

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 900**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (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: **15.02.2011 PCT/US2011/024873**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012 WO12112140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2011 E 11705137 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2675438**

54 Título: **Polvo y suspensión acuosa de liberación prolongada que comprende metilfenidato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.08.2019

73 Titular/es:
**TRIS PHARMA, INC. (100.0%)
2033 Route 130, Suite D.
Monmouth Junction, NJ 08852, US**

72 Inventor/es:
**MEHTA, KETAN;
TU, YU-HSING y
PERUMAL, ASHOK**

74 Agente/Representante:
TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 721 900 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

Polvo y suspensión acuosa de liberación prolongada que comprende metilfenidato

5 Antecedentes de la invención

El clorhidrato de metilfenidato (HCl) y el clorhidrato de dexmetilfenidato tienen la fórmula empírica $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$. El metilfenidato HCl es una mezcla racémica de clorhidrato de d,l-treo-metil- α -fenil-2-piperidinacetato. Varios productos comerciales, entre ellos, p.ej., Ritalin®, Daytrana™ y Metadate™ contienen metilfenidato HCl como principio activo. El dexmetilfenidato es el enantiómero d-treo del clorhidrato de metilfenidato racémico [ficha técnica del producto Focalin®]. Hay varios productos comerciales que contienen dexmetilfenidato como principio activo.

Se ha descrito el uso de los estimulantes del sistema nervioso central metilfenidato y dexmetilfenidato para el tratamiento de afecciones como el trastorno por déficit de atención (TDA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en adultos y niños [ver ficha técnica del producto de Focalin®, Concerta®, Ritalin®, Daytrana™ y Metadate®]. Este fármaco también se puede usar para tratar la depresión y el deterioro cognitivo tras una lesión cerebral traumática [ver ficha técnica del producto de los comprimidos de clorhidrato de metilfenidato comercializados por Lake Eric Medical DBA Quality Care Products LLC, y la ficha técnica de los otros fármacos identificados en la presente memoria].

Los productos metilfenidato o dexmetilfenidato de liberación prolongada de dosis sólida están comercializados. Estos productos incluyen, p.ej., Focalin® XR, Concerta®; Ritalin® LA, y Metadate®. Sin embargo, hasta donde sabe el solicitante, no hay comercializado ningún producto líquido de liberación prolongada que contenga un metilfenidato.

Los fármacos a base de metilfenidato se prescriben predominantemente para niños, incluidos niños de hasta 3 años de edad que tienen dificultad para tragar las formas farmacéuticas sólidas. Sigue existiendo la necesidad de un producto de metilfenidato líquido estable y de acción prolongada que pueda administrarse convenientemente en una formulación oral de dosis ajustable.

30 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un polvo de metilfenidato de liberación prolongada que puede mezclarse con agua para formar una suspensión acuosa de liberación prolongada administrable por vía oral. También se proporciona la suspensión acuosa de metilfenidato de liberación prolongada administrable por vía oral que es estable a temperatura ambiente. La invención proporciona además métodos de tratamiento de pacientes que necesitan estas suspensiones de metilfenidato de liberación prolongada.

Como se usa en la presente memoria, "metilfenidato" incluye el principio activo que es o (i) mezcla racémica de dos isómeros ópticos d-treo-metilfenidato y l-treo-metilfenidato o (ii) el isómero activo d-treo-metilfenidato (también conocido como dexmetilfenidato). Por conveniencia, en la presente memoria el metilfenidato se abrevia "MPH" y cuando se hace referencia en la presente memoria a metilfenidato o MPH, se entenderá que bajo este término está abarcada la mezcla racémica (generalmente 50/50 d- a l) o el dexmetilfenidato. Cuando solo se desee el racemato o el dexmetilfenidato, se hará referencia específica a uno u otro. Así, para las formulaciones descritas en la presente memoria, el metilfenidato puede seleccionarse independientemente de metilfenidato racémico (p.ej., una mezcla 50/50 de D-metilfenidato y L-metilfenidato), y dexmetilfenidato.

En un aspecto, la invención proporciona una suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada que comprende: al menos 50 % en peso de agua basado en el peso total del componente líquido de la suspensión, un componente de metilfenidato de liberación inmediata y una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, proporcionando dicha suspensión un perfil plasmático terapéuticamente eficaz durante aproximadamente 12 horas y que tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5.

En una realización, la suspensión contiene al menos aproximadamente 80 % en peso de agua basado en el peso total de la suspensión. En otra realización, la suspensión tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, o aproximadamente 4,2.

En una realización, una suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada se caracteriza por proporcionar un perfil plasmático de metilfenidato de cualquiera de las Figuras 1, 3 o 4 en una dosis equivalente a 72 mg y 60 mg de metilfenidato HCl racémico, respectivamente.

En otro aspecto, la invención proporciona una formulación de mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada que es reconstituible en una formulación de suspensión de liberación prolongada acuosa administrada por vía oral.

La formulación de mezcla en polvo de liberación prolongada comprende

(i) un componente de metilfenidato de liberación inmediata que comprende un complejo metilfenidato - resina de intercambio no recubierto, opcionalmente en combinación con un componente formador de matriz polimérica hidrófilo o hidrófobo y

(ii) una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, en la que la mezcla en polvo de liberación prolongada contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 partes en peso de metilfenidato como se proporciona en el componente de liberación inmediata proporcionado en (i) de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 partes en peso de metilfenidato de liberación sostenida proporcionado en el componente (ii), basado en el peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo de liberación prolongada y

(iii) un agente tampón soluble en agua que ajusta el pH de una suspensión acuosa formada mezclando dicha mezcla en polvo de liberación prolongada con agua a un pH de 3,5 a 5 y cuyo agente tampón está opcionalmente contenido en gránulos de diluyente solubles en agua que además comprenden uno o más de un tensioactivo, un edulcorante y un conservante, en el que el tensioactivo en los gránulos de diluyente comprende preferiblemente un poloxámero.

Cuando se prepara como una formulación de suspensión acuosa de liberación prolongada administrable por vía oral (por ejemplo, reconstituida), la suspensión tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5. En una realización, el recubrimiento de barrera es un recubrimiento de barrera curado, permeable al agua, de alta resistencia a la tracción, insoluble en agua, que comprende un polímero de polivinilacetato y un plastificante.

Como alternativa, el recubrimiento de barrera se selecciona entre un recubrimiento de barrera de etilcelulosa y/o un recubrimiento a base de un polímero de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio).

En una realización adicional, la invención proporciona una formulación de suspensión acuosa de metilfenidato de liberación prolongada que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a 5 y que comprende una mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada como se describe en la presente memoria, el agente tampón soluble en agua para proporcionar el pH deseado, y agua. En una realización, al menos aproximadamente el 80 % del componente líquido de la suspensión es agua.

En una realización, la invención proporciona una formulación de suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada reconstituida a partir de una mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada en una base de suspensión líquida que comprende al menos aproximadamente 80 % de agua. La mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada comprende una combinación de (a) una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico, recubierta con barrera, curada, de liberación sostenida, en la que el recubrimiento de barrera comprende poliacetato de vinilo y un plastificante y (b) una matriz de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierta de liberación inmediata, en la que el complejo de (a) y la matriz de (b) son gránulos que tienen un intervalo de tamaño promedio de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. Opcionalmente, la mezcla en polvo de liberación prolongada comprende además un gránulo de diluyente opcional que comprende un agente tampón tal que, al formarse en una suspensión líquida acuosa, la suspensión tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5.

En una realización adicional, la invención proporciona un uso médico para el tratamiento de pacientes con un trastorno para el que el metilfenidato está aprobado por las autoridades sanitarias mediante la administración de una formulación de suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada como se describe en la presente memoria.

Otros aspectos y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico lineal de la concentración plasmática media de metilfenidato en función del tiempo. Este estudio proporciona el perfil farmacocinético (pK) de una formulación acuosa oral de liberación prolongada de la invención que contiene la mezcla en polvo de metilfenidato ER del Ejemplo 1 suspendida en agua para formar una formulación de suspensión líquida acuosa de metilfenidato que tiene una concentración de 25 mg por 5 ml, formulación que proporciona tanto un perfil de liberación inmediata como un perfil de liberación prolongada. La formulación oral líquida acuosa de liberación prolongada se dosificó para proporcionar una cantidad de metilfenidato equivalente a una dosis de 72 mg de metilfenidato HCl. Se utilizó un comprimido de HCl de metilfenidato de liberación prolongada comercializado (formulación sólida Concerta®) para la comparación.

La Figura 2 ilustra la estabilidad química frente al pH del polvo para suspensión oral de metilfenidato - resina de intercambio iónico reconstituido, 25 mg/5 ml, como se describe en el Ejemplo 6.

La Figura 3 proporciona el perfil pK de una formulación oral acuosa de liberación prolongada de la invención que contiene la mezcla en polvo de metilfenidato ER del Ejemplo 1 suspendida en agua para formar una formulación de suspensión líquida acuosa de metilfenidato que tiene una concentración de 25 mg por 5 ml, cuya formulación proporciona tanto una liberación inmediata como un perfil de liberación prolongada. Para este estudio (ver Ejemplo 7A), la formulación oral líquida acuosa de liberación prolongada se dosificó para proporcionar una cantidad de metilfenidato equivalente a una dosis de 60 mg de metilfenidato HCl.

La Figura 4 proporciona los resultados de un estudio de absorción (Ejemplo 7B), ilustrado por la media de las concentraciones plasmáticas de d-metilfenidato en función del tiempo de una formulación oral acuosa de liberación prolongada de la invención equivalente a una dosis de 60 mg de metilfenidato HCl en condiciones de no ayuno (A, n = 27) y ayuno (B, n = 28).

La Figura 5 ilustra los resultados del estudio del Ejemplo 8, que muestran el cambio respecto al basal en la atención y el comportamiento de los sujetos en un aula de laboratorio utilizando la escala de puntuación de Swansson, Kotin, Agler, M-Flynn y Pelham (SKAMP). Esto se representa gráficamente como SKAMP - Puntuación Combinada.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención proporciona una mezcla en polvo de metilfenidato (MPH) de liberación prolongada. La mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada contiene, como mínimo, una combinación de un componente de MPH de liberación inmediata y un componente de MPH de liberación sostenida. Aunque es útil para la formulación como un sólido, la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada se puede preparar fácilmente como una suspensión para administración oral en el momento en que se necesite utilizar el producto.

Adecuadamente, después de la administración de una dosis única de la suspensión oral de MPH de liberación prolongada, en algunas realizaciones, se alcanza una cantidad terapéuticamente eficaz de MPH tan solo en aproximadamente cuarenta y cinco minutos y la formulación proporciona un perfil de liberación prolongada de al menos aproximadamente 12 horas.

Como suele ocurrir con los fármacos psicoactivos, un resultado terapéutico con el MPH no se relaciona únicamente con los niveles plasmáticos del fármaco. Por lo tanto, "una cantidad terapéuticamente efectiva" de MPH incluye la cantidad mínima del fármaco requerida para proporcionar una respuesta psicológica y/o conductual clínicamente observable.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "liberación prolongada" se refiere a una composición que se caracteriza por tener al menos uno de los componentes activos (es decir, metilfenidato o dexmetilfenidato) una liberación durante un período de al menos aproximadamente 12 horas. Al igual que con las formulaciones descritas en la presente memoria, la "liberación prolongada" se puede lograr mediante una única formulación que contiene un componente de "liberación inmediata" (liberación en menos de 1 hora, p.ej., tan solo en aproximadamente 45 minutos o tan pronto como aproximadamente 30 minutos) y una "liberación sostenida" (es decir, liberación durante aproximadamente 12 horas). El perfil de liberación puede ser evaluado mediante la disolución *in vitro* usando técnicas conocidas por los expertos en la materia [p.ej., Método de la cesta de la USP, método de paleta, método de flujo de canal u otros métodos conocidos en la bibliografía]. El perfil de liberación puede ser evaluado *in vivo* (p.ej., para determinaciones de la biodisponibilidad), utilizando concentraciones plasmáticas para evaluar la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC). Tales ensayos son bien conocidos por los expertos en la materia. [Ver, p.ej., W. Wargin, et al., Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey, J Pharmacol Exp Ther August 1983 226: 382-386],

" C_{max} " es la concentración plasmática máxima observada, calculada como la media de las concentraciones plasmáticas sanguíneas máximas individuales.

La expresión "concentración plasmática máxima media" (C_{max} media) se define para los fines de la presente invención como la concentración plasmática sanguínea máxima media del fármaco.

"Concentración plasmática media" es la concentración aritmética media en plasma sanguíneo.

El término " T_{max} " es el momento en el que se observa la concentración plasmática sanguínea pico (máxima) del fármaco para cada individuo que participa en el estudio de biodisponibilidad.

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

AUCpR es el área bajo la curva de la mediana del T_{max} de la población de la formulación de referencia. AUC_{0-1} es el

área bajo la curva de concentración en plasma/suero/sangre-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo t, donde t es el último punto de tiempo con concentración medible para la formulación individual.

5 La relación T/R se refiere a la relación entre la formulación de prueba (metilfenidato polistirex 25 mg/5 ml ER suspensión oral) y la formulación de referencia (R).

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

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

15 La expresión "liberación inmediata" es la liberación de un principio activo (p.ej., MPH) de una formulación farmacéutica donde la velocidad de liberación del principio farmacéutico activo de la formulación farmacéutica no se retrasa por medio de una matriz de liberación controlada u otro medio similar y donde los componentes de la formulación farmacéutica están diseñados de tal manera que, tras la ingestión, la exposición máxima de dicho principio farmacéutico activo a los tejidos corporales se produce en el período mínimo de tiempo. Como se describe en la presente memoria, un componente de MPH de "liberación inmediata" se libera preferiblemente en menos de 1 hora, p.ej., tan solo en aproximadamente 45 minutos o tan solo en aproximadamente 30 minutos. Además, en una realización, el componente de MPH de liberación inmediata 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. Como se verá en la siguiente descripción detallada, un complejo MPH - resina de intercambio iónico, opcionalmente en una matriz, puede proporcionar el componente de liberación inmediata.

