall SeitzSchenk], u otro aparato de múltiples fines similar o de mayor escala que esté disponible en el mercado [por ejemplo, de Rosenmund, documento de patente estadounidense n.º 5.609.835]. El recipiente es capaz de o está adaptado para pivotar y tiene una cámara individual con la capacidad para la manipulación de una reacción/cristalización, filtración, resuspensión y secado. Tal recipiente está provisto, típicamente, de una camisa de agua conectada con un sistema de calentamiento y enfriamiento termostáticamente controlado. Como alternativa, las etapas de procesamiento descritas en el presente documento se pueden llevar a cabo en otro tipo de aparato o múltiples aparatos diferentes, tal como se conocen en la técnica.

Resinas de intercambio de iones

55 Las resinas de intercambio catiónico varían en cuanto a la resistencia, es decir, en cuanto a su capacidad de intercambiar cationes. En una realización, se selecciona una resina catiónica relativamente fuerte, por ejemplo, la Amberlite® IRP69, fabricada por Rohm y Haas (un copolímero sulfonado de estireno y divinilbenceno). Como alternativa, se puede seleccionar una resina de intercambio catiónico relativamente débil, por ejemplo, una Amberlite® IRP88 [de Rohm y Haas, un polímero reticulado de ácido metacrílico y divinilbenceno], una resina de intercambio catiónico (iones de potasio) débilmente ácida con metacrilato reticulado al 4 % (malla 100 a 500, equivalente a entre aproximadamente 150 micrómetros y aproximadamente 27 micrómetros, según la norma ASTM) o una Amberlite® 64 (una resina de poliacrilex (iones de hidrógeno) de polímero de divinilbenceno y ácido metacrílico, de Rohm y Haas, con un tamaño de partícula que varía de malla 100 a 400 (equivalente a entre 35 micrómetros y 150 micrómetros, con tamaño según la norma ASTM), con una capacidad de ~10 meq/g en peso seco). Además, las partículas conformadas ya sea de manera regular o irregular se pueden usar como resinas de intercambio de

cationes de acuerdo con la presente invención. Las partículas conformadas de manera regular son aquellas partículas que se ajustan sustancialmente a formas geométricas, tales como esféricas, elípticas, cilíndricas y similares, que están ejemplificadas por Dowex® 50WX8 (The Dow Chemical Company). Las partículas conformadas de manera irregular son todas las partículas que no se consideran conformadas de manera regular, tales como las partículas con formas amorfas y las partículas con áreas superficiales aumentadas debido a los canales o distorsiones superficiales. Las resinas de intercambio de iones conformadas de manera irregular de este tipo están ejemplificadas por Amberlite® IRP-69 (fabricada por Rohm & Haas), cuyo uso se ilustra en los ejemplos más adelante. Esta resina de intercambio de cationes es un polímero sulfonado compuesto de poliestireno reticulado con aproximadamente el 8 % de divinilbenceno, con una capacidad de intercambio de iones de aproximadamente 4,5 a 5,5 meq/g de resina seca (forma H⁺). Otra resina de intercambio de cationes que tiene propiedades similares es la Dowex® 50WX8 (forma H⁺, fórmula lineal, C₁₀H₁₂ · C₁₀H₁₀ · C₈H₈)_x, con un tamaño de partícula de malla 200-400, que es equivalente a entre aproximadamente 75 micrómetros y aproximadamente 35 micrómetros, según la norma ASTM). La Amberlite® IRP-69 consiste en partículas conformadas de manera irregular con un intervalo de tamaño de aproximadamente malla 100 a aproximadamente 500 (de aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 27 micrómetros, según la norma ASTM). La Dowex® 50WX8 se conforma de manera más regular. Se adquieren resinas, en general, con un tamaño que varía de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros. Sin embargo, se pueden seleccionar otros tamaños o se pueden moler partículas de mayores tamaños para proporcionar tamaño de partícula más pequeños.

Las resinas de intercambio de iones seleccionadas se pueden someter a tratamiento, además, por parte del fabricante o el comprador para maximizar la seguridad para uso farmacéutico o para un rendimiento mejorado de las composiciones. Las impurezas presentes en las resinas se pueden retirar o neutralizar mediante el uso de agentes quelantes, antioxidantes y conservantes comunes, tales como edetato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y así sucesivamente, mediante su incorporación en cualquier fase de preparación ya sea antes de la formación de complejos o durante la formación de complejos o posteriormente. Estas impurezas, junto con su agente quelante al que se llegan a unir, se pueden retirar antes del uso adicional de la resina de intercambio de iones.

La cantidad de metilfenidato que puede formar un complejo con una resina variará típicamente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso de las partículas de complejo de MPH-resina de intercambio de iones. Un experto en la materia con experiencia limitada puede determinar la carga óptima para cualquier complejo de MPH-resina de intercambio de iones. En una realización, se puede emplear una carga de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso, de manera más deseable, de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso, o aproximadamente el 25 % de las partículas de complejo de MPH-resina de intercambio de iones. En una realización, una composición de la invención contiene MPH que forma un complejo con una resina de sulfonato de poliestireno de sodio en una relación de 20 de MPH (basado en el peso de la sal de MPH) respecto a 300 de resina o de 80 de MPH (basado en el peso de la sal de MPH) respecto a 100 de resina. En otra realización, la relación del MPH (basado en el peso de la sal de MPH) respecto a la resina es de 4:10 a 1:10 o de aproximadamente 4:10 a aproximadamente 2:10. En una realización adicional, el dexMPH permite el uso de aproximadamente la mitad de la cantidad de agente activo requerido cuando el MPH racémico es el fármaco activo.

En una realización, después de la formación de complejos, un complejo de MPH-resina de intercambio de iones se puede moler, en ningún orden particular, para lograr el intervalo de tamaño deseado y se puede secar (por ejemplo, a un contenido de humedad inferior a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 %) y, a continuación, se puede almacenar para su uso futuro. En una realización, el complejo se muele o se hace pasar a través de un tamiz para proporcionar un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 40 micrómetros a aproximadamente 410 micrómetros para potenciar la sensación en la boca (*es decir*, la textura) o de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. Estas partículas se pueden conformar ya sea de manera regular o irregular. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio del complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento o el tamaño de partícula promedio del complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento se muele hasta un tamaño de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 micrómetros. Estos tamaños de partícula se pueden determinar usando el análisis de tamices a través de un agitador de tamices que tiene tamices de malla de alambre convencionales de la USP que cumplen con las especificaciones de la ASTM.

En una realización, un polímero formador de matriz se combina con el complejo de MPH-resina de intercambio de iones siguiendo la formación parcial de complejos o mediante la reducción del contenido de humedad del complejo de MPH-resina de intercambio de iones en húmedo hasta un intervalo de entre aproximadamente el 15 a aproximadamente el 25 % u otra cantidad adecuada. El tratamiento del complejo de MPH-resina de intercambio de iones con el polímero formador de matriz es de la siguiente manera.

Matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones

Opcionalmente, se usa un polímero formador de matriz para ayudar al procesamiento de un complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento o con revestimiento previo. Por ejemplo, se puede usar un polímero formador de matriz para facilitar la granulación del componente de MPH de liberación inmediata (por ejemplo, el complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento). Como alternativa, se puede usar el polímero

formador de matriz para otro fin.

En una realización, un polímero de polivinilpirrolidona [por ejemplo, tal como se puede adquirir en el mercado como Kollidon® 30] se combina con el complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con el fin de facilitar la granulación antes del revestimiento. Otros agentes de granulación poliméricos hidrófilos pueden incluir los materiales poliméricos solubles en agua que se han descrito en la técnica como agentes de impregnación o agentes de solvatación y que funcionan en la presente divulgación como agentes de granulación. En una realización, el agente de granulación es un polietilén glicol. Los ejemplos de agentes de impregnación/solvatación deseables incluyen aquellos descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 11/724.966, presentada el 15 de marzo de 2007, publicada como US 2007-0215511A, el 20 de septiembre de 2007, y Meadows, documento US 2003-0099711, o en la patente estadounidense n.º 4.221.778 y la publicación de solicitud de patente estadounidense publicada n.º US 2003/0099711 A1. Los ejemplos específicos de otros agentes de impregnación incluyen propilén glicol, polietilén glicol, alcohol de polivinilo, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa y sorbitol.

Opcionalmente, la tasa de liberación del MPH de las composiciones de la presente invención se puede mezclar o granular con un polímero soluble en agua o insoluble en agua o una combinación de polímeros insolubles en agua antes de la aplicación del revestimiento de barrera de difusión permeable al agua descrito en el presente documento. Tras el mezclado, estos polímeros no forman una capa separada sobre el complejo de MPH-resina de intercambio de iones, sino que forman una matriz con el mismo. Los ejemplos de polímeros formadores de matriz adecuados incluyen, por ejemplo, un polímero de polivinil acetato o una mezcla de polímeros que contienen el mismo (por ejemplo, KOLLICOAT® SR 30D), acetatos de celulosa, polímeros de etilcelulosa (por ejemplo, AQUACOAT™ ECD-30 o SURELEASE™), polímeros o copolímeros basados en acrílico (por ejemplo, representados por la familia EUDRAGIT de resinas acrílicas), ftalato de celulosa o cualquier combinación de sistemas poliméricos o polímeros insolubles en agua. Estos polímeros formadores de matriz, cuando se usan, pueden prolongar o alterar, además, la liberación del MPH del complejo/matriz de resina de intercambio de iones y maximizar la obtención del perfil de liberación deseado. Otro polímero adecuado es un polímero de polivinil acetato, tal como se describe en el presente documento, o un polímero acrílico de la familia EUDRAGIT. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados de la familia EUDRAGIT pueden incluir, por ejemplo, un copolímero que comprende etil acrilato y metil metacrilato (por ejemplo, LUDRAGIT® NE-30D) o LUDRAGIT® RS30D, RL30D, que son polímeros en gran medida independientes del pH. LUDRAGIT® RS30D es una dispersión acuosa al 30 % de poli (etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) en una relación de 1:2:0,1; se pueden seleccionar otras dispersiones acuosas de este copolímero. Eudragit® RL30 D es una dispersión acuosa al 30 % de poli (etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) de 1:2:0,2; se pueden seleccionar otras dispersiones acuosas de este copolímero para su uso en la invención. Aunque resulta menos deseable, se pueden seleccionar determinados polímeros (entéricos) dependientes del pH que incluyen, por ejemplo, los elementos de la familia de polímeros EUDRAGIT, por ejemplo, los polímeros L, S y E, y otros que estén disponibles en el mercado.

La cantidad de polímero que se añade a un complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento o con revestimiento previo como polímero formador de matriz varía típicamente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 %, o de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 15 al 25 %, o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % o más en peso de los particulados de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento o con revestimiento previo antes de su revestimiento. Sin embargo, se pueden seleccionar mayores o menores cantidades. En una realización, en los casos en los que se desee que el polímero formador de matriz tenga poco o ningún efecto sobre la tasa de liberación, se puede seleccionar un polímero hidrófilo y se puede usar en una mayor cantidad, mientras que un retardante de liberación hidrófobo, si se selecciona para su uso, se usará en una cantidad menor. Después del mezclado, de las partículas de complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento o con revestimiento previo con el polímero formador de matriz, la mezcla se seca y los gránulos de complejo de MPH-resina de intercambio de iones se muelen de manera adecuada hasta el tamaño de particulado deseado.

En cuanto a la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento previo que se revestirá y el complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento, las partículas se muelen a través de un tamaño inferior a aproximadamente 410 micrómetros o, en general, en el intervalo de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 410 micrómetros o de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 410 micrómetros. Esto puede lograrse, por ejemplo, usando un dispositivo CO-MIL equipado con una pantalla de malla 40. En una realización, las partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 micrómetros o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 micrómetros. En algunos casos, la molienda se puede llevar a cabo antes del secado completo del complejo o la matriz de complejo y, a continuación, de nuevo un secado adicional seguido de molienda para obtener las características de complejo deseadas. Estos tamaños de partícula se pueden determinar usando el análisis de tamices a través de un agitador de tamices que tiene tamices de malla de alambre convencionales de la USP que cumplen con las especificaciones de la ASTM.

Revestimiento de barrera para liberación sostenida

El componente de liberación sostenida de un comprimido masticable de MPH de la invención contiene una matriz de

complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con un revestimiento de barrera que modifica el perfil de liberación de la matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones, de tal manera que el metilfenidato tiene aproximadamente un perfil de liberación sostenida de 12 horas. De manera adecuada, el revestimiento de barrera tiene una liberación independiente del pH (es decir, este no es un revestimiento entérico que tenga una liberación dependiente del pH) y es un material de revestimiento insoluble en agua y permeable al agua. En una realización preferida, ni el comprimido masticable ni ninguno de sus componentes tiene un revestimiento entérico.

De manera adecuada, las propiedades del revestimiento de barrera proporcionan propiedades de liberación sostenida al complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera, que es MPH-resina de intercambio de iones opcionalmente en una matriz. Cuando la matriz está presente, el revestimiento de barrera se aplica sobre la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones. El revestimiento de barrera proporciona al componente de liberación sostenida una resistencia a las fuerzas de trituración que permite que las partes de un comprimido masticable de la invención proporcionen un perfil de MPH de liberación sostenida incluso cuando se corta en trozos.

El revestimiento de barrera tiene una alta flexibilidad o alargamiento (elasticidad) a la rotura característicos medidos mediante el analizador de textura TA-XT2 HiR (Stable Microsystems) y mediante el método indicado por el fabricante en su literatura [es decir, Jan-Peter Mittwollen, Evaluation of the Mechanical Behavior of Different Sustained Release Polymers, Business Briefing: Pharmagenetics, 2003, pág. 1-3, BASF], con una resistencia a la tracción en un intervalo de al menos aproximadamente el 150 % a aproximadamente el 400 %. Cuando se selecciona el revestimiento de barrera basado en polivinilacetato descrito en el presente documento, se logra esto sin aumentar sustancialmente la adherencia de la película de polímero mayor de aproximadamente 2 (en el que la película se mide mediante el método de Hössel al que se hace referencia anteriormente, independientemente de cualquier composición sobre la que se haya depositado).

En una realización, la capa de revestimiento de barrera es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, en peso, o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 65 %, en peso, de la matriz opcional de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con revestimiento previo con el fin de proporcionar el componente de liberación sostenida. En otra realización, la capa de revestimiento de barrera es de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %, del aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 40 % en peso, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 % en peso, o aproximadamente el 30 %, en peso, de la matriz opcional de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con revestimiento previo (es decir, antes del revestimiento). Un experto en la materia puede determinar otros intervalos adecuados más, habiéndose proporcionado la información en el presente documento.

El revestimiento de barrera se aplica sobre la matriz opcional de complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento o con revestimiento previo (por ejemplo, como una dispersión acuosa o una solución), se seca y se muele o se hace pasar a través de una pantalla, de tal manera que las partículas de la matriz opcional de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera están en el mismo intervalo de tamaño que se ha descrito en el párrafo anterior, es decir, en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 410 micrómetros.

En una realización, el revestimiento de barrera se aplica como una dispersión acuosa que se seca con el fin de proporcionar el perfil de liberación sostenida deseado. En el caso de un revestimiento de polivinilacetato de base acuosa, el revestimiento se cura con el fin de proporcionar el perfil de liberación deseado.

En una realización, el revestimiento de barrera se aplica como una dispersión acuosa de un polímero insoluble en agua que comprende un polímero de polivinilacetato o una mezcla de polímeros que comprenden un polímero de polivinilacetato. En una realización, el revestimiento de barrera contiene, además, un plastificante, que puede facilitar el revestimiento uniforme del complejo de MPH-resina de intercambio de iones y potencia la resistencia a la tracción de la capa de revestimiento de barrera.

Una composición de revestimiento útil en la presente invención se aplica en forma de una dispersión acuosa que contiene una dispersión de revestimiento acuosa a base de polímero de polivinilacetato (PVA en inglés) y un plastificante. El PVA es insoluble en agua a temperatura ambiente. El PVA se puede usar ya sea sustancialmente en forma pura o como una mezcla. En los casos en los que el revestimiento de barrera comprende un polímero de PVA, el polímero de PVA está presente en una cantidad de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 % en p/p de la capa de revestimiento de barrera final, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 % en p/p de la capa de revestimiento de barrera final. En general, se usa un plastificante en el intervalo de porcentaje o una mezcla de plastificantes se combinan hasta un total de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 50 % en peso de la capa de revestimiento, más preferentemente de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 20 % en peso de la capa de revestimiento sobre el complejo de MPH-resina de intercambio de iones. Preferentemente, el plastificante que se encuentra en un intervalo de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 15 % en peso de la capa de revestimiento basado en el complejo con revestimiento proporciona las propiedades más deseables. Los plastificantes adecuados pueden ser solubles en

agua e insolubles en agua. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, sebacato de dibutilo, propilen glicol, polietilen glicol, alcohol de polivinilo, citrato de trietilo, citrato de trietil acetilo, citrato de tributil acetilo, citrato de tributilo, triacetina y Soluphor® P (2-pirrolidona) y mezclas de los mismos. Otros plastificantes se describen en la publicación de solicitud de patente US 2003/0099711 A1, 29 de mayo de 2003, página 4 (0041).

5 Una mezcla de polivinilacetato comercial contiene principalmente un polímero de polivinilacetato, un estabilizante y cantidades menores de un tensioactivo, tal como lauril sulfato de sodio. En los casos en los que el revestimiento de barrera comprende PVP como componente de estabilizante, la capa de revestimiento de barrera final contiene, en general, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10 % en p/p de pirrolidona de polivinilo. En una realización deseada, la solución de revestimiento de barrera de base acuosa es KOLLICOAT® SR 30 D (BASF Corporation) y
10 cuya composición es de aproximadamente el 27 % de polímero de PVA, aproximadamente el 2,7 % de polivinilpirrolidona (PVP), aproximadamente el 0,3 % de lauril sulfato de sodio (contenido de sólidos del 30 % en p/p), mezclado con un plastificante. Véanse, también, la patente estadounidense 6.066.334 y la patente estadounidense 6.026.277. El PVP y el tensioactivo ayudan a estabilizar la dispersión acuosa del PVA. En general, tales
15 componentes estabilizantes están presentes en una cantidad que totaliza menos de aproximadamente el 10 % en p/p y preferentemente menos de aproximadamente el 5 % en p/p. Opcionalmente, está presente un tensioactivo seleccionado en una cantidad de aproximadamente el 1 % o menos. En una realización, el tensioactivo es un tensioactivo no iónico. Opcionalmente, se puede seleccionar un tensioactivo iónico.

20 En una realización particularmente deseable, se obtiene la liberación modificada deseada cuando se seca y se cura la capa de revestimiento formada mediante la aplicación de la dispersión acuosa que contiene el plastificante KOLLICOAT® SR-30D. Preferentemente, se cura el revestimiento durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En realizaciones alternativas, se cura el revestimiento durante aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas y, preferentemente, aproximadamente 5 horas a temperatura alta, por ejemplo, de aproximadamente 50 °C a
25 aproximadamente 65 °C y, preferentemente, aproximadamente 60 °C. Por tanto, en una realización, la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de cationes con revestimiento tiene un revestimiento de barrera curado, permeable al agua, de alta resistencia a la tracción, insoluble en agua que comprende un polímero no iónico y un plastificante y que tiene un factor de alargamiento en el intervalo de aproximadamente el 150 % al 400 % sobre la matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de cationes. En una realización, el revestimiento de barrera comprende un polímero de polivinilacetato, un estabilizante, un tensioactivo y un plastificante. En una realización, un revestimiento de barrera comprende de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 15 % de plastificante, de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 90 % de polivinilacetato, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10 % de polivinilpirrolidona y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 % de tensioactivo. Véanse, por ejemplo, Mehta y col., la solicitud de patente publicada estadounidense n.º US 2007-0215511A, publicada el 20 de septiembre de 2007, y su solicitud equivalente, el documento WO 2007/109104.
35

Puede resultar posible seleccionar otros sistemas basados en disolventes acuosos o no acuosos que no requieran curado. Por ejemplo, en el presente documento se describe un polímero acrílico de base acuosa (una mezcla de Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D), pero requiere la adición de un agente de antiadherencia, tal como, por
40 ejemplo, talco o monoestearato de glicerol (GMS en inglés), con el fin de facilitar el procesamiento e incluso el revestimiento.

En una realización, el revestimiento puede ser un material de revestimiento basado en acrilato de la marca LUDRAGIT® [incluyendo, por ejemplo, un sistema polimérico de poli (etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro)]. Por ejemplo, Eudragit® RS 30D [una dispersión acuosa al 30 % independiente del pH de poli (etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) de 1:2:0,1] o Eudragit® RL 30D [una dispersión acuosa al 30 %, de polímero independiente del pH, de poli (etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) de 1:2:0,2] se pueden seleccionar como revestimiento de barrera. En una realización, se puede preparar una mezcla de Eudragit® RS 30D y Eudragit® RL 30D para optimizar la hidrofiliad/hidrofobicidad de la película con el fin de lograr los perfiles de liberación deseables. De manera adecuada, se puede incluir un plastificante en la composición de revestimiento. En una realización, el revestimiento de barrera comprende de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 15 % de plastificante. Los plastificantes son individuales o una combinación de estos hidrófilos o lipófilos con una dispersión o suspensión que contiene el polímero de revestimiento de barrera. Tales plastificantes incluyen, por ejemplo, propilen glicol, polietilen glicol, triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, aceite vegetal, lípidos, etc. Opcionalmente, un agente de antiadherencia adecuado se puede mezclar con uno de los productos de Eudragit™ para mejorar el flujo durante el revestimiento y para abordar problemas de adherencia del producto durante el procesamiento. Los agentes de antiadherencia adecuados incluyen, por ejemplo, talco, monoestearato de glicerol (GMS) y mezclas de los mismos. De manera adecuada, estos agentes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,2 % - 4,5 % en p/p basado en el peso seco del polímero de revestimiento aplicado para formar la capa de revestimiento del componente de liberación sostenida. Típicamente, la capa de revestimiento que resulta de la aplicación de la mezcla descrita en este párrafo no se somete a ningún curado.
50
55
60

Opcionalmente, se puede seleccionar otro revestimiento de barrera. En otra realización, la etil-celulosa basada en disolvente no acuoso, tal como está disponible en el mercado [como la línea de productos ETHOCEL™ de Dow], se puede modificar con el fin de lograr las características de revestimiento de barrera definidas en el presente
65

documento, por ejemplo, mediante la adición de una cantidad suficiente de plastificante para mejorar la flexibilidad y/o mediante el curado a una temperatura suficiente para lograr la tasa de liberación deseada. El sitio Web de Dow describe tres de estos productos, Std 7 (con viscosidad de 6 - 8 mPa-s (CP); Std 10 (de 9-11 mPa-s (CP); Std 20 (de 18-22 mPa-S) (cada uno de los que tiene un contenido de etoxilo del 48,0 - 49,5 %) como útiles para el revestimiento de comprimidos. Además, la combinación opcional de uno de estos polímeros en combinación con un excipiente soluble en agua y/o activo soluble en agua, tal como un éter de celulosa METHOCEL™ y/o polietileno glicoles CARBOWAX™ se describe adicionalmente. Como alternativa, puede resultar posible modificar un revestimiento de barrera de etilcelulosa de base acuosa con el fin de lograr las características de revestimiento de barrera de liberación prolongada requeridas en el presente documento, por ejemplo, mediante la adición de una cantidad suficiente de plastificante para mejorar la flexibilidad y/o mediante el curado a una temperatura suficiente para lograr la tasa de liberación deseada. Véanse, por ejemplo, los revestimientos de barrera descritos en Kolter y col., la patente estadounidense 6.066.334 y la patente estadounidense 6.046.277 y véase, *también*, por ejemplo, Wen, las patentes estadounidenses 6.046.277 y 6.001.392; Meadows, la solicitud de patente publicada estadounidense n.º 2003/0099711 y la solicitud relacionada WO 03/020242; Sovereign Pharmaceuticals, el documento WO 2006/022996 y las solicitudes relacionadas de solicitudes de patentes publicadas estadounidenses n.º US2005/0232986; US2005/0232987; US2005/0232993; US2005/0266032; Bess y col., la patente estadounidense 7.067.116; Goede y col., la patente estadounidense n.º 6.667.058, Wen y col., la patente estadounidense 6.001.392, entre otros.