25 La expresión "administración inicial" se define para los fines de la presente invención como la primera dosis única de una formulación que contiene un principio activo administrado a un paciente o sujeto o la primera dosis administrada a un paciente o sujeto después de un período de lavado adecuado.

30 Como se usa en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente efectiva de MPH es al menos la cantidad mínima de MPH que reduce o elimina los síntomas asociados con una afección para la cual se ha aprobado el uso de MPH. Las dosis apropiadas se describen con más detalle más adelante en esta memoria descriptiva.

35 La invención minimiza los problemas de estabilidad atribuidos a las formulaciones líquidas de MPH de la técnica anterior y permite que la formulación de suspensión de MPH de liberación prolongada administrable por vía oral tenga una base principalmente acuosa. La suspensión líquida acuosa de la invención es una en la que el agua es mayor que el 50 % en peso de los líquidos en la suspensión. En una realización, el agua es mayor que aproximadamente el 60 %, mayor que aproximadamente el 70 %, mayor que aproximadamente el 80 %, mayor que aproximadamente el 90 %, o hasta el 100 % en peso del componente líquido de la formulación de suspensión.

40 A diferencia de las formulaciones de la técnica anterior que se han descrito como una mezcla de disolventes principalmente no acuosos en combinación con agua, que requieren más del 50 % de disolventes no acuosos, la presente invención es una formulación líquida acuosa. Las formulaciones de la invención contienen menos del 10 % de disolventes no acuosos, y en ciertas realizaciones, menos del 5 %, o menos del 2 % de disolventes no acuosos. En realizaciones adicionales, las formulaciones de la invención también pueden contener opcionalmente cantidades mínimas de componentes que son humectantes. p.ej., menos de aproximadamente 10 %.

45 Además, la suspensión líquida de MPH de liberación prolongada permite al médico el ajuste de la dosis de los pacientes para introducir el medicamento en dosis incrementales de medicación o para los pacientes que requieren dosis incrementales de la medicación con el fin de tolerar mejor el medicamento. Esta capacidad de ajustar la dosis permite a los médicos tener en cuenta las necesidades individuales del paciente, incluidos factores como la edad, el peso corporal y la respuesta individual a la medicación sin la necesidad de tomar dosis múltiples de un producto de liberación inmediata durante un período de 12 horas.

50 En una realización, la invención proporciona una formulación de mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada que se puede reconstituir en una formulación de suspensión acuosa de liberación prolongada administrable por vía oral. Adecuadamente, la formulación de mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada contiene, como mínimo, un componente de metilfenidato de liberación inmediata y una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, en combinación con un agente tampón soluble en agua. Tras la reconstitución de la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada en una formulación de suspensión acuosa combinada con agua, la formulación se ajusta a un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, o aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, o aproximadamente 4,2.

60 En la presente memoria también se describe una mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada que contiene, como mínimo, tanto una matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera, como un complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto en combinación. Esta mezcla en polvo está diseñada para ser reconstituida para administración oral como una suspensión acuosa. Como alternativa, la mezcla en polvo puede administrarse rociándola en alimentos (p.ej., compota de manzana), o por otros métodos. La mezcla en polvo

de MPH ER oral descrita contiene un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto granular seco y una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico de liberación sostenida recubierta con barrera granular seca.

5 En una realización, la mezcla en polvo comprende además gránulos de diluyente solubles en agua que contienen como mínimo un agente tampón soluble en agua, en el que, al formularse en una suspensión líquida acuosa, la formulación de suspensión tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a 5 °C, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, o aproximadamente 4,2. Opcionalmente, pueden estar contenidos dentro de los gránulos de diluyente excipientes que incluyen, p.ej., uno o más de un tensioactivo, un edulcorante y/o un conservante, y por lo tanto forman parte de la mezcla en polvo de MPH ER. De forma alternativa o adicional, estos excipientes opcionales pueden incluirse en la base de suspensión de placebo. El tensioactivo puede ser un poloxámero. El agente tampón puede seleccionarse de uno o más de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, una sal farmacéuticamente aceptable de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, o una mezcla de un ácido y una sal. En una realización, el agente tampón es una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico anhidro.

Un "complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico" se refiere al producto resultante de cargar una sal de metilfenidato en una resina de intercambio catiónico. Se han descrito métodos para preparar tales complejos, p.ej., en el documento WO 2007/109104. Esto describe la formación del complejo que se produce cuando la resina activa y la resina de intercambio iónico se mezclan entre sí en un medio acuoso para facilitar el "intercambio" entre la sal del MPH y el "catión" de la resina de intercambio iónico y la formación del complejo que puede denominarse "metilfenidato polistirex".

El documento WO 2007/109104 también describe recubrimientos de barrera a base de poliacetato de vinilo que son particularmente adecuados para su uso en las formulaciones descritas en la presente memoria para proporcionar un recubrimiento de liberación sostenida sobre la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico. Sin embargo, un experto en la materia puede seleccionar otros recubrimientos de barrera para proporcionar las características de liberación sostenida a la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico.

30 Como se usa en la presente memoria, un complejo MPH - resina de intercambio iónico "prerrecubierta" o una matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico "prerrecubierta" se refiere a una partícula que se recubre posteriormente con un recubrimiento de barrera como se define en la presente memoria. En algunas realizaciones, cuando la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico se va a usar para el componente de liberación inmediata y no se va a aplicar un recubrimiento de barrera, se denomina "no recubierta".

35 Como se usa en la presente memoria, un recubrimiento de barrera es un polímero o copolímero no iónico, permeable al agua, insoluble en agua, que confiere liberación modificada y, en particular, en la presente invención, liberación sostenida para el MPH. Como se describe en la presente memoria, se aplica la capa de barrera, p.ej., como una suspensión acuosa, sobre la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico prerrecubierta y forma una capa separada sobre la misma. Preferiblemente, el recubrimiento de barrera está directamente sobre la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico prerrecubierta, es decir, no hay capas intermedias entre la capa de barrera y la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico prerrecubierta. Dependiendo del material polimérico seleccionado, el polímero o el copolímero de recubrimiento de barrera se pueden curar. Estos polímeros y sus requisitos de curado se discuten con más detalle en otra parte de esta memoria descriptiva.

45 Una "matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico" se refiere a un complejo MPH - resina de intercambio iónico que se combina además p.ej., antes o durante la granulación, con un material polimérico que forma una matriz con el complejo MPH - resina de intercambio iónico.

50 En una realización, un "metilfenidato polistirex" se refiere al complejo (sal) formado cargando metilfenidato en una resina de intercambio iónico.

La expresión "polímero formador de matriz" o "material polimérico formador de matriz" se refiere tanto a polímeros/copolímeros insolubles en agua como a polímeros/copolímeros solubles en agua que forman una matriz con el complejo MPH - resina de intercambio iónico al ser mezclados o granulados con ellos. Adecuadamente, el polímero formador de matriz no reacciona con el MPH. El polímero formador de matriz puede ser un polímero/copolímero insoluble en agua y sistemas poliméricos que también funcionan como retardantes de la liberación como se describe en la presente memoria, y aquellos sistemas poliméricos hidrófilos que se han descrito en la literatura como agentes impregnantes o solvatantes. En una realización, una matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico puede incluir más de un sistema de polímero formador de matriz. Por ejemplo, una matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico puede contener tanto un polímero hidrófilo como un polímero hidrófobo.

65 Las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" se deben interpretar de manera inclusiva en lugar de manera exclusiva. Las palabras "consiste", "que consiste en", y sus variantes, deben interpretarse de manera exclusiva, en lugar de manera inclusiva.

Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" significa una variabilidad del 10 % de la referencia dada, a menos que se especifique lo contrario.

Complejo de metilfenidato/dexmetilfenidato - resina de intercambio iónico

5 El componente de fármaco activo de la formulación de la mezcla en polvo de liberación prolongada y la formulación de suspensión acuosa de liberación prolongada se ha descrito en la presente memoria como metilfenidato o dexmetilfenidato racémico. Estos principios activos se pueden adquirir comercialmente, p.ej., se puede adquirir metilfenidato HCl y dexmetilfenidato HCl. Como alternativa, estos compuestos activos pueden prepararse usando
10 métodos conocidos por los expertos en la materia. Se han descrito procesos para la síntesis de metilfenidato y sus análogos. Véase p.ej., el documento WO 2010/080787; las patentes US-2.507.631 y US-2.957.880, asimismo se han descrito procesos para la síntesis de treo-metilfenidato y su *d*-enantiómero. Véase p.ej., la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 200610135777.

15 Un MPH seleccionado puede formar un complejo o se puede cargar en una resina de intercambio catiónico, utilizando métodos que se conocen en la técnica. Véase p.ej., el documento WO 2007/109104, y los documentos citados en el mismo. Las resinas de intercambio catiónico se seleccionan fácilmente para su uso como se describe en la presente memoria.

20 Las resinas de intercambio catiónico varían en su potencia, es decir, en su capacidad para intercambiar cationes. En una realización, se selecciona una resina catiónica relativamente fuerte, Amberlite® IRP69, fabricada por Rohm and Haas (un copolímero sulfonado de estireno y divinilbenceno). Como alternativa, se puede seleccionar una resina de intercambio catiónico relativamente débil, p.ej., Amberlite® IRP88 [Rohm and Haas, un polímero reticulado de ácido metacrílico y divinilbenceno], una resina de intercambio catiónico débilmente ácida (ion potasio) con 4 % de metacrilato reticulado (malla de 100 a 500, equivalente a aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 27 micrómetros, estándar ASTM) o Amberlite® 64 resina poliácillex (un polímero de ácido metacrílico y divinilbenceno
25 (ion hidrógeno), Rohm and Haas, con un tamaño de partícula que varía de malla 100 a 400 (equivalente a 35 micrómetros a 150 micrómetros, tamaño estándar ASTM), capacidad -10 meq/g por peso seco). Además, se pueden usar partículas de forma regular o irregular como resinas de intercambio catiónico de acuerdo con la presente invención. Las partículas de forma regular son estas partículas que se ajustan sustancialmente a formas geométricas tales como esféricas, elípticas, cilíndricas y similares, que se ejemplifican en Dowex® 50WX8 (The Dow Chemical Company). Las partículas de forma irregular son todas las partículas que no se consideran que tienen una forma regular, tales como partículas con formas amorfas y partículas con áreas superficiales aumentadas debido a los canales o distorsiones de la superficie. Las resinas de intercambio iónico de forma irregular de este tipo están
30 ejemplificadas por Amberlite® IRP-69 (fabricada por Rohm & Haas), cuyo uso se ilustra en los ejemplos a continuación. Esta resina de intercambio catiónico es un polímero sulfonado compuesto por poliestireno reticulado con aproximadamente 8 % de divinilbenceno, con una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 4,5 a 5,5 meq/g de resina seca (forma H⁺). Otra resina de intercambio catiónico que tiene propiedades similares es Dowex® 50WX8 (forma H⁺, fórmula lineal, C₁₀H₁₂ C₁₀H₁₀·C₈H₈)₈, tamaño de partícula de malla 200-400, que es equivalente a aproximadamente 75 micrómetros a aproximadamente 35 micrómetros, estándar ASTM). Amberlite® IRP-69 consiste en partículas de forma irregular con un intervalo de tamaño de malla de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 (aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 27 micrómetros, estándar ASTM). Dowex® 50WX8 tiene una forma más regular. Las resinas generalmente se compran con un tamaño que varía de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros. Sin embargo, se pueden seleccionar otros
40 tamaños, o se pueden moler partículas de tamaños más grandes para proporcionar tamaños de partículas más pequeños.

Las resinas de intercambio iónico seleccionadas pueden ser tratadas adicionalmente por el fabricante o el comprador para maximizar la seguridad para uso farmacéutico o para mejorar el rendimiento de las composiciones.
50 Las impurezas presentes en las resinas se pueden eliminar o neutralizar mediante el uso de agentes quelantes comunes, antioxidantes, conservantes como edetato de sodio, bisulfito de sodio, etc., incorporándolos en cualquier etapa de la preparación antes de la formación del complejo o durante la formación del complejo o después. Estas impurezas junto con su agente quelante al que se han unido pueden eliminarse antes del tratamiento adicional de la resina de intercambio iónico.

55 La cantidad de metilfenidato que puede incluirse en un complejo con una resina oscilará generalmente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en peso de las partículas de complejo MPH - resina de intercambio iónico. Un experto en la materia con experimentación limitada puede determinar la carga óptima para cualquier complejo de MPH - resina de intercambio iónico. En una realización, se puede emplear una carga de
60 aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso, más deseablemente, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso, o de aproximadamente 25 % de las partículas de complejo MPH - resina de intercambio iónico. En una realización, una composición de la invención contiene MPH formando un complejo con una resina de sulfonato de poliestireno sódico en una proporción de 20 % en peso de MPH (basado en el peso de la sal de MPH) a 300 % en peso de resina a 80 % en peso de MPH (basado en el peso de la sal) a 100 % en peso de resina. En otra realización, la relación entre el MPH (basada en el peso de la sal) y la resina es de 4:10 a 1:10, o de
65 aproximadamente 4:10 a aproximadamente 2:10. En una realización adicional, el dexMPH permite el uso de

aproximadamente la mitad de la cantidad de principio activo requerido cuando el fármaco activo es el MPH racémico.