Un revestimiento, tal como se describe en el presente documento, se puede aplicar usando las técnicas descritas por el fabricante de polímeros y/o las técnicas que son conocidas por aquellos expertos en la materia. Los métodos y aparatos adecuados se han descrito en la literatura de patente y de no patente e incluyen, por ejemplo, pulverización en un procesador de lecho fluido. La solución de revestimiento se puede pulverizar en un procesador de lecho fluido (por ejemplo, un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1) usando el proceso de Wurster. A continuación, el complejo de MPH-resina con revestimiento se seca y/o cura. La matriz opcional de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones secada, opcionalmente curada y con revestimiento se puede hacer pasar a través de una pantalla adecuada con el fin de garantizar que el tamaño de partícula se encuentre en el intervalo deseado, por ejemplo, que sea capaz de hacerse pasar a través de una pantalla de malla 40 convencional. En una realización, los gránulos (de matriz opcional) de complejo de MPH-resina de intercambio de iones secados, opcionalmente curados y con revestimiento tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 450 micrómetros o de aproximadamente 150 a aproximadamente 300 micrómetros.

FORMULACIONES DE DOSIS TERMINADAS

La invención proporciona comprimidos masticables de MPH de liberación prolongada. Con el fin de preparar la forma de dosificación terminada, los tres componentes de MPH se mezclan con excipientes y se someten a compresión hasta dar un comprimido masticable. En una realización, los excipientes no proporcionan las propiedades de liberación prolongada del comprimido masticable. El perfil de liberación sostenida se proporciona mediante el componente de matriz de complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera de liberación sostenida.

Los tres componentes de MPH se pueden mezclar previamente en la relación deseada entre sí antes de mezclarse con los excipientes, descritos más adelante. Como alternativa, cada uno de los tres componentes de MPH se añade por separado y se mezcla con los excipientes.

Tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria descriptiva, el complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera de liberación sostenida, opcionalmente, en una matriz, está presente en una cantidad de aproximadamente el 50 % en p/p a aproximadamente el 90 % en p/p, de aproximadamente el 60 % en p/p a aproximadamente el 80 % en p/p o de aproximadamente el 65 % en p/p a aproximadamente el 75 % en p/p de los componentes de MPH en el comprimido masticable. Por tanto, los dos componentes de liberación inmediata se combinan para proporcionar de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 50 % en p/p, de aproximadamente el 20 % en p/p a aproximadamente el 40 % en p/p o de aproximadamente el 25 % en p/p a aproximadamente el 35 % en p/p del MPH en el comprimido masticable. El componente de complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento está diseñado para que sea de liberación inmediata, tal como se define en el presente documento, y, como tal, no contiene un revestimiento que funcione para ralentizar la liberación (por ejemplo, ninguna cantidad funcional de un revestimiento de barrera o un revestimiento entérico de liberación prolongada). De manera adecuada, el complejo de MPH-resina de intercambio de iones de liberación inmediata y de acción más lenta suministra de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 25 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 20 % en p/p, del MPH en el comprimido masticable. El componente de liberación prolongada y el complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento de liberación inmediata están, además, en combinación con un fármaco de MPH que no forma un complejo. El fármaco de MPH que no forma un complejo de liberación inmediata y de acción más rápida está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 30 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 20 % en p/p, del MPH en el comprimido masticable. Cuando los dos componentes de liberación inmediata se expresan como una relación, la relación del MPH en el (matriz opcional) complejo de MPH-resina sin revestimiento respecto al MPH que no forma un complejo en el comprimido masticable se encuentra, en general, en el intervalo de aproximadamente 6:1 (complejo de MPH-resina

de intercambio de iones sin revestimiento: MPH que no forma un complejo) a aproximadamente 1:6 (complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento: MPH que no forma un complejo) o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2. En una realización, la relación de MPH del complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento de liberación prolongada respecto al MPH del componente de liberación inmediata de MPH sin revestimiento se encuentra en el intervalo de aproximadamente 18: 1 (MPH sin revestimiento: (matriz opcional de) complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento) a aproximadamente 5: 3 (con revestimiento: sin revestimiento) o de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 3:1.

En un ejemplo de un comprimido masticable de la invención, un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada tiene un perfil farmacocinético en el que la $AUC_{0-\infty}$ para el metilfenidato tiene una media geométrica de aproximadamente 110 ng-h/ml a aproximadamente 140 ng-h/ml, una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml, un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5,25 horas y una $T_{1/2}$ de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas después de una administración oral individual de un comprimido masticable de liberación prolongada en una dosis equivalente a 40 mg de HCl de MPH racémico en adultos.

En otro ejemplo, el comprimido masticable de metilfenidato tiene un perfil farmacocinético en el que la $AUC_{0-\infty}$ para el metilfenidato tiene una media geométrica de aproximadamente 113 ng-h/ml en condiciones de ayuno y de aproximadamente 138 ng-h/ml en condiciones de alimentación, una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de aproximadamente 12 ng/ml a aproximadamente 13 ng/ml en condiciones de ayuno y de alimentación, una $T_{m\acute{a}x}$ media aritmética de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 horas en condiciones de ayuno y de alimentación y una $T_{1/2}$ media aritmética de aproximadamente 5,2 horas en condiciones de ayuno y de alimentación, después de una administración oral individual de un comprimido masticable de liberación prolongada en una dosis equivalente a 40 mg de HCl de MPH racémico en adultos. Por ejemplo, el comprimido masticable de liberación prolongada puede tener el perfil farmacocinético de la Figura 1, después de una administración oral individual en una dosis equivalente a 40 mg de HCl de MPH racémico en adultos.

Los comprimidos masticables de MPH de liberación prolongada se pueden preparar usando uno o más de una carga, uno o más disgregantes, uno o más aglutinantes, uno o más agentes de tampón, uno o más lubricantes, uno o más deslizantes o mezclas de estos componentes. De manera adecuada, los comprimidos también incluyen potenciadores del sabor y/o la sensación en la boca, incluyendo, por ejemplo, uno o más de un edulcorante, un aromatizante, una goma o mezclas de estos componentes. Opcionalmente, el comprimido también puede contener un revestimiento no funcional.

Tal como se usa en el presente documento, un "revestimiento no funcional" se refiere a un revestimiento que no aporta funciones de liberación modificada detectables. El revestimiento no funcional puede ser un polímero que puede servir como barrera contra la humedad para conservar la integridad del comprimido durante el almacenamiento o para facilitar la aplicación de una capa de revestimiento de color. De manera adicional o como alternativa, el revestimiento no funcional puede proporcionar una capa de revestimiento de color o mejorar la "suavidad" o la sensación en la boca del comprimido. En una realización, el revestimiento no funcional puede aumentar la dureza del comprimido un poco sin afectar a la masticabilidad del mismo.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, en los casos en los que se proporcionan los porcentajes en peso de los excipientes y los tres componentes activos, los porcentajes en peso son exclusivos de cualquier peso añadido mediante un revestimiento no funcional. Los porcentaje en peso de estos revestimientos no funcionales, en los casos en los que están presentes, se proporcionan como peso añadido, en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, o de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 5 % de peso añadido al comprimido masticable terminado.

Típicamente, un comprimido masticable contendrá una carga o una mezcla de cargas en el intervalo de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 90 % en p/p, de aproximadamente el 50 % en p/p a aproximadamente el 85 % en p/p o de aproximadamente el 50 % en p/p a aproximadamente el 70 % en p/p del peso total del comprimido. Las cargas adecuadas pueden incluir, por ejemplo, manitol, lactosa, maltosa, fructosa, sacarosa, xilitol, maltitol, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, goma guar, goma xantana, goma tragacanto, almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, sulfato de calcio, dextratos, maltodextrina. En una realización, un comprimido masticable de la invención contiene una mezcla de manitol, goma xantana, celulosa microcristalina y goma guar en una cantidad de aproximadamente el 60 % en p/p a aproximadamente el 75 % en p/p. En una realización, una goma o una combinación de gomas se proporciona en una cantidad de aproximadamente el 0,25 % en p/p a aproximadamente el 5 % en p/p o de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 1 % en p/p. En otra realización, la celulosa microcristalina se proporciona en una cantidad de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 25 % en p/p o de aproximadamente el 10 % en p/p a aproximadamente el 15 % en p/p basado en el peso total del comprimido antes de cualquier revestimiento no funcional. Un producto que contiene una combinación de celulosa microcristalina y goma guar está disponible en el mercado como Avicel®, que contiene una relación de 80 partes en peso de celulosa microcristalina respecto a 20 partes en peso de goma guar. Esta mezcla de celulosa microcristalina (MCC en inglés) y goma guar puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 25 % en p/p del peso total del

comprimido.

Un comprimido masticable, tal como se describe en el presente documento, contendrá también un disgregante o mezcla de disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en p/p a aproximadamente el 15 % en p/p, o de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 10 % en p/p o de aproximadamente el 7 % en p/p a aproximadamente el 8 % en p/p basado en el peso total del comprimido. Los disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, crospovidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, carboximetil celulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, almidón. En una realización, un comprimido, tal como se describe en el presente documento, contiene crospovidona en un intervalo de aproximadamente el 5 % en p/p a aproximadamente el 10 % en p/p o aproximadamente el 7,5 % en p/p basado en el peso del comprimido antes de aplicarse cualquier revestimiento no funcional.

El aglutinante para el comprimido masticable puede estar ausente (es decir, el 0 %) u, opcionalmente, presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % en p/p a aproximadamente el 15 % en p/p del peso total del comprimido. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, alcohol de polivinilo, almidón, goma arábica, ácido algínico, alginato de sodio.

En una realización, el comprimido masticable de la invención contiene un edulcorante en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % en p/p a aproximadamente el 3 % en p/p, o de aproximadamente el 0,5 % en p/p a aproximadamente el 2 % en p/p o de aproximadamente el 1 % en p/p a aproximadamente el 2 % en p/p o aproximadamente el 1,5 % en p/p, basado en el peso total del comprimido exclusivo de cualquier revestimiento no funcional opcional. Los edulcorantes adecuados pueden incluir, por ejemplo, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, sucralosa, ciclamato de sodio, xilitol, potasio de acesulfamo y mezclas de los mismos. Opcionalmente, además de funcionar como edulcorante, un excipiente puede funcionar como carga. Los ejemplos de edulcorantes/cargas adecuados incluyen, por ejemplo, fructosa, sacarosa, xilitol, maltitol. Opcionalmente, cuando se realizan ambas funciones, el excipiente puede estar presente en una cantidad en exceso de aproximadamente el 10 % en p/p del comprimido. En tal caso, se puede omitir un edulcorante adicional (por ejemplo, presente en el 0 % de edulcorante añadido). Como alternativa, se añade un segundo edulcorante o una combinación de edulcorantes que difiere de la carga en la cantidad proporcionada en este párrafo con el fin de potenciar, además, el sabor.

De manera adecuada, el comprimido está provisto de un agente de tampón en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en p/p a aproximadamente el 5 % en p/p o de aproximadamente el 0,5 % en p/p a aproximadamente el 1,5 % en p/p basado en el peso total del comprimido. Los ejemplos de agentes de tampón adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico y sales aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En una realización, el agente de tampón ajusta el pH del comprimido (si se suspende en agua) a un intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5. En una realización, el agente de tampón es ácido cítrico, que también proporciona propiedades de sabor deseables.