5 En una realización, después de la formación del complejo, un complejo MPH - resina de intercambio iónico puede, sin ningún orden particular, molerse para lograr un tamaño, intervalo y secado deseados (por ejemplo, con un contenido de humedad inferior a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 %), y luego almacenarse para su uso futuro. En una realización, el complejo se muele o se pasa a través de un tamiz para proporcionar una clasificación de tamaño de partícula de aproximadamente 40 micrómetros a aproximadamente 410 micrómetros para mejorar la sensación en la boca (es decir, textura), o de 10 aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. Estas partículas pueden tener una forma regular o irregular. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula promedio del complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto o el tamaño de partícula promedio del complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierto se muele hasta un tamaño de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 micrómetros. Estos tamaños de partículas pueden determinarse mediante el análisis de tamices a través de un agitador de tamices que 15 tiene tamices de malla de alambre estándar de la USP que cumplen con las especificaciones ASTM.

En una realización, un polímero formador de matriz se combina con el complejo MPH - resina de intercambio iónico formando solamente un complejo parcial, o reduciendo el contenido de humedad del complejo MPH - resina de intercambio iónico húmedo hasta un intervalo de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 % u otra 20 cantidad adecuada. El tratamiento del complejo MPH - resina de intercambio iónico con el polímero formador de matriz es el siguiente.

Matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico

25 Opcionalmente, se utiliza un polímero formador de matriz para facilitar el procesamiento de un complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierto o prerrecubierto. Por ejemplo, se puede usar un polímero formador de matriz para facilitar la granulación del componente de MPH de liberación inmediata (p.ej., un complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto). Como alternativa, el polímero formador de matriz se puede usar para otro propósito.

30 En una realización, un polímero de polivinilpirrolidona [p.ej., tal como se puede adquirir comercialmente como Kollidon® 30] se combina con el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico para facilitar la granulación antes del recubrimiento. Otros agentes de granulación poliméricos hidrófilos pueden incluir materiales polímeros solubles en agua que se han descrito en la técnica como agentes de impregnación o agentes de solvatación y que funcionan en la presente solicitud como agentes de granulación. En una realización, el agente de granulación es un polietilenglicol. Los ejemplos de agentes de impregnación/solvatación deseables incluyen los descritos en la 35 Solicitud de Patente US-11/724.966, presentada el 15 de marzo de 2007, publicada como US 2007-0215511A, 20 de septiembre de 2007 y *Meadows*, documento US 2003-0099711 o en la patente US-4.221.778 y la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N°. US 2003/009971 A1. Los ejemplos específicos de otros agentes de impregnación incluyen propilenglicol, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y sorbitol.

Opcionalmente, la velocidad de liberación del MPH de las composiciones de la presente invención se puede prolongar o modificar adicionalmente tratando el complejo MPH - resina de intercambio iónico antes de la aplicación del recubrimiento de barrera a la difusión permeable al agua descrito en la presente memoria, con un retardante de 45 la liberación que es un polímero insoluble en agua o una combinación de polímeros insolubles en agua.

El retardante de la liberación no forma una capa separada en el complejo MPH - resina de intercambio iónico, sino que forma una matriz con el mismo. Los ejemplos de retardantes de la liberación adecuados incluyen, por ejemplo, un polímero de poliacetato de vinilo o una mezcla de polímeros que contienen el mismo (por ejemplo, KOLLICOAT® 50 SR 30D), acetatos de celulosa, polímero de etilcelulosa (p.ej., AQUACOAT™ ECD-30 o SURELEASE™), polímeros o copolímeros de base acrílica (p.ej., representados por la familia EUDRAGIT de resinas acrílicas), ftalato de celulosa, o cualquier combinación de tales polímeros o sistemas de polímeros insolubles en agua, todos los cuales se definen en la presente memoria como "retardantes de la liberación". Estos retardantes, cuando se usan, pueden prolongar o alterar adicionalmente la liberación del MPH del complejo/matriz de resina de intercambio iónico y maximizar la obtención del perfil de liberación deseado. Además, el uso de los retardantes de la liberación en algunos casos reduce la cantidad de espesor de recubrimiento necesario para lograr una liberación prolongada de MPH de hasta aproximadamente 12 horas. Estos retardantes pueden usarse en forma sustancialmente pura o como una preparación comercial obtenida de un proveedor. El retardante de la liberación preferido es un polímero de poliacetato de vinilo como se describe en la presente memoria o un polímero acrílico de la familia EUDRAGIT. Los 55 ejemplos de polímeros acrílicos adecuados de la familia EUDRAGIT pueden incluir, p.ej., un copolímero que comprende acrilato de etilo y metacrilato de metilo (por ejemplo, EUDRAGIT NE-30D), o EUDRAGIT RS, RL30D, RL100 o NE, que son en gran parte polímeros independientes del pH; aunque menos deseable, pueden seleccionarse ciertos polímeros de miembros dependientes del pH incluyendo, p.ej., miembros de la familia de polímeros EUDRAGIT, p.ej., los polímeros L, S y E.

65 La cantidad de polímero que se agrega a un complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto o

5 prerrecurbido como un polímero formador de matriz varía generalmente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 %, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 15 a 25 %, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % o más en peso de las partículas principales del MPH - resina de intercambio iónico no recubiertas o prerrecurbidas antes de ser recubiertas. Sin embargo, se pueden seleccionar cantidades mayores o menores. En una realización, cuando se desea que el polímero formador de matriz tenga poco o ningún efecto sobre la velocidad de liberación, puede seleccionarse un polímero hidrófilo y usarse en una cantidad mayor, mientras que un retardante de la liberación hidrófobo, si se selecciona para su uso, se usará en una cantidad inferior. Después de mezclar, la mezcla de las partículas del complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubiertas o prerrecurbidas con el polímero formador de matriz se seca y los gránulos de la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico se muelen de manera apropiada al tamaño de partícula deseado.

15 Para la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico prerrecurbida que será recubierta y el complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto, las partículas se muelen hasta un tamaño inferior a aproximadamente 410 micrómetros, o generalmente en el intervalo de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 410 micrómetros, o de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 410 micrómetros. Esto se puede lograr, p.ej., utilizando un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz 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 de la matriz de complejo y luego, secando nuevamente seguido de la molienda para obtener las características complejas deseadas. Estos tamaños de partículas pueden determinarse mediante el análisis de tamices con un agitador de tamices que tiene tamices de malla de alambre estándar de la USP que cumplen con las especificaciones ASTM.

25 **Capa de barrera para la liberación sostenida**

El componente de liberación sostenida de una mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada de la invención contiene una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico con un recubrimiento de barrera que modifica el perfil de liberación de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico, de manera que el metilfenidato tiene aproximadamente un perfil de liberación sostenida de aproximadamente 12 horas. En una realización, la capa de recubrimiento de barrera es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, en peso, o de aproximadamente 15 % a aproximadamente 65 %, en peso, de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecurbida para proporcionar el componente de liberación sostenida. En otra realización, la capa de recubrimiento de barrera es de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 40 % en peso, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % en peso, o de aproximadamente 30 % en peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecurbida (es decir, antes del recubrimiento).

40 En una realización, el recubrimiento de barrera se aplica como una dispersión acuosa que se seca y se cura para proporcionar el perfil de liberación sostenida deseado (por ejemplo, recubrimientos a base de poli(acetato de vinilo o etilcelulosa). Dicha capa de recubrimiento de barrera curada puede estar en el intervalo de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 70 % en peso, o de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, o de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 45 % en peso basado en el peso total de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecurbida. En otra realización, el recubrimiento de barrera es un sistema de recubrimiento a base de disolvente u otro sistema polimérico que no requiere curado para proporcionar el perfil de liberación sostenida deseado. Dicha capa de recubrimiento de barrera (p.ej., un Eudragit o una mezcla de Eudragit como se describe en la presente memoria) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 50 % en peso o de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 45 % en peso o de aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecurbida. Habiéndose proporcionado la información contenida en la presente memoria, un experto en la materia puede determinar otros intervalos adecuados.

55 En una realización, el recubrimiento de barrera se aplica sobre la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico como una dispersión acuosa, se seca y se muele o se pasa a través de un tamiz de tal manera que las partículas de la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera están en el mismo intervalo de tamaño como se describe en el párrafo anterior, es decir, en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 410 micrómetros.

60 En una realización, la dispersión acuosa es un polímero insoluble en agua que comprende un polímero de poli(acetato de vinilo, o una mezcla de polímeros que comprende un polímero poli(acetato de vinilo. En una realización, el recubrimiento de barrera contiene además un plastificante, que puede facilitar el recubrimiento uniforme del complejo MPH - resina de intercambio iónico y mejora la resistencia a la tracción de la capa de recubrimiento de barrera.

65 Una composición de recubrimiento útil en la presente invención se aplica en forma de una dispersión acuosa que contiene una dispersión de recubrimiento acuosa a base de polímero de poli(acetato de vinilo, y un plastificante. El

PVA es insoluble en agua a temperatura ambiente. El PVA se puede usar en forma sustancialmente pura o como una mezcla. Cuando el recubrimiento de barrera comprende un polímero de PVA, el polímero de PVA está presente en una cantidad de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % p/p de la capa de recubrimiento de barrera final, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 % p/p de la capa de recubrimiento de barrera final. Generalmente, se usa un plastificante en el intervalo de porcentaje, o una mezcla de plastificantes se combina para formar un total de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 % en peso de la capa de recubrimiento, más preferiblemente de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 20 % en peso de la capa de recubrimiento sobre el complejo de MPH - resina de intercambio iónico recubierto. Preferiblemente, un plastificante que está en un intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 % en peso de la capa de recubrimiento basado en el complejo recubierto proporciona las propiedades más deseables. Los plastificantes adecuados pueden ser solubles en agua e insolubles en agua. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, p.ej., sebacato de dibutilo, propilenglicol, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, 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 200310099711 A1, 29 de mayo de 2003, página 4 (0041).

Una mezcla comercial de poliacetato de vinilo contiene principalmente un polímero de poliacetato de vinilo, un estabilizante y pequeñas cantidades de un agente tensioactivo como el laurilsulfato de sodio. Cuando el recubrimiento de barrera comprende PVP como componente estabilizante, la capa de recubrimiento de barrera final generalmente contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % p/p de polivinilpirrolidona. En una realización deseada, la solución de recubrimiento de barrera de base acuosa es KOLLICOAT® SR 30 D (BASF Corporation) y cuya composición es aproximadamente 27 % de polímero de PVA, aproximadamente 2,7 % de polivinilpirrolidona (PVP), aproximadamente 0,3 % de laurilsulfato de sodio (contenido de sólidos 30 % p/p), mezclado con un plastificante. Ver también, la patente US-6.066.334 y patente US-6.026.277. La PVP y el tensioactivo ayudan a estabilizar la dispersión acuosa del PVA. En general, dichos componentes estabilizantes están presentes en una cantidad que totaliza menos de aproximadamente el 10 % p/p, y preferiblemente menos de aproximadamente el 5 % p/p. Opcionalmente, está presente un tensioactivo seleccionado en una cantidad de aproximadamente 1 % o menos. En una realización, el tensioactivo es un tensioactivo no iónico. Opcionalmente, se puede seleccionar un tensioactivo iónico.

En una realización particularmente deseable, la liberación modificada deseada se obtiene cuando la capa de recubrimiento formada por la aplicación de la dispersión acuosa que contiene el plastificante KOLLICOAT® SR-30D se seca y se cura. Preferiblemente, el recubrimiento se cura durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En realizaciones alternativas, el recubrimiento se cura durante aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas, y preferiblemente aproximadamente 5 horas a alta temperatura, p.ej., de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 °C, y preferiblemente aproximadamente 60 °C. Por lo tanto, en una realización, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio catiónico tiene un recubrimiento de barrera curado, permeable al agua, insoluble en agua, de alta resistencia a la tracción que comprende un polímero no iónico y un plastificante y que tiene un factor de alargamiento en el intervalo de aproximadamente 150 % a 400 %. En una realización, el recubrimiento de barrera comprende un polímero de poliacetato de vinilo, un estabilizante, un tensioactivo y un plastificante. En una realización, un recubrimiento de barrera comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 % de plastificante, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 % de poliacetato de vinilo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % de polivinilpirrolidona y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % de tensioactivo.

Opcionalmente, se puede seleccionar otro recubrimiento de barrera. Véase, p.ej., los recubrimientos de barrera descritos en Kolter et al, patente US-6.066.334 y patente US-6.046.277 y Mehta et al. Solicitud de Patente Publicada de los Estados Unidos N.º US 2007-0215511A, publicada el 20 de septiembre de 2007, y su solicitud de contraparte, el documento WO 2007/109104. Véase, también, por ej., Wen, patentes US-6.046.277 y US-6.001.392; Meadows, Solicitud de Patente Publicada de los Estados Unidos N.º 2003/009971 y solicitud relacionada WO 03/020242; Sovereign Pharmaceuticals, WO 2006/022996 y solicitudes relacionadas, Solicitudes de Patente Publicadas de los Estados Unidos números US2005/232986; US2005/232987; US2005/232993; US2005/266032.

Como alternativa, se podrían utilizar otros recubrimientos de barrera acuosos o no acuosos conocidos descritos en la literatura y/o que están comercializados para el proceso de recubrimiento, pero son menos deseables por las razones descritas en la Publicación de Patente de los Estados Unidos US 2007-0215511A y en la bibliografía citada se encuentra los antecedentes de los mismos. Véase, p.ej., Bess, et al., patente US-7.067.116; Goede et al, patente US-6.667.058, Wen et al, patente US-6.001.392, entre otros. Tales materiales de recubrimiento incluyen recubrimientos de liberación prolongada a base de etilcelulosa, p.ej., el recubrimiento de liberación prolongada de polímero de etilcelulosa Aquacoat™ y Surelease®, Surelease® se puede adquirir en Colorcon como una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene agua (70,6 % p/p), etilcelulosa (18,8 % p/p), hidróxido de amonio (4,4 % p/p), un triglicérido de cadena media (4,0 % p/p) y ácido oleico (2,2 % p/p).