Cuando se añade un agente aromatizante adicional, el/los agente/s aromatizante/s se puede/n añadir en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % en p/p a aproximadamente el 3 % en p/p o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 % en p/p o aproximadamente el 0,5 % en p/p, basado en el peso total del comprimido (exclusivo de cualquier revestimiento no funcional opcional). Los agentes aromatizantes adecuados pueden incluir agentes aromatizantes tanto naturales como artificiales, tales como los que están disponibles a través de varios fabricantes personalizados en todo el mundo, tales como Fona [Illinois, EE.UU.], Givaudan (Vernier, Suiza), Ungerer & Company (Lincoln Park, N.J.) e International Flavors & Fragrances (Nueva York, N.Y.) por nombrar unos pocos. Aquellos expertos en la materia reconocerán que existen varias fuentes comerciales disponibles, que incluyen mezcladoras personalizadas. Los aromatizantes se pueden mezclar antes de la adición a la composición farmacéutica o añadir por separado. Otros agentes aromatizantes más, tales como la cereza, la fresa, la vainilla, la uva, el plátano y otros aromatizantes o mezclas de los mismos, se pueden seleccionar.

Opcionalmente, se puede proporcionar un colorante al comprimido para proporcionar un atractivo visual o imagen comercial deseada. Tales colorantes se pueden añadir en el intervalo de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1 % en p/p, o de aproximadamente el 0,01 % en p/p a aproximadamente el 0,08 % en p/p o aproximadamente el 0,05 % en p/p, basado en el peso total del comprimido (exclusivo de cualquier revestimiento no funcional). Tales colorantes están disponibles a partir de una diversidad de fuentes, incluyendo, por ejemplo, Colorcon, Noveon y Spectra.

Con el fin de facilitar la producción del comprimido masticable, se pueden utilizar excipientes, tales como lubricantes y deslizantes. Se puede utilizar un lubricante en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en p/p a aproximadamente el 5 % en p/p, de aproximadamente el 0,2 % en p/p a aproximadamente el 4,5 % en p/p o de aproximadamente el 1,5 % en p/p a aproximadamente el 3 % en p/p del peso total del comprimido. Los ejemplos de lubricantes pueden incluir, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de zinc, estearato de calcio, trisilicato de magnesio, polietilén glicol y mezclas de los mismos. En una realización, se usan talco y estearato de magnesio en la preparación del comprimido. El comprimido resultante puede contener de aproximadamente el 0,1 % en p/p a aproximadamente el 3 % en p/p de talco y de

aproximadamente el 0,5 % en p/p a aproximadamente el 0,5 % en p/p de estearato de magnesio. Se puede usar un deslizante en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % en p/p a aproximadamente el 0,5 % en p/p o de aproximadamente el 0,1 % en p/p a aproximadamente el 0,3 % en p/p, basado en el peso total del comprimido. Los ejemplos de deslizantes adecuados incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio y fosfato de calcio tribásico. En una realización, el deslizante es dióxido de silicio, que se usa en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % en p/p a aproximadamente el 0,1 % en p/p o aproximadamente el 0,05 % en p/p.

Opcionalmente, se pueden seleccionar otros excipientes a partir de vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales y técnicas bien establecidas. Sin quedar limitados a los mismos, tales vehículos o excipientes convencionales incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos (es decir, derivados de celulosa y derivados acrílicos), lubricantes (es decir, estearato de magnesio o de calcio o aceites vegetales, polietilén glicoles, talco, lauril sulfato de sodio, monoestearato de polioxi etileno), espesantes, solubilizantes, humectantes, disgregantes, colorantes, aromatizantes, agentes estabilizantes, edulcorantes y materiales variados, tales como tampones y adsorbentes, con el fin de preparar una composición farmacéutica particular. Los agentes estabilizantes pueden incluir conservantes y antioxidantes, entre otros componentes, que resultarán fácilmente evidentes para un experto habitual en la materia.

La siguiente Tabla proporciona formulaciones ejemplares de comprimidos masticables de MPH de liberación prolongada de acuerdo con la invención, basándose en el peso total del comprimido.

Componente	Intervalo amplio en p/p	Intervalo más estrecho
Complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento (polistirex de MPH con revestimiento)	15 % - 20 %	16 % - 18 %
Polistirex de MPH sin revestimiento	1,5 % - 3,5 %	2 % - 3 %
MPH que no forma un complejo	0,5 % - 0,9 %	0,6 % - 0,8 %
Carga/s	45 % - 85 %	50 % - 70 %
Manitol	40 % - 60 %	45 % - 55 %
Goma xantana	0,1 % - 1 %	0,25 % - 0,75 %
MCC + goma guar	5 % - 25 %	10 % - 20 %
Disgregante/s	5 % - 10 %	7 % - 8 %
Aglutinante/s	0 % - 8 %	2 % - 6 %
Edulcorante/s	0,5 % - 3 %	1 % - 2 %
Agente de tampón	0,1 % - 5 %	0,5 % - 1,5 %
Agentes aromatizante	0,1 % - 3 %	0,1 % - 1 %
Lubricante/s	0,2 % - 4,5 %	1,5 % -
Talco	0,1 % - 3 %	3 %
Estearato de magnesio	0,1 % - 1,5 %	1 % - 2 %
		0,5 % - 1 %
Deslizante	0,01 % - 1 %	0,1 % - 0,3 %
Colorante	0,01 % - 0,5 %	0,02 % - 0,08 %

De manera adecuada, se prepara un comprimido masticable de la invención como una dispersión sólida uniforme individual. Un proceso de fabricación típico para la preparación de un comprimido masticable implica, en general, el mezclado de los ingredientes deseados para formar una distribución uniforme del complejo de MPH-resina de intercambio de iones con revestimiento, el complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento, el MPH que no forma un complejo y los excipientes. Si se desea, se puede formar una mezcla de los tres componentes de MPH antes del mezclado en el excipiente. A continuación, la mezcla se somete a compresión en una capa individual usando métodos convencionales y prensas de comprimido, tales como los que conocen bien aquellos expertos en la materia (por ejemplo, Kilian, Fette, Kirsch, Elizabeth, Sejong, Kikisui, SMI, Colton, Stok y Manesty, entre otros).

Los ejemplos de trabajo más adelante describen la formación de un comprimido masticable de la invención en una forma de cápsula, opcionalmente, con una bisección individual (una ranuración individual en la línea intermedia que facilita la separación del comprimido en mitades). Sin embargo, se pueden seleccionar fácilmente otras formas, incluyendo, por ejemplo, una forma redonda convencional, una forma de cara plana, ovalada, de bala, cuadrada, triangular, de diamante, pentagonal, octagonal, entre otras. Opcionalmente, una o más de estas formas de comprimido pueden estar provistas de una cuadrisección, es decir, dos ranuras perpendiculares que facilitan la separación del comprimido en cuartos.

- Opcionalmente, el comprimido puede tener uno o más sellantes o revestimientos superiores que no funcionan para modificar o prolongar la liberación, sino que proporcionan una barrera contra la humedad, de un revestimiento de color u otro atractivo visual. Por ejemplo, tal revestimiento puede proporcionar "brillo" al comprimido, potenciar la palatabilidad, servir como color de identificación para el comprimido u otros fines. Tales revestimientos están disponibles en el mercado, por ejemplo, a través de Colorcon u otros proveedores. Típicamente, el comprimido está compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC en inglés) o alcohol de polivinilo y está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % en p/p a aproximadamente el 20 % en p/p o de aproximadamente el 2 % en p/p a aproximadamente el 10 % en p/p del peso total del comprimido.
- Los comprimidos acabados se pueden almacenar en botellas de vidrio o polietileno de alta densidad (HDPE en inglés) con o sin una botella sellada inducida por calor (HIS en inglés). La botella también puede contener un desecante. Como alternativa, los comprimidos se pueden encapsular en envases de tipo ampolla usando métodos convencionales bien conocidos por parte de aquellos expertos en la materia.
- Un comprimido masticable de MPH de liberación prolongada de la invención se puede administrar por vía oral a un paciente que tenga un trastorno que se pueda someter a tratamiento mediante MPH. Estos incluyen trastornos para los que se ha concedido la aprobación regulatoria en los EE.UU. u otra jurisdicción en la que se administra el fármaco y que requiere aprobación regulatoria. Por ejemplo, el MPH se ha aprobado en la actualidad para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el síndrome de taquicardia ortostática postural y la narcolepsia. El MPH también se ha descrito en las solicitudes de patente y en la literatura como útil para el tratamiento de tales trastornos, incluyendo, pero sin limitación, trastornos de la conducta, casos de letargo resistentes al tratamiento, depresión, traumatismo neuronal, obesidad y, raramente, otros trastornos psiquiátricos, tales como trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención, dislexias específicas, disfunción cerebral, declive cognitivo en el SIDA y afecciones relacionadas con el SIDA, estado de alerta en geriatría, pacientes de Alzheimer y víctimas de accidentes cardiovasculares en recuperación.

Por tanto, la invención proporciona un uso médico para el tratamiento de uno o más de los trastornos anteriores durante un período de al menos doce horas mediante la administración de un comprimido masticable de MPH de liberación prolongada que contiene una mezcla de una matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera, un primer componente de MPH de liberación inmediata (por ejemplo, un complejo de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento) y un segundo componente de MPH de liberación inmediata (MPH que no forma un complejo).

Una composición de la invención que se formula para administrar MPH es, lo más deseable, en dosificaciones que varían de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg al día, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 mg al día o en dosis de aproximadamente 25 o 60 mg [basándose en la equivalencia al HCl de metilfenidato racémico], aunque se producirán, de manera necesaria, variaciones en función del peso y la afección del sujeto que se somete a tratamiento y la vía particular de administración escogida. Las dosificaciones reales de dexmetilfenidato pueden estar en la mitad de las cantidades del metilfenidato racémico. No obstante, se pueden producir variaciones en función del peso y la afección de las personas que se someten a tratamiento y sus respuestas individuales a dicho medicamento.

Tal como se describe en el presente documento, los comprimidos masticables de MPH de liberación prolongada de la invención se pueden dosificar por vía oral dos veces al día en intervalos de 12 horas. Sin embargo, dependiendo del paciente, se pueden administrar dosis más pequeñas en intervalos durante el día. Otros pacientes pueden tomar una dosis individual por la mañana y renunciar a la dosificación por la noche.

Un ensayo de disolución *in vitro* determina si los comprimidos masticables se desintegran en un tiempo prescrito cuando se colocan en un medio de disolución en condiciones experimentales prescritas. La desintegración se define como el estado en el que no queda ningún residuo del comprimido, excepto los fragmentos de revestimiento no disueltos, en la pantalla del aparato de ensayo o, si queda cualquier otro residuo, este consiste en una masa blanda que no tiene un núcleo palpable, firme y sin humedecer.