En una realización, el recubrimiento puede ser un material de recubrimiento a base de acrilato de la marca EUDRAGIT™ [incluyendo, p.ej., un sistema polimérico de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio). Por ejemplo, puede seleccionarse como el recubrimiento de barrera Eudragit™ RS 30D [una dispersión acuosa al 30 % de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de

trimetilamonio) 1:2:0,1), independiente del pH], o Eudragit™ RL 30D [dispersión acuosa al 30 %, polímero independiente del pH, poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio) 1:2:0,2)]. En una realización, se puede preparar una mezcla de Eudragit™ RS 30D y Eudragit™ RL 30D para optimizar la hidrofiliicidad/hidrofobicidad de la película para lograr los perfiles de liberación deseables.

5 Opcionalmente, se puede mezclar polivinilacetato con uno de los productos Eudragit™ para mejorar el flujo durante el recubrimiento y abordar los problemas de adherencia del producto durante el procesamiento. Normalmente, la capa de recubrimiento que resulta de la aplicación de esta mezcla no se somete a ningún curado.

10 Mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada

Para lograr el perfil deseado, un polvo de metilfenidato oral de acuerdo con la invención es una mezcla de un componente de metilfenidato de liberación inmediata y un componente de metilfenidato de liberación sostenida. La mezcla en polvo de liberación prolongada de la invención contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 partes en peso de componente de MPH de liberación inmediata a aproximadamente 70 a aproximadamente 90 partes en peso de componente de MPH de liberación sostenida, basado en el peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo de liberación prolongada. En la presente memoria también se describe una mezcla que contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, o aproximadamente 20 % de componente de MPH de liberación inmediata a aproximadamente 70 a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 90 %, en peso, o aproximadamente 80 % en peso del componente de MPH de liberación sostenida, basado en el peso total del MPH.

En una realización, el componente de liberación inmediata es un complejo metilfenidato - resina no recubierto y el componente de liberación sostenida es una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera. En otra realización, un componente de liberación inmediata puede ser un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico que tiene una capa de recubrimiento como se describe en la presente memoria de tal manera que la capa es lo suficientemente fina o sin curar para que proporcione la liberación inmediata. Esta capa no interfiere con la liberación inmediata del fármaco. Por ejemplo, tal complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierto de liberación inmediata puede contener menos de aproximadamente 10 % en peso de una capa de recubrimiento, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 8 %, en peso, o menos. En otras realizaciones, el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico de liberación inmediata puede contener un mayor porcentaje en peso de un sistema de recubrimiento de base acuosa, como el sistema de poliacetato de vinilo o etilcelulosa, si la capa de recubrimiento no se cura. Opcionalmente, el componente de liberación inmediata puede estar en una matriz con un polímero que no altere significativamente su perfil de liberación, es decir, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico de liberación inmediata es una liberación inmediata como se definió anteriormente. En otras palabras, un componente de MPH de "liberación inmediata" se libera preferiblemente en menos de 1 hora, p.ej., tan solo en aproximadamente 45 minutos o tan solo en aproximadamente 30 minutos. Además, en una realización, el componente de MPH de liberación inmediata 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 una realización, la mezcla en polvo también contiene un gránulo diluyente, que facilita la reconstitución del complejo MPH - resina de intercambio iónico en partículas, las matrices del complejo MPH - resina de intercambio iónico recubiertas en partículas opcionalmente también proporcionan agentes para mejorar el flujo del polvo (p.ej., deslizantes), edulcorantes u otros saborizantes, o agentes de suspensión.

En una realización, un gránulo de diluyente usado en la invención contiene una especie tampón usada para controlar el pH en la formulación de suspensión líquida. Opcionalmente, el gránulo de diluyente puede contener uno o más excipientes, incluidos, p.ej., un deslizante, un agente saborizante, un conservante, un agente de suspensión, o mezclas de tales excipientes.

Adecuadamente, la especie tampón se selecciona de manera que al combinarse con agua y cualquier otro componente de una base de suspensión de placebo, la formulación de suspensión oral líquida acuosa final tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a 5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, o aproximadamente 4,2. El tensioactivo puede ser un poloxámero. El agente tampón puede seleccionarse de uno o más de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, una sal farmacéuticamente aceptable de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, o una mezcla de un ácido o sal. En una realización, el agente tampón es una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico anhidro. Como se describe en la presente memoria, los gránulos de diluyente además comprenden uno o más de un poloxámero, un edulcorante y un conservante.

Un copolímero de bloques de polioxietileno - polioxipropileno (poloxámeros) no iónico se representa mediante la fórmula: HO (C₂H₄O)_a(C₃H₆O)_b(C₂H₄O)_aH. Los siguientes ejemplos ilustran el uso de Poloxamer 188 (disponible como Pluronic F68 de BASF), donde en la fórmula anterior, "a" es 86 y "b" es 27. Sin embargo, se pueden seleccionar otros poloxámeros adecuados u otros diluyentes. Los agentes tensioactivos útiles en la preparación de las composiciones acabadas de la presente invención son generalmente materiales orgánicos que contribuyen a la

estabilización y dispersión de los ingredientes en sistemas acuosos para una composición homogénea adecuada. Preferiblemente, los tensioactivos de elección son tensioactivos no iónicos tales como monooleato de sorbitán de poli(oxietileno) (20) y monooleato de sorbitán. Estos se conocen comercialmente como TWEENS y SPANS y se producen en una amplia variedad de estructuras y pesos moleculares.

Aunque se puede usar cualquiera de una serie de tensioactivos, se emplea preferiblemente un compuesto del grupo que comprende copolímeros de polisorbato (sorbitán-mono-9-octadecenoato-poli(oxi-1,2-etanodilo)). Este compuesto también tiene funciones añadidas para mantener los sabores y edulcorantes disueltos y dispersos homogéneamente en solución.

Los polisorbatos adecuados incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 80 y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, se emplea polisorbato 80. El componente tensioactivo comprenderá de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 % p/v de la composición total y preferiblemente comprenderá aproximadamente 0,1 % p/v del peso total de la composición.

Se puede emplear un segundo emulsionante/tensioactivo útil en combinación con polisorbatos y es preferiblemente un poloxámero como Poloxamer 407. El Poloxamer 407 tiene un HLB (equilibrio hidrófilo/lipófilo) de aproximadamente 22 y se vende con el nombre comercial Pluronic-127 (BASF - NJ). Los dos tensioactivos pueden emplearse en cantidades sustancialmente equivalentes, por ejemplo, el Poloxamer 407 y el polisorbato 80 pueden emplearse juntos a niveles de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 4,0 % p/v del peso total de la formulación.

En el caso de que se utilicen edulcorantes auxiliares, la presente invención contempla la inclusión de aquellos edulcorantes bien conocidos en la técnica, que incluyen edulcorantes tanto naturales como artificiales. Por lo tanto, se pueden elegir edulcorantes adicionales de la siguiente lista no limitativa: agentes edulcorantes solubles en agua tales como monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, maltosa, almidón parcialmente hidrolizado o sólidos de jarabe de maíz y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, manitol y mezclas de los mismos.

En general, la cantidad de edulcorante variará con la cantidad deseada de edulcorantes seleccionados para una formulación líquida particular. Normalmente, esta cantidad será de 0,001 a aproximadamente 90 % en peso, por volumen de la composición líquida final, cuando se usa un edulcorante fácilmente extraíble. Los edulcorantes solubles en agua descritos anteriormente, se usan preferiblemente en cantidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 70 % en peso por volumen, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % en peso por volumen de la composición líquida final. Por el contrario, los edulcorantes artificiales [p.ej., sucralosa, acesulfamo K y los edulcorantes a base de dipéptidos] se usan en cantidades de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5,0 % y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5 % en peso por volumen de la composición líquida final. Estas cantidades son generalmente necesarias para lograr un nivel deseado de dulzor independiente del nivel de sabor obtenido de los aceites de sabor.

Los saborizantes adecuados incluyen sabores naturales y artificiales, y se contemplan mentas como menta, mentol, vainilla artificial, canela, varios sabores de frutas, tanto individualmente como mezclados, aceites esenciales (es decir, timol, eucaliptol, mentol y salicilato de metilo) y similares. La cantidad de saborizante empleada es normalmente una cuestión de preferencia sujeta a factores tales como el tipo de sabor, el sabor individual y la fuerza deseada. Por lo tanto, la cantidad se puede variar para obtener el resultado deseado en el producto final. Tales variaciones están dentro de las capacidades de los expertos en la materia sin la necesidad de experimentación excesiva. Los saborizantes se utilizan generalmente en cantidades que variarán dependiendo del sabor individual, y pueden, por ejemplo, variar en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 % en peso por volumen del peso de la composición final.

Los conservantes útiles incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, ácido benzoico, sorbato de potasio, sales de edetato (también conocidas como sales del ácido etilendiaminotetraacético o EDTA, como EDTA disódico), parabenos (por ejemplo, metil, etil, propil o butil-hidroxibenzoatos, etc.), y ácido sórbico. Entre los conservantes útiles se incluyen agentes quelantes, algunos de los cuales se han enumerado anteriormente y otros agentes quelantes, p.ej., ácido nitrilotriacético (NTA); ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido hidroxietilendiaminotetraacético (HEDTA), ácido dietilendiaminopentaacético (DPTA), ácido 1,2-diaminopropanotetraacético (1,2-PDTA); ácido 1,3-diaminopropanotetraacético (1,3-PDTA); 2,2-etilendioxibis[etiliminodi(ácido acético)] (EGTA); 1,10-bis(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetraazadecano (BPTETA); etilendiamina (EDAMINE); ácido trans-1,2-diaminociclohexano-N, N, N',N'-tetraacético (CDTA); etilendiamina-N, N'-diacetato (EDDA); fenazina metosulfato (PMS); 2,6-dicloro-indofenol (DCPIP); bis(carboximetil)diaza-18-corona-6 (CORONA); porfina; clorofila; dimercaprol (2,3-dimercapto-1-propanol); ácido cítrico; ácido tartárico; ácido fumárico; ácido málico; y sus sales. Los conservantes enumerados anteriormente son ilustrativos, pero cada conservante debe evaluarse en cada formulación, para garantizar la compatibilidad y eficacia del conservante. Los expertos en la materia conocen los métodos para evaluar la eficacia de los conservantes en las formulaciones farmacéuticas. Los conservantes preferidos son los conservantes de parabeno que incluyen metil, etil, propil y butil parabeno. El metil y propil parabeno son los más preferibles. Preferiblemente, tanto el metil como el propil parabeno están presentes en

la formulación en una relación entre metil parabeno y propil parabeno de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 16:1, preferiblemente 9:1.

5 Opcionalmente, estos gránulos de diluyente como se describen en la presente invención pueden formar parte de la formulación de mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada. Cuando están presentes, los gránulos de diluyente pueden estar en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 90 %, o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 85 %, o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 % en peso de la mezcla total de polvo de MPH de liberación prolongada.

10 En una realización, la invención proporciona una mezcla en polvo de metilfenidato ER que contiene una matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera que proporciona un perfil de liberación sostenida del MPH después de la administración, un complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto u otro componente de MPH de liberación inmediata. y un agente tampón soluble en agua seleccionado para ajustar el pH de una suspensión formada combinando agua y la mezcla en polvo de metilfenidato ER de aproximadamente 3,5 a 15 de aproximadamente 5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, o aproximadamente 4,2.

La relación entre el componente de MPH de liberación inmediata y el componente de MPH de liberación sostenida se puede ajustar según lo desee un experto en la técnica de la formulación. Como se describe en la presente memoria, la mezcla en polvo puede contener de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 partes en peso de MPH 20 en la forma de liberación inmediata y de aproximadamente 95 a aproximadamente 80 partes en peso de MPH en la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, basado en el peso total de MPH en la mezcla (es decir, excluyendo los otros componentes tales como la resina de intercambio iónico, el polímero formador de matriz y el recubrimiento). La mezcla en polvo de MPH ER de la invención contiene 25 de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 partes en peso de MPH en forma de liberación inmediata a aproximadamente 90 a aproximadamente 70 partes en peso de MPH en la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, basado en el total peso de MPH. En una realización adicional, la mezcla en polvo de MPH ER contiene de aproximadamente 20 partes en peso de MPH en forma de liberación inmediata a aproximadamente 80 partes en peso de MPH de liberación sostenida, basado en el 30 peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo. En una realización particularmente preferida, la MPH de liberación inmediata está en un complejo con una resina de intercambio iónico como se describe en la presente invención, opcionalmente además en combinación con un agente formador de matriz. Como se describe en la presente memoria, el complejo de MPH - resina de intercambio iónico y la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera están en forma de partículas y se han procesado para asegurar que tengan un tamaño 35 de aproximadamente 50 a aproximadamente 410 micrómetros, preferiblemente por debajo de aproximadamente 410 micrómetros. Normalmente, el tamaño promedio de las partículas está en el intervalo de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros de tamaño.

En una realización, la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada se formula en una unidad de dosificación que comprende una mezcla de matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera, 40 granular y complejos de MPH - resina de intercambio iónico no recubiertos, teniendo dicha matriz y complejo granular un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 40 micrómetros a aproximadamente 410 micrómetros para mejorar la sensación en boca (es decir, textura), o de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. Estas partículas pueden tener una forma regular o irregular. En algunas 45 realizaciones, el tamaño de partícula promedio de la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierta o el tamaño de partícula promedio de la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta se muele hasta un tamaño de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 micrómetros. Estos tamaños pueden determinarse mediante el análisis de tamices usando un agitador de tamices que tiene tamices de malla de alambre estándar de la USP que cumplen con las especificaciones ASTM. Debido a que el gránulo de diluyente es soluble en agua, el tamaño promedio de estos gránulos puede ser mayor que el del complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto y de la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera. De hecho, un tamaño de gránulo más grande puede ser deseable ya que un área superficial más grande de tales gránulos facilita la disolución del gránulo diluyente al combinarse con agua. En una realización, los gránulos de diluyente se muelen a través de un molino Fitz u otro dispositivo similar equipado con un tamiz de malla 20. Por lo tanto, en una 50 realización, los gránulos de diluyente tienen un tamaño inferior a aproximadamente 850 micrómetros (μm), o inferior a aproximadamente 840 μm . Sin embargo, los gránulos de diluyente se pueden moler a un tamaño más pequeño, p.ej., de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm , o a un tamaño mayor, p.ej., hasta aproximadamente 1000 μm . En una realización, la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada es una mezcla homogénea de las partículas de matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera, granular y las partículas del complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto, granular que tienen un tamaño que varía de 60 aproximadamente 100 μm a aproximadamente 410 μm , en una mezcla homogénea con gránulos de diluyente, que pueden variar en tamaño de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 1000 μm .