Se han descrito los métodos adecuados para el ensayo *in vitro* de la disolución de comprimidos masticables, por ejemplo, en la Farmacopea Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), (<http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/>). Un ejemplo de un aparato de desintegración adecuado se describe de la siguiente manera. El aparato consiste en un conjunto de bastidor de canasta circular, un recipiente adecuado para el fluido de inmersión (tal como un vaso de precipitados de 1 litro), una disposición termostática para el mantenimiento del fluido a la temperatura requerida (normalmente, 37 ± 2 °C) y un dispositivo para la subida y bajada del bastidor de canasta en el fluido de inmersión a una frecuencia constante de 28-32 ciclos/min a lo largo de una distancia de 50-60 mm. El conjunto de bastidor de canasta consiste en seis tubos de vidrio cilíndricos de extremo abierto y un bastidor para la sujeción de los mismos en una posición vertical. Los tubos son de 75-80 mm de largo y tienen un diámetro interno de aproximadamente 21,5 mm y una pared de aproximadamente 2 mm de espesor. Los tubos se sostienen verticalmente mediante dos placas superpuestas, de forma circular y hechas de material plástico transparente, cada una de aproximadamente 90 mm de diámetro y 6 mm de espesor, perforadas por seis orificios de un diámetro que permite la inserción de los tubos. Los orificios están equidistantes del centro de

la placa y están separados entre sí de forma equitativa. Un trozo de gasa tejida, hecha de alambre de acero inoxidable de aproximadamente 0,635 mm de diámetro, con una abertura de malla de 2,0 mm, se une al lado inferior de la placa inferior. La placa de plástico superior se cubre con una placa de acero inoxidable, de aproximadamente 1 mm de espesor, de un diámetro similar al de las placas de plástico. La placa de acero está perforada por seis orificios de aproximadamente 22 mm de diámetro, posicionados para coincidir con los de la placa de plástico superior. Se coloca sobre los tubos y consolida toda la estructura. Las placas se mantienen rígidas a una distancia de 75-80 mm mediante varillas verticales de acero inoxidable en la periferia. Una varilla de metal se fija al centro de la placa superior. Esto permite que el conjunto se una a un dispositivo mecánico adecuado de tal manera que este se pueda bajar y subir. El volumen del fluido en el recipiente de inmersión debe ser tal que, en el punto más alto de la carrera ascendente, la malla de alambre que forma la parte inferior de la canasta permanece al menos 25 mm por debajo de la superficie del fluido. En el punto más bajo de la carrera descendente, esta debe descender a no menos de 25 mm desde la parte inferior del recipiente. El tiempo requerido para la carrera ascendente debe ser igual al tiempo requerido para la carrera descendente y el cambio en la dirección de la carrera debe ser una transición suave en lugar de una inversión abrupta del movimiento. En los casos en los que se prescribe un disco en la monografía, se aplican las siguientes configuraciones y dimensiones: un disco cilíndrico de $20,7 \pm 0,15$ mm de diámetro y $9,5 \pm 0,15$ mm de espesor, hecho de plástico transparente con una densidad relativa de 1,18 a 1,20. Cada disco está atravesado por cinco orificios de 2 mm de diámetro, uno en el centro y los otros cuatro separados de forma equitativa en un círculo de 6 mm de radio desde el centro del disco. Sobre la superficie lateral del disco, se cortan cuatro ranuras igualmente espaciadas de tal manera que sobre la superficie superior del disco tengan 9,5 mm de ancho y 2,55 mm de profundidad y, en la superficie inferior, 1,6 mm cuadrados. Se pueden usar diseños diferentes de conjunto de bastidor de cesta, a condición de que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y la gasa de alambre de acero inoxidable. La disolución *in vitro* del comprimido masticable de metilfenidato de la invención se puede evaluar a través de una diversidad de métodos, incluyendo, por ejemplo, los ensayos de disolución que se han descrito aceptados por la Food and Drug Administration (FDA), incluyendo, el método de canasta (I) aprobado para su uso con un comprimido masticable de metilfenidato, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm. El ensayo de disolución aprobado por la FDA actual para un comprimido comestible de metilfenidato de la técnica anterior utiliza agua y una velocidad de paleta de 100 rpm, a 900 ml, con ensayos a los 15, 30, 45 y 60 minutos. Otros comprimidos de metilfenidato tienen diferentes ensayos de disolución y medios diferentes. Sin embargo, puesto que el complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con revestimiento de barrera descrito en el presente documento no es fácilmente soluble en agua, los ensayos descritos anteriormente son medios de disolución que no son adecuados para el ensayo de la disolución de los presentes comprimidos en aquellos intervalos de tiempo. Por consiguiente, se utiliza un medio de disolución de tampón de fosfato en los ejemplos de trabajo a continuación para evaluar la disolución *in vitro* de los comprimidos masticables de MPH de liberación prolongada descritos en el presente documento de la invención, en lugar de agua.

De manera adecuada, el comprimido de MPH de liberación prolongada de la invención se puede ranurar sin afectar al perfil de liberación prolongada. Por tanto, la dosis oral se valora fácilmente, es decir, se separa por la mitad, con el fin de administrar de manera fácil y precisa la mitad de la dosis del comprimido acabado.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser una limitación en la presente invención. Ejemplo 1. Masticable de metilfenidato (MPH) de liberación prolongada (ER)

Se prepararon comprimidos (CT) usando una mezcla de polímero Eudragit® RS 30D y Eudragit® RL 30D como revestimiento de barrera para los componentes de liberación sostenida

En el siguiente ejemplo, el producto acabado, CT de MPH de ER, de 20 mg, contiene el 70 % de la dosis como matriz de polistirex de MPH con revestimiento (Eudragit® RS 30D y Eudragit® RL 30D), el 15 % de la dosis como polistirex de MPH sin revestimiento y el 15 % de la dosis como HCl de MPH.

A. Polistirex de metilfenidato con revestimiento

Ingredientes	Cantidad
Complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones sin revestimiento (polistirex de MPH sin revestimiento)	
HCl de metilfenidato (MPH) (Covidien)	3.100 g
Resina de intercambio de iones Amberlite® IRP69 de sulfonato de poliestireno de sodio [Rohm Haas]	7.693 g
Agua purificada*	c.s.*
Polistirex de MPH con revestimiento previo	
Polistirex de MPH sin revestimiento	8.500 g

Ingredientes	Cantidad
Povidona [Kollidon® K30, BASF]	657 g
Agua purificada*	2.629 g
Agua purificada*	c.s.*
Polistirex de MPH con revestimiento	
Matriz (povidona) de polistirex de MPH con revestimiento previo	600 g
Poli(etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) de 1:2:0,2 [dispersión Eudragit® RL30D**, Evonik]	75,26 g
Poli(etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) de 1:2:0,1 [dispersión Eudragit® RS30D**, Evonik]	376,3 g
Citrato de trietilo	27,0 g
Talco	33,87 g
Agua purificada*	694,56 g
*Retirada durante el proceso	
**Dispersión acuosa al 30 % en p/p	

1. Polistirex de metilfenidato sin revestimiento

5 El complejo de MPH-resina de intercambio de iones (polistirex de MPH) se preparó mediante la adición, en primer lugar, de 80 l de agua purificada a un recipiente PEF 450 Pallschenk y la disolución de HCl de metilfenidato mediante mezclado continuo. La resina de intercambio de iones de sulfonato de poliestireno de sodio [Amberlite® IRP69, Rohm y Haas] se dispersó con mezclado continuo y el mezclado se continuó durante 60 minutos. Se retiró el agua mediante un proceso de filtración seguido de aclarado dos veces usando agua purificada (40 l). A continuación, se secó el complejo de resina en húmedo hasta que el contenido de humedad era entre el 3-7 %. El complejo de 10 MPH-resina de intercambio de iones secado se hizo pasar a través de una pantalla de malla 40 usando el dispositivo CO-MIL®. Este era el polistirex de MPH sin revestimiento.

15 En un recipiente separado, se disolvió povidona (polivinilpirrolidona) en 2.629 gms de agua purificada (solución de povidona). El polistirex de MPH sin revestimiento preparado tal como se ha descrito anteriormente en este ejemplo se sometió a tratamiento con la solución de povidona con mezclado continuo hasta formar una masa uniforme de polistirex de MPH sin revestimiento en una matriz con la povidona. La matriz de polistirex de MPH sin revestimiento se secó hasta que el contenido de humedad era entre el 15-25 %. A continuación, se molió la matriz de polistirex de MPH semiseca usando un molino de la marca CO-MIL® equipado con una pantalla de malla 40. Además, se secó la 20 matriz de polistirex de MPH molida hasta que el contenido de humedad era entre el 3-7 %. La matriz de polistirex de MPH seca se hizo pasar a través de un CO-MIL® equipado con una pantalla de malla 40. Esta era la matriz de polistirex de MPH con revestimiento previo.

25 La matriz de polistirex de MPH con revestimiento se preparó de la siguiente manera. La solución de revestimiento se preparó mediante el mezclado de agua purificada y citrato de trietilo en un recipiente y, después, se dispersó talco usando una mezcladora de alta cizalla durante 10 minutos (dispersión de talco). En un recipiente separado, se añadieron Eudragit® RS 30D y Eudragit® RL 30D y se mezclaron con la dispersión de talco durante 45 minutos. El proceso de revestimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster mediante la aplicación de una solución de revestimiento sobre una matriz de polistirex de MPH con revestimiento previo, que 30 dio como resultado una ganancia del 30 % en peso. La matriz de polistirex de MPH con revestimiento se hizo pasar, de nuevo, a través de la pantalla de malla de tamiz n.º 40.

B. Comprimidos masticables de metilfenidato de ER:

Ingredientes	cant./lote (g)
Matriz (povidona) de polistirex de MPH con revestimiento de la Parte A.	60,45
Polistirex de MPH sin revestimiento de la Parte A	8,01
HCl de MPH	2,25
Manitol	145,44
Goma xantana	1,5
Crospovidona	22,5
Celulosa microcristalina y goma guar [biopolímero Avicel® FMC, con relación en peso de 80:20 de MCC respecto a goma guar]	45
Aspartamo	4,5

Ingredientes	cant./lote (g)
Ácido cítrico	3
Aromatizante	1,5
Talco	3
Dióxido de silicio	0,6
Estearato de magnesio	2,25

5 Se tamizaron el manitol, la celulosa microcristalina y la goma guar a través de una pantalla de malla 20 y se cargaron en la mezcladora de cubo. La matriz de polistirex de MPH con revestimiento preparada tal como en la sección anterior, el polistirex de MPH sin revestimiento, el HCl de MPH, la goma xantana, la crospovidona, el aspartamo, el ácido cítrico, el aromatizante, el talco y el dióxido de silicio se tamizaron a través de una pantalla de malla 40 y se cargaron en la mezcladora de cubo y se mezclaron durante 10 minutos. El estearato de magnesio se tamizó a través de la pantalla de malla 40 y se cargó en la mezcladora y se mezcló durante otros 5 minutos. La mezcla en polvo se sometió a compresión en una prensa de comprimidos rotativa de 10 estaciones usando una herramienta en forma de cápsula de 0,2625 x 0,5720. El peso final del comprimido que se sometió a compresión fue de 400 mg.

Ejemplo 2. Comprimidos masticables de metilfenidato de ER preparados usando un revestimiento de barrera de plastificante de polivinilacetato curado para los componentes de liberación sostenida

15 En el siguiente ejemplo, el producto acabado, CT de MPH de ER, de 40 mg, contiene el 70 % de la dosis como matriz de polistirex de MPH con revestimiento (Kollicoat SR 30D), el 15 % de la dosis como polistirex de MPH sin revestimiento y el 15 % de la dosis como HCl de MPH.

A. Polistirex de metilfenidato con revestimiento

20

Ingredientes	Cantidad
Polistirex de metilfenidato sin revestimiento	
HCl de MPH	15.500 g
Resina de intercambio de iones Amberlite® IRP69 de sulfonato de poliestireno de sodio	38.450 g
Agua purificada*	c.s.*
Polistirex de MPH con revestimiento previo	
Polistirex de MPH sin revestimiento	40.000 g
Povidona (Kollidon® K30; BASF)	3.092 g
Agua purificada*	12.372 g
Agua purificada*	c.s.*
Polistirex de MPH con revestimiento	
Matriz (povidona) de polistirex de MPH con revestimiento previo	34.000 g
Dispersión de polivinil acetato** (Kollicoat® SR30D, BASF)	34.300 g
Triacetina	513 g
Agua purificada*	19.200 g
*Retirada durante el proceso	
**Dispersión acuosa al 30 % en p/p	

25 El complejo de MPH-resina de intercambio de iones (polistirex de MPH) se preparó mediante la adición, en primer lugar, de 400 l de agua purificada a un recipiente de múltiples fines a gran escala y se disolvió el HCl de MPH mediante mezclado continuo. La resina de intercambio de iones de sulfonato de poliestireno de sodio se dispersó con mezclado continuo y el mezclado se continuó durante 60 minutos. Se retiró el agua mediante un proceso de filtración seguido de aclarado dos veces usando agua purificada. A continuación, se secó el polistirex de MPH en húmedo hasta que el contenido de humedad era entre el 3-7 %. El polistirex de MPH secado se hizo pasar a través de una pantalla de malla 40 usando el CO-MIL®. Este era el polistirex de MPH sin revestimiento.

30 En un recipiente separado, se disolvió povidona en 12.372 gms de agua purificada (solución de povidona). El polistirex de MPH sin revestimiento se sometió a tratamiento con la solución de povidona con mezclado continuo hasta formar una masa uniforme para proporcionar un polistirex de MPH sin revestimiento en una matriz con la

povidona. Se secó la masa en húmedo hasta que el contenido de humedad era entre el 15-25 %. A continuación, se molió la matriz de polistirex (povidona) de MPH sin revestimiento semiseca usando un CO-MIL® equipado con una pantalla de malla 40. Además, se secó el material molido hasta que el contenido de humedad era entre el 3-7 %. La matriz (povidona) de polistirex de MPH sin revestimiento seca se hizo pasar a través de un CO-MIL® equipado con una pantalla de malla 40. Esta era la matriz (povidona) de polistirex de MPH con revestimiento previo.

La matriz de polistirex de MPH con revestimiento se preparó de la siguiente manera. La solución de revestimiento se preparó mediante el mezclado de triacetina, agua purificada y dispersión de polivinil acetato en un recipiente separado. El proceso de revestimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster mediante la aplicación de una solución de revestimiento sobre polistirex de MPH con revestimiento previo, que dio como resultado una ganancia del 30 % en peso. La matriz de polistirex de MPH con revestimiento se colocó en el horno de aire caliente a 60 °C durante 5 horas. La matriz de polistirex de MPH con revestimiento se hizo pasar, de nuevo, a través de la pantalla de malla de tamiz n.º 40. Esta era la matriz de polistirex de MPH con revestimiento curada.

B. Comprimidos masticables de metilfenidato de ER:

Ingredientes	cantidad/lote (g)
Matriz de polistirex de MPH con revestimiento curada de la Parte A del Ejemplo 2	16.576
Polistirex de MPH sin revestimiento de la Parte A del Ejemplo 2	2.534
HCl de MPH	720
Manitol	48.810
Goma xantana	480
Crospovidona	7.200
Celulosa microcristalina y goma guar [biopolímero Avicel® FMC; con relación en peso de 80:20 de MCC respecto a goma guar]	14.400
Aspartamo	1.440
Ácido cítrico	960
Aromatizante	480
Colorante	48
Talco	1.440
Dióxido de silicio	192
Estearato de magnesio	720

Se tamizaron el manitol, la celulosa microcristalina y la goma guar a través de una pantalla de malla 20 y se cargaron en la mezcladora en 'V'. La matriz de polistirex de MPH con revestimiento curada, el polistirex de MPH sin revestimiento, el HCl de MPH, la goma xantana, la crospovidona, el aspartamo, el ácido cítrico, el aromatizante, el talco y el dióxido de silicio se tamizaron a través de una pantalla de malla 40, el colorante se tamizó a través de una malla 60 y se cargaron en la mezcladora en 'V' y se mezclaron durante 10 minutos. El estearato de magnesio se tamizó a través de la pantalla de malla 40 y se cargó en la mezcladora y se mezcló durante otros 5 minutos. La mezcla en polvo resultante se comprimó en una prensa de comprimidos rotativa de 36 estaciones usando una herramienta en forma de cápsula de 0,3310 x 0,7210 para producir un comprimido masticable de MPH de liberación prolongada (ER) sometido a compresión en forma de cápsula. El peso final del comprimido que se sometió a compresión fue de 800 mg.

C. Revestimiento no funcional del comprimido masticable de MPH de ER

Ingredientes	cantidad/lote (g)
Opadry® (alcohol de polivinilo)	4.020
Agua purificada	36.180

En un recipiente separado, se dispersó el polímero Opadry® en 36.180 g de agua purificada y se mezcló durante 45 minutos. El proceso de revestimiento se realizó en una bandeja de revestimiento perforada mediante la aplicación de una solución de revestimiento sobre los comprimidos masticables de MPH de ER sometidos a compresión, que dio como resultado una ganancia del 3 % en peso.

Ejemplo 3. Comprimidos masticables de metilfenidato de ER preparados usando un revestimiento de barrera de plastificante de polivinilacetato curado para los componentes de liberación sostenida

5 En el siguiente ejemplo, el producto acabado, CT de MPH de ER, de 40 mg, contiene el 80 % de la dosis como polistirex de MPH con revestimiento (Kollicoat® SR 30D), el 10 % de la dosis como polistirex de MPH sin revestimiento y el 10 % de la dosis como HCl de MPH.

A. Polistirex de metilfenidato con revestimiento

Ingredientes	Cantidad
Polistirex de MPH sin revestimiento	
HCl de metilfenidato	15.500 g
Resina de intercambio de iones Amberlite® IRP69 de sulfonato de poliestireno de sodio [Rohm Haas]	38.450 g
Agua purificada*	c.s.*
Polistirex de MPH con revestimiento previo	
Polistirex de MPH sin revestimiento	30.000 g
Povidona (Kollidon® K30)	2.319 g
Agua purificada*	10.940 g
Agua purificada*	c.s.*
Polistirex de MPH con revestimiento	
Matriz (povidona) de polistirex de MPH con revestimiento previo	32.000 g
Dispersión de polivinil acetato** (Kollicoat® SR30D, BASF)	32.300 g
Triacetina	483 g
Agua purificada*	18.100 g
*Retirada durante el proceso	
**Dispersión acuosa al 30 % en p/p	

10 El complejo de MPH-resina de intercambio de iones (polistirex de MPH) se preparó mediante la adición, en primer lugar, de 400 l de agua purificada al recipiente y la disolución de HCl de metilfenidato mediante mezclado continuo. La resina de intercambio de iones de sulfonato de poliestireno de sodio se dispersó con mezclado continuo y el mezclado se continuó durante 60 minutos. Se retiró el agua mediante un proceso de filtración seguido de aclarado
 15 dos veces usando agua purificada. A continuación, se secó el polistirex de MPH en húmedo hasta que el contenido de humedad era entre el 3-7 %. El polistirex de MPH secado se hizo pasar a través de una pantalla de malla 40 usando el molino de la marca CO-MIL®. Este era el polistirex de MPH sin revestimiento.

20 En un recipiente separado, se disolvió povidona en 10.940 gms de agua purificada (solución de povidona). El complejo de polistirex de MPH sin revestimiento se sometió a tratamiento con la solución de povidona con mezclado continuo para formar una masa uniforme, que dio como resultado la formación de una matriz entre el polistirex de MPH sin revestimiento y la povidona. La masa en húmedo que contenía la matriz de polistirex de MPH sin revestimiento se secó hasta que el contenido de humedad era entre el 15-25 %. A continuación, se molió la matriz
 25 de polistirex de MPH sin revestimiento semiseca usando un molino de la marca CO-MIL® equipado con una pantalla de malla 40. Además, se secó la matriz de polistirex de MPH sin revestimiento molida hasta que el contenido de humedad era entre el 3-7 %. El material secado se hizo pasar a través de un CO-MIL® equipado con una pantalla de malla 40. Esta era la matriz de polistirex de MPH con revestimiento previo.

30 La matriz de polistirex de MPH con revestimiento se preparó de la siguiente manera. La solución de revestimiento se preparó mediante el mezclado de triacetina, agua purificada y dispersión de polivinil acetato en un recipiente separado. El proceso de revestimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster mediante la aplicación de una solución de revestimiento sobre una matriz de polistirex de MPH con revestimiento previo, que dio como resultado una ganancia del 30 % en peso. La matriz de polistirex de MPH con revestimiento se colocó en el horno de aire caliente a 60 °C durante 5 horas. La matriz de polistirex de MPH con
 35 revestimiento curada se hizo pasar, de nuevo, a través de una pantalla de malla número 40. Esta era la matriz de polistirex de MPH con revestimiento curada usada para la preparación del comprimido masticable.

B. Comprimidos masticables de metilfenidato de ER:

Ingredientes	cantidad/lote (g)
Matriz de polistirex de metilfenidato con revestimiento curada preparada de acuerdo con la Parte A del Ejemplo 3	59,19
Polistirex de metilfenidato sin revestimiento preparado de acuerdo con la Parte A del Ejemplo 3	5,34
Clorhidrato de metilfenidato	1,5
Manitol	149,97
Goma xantana	1,5
Crospovidona	22,5
Celulosa microcristalina y goma guar [biopolímero Avicel® FMC]	45
Aspartamo	4,5
Ácido cítrico	3
Aromatizante	1,5
Colorante	0,15
Talco	3
Dióxido de silicio	0,6
Estearato de magnesio	2,25

5 Se tamizaron el manitol, la celulosa microcristalina y la goma guar a través de una pantalla de malla 20 y se cargaron en la mezcladora en 'V'. El polistirex de metilfenidato con revestimiento, el polistirex de metilfenidato sin revestimiento, el clorhidrato de metilfenidato, la goma xantana, la crospovidona, el aspartamo, el ácido cítrico, el aromatizante, el talco y el dióxido de silicio se tamizaron a través de una pantalla de malla 40, el colorante se tamizó a través de una malla 60 y se cargaron en la mezcladora en 'V' y se mezclaron durante 10 minutos. El estearato de magnesio se tamizó a través de la pantalla de malla 40 y se cargó en la mezcladora y se mezcló durante otros 5 minutos. La mezcla en polvo se sometió a compresión en una prensa de comprimidos rotativa de 36 estaciones usando una herramienta en forma de cápsula de 0,3310 x 0,7210. El peso final del comprimido que se sometió a compresión fue de 800 mg.

C. Revestimiento no funcional del CT de MPH de ER

15

Ingredientes	cantidad/lote (g)
Opadry® (alcohol de polivinilo)	10
Agua purificada	90

20 En un recipiente separado, se dispersó el revestimiento no funcional de alcohol de polivinilo Opadry® en 90 g de agua purificada y se mezcló durante 45 minutos. El proceso de revestimiento se realizó en una bandeja de revestimiento perforada mediante la aplicación de una solución de revestimiento sobre los comprimidos masticables de MPH de ER sometidos a compresión, que dio como resultado una ganancia del 3 % en peso.

25 El comprimido masticable ranurado, cuando se separó, se esperaba que mostrara el perfil de liberación esperado, tal como es característico del comprimido intacto *in vitro*. El siguiente ejemplo muestra los perfiles de disolución *in vitro* del comprimido separado frente al entero de los comprimidos masticables de metilfenidato de ER de 20 mg y 30 mg.

Ejemplo 4. Comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada

A. Disolución de comprimido separado

30 Los comprimidos usados en este estudio son los mismos ingredientes que se describieron en el Ejemplo 2 para un comprimido de 40 mg, con la excepción del revestimiento cosmético no funcional. Con el fin de preparar el comprimido de 20 mg usado en este estudio, se combinaron los mismos tres componentes de MPH y los mismos excipientes que se identificaron en el Ejemplo 2 a ½ de los porcentajes en peso de cada ingrediente definido en el Ejemplo 2. Con el fin de preparar el comprimido de 30 mg usado en este estudio, se combinaron los mismos tres componentes de MPH y los mismos excipientes que se identificaron en el Ejemplo 2 a ¾ de los porcentajes en peso de cada ingrediente identificado en el Ejemplo 2.

40 Se realizó la siguiente evaluación de la disolución *in vitro* usando un ensayo de la USP convencional sobre los comprimidos enteros (no ranurados) o separados colocados en 900 ml de tampón de fosfato de potasio 0,4 M (KH₂PO₄) a 37 ± 0,5 °C con una velocidad de paleta de USP de 75 rpm. Esta evaluación se diseñó para mostrar la tasa de disolución *in vitro* durante un período de doce horas.