El polvo de MPH de liberación prolongada es estable durante un período de al menos 18 meses a temperatura ambiente y se ha probado durante al menos 6 meses en condiciones aceleradas que predicen una vida útil estable durante al menos 24 meses. Como se ilustra en los ejemplos de este documento, la potencia del MPH (el 65

componente activo de las composiciones de la invención) no está directamente relacionada con el producto de degradación primaria. En algunas realizaciones, la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada tiene una pérdida de potencia de menos del 5 %, preferiblemente una pérdida de potencia de menos del 3 %, durante un período de al menos aproximadamente 18 meses en condiciones ambientales. Si bien es útil para la formulación como un sólido, la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada se puede preparar como una suspensión para administración oral en el momento en que se necesita usar el producto. Esta suspensión de MPH tiene una vida útil estable en condiciones ambientales durante un período de al menos unos cuatro meses a temperatura ambiente después de mezclarla con agua para formar la suspensión acuosa de MPH de liberación prolongada. En alguna realización, una suspensión acuosa de MPH que contiene la mezcla en polvo de MPH ER tiene una pérdida de potencia inferior al 5 %, preferiblemente una pérdida de potencia inferior al 3 %, durante un período de al menos aproximadamente 4 meses a temperatura ambiente.

En una realización, la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada se forma en una dosis unitaria sólida o una preparación sólida. Dichas preparaciones sólidas pueden estar en forma de polvo, opcionalmente con otros excipientes, cargadas en un envase de papel de aluminio, sobre o similar, u otras preparaciones sólidas tales como comprimidos o cápsulas, etc. En una realización, un comprimido de la invención se formula como un comprimido de disgregación oral. Estos comprimidos de disolución oral pueden disgregarse en la boca en menos de aproximadamente 60 segundos.

En otra realización, el polvo de MPH de liberación prolongada que puede prepararse fácilmente como una suspensión para administración oral. Una vez preparado como suspensión acuosa oral, la suspensión resultante proporciona un producto que puede almacenarse durante al menos aproximadamente un mes, o al menos aproximadamente cuatro meses, como suspensión.

Suspensiones acuosas de MPH de liberación prolongada administrables por vía oral

En un aspecto, la invención proporciona una suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada que comprende: al menos 50 % en peso de agua basado en el peso total del componente líquido de la suspensión, un componente de metilfenidato de liberación inmediata y una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, proporcionando dicha suspensión un perfil plasmático terapéuticamente eficaz durante aproximadamente 12 horas y que tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5.

En una realización, la suspensión contiene al menos aproximadamente 80 % en peso basado en el peso total de la suspensión. En otra realización, la suspensión tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, o aproximadamente 4,2.

En una realización, cuando la suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada contiene al menos una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta que comprende metilfenidato unido a una resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable y que tiene un recubrimiento de barrera polimérico no iónico de alta resistencia a la tracción, permeable al agua, insoluble en agua, la suspensión contiene al menos otra fuente de un fármaco (p.ej., metilfenidato o un fármaco diferente). En una realización, el recubrimiento de barrera polimérico no iónico de alta resistencia a la tracción, permeable al agua, insoluble en agua es un recubrimiento de barrera (Kollicoat® SR30D - plastificante) curado, recubierto.

En una realización, una suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada tiene un perfil farmacocinético en el que el d-metilfenidato tiene un AUC de aproximadamente 114 ng-h/ml a aproximadamente 180 ng-h/ml, una C_{max} de aproximadamente 11 ng/ml a aproximadamente 17 ng/ml, un T_{max} 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 única de una suspensión líquida acuosa en una dosis equivalente a 60 mg de MPH racémico en adultos. En una realización, la suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada tiene el perfil farmacocinético de la Figura 3 y/o un perfil farmacocinético en el que el d-metilfenidato tiene un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 143,65 ng-h/ml, una C_{max} de aproximadamente 13,61 ng/ml, un T_{max} de aproximadamente 5 horas y un $T_{1/2}$ de aproximadamente 5,65 horas después de una administración oral única de una suspensión líquida acuosa en una dosis equivalente a 60 mg de MPH racémico en adultos.

En una realización, la suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada tiene un perfil farmacocinético en el que el metilfenidato tiene un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 137,2 a aproximadamente 214,4 ng-h/ml, una C_{max} de aproximadamente 13,6 a aproximadamente 21,3 ng/ml, un T_{max} de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4 horas, o aproximadamente 3,77 horas, después de una administración oral única de una suspensión líquida acuosa en una dosis equivalente a 72 mg de MPH racémico en adultos. Por ejemplo, la suspensión puede tener el perfil farmacocinético de la Figura 1 en el que el d-metilfenidato tiene un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 171,5 ng-h/ml y una C_{max} de aproximadamente 17,0 ng/ml después de una administración oral única de una suspensión líquida acuosa en una dosis equivalente a 72 mg de MPH racémico en adultos.

En una realización, la suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada contiene metilfenidato seleccionado de metilfenidato racémico y/o dexmetilfenidato.

- 5 En otra realización, la invención proporciona una formulación de suspensión líquida acuosa reconstituida a partir de una mezcla en polvo. La mezcla en polvo generalmente contiene gránulos de un tamaño que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 410 μm , los gránulos son una mezcla de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera y, opcionalmente, un gránulo diluyente. Cuando en la mezcla en polvo de MPH ER está presente un gránulo de diluyente, al mezclarlo con la suspensión líquida acuosa, el gránulo diluyente se disuelve y forma una solución, mientras que el complejo de MPH - resina de intercambio iónico no recubierto y la matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta están suspendidos. El gránulo de diluyente opcional comprende un agente tampón que ajusta el pH de la suspensión en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5, o aproximadamente 4,2.
- 10
- 15 Opcionalmente, se pueden agregar a la suspensión uno o más excipientes deseados, que incluyen, por ejemplo, saborizantes, edulcorantes o conservantes, u otros excipientes.

En una realización, una suspensión acuosa administrable por vía oral se obtiene dispersando la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada en un vehículo acuoso adecuado (es decir, agua). Cuando se hace referencia a una suspensión oral acuosa, el término abarca productos que contienen la mezcla en polvo de MPH ER suspendida en una base líquida que contiene más de aproximadamente 50 % de agua. En algunas realizaciones, los líquidos en la base de suspensión acuosa contienen al menos aproximadamente 80 % de agua, al menos aproximadamente 90 % de agua, al menos aproximadamente 95 % de agua, al menos aproximadamente 99 % de agua o 100 % de agua. Adecuadamente, la suspensión tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 y más preferiblemente aproximadamente 4,2. En algunas realizaciones, la suspensión líquida contiene al menos 80 % de agua y la formulación resultante es estable durante al menos aproximadamente un mes después de la combinación de los componentes de la mezcla en polvo de MPH y la suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la suspensión acuosa de MPH ER es estable durante al menos aproximadamente cuatro meses.

20

25

30

El producto de suspensión acuosa de MPH de liberación prolongada permite una titulación de dosis fácil, es decir, ajustando la dosis de un medicamento en función del intervalo de dosis recomendado y la frecuencia hasta lograr el efecto terapéutico deseado. Con la suspensión acuosa de MPH ER, el médico puede valorar la rapidez y lentitud deseadas, utilizando cualquier incremento de dosis; por el contrario, con los comprimidos y otras formulaciones sólidas similares, el incremento de la dosis es limitado. Además, un médico puede personalizar fácilmente la dosis para que sea exactamente adecuada para el paciente. Esto es particularmente deseable, ya que muchos pacientes experimentan algunos efectos secundarios (es decir, dificultad para dormir o pérdida del apetito) a medida que se aproximan o exceden ligeramente la dosis terapéutica. Dado que la mayoría de los médicos prefieren formas farmacéuticas de liberación prolongada para estos pacientes (por lo que no necesitan tomar una segunda dosis durante el día), la personalización de la dosis y un buen ajuste de la dosis era difícil utilizando los productos disponibles antes de esta invención. El presente producto proporcionará una medicación de MPH en suspensión acuosa de liberación prolongada, que es útil para su ajuste y para la administración una vez al día.

35

40

En una realización, la mezcla en polvo de MPH ER proporciona un perfil farmacocinético en el que el d-metilfenidato tiene un $\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng-h/ml) de aproximadamente 114 ng-h/ml a aproximadamente 180 ng-h/ml, una C_{max} (ng/ml) de aproximadamente 11 (ng/ml) a aproximadamente 17 (ng/ml), un T_{max} (h) de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5,25 horas y una $T_{1/2}$ (h) es de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas después de una administración oral única de una suspensión líquida acuosa que contiene la mezcla en polvo de MPH ER suspendida en la misma en una dosis equivalente a aproximadamente 60 mg de clorhidrato de metilfenidato racémico en adultos. En una realización, la mezcla en polvo de MPH ER contiene metilfenidato racémico. En otra realización, la mezcla en polvo de MPH ER contiene dexmetilfenidato. En otra realización más, la mezcla en polvo de MPH ER contiene tanto metilfenidato racémico como dexmetilfenidato. En una realización, una mezcla en polvo de MPH ER que comprende un componente de metilfenidato de liberación inmediata, una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida y un agente tampón soluble en agua opcional, proporcionan este perfil farmacocinético. En una realización, la mezcla contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 partes en peso de componente de MPH de liberación inmediata a aproximadamente 70 a aproximadamente 90 partes en peso de componente de MPH de liberación sostenida, basado en el peso total del MPH. En una realización, el componente de liberación inmediata es un complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto que puede proporcionar el componente de liberación inmediata. Sin embargo, opcionalmente, en una formulación de la invención se pueden utilizar otras formas de liberación inmediata de MPH. Cuando el componente de metilfenidato de liberación inmediata es un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, está opcionalmente en combinación con un componente formador de matriz polimérico hidrófilo o hidrófobo como se define en la presente memoria. El componente de MPH de liberación sostenida es una matriz de complejo MPH - resina de intercambio iónico recubierta con barrera. En una realización, el recubrimiento de barrera es un recubrimiento de barrera permeable al agua, de alta resistencia a la tracción, insoluble en agua que comprende un polímero de poliacetato de vinilo y un plastificante. En otra realización, el

45

50

55

60

65

- recubrimiento de barrera es un recubrimiento de barrera de etilcelulosa. En otra realización más, el recubrimiento de barrera es un polímero de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio). Dependiendo del recubrimiento de barrera seleccionado, el curado es opcional, como se describe con más detalle en esta memoria descriptiva. En una realización, el recubrimiento de barrera está curado y comprende un poliacetato de vinilo, un estabilizante, un tensioactivo y un plastificante. En una realización, el recubrimiento de barrera comprende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 % de plastificante, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 % de poliacetato de vinilo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 %, de polivinilpirrolidona y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % de tensioactivo. En una realización adicional, el plastificante es triacetina y el tensioactivo es laurilsulfato de sodio. En una realización adicional más, el recubrimiento de barrera comprende aproximadamente 20 % a aproximadamente 45 % en peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta. En otra realización, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta comprende un polímero hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónica no recubierta. En otra realización adicional, el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona. En otra realización, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta comprende un polímero o copolímero hidrófobo en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico (no recubierta o prerrecubierta). En otra realización adicional, el polímero hidrófobo comprende poliacetato de vinilo. Opcionalmente, en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, la mezcla en polvo de MPH ER puede contener gránulos de diluyente solubles en agua para facilitar la suspensión y proporcionar una mezcla en polvo a la que solo se necesita agregar agua para proporcionar una suspensión final adecuada para la administración a un paciente. El agente tampón puede seleccionarse del grupo que consiste en uno o más de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, una sal farmacéuticamente aceptable de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico o una mezcla de dicho ácido o sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, el agente tampón contiene una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico anhidro. En otra realización, los gránulos de diluyente comprenden además uno o más de un tensioactivo, un edulcorante y un conservante. En una realización adicional, los gránulos de diluyente comprenden un poloxámero.
- En una realización, la mezcla en polvo se reconstituye en una formulación de suspensión acuosa líquida de MPH de liberación prolongada que tiene un perfil farmacocinético en el que el d-metilfenidato tiene un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 143,65, una C_{max} (ng/ml) de aproximadamente 13,61, un T_{max} (h) de aproximadamente 5 y un $T_{1/2}$ (h) de aproximadamente 5,65.
- En una realización, una mezcla en polvo de MPH ER que tiene la siguiente fórmula tiene este perfil: una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico - polivinilpirrolidona (aproximadamente 8 %) recubierta con barrera (30 % aumento de peso) (Kollicoat® SH30D - plastificante), curada, un complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto, en el que la relación en peso entre el MPH de liberación inmediata y el MPH de liberación sostenida es de aproximadamente 80 partes en peso a aproximadamente 20 % en partes. En una realización, la mezcla en polvo se reconstituye en una formulación de suspensión líquida acuosa de MPH de liberación prolongada que tiene un perfil farmacocinético en el que el d-metilfenidato tiene un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 143,65, una C_{max} (ng/ml) de 13,61 (42,56), un T_{max} (h) de 5,00 (1,67-6,00) y una $T_{1/2}$ (h) de 5,65 (15,01) en una dosis equivalente a aproximadamente 60 mg de clorhidrato de metilfenidato racémico en adultos.
- En otra realización más, la presente invención proporciona un único producto de MPH de liberación prolongada que proporciona una liberación inmediata y proporciona además el perfil farmacocinético de una composición de liberación sostenida de doce horas. En una realización, la liberación prolongada contiene un componente de liberación inmediata que es bioequivalente a una formulación de liberación inmediata comercializada (p.ej., Methylin) y un componente que proporciona un perfil de MPH de liberación sostenida.
- La suspensión oral acuosa de MPH ER tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 y más preferiblemente aproximadamente 4,2. En algunas realizaciones, la suspensión acuosa contiene al menos 80 % de agua y la formulación resultante es estable durante al menos aproximadamente un mes después de la combinación de la mezcla en polvo de MPH ER y la base de la suspensión. En otras realizaciones, la suspensión acuosa es estable a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 durante al menos aproximadamente cuatro meses después de la preparación de la suspensión que contiene la mezcla en polvo de MPH ER. Los usos
- Una composición acuosa de MPH de liberación prolongada de la invención puede administrarse por vía oral a un paciente que tiene un trastorno tratable por MPH. Estos incluyen trastornos para los cuales se ha otorgado la aprobación reglamentaria en los EE. UU. u otra jurisdicción en la que se administra el fármaco y que requiere aprobación de las autoridades sanitarias. Por ejemplo, el MPH está actualmente aprobado para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), el síndrome de taquicardia ortostática postural y la narcolepsia. El MPH también se ha descrito en solicitudes de patentes y en la bibliografía como útil para el tratamiento de tales trastornos, incluidos, entre otros, trastornos del comportamiento, casos de letargo resistentes al tratamiento, depresión, lesiones neuronales, obesidad y, rara vez, otros trastornos psiquiátricos como el trastorno

obsesivo-compulsivo, el trastorno por déficit de atención, la depresión, las dislexias específicas, la disfunción cerebral, el deterioro cognitivo en el SIDA y las afecciones relacionadas con el SIDA, estado de alerta en pacientes geriátricos, pacientes de Alzheimer y en la recuperación de víctimas de accidente cerebrovascular.

5 Por lo tanto, la invención proporciona un uso médico para tratar uno o más de los trastornos anteriores durante un período de al menos doce horas mediante la administración de una composición oral líquida acuosa de MPH de liberación prolongada basada en la mezcla en polvo de MPH de liberación prolongada reconstituida de una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera y un componente de MPH de liberación inmediata (p.ej., un complejo de MPH - resina de intercambio iónico no recubierto), p.ej., un producto de suspensión
10 líquida que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 o aproximadamente 4,2. Después de la administración de una dosis única de la composición oral de MPH, se alcanza una cantidad terapéuticamente efectiva de MPH en tan solo aproximadamente 45 minutos o antes. En una realización, la concentración plasmática pico promedio de una dosis oral única de la suspensión acuosa de liberación prolongada de MPH se alcanza
15 aproximadamente de dos a aproximadamente cinco horas después de la administración.

La concentración de metilfenidato es variable y puede determinarse por la dosis y el volumen deseados. Por ejemplo, se puede usar una cantidad de metilfenidato equivalente a 1 mg/ml de metilfenidato HCl para proporcionar una dosis oral de 5 mg por cucharadita, y una cantidad de metilfenidato equivalente a 2 mg/ml de suspensión de
20 metilfenidato HCl puede producir una dosis oral de 10 mg por cucharadita. Estas concentraciones corresponden a dos dosis actualmente disponibles, pero pueden ser mayores. Sin embargo, dado que el metilfenidato se proporciona en una solución, la dosis se puede manipular fácilmente para prescribir una dosis no estándar. La concentración de metilfenidato puede ser equivalente a aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10,0 mg/ml de metilfenidato HCl.

25 Una composición de la invención para administrar MPH se formula lo más deseable en dosis que van de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 mg por día, o en dosis de aproximadamente 18, 25 o 60 mg [basadas en la equivalencia con el clorhidrato de metilfenidato racémico] aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso y el estado del sujeto que se esté tratando y la vía de administración particular elegida. Las dosis reales de dexmetilfenidato pueden estar en la mitad de las cantidades de metilfenidato racémico. Sin embargo, pueden ocurrir variaciones dependiendo del peso y el estado de las personas que están siendo tratadas y sus respuestas individuales a dicho medicamento.

35 Como se describe en la presente memoria, la composición de MPH de liberación prolongada de la invención permite que los compuestos se dosifiquen por vía oral dos veces al día en intervalos de 12 horas. Sin embargo, dependiendo del paciente, se pueden administrar dosis más pequeñas a intervalos durante el día. Otros pacientes pueden tomar una dosis única por la mañana y obviar la dosis de la noche.

40 Los siguientes ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser una limitación de la presente invención.

Ejemplos

45 Los ejemplos 1 a 5 ilustran la preparación de polvos que son reconstituibles para la suspensión oral de la resina de intercambio iónico de metilfenidato, equivalente a 25 mg de metilfenidato de HCl por 5 ml.

Ejemplo 1 - Polvo de metilfenidato ER para suspensión oral acuosa

50 El Ejemplo 1 ilustra la preparación de una composición de suspensión oral reconstituida a partir de un polvo de metilfenidato (MPH) de liberación prolongada (ER). En este ejemplo, la mezcla en polvo de MPH ER es una combinación de (i) un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, (ii) una matriz polimérica hidrófila de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta (poliacetato de vinilo - plastificante, 30 % aumento de peso), curada y (iii) gránulos de diluyente.

55 *A. Complejo de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto*

Componentes	Cantidad
Metilfenidato HCl	3100 g
Amberlite® IRP 69 Resina de poliestireno sulfonato sódico	7693 g
Agua purificada	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

60 El complejo metilfenidato - resina no recubierto se preparó agregando primero 80 l de agua purificada en el recipiente y el HCl de metilfenidato se disolvió mediante mezcla continua. La resina de intercambio iónico de poliestireno sulfonato sódico [Amberlite® IRP 69: Rohm and Haas] se dispersó en la solución con mezcla continua,

que se continuó durante 60 minutos para permitir que el metilfenidato y la resina de intercambio iónico formaran un complejo. El agua se eliminó mediante un proceso de filtración y luego se enjuagó dos veces con agua purificada; proceso durante el cual también se eliminan los iones de sal desplazados (del MPH o la resina). El complejo de resina húmedo se secó a continuación hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. Este complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico seco se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40 (es decir, los gránulos que pasan a través tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 410 µm). Este fue el complejo metilfenidato - resina no recubierto (metilfenidato polistirex).

B. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta

Componentes	Cantidad
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico de no recubierto de la Parte A	8560 g
Kollidon® K.30 polivinilpirrolidona (PVP)	657 g
Agua purificada*	2629 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

En un recipiente separado se disolvió polivinilpirrolidona (adquirida como Kollidon® K30 de BASF) en 2629 g de agua purificada (solución de PVP). El complejo metilfenidato - resina no recubierto preparado de acuerdo con la Parte A se trató con la solución de povidona hasta que se logró un aumento de peso del polímero de 7,73 % y con mezcla continua para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó hasta que el contenido de humedad estuvo entre 15-25 %. El material semiseco se pasó luego a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40 (aproximadamente 410 µm). El material molido se secó adicionalmente hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. El material seco se pasó nuevamente a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz de malla estándar 40 (aproximadamente 410 µm). Esta fue la matriz (PVP) de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta.

C. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta

Componentes	Cantidad
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta de la Parte B	3900 g
Kollicoat® SR30D (dispersión acuosa 30 % p/p*)	3714 g
Triacetina (plastificante)	56 g
Agua purificada*	3080 g
*Eliminado durante el procesamiento	

La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta se recubrió de la siguiente manera. La solución de recubrimiento se preparó mezclando triacetina, agua purificada y Kollicoat® SR30D (BASF, dispersión acuosa con 30 % de contenido de sólidos, que contenía 27 % de poli(acetato vinilo), 2,7 % de polivinilpirrolidona, 0,3 % de laurilsulfato de sodio) en un recipiente separado. El proceso de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster aplicando una solución de recubrimiento sobre 3900 gramos de matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta como se describe en la Parte B anterior, hasta que se logró un aumento de peso del 30 %. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta (Kollicoat® SR30D - triacetina) se curó en un horno de aire caliente a 60 °C durante 5 horas. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta curada se pasó a través de un tamiz estándar de malla 40.

D. Gránulos de diluyente

Componente	Cantidad
Poloxamer 188	125 g
Agua purificada*	1764 g
Azúcar	34418 g
Citrato de sodio	965 g
Ácido cítrico anhidro	1290 g
Benzoato de sodio	500 g
Sucralosa	200 g
Eliminado durante el procesamiento	

En un recipiente separado, se disolvió Poloxamer® 188 [BASF] en agua purificada (solución de poloxámero). El azúcar, el citrato de sodio, el ácido cítrico anhidro, el benzoato de sodio y la sucralosa se agregaron a un granulador de alto cizallamiento y el proceso de granulación se realizó usando una solución de Poloxamer. Los gránulos húmedos se secaron usando un granulador de lecho fluido hasta que el nivel de humedad estuvo por debajo del 1,50 %. Los gránulos secados se molieron a continuación mediante un molino Fitz equipado con un tamiz de malla 20 (aberturas de aproximadamente 850 µm). Estos eran los gránulos de diluyente.

E. Mezcla en polvo de metilfenidato ER

Componente	Cantidad
Gránulos de diluyente	34066 g
Almidón	3134 g
Goma xantana	341 g
Talco	455 g
Sabor a banana	341 g
Dióxido de silicio	455 g
Azúcar	1359 g
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta	4499 g
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto	770 g

5 Los gránulos de diluyente preparados de acuerdo con la Parte D se cargaron en un mezclador en 'V'. El almidón, la goma xantana, el talco, el sabor a plátano, el dióxido de silicio, el azúcar, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta preparada de acuerdo con la Parte C y el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto preparado como se describe en la Parte A (relación en peso de aproximadamente 80 partes en peso de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierto a aproximadamente 20 % partes en peso de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, basado en la relación de peso del metilfenidato en cada componente) se cargaron en un mezclador en 'V' y se mezclaron durante 10 minutos.

15 Después de mezclar, la mezcla del complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto y la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta (mezcla en polvo de Polistirex ER) se introdujo en un recipiente apropiado que, cuando se reconstituyó con agua purificada, alcanzó una concentración equivalente a 25 mg de clorhidrato de metilfenidato por 5 ml. Cuando se agrega agua, la suspensión líquida oral resultante tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4,2.

20 En un estudio inicial, los parámetros farmacocinéticos de la formulación de suspensión de 25 mg de metilfenidato/5 ml de este ejemplo se estudiaron de 0 a 24 horas. La concentración plasmática media de d-metilfenidato se muestra en la Figura 1. Esta formulación se administró como una dosis oral única de 72 mg, y se comparó con una formulación sólida de metilfenidato de liberación prolongada comercializada (Concerta®, administrada como una dosis de 72 mg (cuatro comprimidos de 18 mg). El T_{max} medio para esta formulación es de 3,77 horas.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de metilfenidato

MPH	Media geométrica		Relación T/R (%)	Límites de confianza 90 %		CV intra-sujeto (%)
	PRUEBA	Ref.		Inferior	Superior	
C_{max} (ng/ml)	17,02	17,36	98,03	90,73	105,92	9,89
$AUC_{(0-1)}$ (ng-h/ml)	160,13	182,90	87,55	82,44	92,98	7,67
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng-h/ml)	171,50	188,54	90,96	85,38	96,92	8,09
AUC_{pR} (ng-h/ml)	91,50	188,54	127,24	119,20	135,82	8,33

AUC_{pR} es el área bajo la curva de la mediana de la población T_{max} de la formulación de referencia.
AUC_{0-∞} es el área bajo la curva de concentración en plasma/suero/sangre-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo t, donde t es el último punto de tiempo con concentración medible para la formulación individual.
La relación T/R se refiere a la relación entre la formulación de prueba (suspensión oral de metilfenidato polistirex 25 mg/5 ml ER) y la formulación de referencia (R).
El % de CV intraindividual se refiere al coeficiente de variación (CV) geométrico entre sujetos.

30 La concentración plasmática máxima promedio de una dosis oral única en condiciones de ayuno se alcanza en 2 a 5 horas. La concentración plasmática de 12 horas fue de 5 ng/ml. Según el estudio farmacocinético, se observó un rápido inicio de la acción en el primer punto de tiempo medido (45 minutos) y se observó un perfil de liberación prolongada (es decir, aproximadamente 12 horas) en pacientes adultos con TDAH.

F. Estabilidad química

35 Se evaluó la estabilidad química del polvo de metilfenidato ER de la invención, preparado como se describe en este Ejemplo, después de mezclar en agua a las concentraciones variables que se muestran en la tabla a continuación para formar una suspensión con un pH de 4,2. La suspensión resultante de metilfenidato ER muestra que el producto resultante mantiene aproximadamente el 98 % de su potencia inicial con su degradante primario (clorhidrato del ácido teo- α -fenil-1-piperidinacético) de no más del 0,7 % después de 4 meses de almacenamiento de la mezcla en polvo reconstituida en condiciones ambientales. Los datos de estabilidad química se muestran en la

siguiente tabla.

Condición	% Potencia	% Impureza*
Inicial	99	0,1
2 meses	99	0,4
3 meses	98	0,7
4 meses	97	0,7
*Clorhidrato del ácido teo- α -fenil-2-piperidinacético		

5 Estos resultados muestran que el aumento de impurezas en la composición no está directamente relacionado con la pérdida de potencia.