Forma	% disuelto						
	0,5 h	1 h	2 h	3 h	6 h	8 h	12 h
comprimido entero de 20 mg	46	55	66	72	84	88	92
comprimido separado por la mitad de 20 mg	44	53	65	71	82	85	89
comprimido entero de 30 mg	46	55	67	74	85	90	94
comprimido separado por la mitad de 30 mg	47	57	69	76	89	93	97

B. Estudio de disolución comparativo

5 En otro estudio de disolución, el comprimido masticable de metilfenidato de ER de 40 mg, preparado tal como se ha descrito en Ejemplo 2, se comparó con los comprimidos masticables de MPH de ER con el componente de liberación sostenida y únicamente uno de los dos componentes de liberación inmediata. Por tanto, el comprimido de 40 mg se preparó con los mismos excipientes que en el Ejemplo 2, pero con una combinación de la matriz de polistirex de MPH con revestimiento y únicamente el componente de liberación inmediata de MPH de liberación más rápida (HCl de MPH racémico). El HCl de MPH está presente en el doble de la cantidad de peso descrita en el Ejemplo 2 y el polistirex de MPH sin revestimiento de liberación más lenta está ausente. Este es el comprimido con revestimiento/de HCl de MPH de 70/30 mostrado en la siguiente tabla. El segundo comprimido de 40 mg comparativo contiene los mismos excipientes que en el Ejemplo 2, pero a diferencia del Ejemplo 2, los componentes activos son una combinación de la matriz de polistirex de MPH con revestimiento y el doble de la cantidad de peso del componente de liberación inmediata de MPH de liberación más lenta (polistirex de MPH sin revestimiento); no se incluye ningún HCl de MPH en esta formulación. Este es el comprimido con revestimiento/sin revestimiento de 70/30 mostrado en la siguiente tabla.

20 Cada uno de los tres componentes activos se prepara tal como se ha descrito en el Ejemplo 2. Cada uno de los comprimidos se prepara tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, con la excepción de los pesos de los componentes de liberación inmediata que muestran los comprimidos de dos componentes comparativos.

25 Con el fin de potenciar la capacidad de observar la acción de la liberación en 60 minutos, se usó otro estudio para controlar la primera hora de disolución cada 10 minutos distinto al descrito en el Ejemplo 4A para la disolución del comprimido separado. Con la excepción de la resistencia de tampón, se realizó la evaluación de la disolución *in vitro* tal como se ha descrito en la Parte A anterior mediante la colocación de los comprimidos en 900 ml del tampón a 37 ± 0,5 °C y el uso de una velocidad de paleta de la USP de 75 rpm.

Forma	% disuelto				
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
70/30 (matriz de polistirex de MPH curada con revestimiento/HCl de MPH)	30	31	32	33	35
70/15/15 (matriz de polistirex de MPH curada con revestimiento/polistirex de MPH sin revestimiento/HCl de MPH) Comprimido del Ejemplo 2	25	28	30	32	33
70/30 (matriz de polistirex de MPH curada con revestimiento/polistirex de MPH sin revestimiento)	21	25	27	29	30

30 Los perfiles de disolución iniciales muestran el orden de la tasa de liberación de la siguiente manera: con revestimiento/HCL de MPH > con revestimiento/sin revestimiento/HCl de MPH > con revestimiento/sin revestimiento. La inclusión del HCl de MPH para reemplazar una parte del sin revestimiento mostró un aumento en la tasa de liberación inicial.

35 *C. Estudio de la disolución a presión de compresión*

40 Los comprimidos masticables, cuando se someten a compresión con la presión de 8 a 23 kp, no muestran ninguna diferencia en cuanto al perfil de liberación de los comprimidos masticables de metilfenidato de ER. El estudio de la disolución se realizó tal como se ha descrito en el Ejemplo 4A. Un ejemplo de la tasa de liberación de la fórmula de 40 mg del Ejemplo 2 se desglosa en la siguiente tabla. Estas durezas sometidas a ensayo no son limitaciones sobre el comprimido masticable, sino que son únicamente ilustrativas.

CT de metilfenidato de ER, 40 mg (70/15/15), estudio de dureza

% disuelto							
0,5 h	1 h	2 h	3 h	6 h	8 h	12 h	Comentarios
47	56	67	74	86	89	92	8-10 kp, dureza baja
46	55	66	74	86	90	93	14-16 kp, dureza normal

% disuelto							
0,5 h	1 h	2 h	3 h	6 h	8 h	12 h	Comentarios
47	56	67	75	87	90	93	20-23 kp, dureza alta

Ejemplo 5. Farmacocinética de dosis individual de un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada

- 5 Se había realizado un estudio de farmacocinética cruzado de tres vías usando (1) comprimidos masticables de MPH de ER preparados de acuerdo con el Ejemplo 2 de la presente memoria descriptiva (Ensayo) dosificados en 40 mg a las 0 horas en condiciones de ayuno, (2) comprimidos masticables de MPH de ER preparados de acuerdo con el Ejemplo 2 de la presente memoria descriptiva (Ensayo) dosificados en 40 mg en condiciones de alimentación y (3) comprimidos masticables de IR (Referencia) [comprimido masticable de 10 mg de Methylin®; Shionogi Inc]
- 10 dosificados en 20 mg a las 0 y 6 horas en condiciones de ayuno.

	Calorías (kcal)	Grasas totales (g)	Carbohidratos (g)	Proteínas (g)
250 ml de leche entera	160	8	12	8
2 lonchas de tocino	89	7	0	6
Peso Total		56	85	36
Calorías totales (kcal)		504	340	144
Contenido calórico relacionado		50,6 %	34,1 %	14,4 %

15 El objetivo es determinar la biodisponibilidad relativa de los comprimidos masticables de MPH de ER del producto de invención frente a los de referencia y evaluar también el efecto alimenticio sobre los comprimidos masticables de la invención.

Se trata de un estudio cruzado de etiqueta abierta, de dosis individual y de dosis múltiples, aleatorizado, de 3 períodos, de 3 secuencias, de 3 tratamientos, diseñado para evaluar la biodisponibilidad relativa de dos formulaciones de comprimidos masticables de HCl de metilfenidato de liberación prolongada, administradas a sujetos masculinos y femeninos sanos en condiciones de ayuno y alimentación. Los sujetos se asignaron de manera aleatoria a una de las tres secuencias de dosificación ABC, BCA y CAB. Las concentraciones de metilfenidato (racémico) total se midieron a partir de las muestras recogidas durante un intervalo de 24 horas después de la dosificación en cada período. Treinta y tres (33) sujetos se dosificaron en el Período 1. Todos los 33 sujetos está

20 incluidos en el conjunto de datos de seguridad. Treinta y dos (32) sujetos se dosificaron en el Período 2. Treinta (30) sujetos se dosificaron en el Período 3. Treinta y un (31) sujetos están incluidos en el análisis farmacocinético y los análisis estadísticos. Los sujetos 10 (ABC) y 18 (CAB) completaron únicamente el Período 1 del estudio. Estos sujetos no se incluyeron en el conjunto de datos farmacocinético. Los sujetos 29 (ABC) y 33 (ABC) completaron los

25 Períodos 1 y 2, que recibieron los Tratamientos A y B. Ambos sujetos se incluyeron en el conjunto de datos farmacocinético.

30 *Farmacocinética:*

Los siguientes parámetros farmacocinéticos se estimaron usando un procedimiento no compartimental: Cmáx, AUCt, AUCinf, AUC0-0,5, AUC0-2, AUC0-3, AUC0-4, Tmáx, Kel y Thalf.

35 *Seguridad:*

Una evaluación de la seguridad se basó principalmente en la frecuencia y la gravedad de los EA. No hubo una evaluación formal de la seguridad y la tolerabilidad.

40 *Métodos estadísticos:*

Se estiman estadísticas descriptivas para los parámetros farmacocinéticos en cada tratamiento.

45 El análisis de varianza (ANOVA) se realizó sobre los parámetros transformados logarítmicamente Cmáx, AUCt, AUCinf, AUC0-0,5, AUC0-2, AUC0-3, AUC0-4 y sobre los no transformados Tmáx, Kel y Thalf. Se sometió a ensayo la importancia de la secuencia, el período, el tratamiento y los efectos del sujeto en la secuencia.

50 Mediante el uso del mismo modelo estadístico, se estimaron las medias de mínimos cuadrados, las diferencias entre las medias de mínimos cuadrados de los tratamientos y los errores convencionales correspondientes de estas diferencias para los parámetros transformados logarítmicamente Cmáx, AUCt, AUCinf, AUC0-0,5, AUC0-2, AUC0-3, AUC0-4. Basándose en estas estadísticas, se calcularon las relaciones de las medias geométricas para los tratamientos y los intervalos de confianza del 90 % correspondientes para los siguientes contrastes:

- Tratamiento A frente al Tratamiento C (biodisponibilidad relativa en condiciones de ayuno)
- Tratamiento B frente al Tratamiento A (efecto alimenticio para la formulación de ensayo). Estas estadísticas se usaron para evaluar el rendimiento de la formulación de ensayo con relación al producto de referencia y el producto de ensayo como en estado de alimentación frente a estado de ayuno.

5

Resumen-Conclusiones:

Resultados farmacocinéticos y estadísticos de los comprimidos masticables de MPH de ER de 40 mg frente a los comprimidos masticables de 10 mg de Methylin™

MPH	Media geométrica		Relación (%)	Límites de confianza del 90 %		CV (%) entre sujetos
	Referencia ensayo	de		Inferior	Superior	
C_{máx} (ng/ml)	12,1	15,1	80,0	76,3	83,9	11
AUC_(0-t) (ng.h/ml)	107,4	122,7	87,6	84,9	90,4	7
AUC_(0-inf) (ng.h/ml)	113,6	127,5	89,1	86,6	91,7	7

10

Resultados farmacocinéticos y estadísticos de comprimidos masticables de MPH de ER de 40 mg, estudio en estado de alimentación frente a estado de ayuno

MPH	Media geométrica		Relación (%)	Límites de confianza del 90 %		CV (%) entre sujetos
	Estado de alimentación	Estado de ayuno		Inferior	Superior	
C_{máx} (ng/ml)	12,6	12,1	104,1	99,4	108,9	11
AUC_(0-t) (ng.h/ml)	129,6	107,5	120,6	117,0	124,3	7
AUC_(0-inf) (ng.h/ml)	137,9	113,6	121,4	118,0	124,9	7

15

Tratamiento A: comprimidos masticables de HCl de metilfenidato de liberación prolongada de 40 mg, en estado de ayuno

Tratamiento B: comprimidos masticables de HCl de metilfenidato de liberación prolongada de 40 mg, en estado de alimentación

20

Tratamiento C: comprimidos masticables de 10 mg de Methylin™, en estado de ayuno

Resultados de seguridad:

25

No hubo muertes, eventos adversos graves (EAG) ni otros eventos adversos significativos durante la realización de este estudio. Ninguno de los EA tuvo un impacto significativo sobre la seguridad de los sujetos o sobre la integridad de los resultados del estudio.

Conclusiones:

30

Todos los tratamientos en condiciones de alimentación o ayuno se toleraron bien por parte de todos los sujetos del estudio. Basándose en los resultados del estudio, el producto de ensayo tiene características de absorción de pico y máxima similares cuando se administra en condiciones de ayuno y alimentación. No hay ningún efecto alimenticio significativo sobre el producto de ensayo.

35

Los comprimidos masticables de HCl de metilfenidato de ER de 40 mg producen una concentración de pico media del 20 % inferior a la administración dos veces al día de 20 mg del producto de 10 mg de Methylin™. La exposición total es similar a partir de aproximadamente 4 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada que tiene una liberación inmediata terapéuticamente eficaz y un perfil de liberación prolongada de 12 horas, en el que dicho comprimido masticable es una dispersión sólida uniforme que comprende:

(a) un componente de metilfenidato de liberación sostenida que comprende un complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones insoluble en agua, permeable al agua y con revestimiento de barrera independiente del pH en una matriz polimérica, en el que dicho revestimiento de barrera proporciona propiedades de liberación sostenida al metilfenidato y se encuentra sobre la matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones;

(b) un primer componente de liberación inmediata que comprende un complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones sin revestimiento de liberación inmediata;

(c) un segundo componente de metilfenidato de liberación inmediata que comprende un metilfenidato que no forma un complejo;

en el que dicho primer componente de liberación inmediata (b) tiene una acción de la liberación más lenta que (c); en el que se proporciona del 50 % en p/p al 90 % en p/p del componente activo de metilfenidato mediante el componente de liberación sostenida, basándose en la cantidad total de metilfenidato en el comprimido y en el que dicho comprimido masticable es capaz de dividirse y proporcionar partes de comprimido que conservan una liberación inmediata terapéuticamente eficaz y un perfil de liberación prolongada de 12 horas.