Ejemplo 2 - Polvo de metilfenidato ER para suspensión oral acuosa

10 El Ejemplo 2 ilustra la preparación de una composición de suspensión oral reconstituida a partir de un polvo de metilfenidato (MPH) de liberación prolongada (ER) para suspensión oral. En este ejemplo, la mezcla en polvo de MPH ER es una combinación de (i) un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, (ii) una matriz polimérica hidrófila de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta (poliacetato de vinilo - plastificante, 45 % aumento de peso), curada y (iii) gránulos de diluyente.

15 A. Complejo de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto

Componentes	Cantidad
Metilfenidato HCl	100 g
Amberlite® IRP69 Resina de poliestireno sulfonato sódico	235,75 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

20 El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico se preparó agregando primero 2 l de agua purificada en el recipiente y el HCl de metilfenidato se disolvió en el agua mediante mezcla continua. La resina de intercambio iónico de poliestireno sulfonato sódico Amberlite® IRP 69 se dispersó en la solución con mezcla continua, que se continuó durante 120 minutos. El agua se eliminó mediante un proceso de filtración y luego se enjuagó dos veces con agua purificada. El complejo de resina húmedo se secó a continuación hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. Este complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico seco se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40. Este fue el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto (metilfenidato polistirex).

B. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta

Componentes	Cantidad
Metilfenidato HCl	650 g
Amberlite® IRP69 Resina de poliestireno sulfonato sódico	1613,03 g
Agua purificada*	Cs*
Kollidon® K30	547,09 g
Agua purificada*	182 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

30 Se preparó un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico agregando primero 10 l de agua purificada en el recipiente y agregando HCl de metilfenidato que se disolvió mediante mezcla continua. La resina de poliestireno sulfonato sódico [Amberlite IRF69, Rohm & Haas] se dispersó en la solución con mezcla continua, que se continuó durante 60 minutos. El agua se eliminó mediante un proceso de filtración seguido de enjuague dos veces con agua purificada. El complejo de resina húmedo se secó a continuación hasta que el contenido de humedad fue de 15 a 25 %.

35 En un recipiente separado, se disolvió Kollidon® K30 (BASF) en 547,09 g de agua purificada (solución de PVP). El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico parcialmente seco se trató con la solución de PVP con mezcla continua para formar una masa húmeda uniforme de la matriz de PVP - metilfenidato - resina de intercambio iónico. La masa húmeda uniforme se secó hasta que el contenido de humedad fue del 15 al 25 %. A continuación, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico semiseca se pasó a través de un dispositivo CO-MIL™ equipado con un tamiz estándar de malla 40. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico molida se secó adicionalmente hasta que el contenido de humedad fue del 3 al 7 %. El material seco se pasó de nuevo a través de un dispositivo CO-MIL™ equipado con un tamiz estándar de malla 40. Esta fue la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico precargada en partículas.

45

C. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta

Componentes	Cantidad
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta (de la Parte B)	600 g
Kollicoat® SR30D**	952,35 g
Triacetina	14,25 g
Agua purificada*	533,4 g
*Eliminado durante el procesamiento	
** Dispersión acuosa al 30 % p/p	

5 La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta se recubrió de la siguiente manera. La solución de recubrimiento se preparó mezclando triacetina, agua purificada y la dispersión acuosa de poliacetato de vinilo Kollicoat® SR30D (BASF) en un recipiente separado. El proceso de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster aplicando una solución de recubrimiento sobre la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta como se describe en la Parte B, lo que dio como resultado un aumento de peso del 45 %. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta (Kollicoat® SR30D - triacetina) se curó en un horno de aire caliente a 60 °C durante 5 horas. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta curada se pasó a través de un tamiz estándar de malla 40.

D. Gránulos de diluyente

15

Componente	Cantidad
Poloxamer 188	2,25 g
Agua purificada*	50 g
Azúcar	625,97 g
Citrato de sodio	17,38 g
Ácido cítrico anhidro	23,22 g
Benzoato de sodio	9 g
*Eliminado durante el procesamiento	

20 En un recipiente separado, se disolvió Poloxamer® 188 en agua purificada (solución de poloxámero). El azúcar, el citrato de sodio, el ácido cítrico anhidro y el benzoato de sodio se agregaron a un granulador de alto cizallamiento y el proceso de granulación se realizó usando la solución de Poloxamer. Los gránulos húmedos se secaron usando un granulador de lecho fluido hasta que el nivel de humedad estuvo por debajo del 1,5 %. Los gránulos secados se molieron a continuación mediante un molino Fitz equipado con un tamiz de malla 20 para formar los gránulos de diluyente.

E. Mezcla en polvo de metilfenidato ER

25

Componente	Cantidad
Gránulos de diluyente	37,16 g
Almidón	5,716 g
Goma xantana	0,628 g
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta	6,073 g
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto	0,424 g

30 Los gránulos de diluyente preparados de acuerdo con la Parte D se mezclaron con almidón, goma xantana, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta preparada como se describe en la Parte C de este Ejemplo y el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto preparado como se describe en la Parte A de este ejemplo. La mezcla en polvo contenía una relación en peso de aproximadamente 90 % en peso de metilfenidato en forma de liberación sostenida (matriz de complejo recubierta) a aproximadamente 10 % en peso de metilfenidato en forma de liberación inmediata (complejo de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto), basado en el peso total del metilfenidato en la formulación.

35 La mezcla en polvo de metilfenidato ER se introdujo en un recipiente apropiado que, cuando se reconstituyó con agua purificada, alcanzó una concentración equivalente a 25 mg de clorhidrato de metilfenidato por 5 ml.

Ejemplo 3 - Polvo de metilfenidato ER para suspensión oral acuosa

40 En este ejemplo, la mezcla en polvo de MPH ER es una combinación de (i) un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, (ii) una matriz polimérica hidrófoba de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera (poliacetato de vinilo - plastificante, 35 % aumento de peso), curada y (iii) gránulos de diluyente.

A. Complejo de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto

Componentes	Cantidad
Metilfenidato HCl	100 g
Amberlite® IRP69 Resina de poliestireno sulfonato sódico	248,2 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

5 El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico se preparó agregando primero 1,5 l de agua purificada en el recipiente y el HCl de metilfenidato se disolvió mediante mezcla continua. La resina de intercambio iónico Amberlite® IRP69] se dispersó en la solución con mezcla continua, que se continuó durante 60 minutos. El agua se eliminó mediante un proceso de filtración y luego se enjuagó dos veces con agua purificada. El complejo de resina húmedo se secó a continuación hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. El complejo fármaco - resina se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40. Este fue el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto particulado.

B. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta

Componentes	Cantidad
Metilfenidato HCl	650 g
Amberlite® TRP 69 Resina de poliestireno sulfonato sódico	1613,03 g
Agua purificada*	Cs*
Kollicoat® SR30D**	606,7 g
Agua purificada*	505 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	
** Dispersión acuosa al 30 % p/p	

15 Se preparó un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico agregando primero 10 l de agua purificada en el recipiente y disolviendo HCl de metilfenidato mediante mezcla continua. Amberlite® IRP69 se dispersó en la solución con mezcla continua, que se continuó durante 60 minutos. El agua se eliminó mediante un proceso de filtración seguido de enjuague dos veces con agua purificada. El complejo de resina húmedo se secó a continuación hasta que el contenido de humedad fue del 15 al 20 %. En un recipiente separado, se mezcló Kollicoat® SR 30D [poliacetato de vinilo 27 %, polivinilpirrolidona 2,7 %, laurilsulfato de sodio 0,3 %] con 505 g de agua purificada (dispersión de Kollicoat). El complejo de resina parcialmente seco se combinó con la dispersión de Kollicoat con mezcla continua para formar una masa húmeda uniforme de la matriz de Kollicoat® SR30D - metilfenidato - resina de intercambio iónico. La masa húmeda uniforme se secó hasta que el contenido de humedad fue del 10 al 15 %. A continuación, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico semiseca se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico molida se secó adicionalmente hasta que el contenido de humedad fue del 3 al 7 %. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico seca se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40. Esta fue la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta.

C. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta

Componentes	Cantidad
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico (de la Parte B)	600 g
Kollicoat® SR30D**	761,88 g
Triacetina	11,40 g
Agua purificada*	426,72 g
*Eliminado durante el procesamiento	
** Dispersión acuosa al 30 % p/p	

35 La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta se recubrió de la siguiente manera. La solución de recubrimiento se preparó mezclando triacetina, agua purificada y Kollicoat® SR30D (dispersión acuosa con 30 % de contenido de sólidos) en un recipiente separado. El proceso de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster aplicando una solución de recubrimiento sobre la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta de la Parte B anterior, lo que dio como resultado un aumento de peso del 35 %. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta se curó en un horno de aire caliente a 60 °C durante 5 horas. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta curada se pasó a través de un tamiz estándar de malla 40.

D. Gránulos de diluyente

Componentes	Cantidad
Poloxamer® 188	2,25 g
Agua purificada*	50 g
Azúcar	625,97 g
Citrato de sodio	17,18 g
Ácido cítrico anhidro	23,22 g
Benzoato de sodio	9 g
*Eliminado durante el procesamiento	

En un recipiente separado, se disolvió Poloxamer™ en agua purificada (solución de poloxámero). El azúcar, el citrato de sodio, el ácido cítrico anhidro y el benzoato de sodio se agregaron a un granulador de alto cizallamiento y el proceso de granulación se realizó usando la solución de Poloxamer. Los gránulos húmedos se secaron usando un granulador de lecho fluido hasta que el nivel de humedad estuvo por debajo del 1,5 %. Los gránulos secados se molieron a continuación mediante un molino Fitz equipado con un tamiz de malla 20. Estos eran los gránulos de diluyente.

E. Mezcla en polvo de metilfenidato ER

Componentes	Cantidad
Gránulos de diluyente	75,45 g
Almidón	11,43 g
Goma xantana	1,256 g
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta	10,144 g
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta	1,724 g

Los gránulos de diluyente preparados como se describe en la Parte D se mezclaron con almidón, goma xantana, matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta preparada como se describe en la Parte C y complejo de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto preparada como se describe en la Parte A. La relación entre metilfenidato de liberación inmediata (complejo no recubierto) y metilfenidato de liberación sostenida (matriz de complejo recubierta) fue de 10 partes en peso de metilfenidato de liberación inmediata a 90 partes en peso de metilfenidato de liberación sostenida, basado en el peso total de metilfenidato en la formulación. La mezcla en polvo de metilfenidato Polistirex ER se llenó en un recipiente apropiado que, cuando se reconstituyó con agua purificada, alcanzó una concentración equivalente a 25 mg de clorhidrato de metilfenidato por 5 ml.

Ejemplo 4 - Polvo de metilfenidato ER para suspensión oral acuosa

En este ejemplo, el polvo de MPH ER es una combinación de (i) un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto (componente MPH de liberación inmediata), (ii) una matriz polimérica hidrófila de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta (etilcelulosa, 30 % aumento de peso), curada (componente de MPH de liberación sostenida) y (iii) gránulos de diluyente.

A. Complejo de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto

Componentes	Cantidad
Metilfenidato HCl	3100 g
Amberlite® IRP69 Resina de poliestireno sulfonato sódico	7693 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico se preparó agregando primero 80 l de agua purificada en el recipiente y el HCl de metilfenidato se disolvió mediante mezcla continua. La resina de intercambio iónico Amberlite® IRP 69 se dispersó con mezcla continua, que se continuó durante 60 minutos. El agua se eliminó mediante un proceso de filtración y luego se enjuagó dos veces usando agua purificada (40 l). El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico húmedo se secó a continuación hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico seco se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40. Este fue el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto.

B. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta

Componentes	Cantidad
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto	8500 g
Kollidon® K30	657 g
Agua purificada*	2629 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

5 En un recipiente separado se disolvió Kollidon K30 en 2629 g de agua purificada (solución de PVP). El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto preparado como se describe en la Parte A se trató con la solución de PVP hasta que se logró un aumento de peso del polímero de 7,73 % y con mezcla continua para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó hasta que el contenido de humedad fue del 15 al 25 %. El material semiseco se molió a continuación usando un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40. El material molido se secó adicionalmente hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. El material seco se pasó nuevamente a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz de malla estándar 40. Esta fue la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta.

C. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta

Componentes	Cantidad
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta (de la Parte B)	600 g
Surelease® Dispersión de etilcelulosa	780 g
Agua purificada*	520 g
*Eliminado durante el procesamiento	
** Dispersión acuosa al 28 % p/p	

15 La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta se recubrió de la siguiente manera. La solución de recubrimiento se preparó mezclando agua purificada y Surelease™ en un recipiente separado. Surelease™ está disponible como Colorcon como una dispersión de etilcelulosa que contiene agua (70,6 % p/p), etilcelulosa (18,8 % p/p), hidróxido de amonio (4,4 % p/p), un triglicérido de cadena media (4,0 % p/p) y ácido oleico (2,2 % p/p), con una viscosidad de 20 cps. El proceso de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster aplicando una solución de recubrimiento sobre la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta preparada como se describe en la Parte B anterior, lo que dio como resultado un aumento de peso del 30 %. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta se curó en un horno de aire caliente a 60 °C durante 5 horas. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta curada se pasó de nuevo a través de un tamiz estándar de malla 40.

C. Gránulos de diluyente

Componentes	Cantidad
Polaxamer™ 188	30 g
Agua purificada*	600 g
Azúcar	8260,63 g
Citrato de sodio	231,76 g
Ácido cítrico anhidro	309,6 g
Benzoato de sodio	120 g
Sucralosa	48 g
*Eliminado durante el procesamiento	

30 En un recipiente separado, se disolvió el tensioactivo en agua purificada (solución de poloxámero). El azúcar, el citrato de sodio, el ácido cítrico anhidro, el benzoato de sodio y la sucralosa se agregaron a un granulador de alto cizallamiento y el proceso de granulación se realizó usando una solución de Poloxamer. Los gránulos húmedos se secaron usando un granulador de lecho fluido hasta que el nivel de humedad estuvo por debajo del 1,50 %. Los gránulos secados se molieron a continuación mediante un molino Fitz equipado con un tamiz de malla 20. Estos eran los gránulos de diluyente.