2. Un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada que tiene un perfil de liberación prolongada de 12 horas y una acción rápida, en el que dicho comprimido masticable es una dispersión sólida uniforme que comprende:

(a) un componente de metilfenidato de liberación sostenida que comprende del 15 % en p/p al 25 % en p/p de un complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones curado, insoluble en agua, permeable al agua, no iónico y con revestimiento de barrera independiente del pH en una matriz de polivinilpirrolidona, en el que dicho revestimiento de barrera se encuentra sobre la matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones y comprende polivinilacetato, un estabilizante y un plastificante;

(b) un primer componente de liberación inmediata que comprende un complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones de liberación inmediata y

(c) un segundo componente de metilfenidato de liberación inmediata que comprende un componente activo de metilfenidato y

excipientes farmacéuticamente aceptables;

en el que dicho primer componente de liberación inmediata (b) tiene una acción de la liberación más lenta que (c); en el que se proporciona del 50 % en p/p al 90 % en p/p del componente activo de metilfenidato mediante el componente de liberación sostenida, basándose en la cantidad total de metilfenidato en el comprimido y en el que dicho comprimido masticable es capaz de dividirse y proporcionar partes de comprimido que conservan una liberación inmediata terapéuticamente eficaz y un perfil de liberación prolongada de 12 horas.

3. El comprimido masticable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido masticable tiene un perfil farmacocinético en el que el perfil de concentración en plasma media individual del metilfenidato tiene una media geométrica para el área bajo la curva (AUC)_{0-∞} de aproximadamente 110 ng-h/ml a aproximadamente 140 ng-h/ml, una C_{máx} media geométrica de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml, un T_{máx} de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5,25 horas y una T_{1/2} de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas después de una administración oral individual de un comprimido masticable de liberación prolongada en una dosis equivalente a 40 mg de HCl de metilfenidato racémico en adultos.

4. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que el perfil farmacocinético del metilfenidato tiene una media geométrica para AUC_{0-∞} de aproximadamente 113 ng-h/ml en condiciones de ayuno y de aproximadamente 138 ng-h/ml en condiciones de alimentación, una C_{máx} media geométrica de aproximadamente 12 ng/ml a aproximadamente 13 ng/ml en condiciones de ayuno y de alimentación, una T_{máx} media aritmética de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 horas en condiciones de ayuno y de alimentación y una T_{1/2} media aritmética de aproximadamente 5,2 horas en condiciones de ayuno y de alimentación después de una administración oral individual de un comprimido masticable en una dosis equivalente a 40 mg de HCl de metilfenidato racémico en adultos.

5. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el componente de metilfenidato de liberación sostenida proporciona del 60 % en p/p al 80 % en p/p del metilfenidato en el comprimido masticable, basándose en la cantidad total de metilfenidato en el comprimido.

6. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 5, en el que los componentes de metilfenidato de liberación inmediata (b) y (c), en conjunto, comprenden del 20 % en p/p al 40 % en p/p del metilfenidato en el comprimido masticable, basándose en la cantidad total de metilfenidato en el comprimido.

- 5 7. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el complejo (b) de metilfenidato-resina de intercambio de iones de liberación inmediata es del 5 % en p/p al 35 % en p/p del metilfenidato en el comprimido masticable, basándose en la cantidad total de metilfenidato en el comprimido.
- 10 8. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el metilfenidato que no forma un complejo de liberación inmediata es del 5 % en p/p al 35 % en p/p del metilfenidato en el comprimido masticable.
- 15 9. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones de liberación inmediata proporciona aproximadamente el 15 % en p/p del metilfenidato en el comprimido y el metilfenidato que no forma un complejo de liberación inmediata y de acción más rápida proporciona aproximadamente el 15 % en p/p del metilfenidato en el comprimido, basándose en la cantidad total de metilfenidato en el comprimido.
- 20 10. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el fármaco activo de metilfenidato se selecciona de metilfenidato racémico y dexmetilfenidato o una sal o hidrato de los mismos, en el que, opcionalmente, el fármaco activo de metilfenidato es HCl de metilfenidato.
- 25 11. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la relación del complejo (b) de MPH-resina de intercambio de iones sin revestimiento de liberación inmediata respecto al componente (c) de MPH que no forma un complejo de liberación inmediata se encuentra en el intervalo de aproximadamente 3:1, basándose en el peso total de los componentes de liberación inmediata.
- 30 12. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el comprimido tiene una dureza en el intervalo de 8 kp a 23 kp.
- 35 13. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el revestimiento de barrera insoluble en agua, permeable al agua e independiente del pH tiene una resistencia a la tracción en un intervalo del 150 % al 400 % y se selecciona de
- 40 (a) un revestimiento de barrera curado, permeable al agua, no iónico e independiente del pH que comprende polivinilacetato, un estabilizante y un plastificante, aplicado como una dispersión acuosa;
- (b) un revestimiento de base acrílica, iónico e independiente del pH que comprende un polímero o copolímero que comprende etil acrilato y metil metacrilato aplicado como una dispersión acuosa; en el que, opcionalmente, el revestimiento de base acrílica comprende una mezcla de (i) un poli(etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) en una relación de 1:2:0,1 y (ii) poli(etil acrilato-co-metil metacrilato-co-trimetilamonioetil metacrilato cloruro) en una relación de 1:2:0,2; y
- 45 (c) un revestimiento de etilcelulosa basado en disolvente, opcionalmente, con un plastificante.
- 50 14. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada que tiene un perfil de liberación prolongada de 12 horas y una acción rápida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 12 o el comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el revestimiento de barrera sobre la matriz de complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones es un revestimiento de barrera curado, insoluble en agua, permeable al agua, no iónico e independiente del pH que comprende del 70 % en p/p al 90 % en p/p de polivinilacetato, un estabilizante y del 2 % en p/p al 10 % en p/p de un plastificante, basándose en el peso del revestimiento de barrera.
- 55 15. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el comprimido comprende, además, una capa de revestimiento superior exterior no funcional.
- 60 16. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones de liberación inmediata comprende, además, una capa de revestimiento de acabado y/o pigmento.
- 65 17. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que está ranurado.
18. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 17, que comprende, además, uno o más excipientes farmacéuticamente inactivos, en el que, opcionalmente,

- 5 (a) las cargas se seleccionan del grupo que consiste en manitol, goma xantana, celulosa microcristalina, goma guar y mezclas de los mismos;
 (b) el disgregante es crospovidona;
 (c) los lubricantes se seleccionan de uno o más de talco, estearato de magnesio y mezclas de los mismos; y/o
 (d) el agente de tampón se selecciona de ácido cítrico y sales del mismo.

10 19. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- 15 del 15 % en p/p al 20 % en p/p del complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con revestimiento, que es el componente de liberación sostenida;
 del 1,5 % en p/p al 5 % en p/p del complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones sin revestimiento, que es el componente de liberación inmediata y de acción más lenta;
 del 0,5 % en p/p al 1 % en p/p de un metilfenidato, que es el componente de liberación inmediata y de acción más rápida;
 20 del 45 % en p/p al 85 % en p/p de una o más cargas;
 del 5 % en p/p al 10 % en p/p de uno o más disgregantes;
 del 0,1 % en p/p al 10 % en p/p de uno o más agentes de tampón;
 del 1 % en p/p al 3 % en p/p de uno o más edulcorantes;
 de 1,1 % en p/p al 3 % en p/p de agente aromatizante;
 del 1,2 % al 3 % en p/p de uno o más lubricantes;
 25 del 0,01 % al 1 % en p/p de uno o más deslizantes;
 del 0,01 % al 0,5 % en p/p de uno o más colorantes, en el que los porcentajes en peso se basan en el peso total del comprimido antes de cualquier revestimiento de comprimido no funcional opcional.

30 20. El comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- del 16 % en p/p al 18 % en p/p del complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones con revestimiento, que es el componente de liberación sostenida;
 35 del 2 % en p/p al 3 % en p/p del complejo de metilfenidato-resina de intercambio de iones sin revestimiento, que es el componente de liberación inmediata y de acción más lenta;
 del 0,5 % en p/p al 0,8 % en p/p de un metilfenidato que no forma un complejo, que es el componente de liberación inmediata de acción más rápida;
 del 50 % en p/p al 70 % en p/p de una o más cargas;
 del 7 % en p/p al 8 % en p/p de uno o más disgregantes;
 40 del 0,5 % en p/p al 1,5 % en p/p de uno o más agentes de tampón;
 del 1 % en p/p al 2 % en p/p de uno o más edulcorantes;
 de 0,1 % en p/p al 1 % en p/p de agente aromatizante;
 del 1,5 % en p/p al 3 % en p/p de uno o más lubricantes;
 del 0,01 % al 1 % en p/p de uno o más deslizantes;
 45 del 0,02 % al 0,08 % en p/p de uno o más colorantes, en el que los porcentajes en peso se basan en el peso total del comprimido antes de cualquier revestimiento de comprimido no funcional opcional.

50 21. Un comprimido de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento de un sujeto.

22. Un comprimido masticable de metilfenidato de liberación prolongada individual para su uso en el tratamiento de un sujeto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de metilfenidato durante al menos doce horas a un sujeto.

55

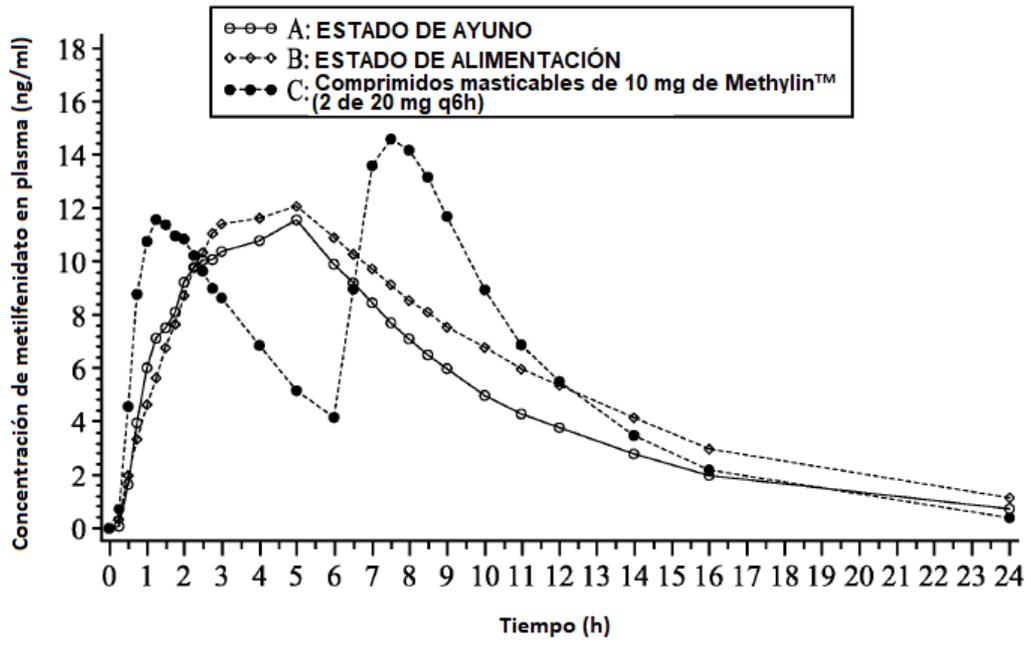


FIG. 1