E. Mezcla en polvo de metilfenidato ER

Componentes	Cantidad
Gránulos de diluyente	480 g
Almidón	44,16 g
Goma xantana	4,8 g
Talco	6,4 g
Sabor de plátano	4,8 g
Dióxido de silicio	6,4 g
Azúcar	19,46 g
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta	62,78 g
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto	11,2 g

5 Los gránulos de diluyente de la Parte D anterior se cargaron en un mezclador en 'V'. El almidón, la goma xantana, el talco, el sabor a plátano, el dióxido de silicio, el azúcar, la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta preparada como se describe en la Parte C y el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto preparado como se describe en la Parte A de este ejemplo se cargaron en un mezclador en 'V' y se mezclaron durante 10 minutos. La mezcla resultante contenía 80 partes en peso de MPH de liberación sostenida (matriz recubierta) a 20 partes en peso de MPH de liberación inmediata (complejo no recubierto), basado en el peso total de MPH en la formulación de la mezcla en polvo final ER. La mezcla en polvo de metilfenidato ER se introdujo en un recipiente apropiado que, cuando se reconstituyó con agua purificada, alcanzó una concentración equivalente a 25 mg de clorhidrato de metilfenidato por 5 ml.

Ejemplo 5 - Polvo de metilfenidato ER para suspensión oral acuosa

15 En este ejemplo, el polvo de MPH ER es una combinación de (i) un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, (ii) una matriz polimérica hidrófila de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta (recubrimiento a base de poliácido Eudragit RS/RL, aumento de peso 30 %) y (iii) gránulos de diluyente.

20 *A. Complejo de metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto*

Componentes	Cantidad
Metilfenidato HCl	3100 g
Amberlite® IRP69 Resina de poliestireno sulfonato sódico	7963 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

25 El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico se preparó agregando primero 80 l de agua purificada en el recipiente y el HCl de metilfenidato se disolvió en el agua mediante mezcla continua. La resina de intercambio iónico Amberlite® IRP 69 se dispersó en la solución con mezcla continua, que se continuó durante 60 minutos. El agua se eliminó mediante un proceso de filtración y luego se enjuagó dos veces usando agua purificada (40 l). El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico húmedo se secó a continuación hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. Este complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico seco se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla 40. Este fue el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto.

B. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta

Componentes	Cantidad
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto (de la Parte A)	8500 g
Kollidon®	657 g
Agua purificada*	2629 g
Agua purificada*	Cs*
*Eliminado durante el procesamiento	

35 En un recipiente separado se disolvió PVP en 2629 g de agua purificada (solución de PVP). El complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto preparado como se describe en la Parte A se mezcló con la solución de povidona hasta que se logró un aumento de peso del polímero de 7,73 %, con mezcla continua para formar una masa uniforme de matriz de PVP - metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta. La masa húmeda se secó hasta que el contenido de humedad estuvo fue del 15 al 25 %. El material semiseco se pasó a continuación a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz estándar de malla. La matriz de metilfenidato

40

- resina de intercambio iónico molida se secó adicionalmente hasta que el contenido de humedad fue del 3 % al 7 %. La matriz de metilfenidato - resina de intercambio iónico seca se pasó a través de un dispositivo CO-MIL equipado con un tamiz de malla estándar 40. Esta fue la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta.

5

C. Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta

Componentes	Cantidad
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta (de la Parte B)	600 g
Eudragit™ RS **	376,30 g
Eudragit™ RL **	75,26 g
Citrato de trietilo	27 g
Talco	33,87 g
Agua purificada*	694,56 g
*Eliminado durante el procesamiento	
** (Dispersión acuosa al 30 % p/p)	

10 La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta se recubrió de la siguiente manera. La solución de recubrimiento se preparó dispersando citrato de trietilo y talco en agua purificada utilizando un mezclador de alto cizallamiento (dispersión de talco). En un recipiente separado, se preparó la dispersión de Eudragit™ mezclando Eudragit™ RS 30D [una dispersión acuosa al 30 % de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio) 1:2:0,1), independiente del pH] y Eudragit™ RL 30D [dispersión acuosa al 30 %, polímero independiente del pH, poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio) 1:2:0,2)]. La dispersión de talco se mezcló con la dispersión de Eudragit™

15 RS/RL. El proceso de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido equipado con una columna Wurster aplicando una solución de recubrimiento sobre la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierta de la Parte B hasta que se logró un aumento de peso del 30 %. La matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta se pasó a través de un tamiz estándar de malla 40. No se realizó curado a

20 temperatura elevada.

D. Gránulos de diluyente

Componentes	Cantidad
Polaxamer™ 188	30 g
Agua purificada*	600 g
Azúcar	8260,63 g
Citrato de sodio	231,76 g
Ácido cítrico anhidro	309,6 g
Benzoato de sodio	120 g
Sucralosa	48 g
*Eliminado durante el procesamiento	

25 En un recipiente separado, se disolvió el tensioactivo Poloxamer en agua purificada (solución de poloxámero). El azúcar, el citrato de sodio, el ácido cítrico anhidro, el benzoato de sodio y la sucralosa se agregaron a un granulador de alto cizallamiento y el proceso de granulación se realizó usando una solución de Poloxamer. Los gránulos húmedos se secaron usando un granulador de lecho fluido hasta que el nivel de humedad estuvo por debajo del 1,50 %. Los gránulos secados se molieron a continuación mediante un molino Fitz equipado con un tamiz de malla

30 20. Estos eran los gránulos de diluyente.

E. Mezcla en polvo de metilfenidato ER

Componentes	Cantidad
Gránulos de diluyente (Parte D)	480 g
Almidón	44,16 g
Goma xantana	4,8 g
Talco	6,4 g
Sabor de plátano	4,8 g
Dióxido de silicio	6,4 g
Azúcar	16,44 g
Matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta	65,72 g
Complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto	11,23 g

35 Los gránulos de diluyente preparados como en la Parte D se cargaron en un mezclador en 'V'. El almidón, la goma xantana, el talco, el sabor a plátano, el dióxido de silicio, el azúcar, la matriz de complejo metilfenidato - resina de

intercambio iónico recubierta preparada como en la Parte C y el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto preparado como se describe en la Parte A se cargaron en un mezclador en 'V' y se mezclaron durante 10 minutos. La mezcla en polvo de metilfenidato ER resultante contenía una relación de 80 partes en peso de MPH en forma de liberación sostenida (matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta) a 20 partes en peso de MPH en forma de liberación inmediata (complejo MPH - resina de intercambio iónico no recubierto), basado en el peso total de la mezcla en polvo de MPH ER.

La mezcla en polvo de metilfenidato ER se introdujo en un recipiente apropiado que, cuando se reconstituyó con agua purificada, alcanzó una concentración equivalente a 25 mg de clorhidrato de metilfenidato por 5 ml.

Ejemplo 6 - Estabilidad química frente al pH de la mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada en una suspensión oral acuosa, 25 mg/5 ml

El metilfenidato muestra una estabilidad dependiente del pH en medios acuosos, y su principal producto de degradación, el ácido treo- α -fenil-2-piperidinacético, se genera principalmente mediante hidrólisis. Se realizó un estudio de estabilidad frente al pH en suspensiones a base de la mezcla en polvo de metilfenidato ER reconstituida preparada como se describe en el Ejemplo 1 [complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico preparado como se describe en el Ejemplo 1, Parte A (relación en peso de aproximadamente 80 partes en peso de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierto a aproximadamente 20 % en peso de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto en el Ejemplo 1, basado en la relación en peso del metilfenidato en cada componente)], que se cargó en un mezclador en "V" y se mezcló durante 10 minutos. La mezcla en polvo de metilfenidato ER para suspensión se añadió con agua purificada para producir una suspensión que contenía metilfenidato equivalente a 25 mg por 5 ml de clorhidrato de metilfenidato.

La suspensión acuosa que contiene la mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada del Ejemplo 1 se ajustó con HCl o NaOH para obtener varias muestras con un pH diferente entre 2 y 6. Las muestras se almacenaron a 40 °C/75 % de HR (humedad relativa) durante 1 mes y se determinó su potencia e impurezas. La estabilidad de la suspensión se evaluó en función del porcentaje (%) de potencia restante cuando se comparaba con la potencia inicial de la suspensión y su principal producto de degradación, el ácido treo- α -fenil-2-piperidinacético.

Los resultados se proporcionan en la siguiente tabla y en la Figura 2.

pH	% Potencia a 1 mes	% Impureza*
2,1	44,5	57,2
3,0	89,1	15,0
3,5	98,4	5,6
4,1	96,5	2,7
4,5	101,2	2,9
4,9	95,9	6,2
5,3	88,9	15,1
5,7	66,5	33,4
5,9	46,6	43,1
*impureza: Ácido Treo- α -fenil-2-piperidinacético		

Estos resultados muestran que el producto es más estable a un pH entre 3,5 y 5,0, y se vuelve menos estable cuando el pH está por encima de 5,0 o por debajo de 3,5. Se observa que no existe una correlación directa entre el porcentaje de impureza y la pérdida de potencia.

Ejemplo 7 - Farmacocinética de dosis única de una suspensión de metilfenidato de liberación prolongada

Para determinar la farmacocinética de dosis única de una formulación de suspensión acuosa, la mezcla en polvo de MPH ER del Ejemplo 1 se combinó con agua para lograr una concentración de aproximadamente 25 mg/5 ml y la suspensión resultante se dosificó en una cantidad equivalente a 60 mg de HCl de metilfenidato racémico. Esta suspensión se comparó con dos dosis de un MPH líquido de liberación inmediata 30 mg comercializado (Methylin®, MPH de liberación inmediata (IR) de referencia), que se dosificó a las horas 0 y 6 en adultos.

Los siguientes resultados muestran que una dosis única de una formulación de suspensión acuosa de 60 mg de la invención es bioequivalente a dos dosis de MPH IR de referencia de 30 mg, y la formulación de suspensión acuosa de 60 mg de la invención tiene una concentración plasmática pico de torre superior a la del producto MPH IR de referencia.

Se reclutaron 30 sujetos sanos con edades comprendidas entre 18 y 68 años (25 hombres, 5 mujeres, 36,5 años promedio) en este estudio abierto, cruzado y se asignaron aleatoriamente para recibir la formulación de suspensión acuosa de metilfenidato de 60 mg de la invención o el MPH IR de referencia después de un ayuno nocturno, se tomaron muestras de sangre antes de la dosis a la hora 0 y a las 0,5, 1, 1,13, 1,67, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 6,5, 7, 733,

7,67, 8, 9,5, 9, 10, 12, 14, 16, 24 y 36 horas posteriores a la dosis. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de d- y l-MPH y se calcularon los parámetros farmacocinéticos. Veintiocho sujetos completaron el estudio.

A. Farmacocinética

El perfil farmacocinético se proporciona en la Fig. 3. Tras la administración de la formulación de suspensión oral acuosa de 60 mg de la invención, la concentración plasmática media del d-MPH aumentó rápidamente durante aproximadamente 1 hora y luego continuó hasta un aumento más lento hasta alcanzar un máximo de 5 horas, después de lo cual se observó una disminución gradual en la concentración plasmática. Ver la figura 3.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios del d-metilfenidato

Parámetros	60 mg Prueba (n = 28)	MPH IR Referencia (n = 28)
AUC _{0-∞}	143,65 (50,67)	151,31 (54,84)
C _{max} (ng/ml)	13,61 (42,56)	20,94 (61,89)
T _{max} (h)	5,00 (1,67-6,00)	7,33 (6,5 - 8,00)
T _{1/2} (h)	5,65 (15,01)	3,74 (16,29)

T_{1/2} - Semivida de eliminación de fase terminal
T_{max} - Tiempo hasta la concentración plasmática pico (máxima) del fármaco observada
C_{max} - Concentración plasmática pico (máxima) del fármaco observada
AUC_{0-∞} - Área bajo la curva de concentración - tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito

Los resultados para AUC_{0-∞}, C_{max} y T_{1/2} se presentan como *media geométrica* (porcentaje de coeficiente de variación) y resultados para T_{max} se presentan como mediana (intervalo).

El AUC_{0-∞} del d-MPH para la suspensión acuosa de la invención y el MPH IR de referencia fueron 143,65 y 153,31 ng-h/ml, respectivamente.

B. Absorción

Después de una dosis única oral de 60 mg de la suspensión de MPH de liberación prolongada preparada como en el Ejemplo 1, en 28 sujetos adultos sanos en condiciones de ayuno, la concentración plasmática pico (C_{max}) media (± DE) del d-metilfenidato de 13,6 (± 5,8) ng/ml se produjo en la mediana de tiempo de 5,0 horas después de la dosificación. La C_{max} (ng/ml) fue de 20,94 para el producto de MPH IR de referencia. Los resultados se ilustran en la Figura 4.

C. Metabolismo y excreción

Después de una dosis oral única de 60 mg de la suspensión líquida de MPH de liberación prolongada preparada como en el Ejemplo 1 en 28 sujetos adultos sanos en condiciones de ayuno, la semivida de eliminación plasmática terminal media del d-metilfenidato fue de 5,6 (± 0,8) horas y el T_{max} fue de 5 horas. Para el MPH IR de referencia, la semivida media fue de 3,74 horas y T_{max} fue de 7,33 horas.

En los seres humanos, el metilfenidato se metaboliza principalmente a través de la desesterificación a ácido alfa-fenil-piperidin acético (PPAA). El metabolito tiene poca o ninguna actividad farmacológica.

Después de la administración oral de metilfenidato radiomarcado en seres humanos, aproximadamente el 90 % de la radioactividad se recuperó en la orina. El principal metabolito urinario fue el PPAA, que representa aproximadamente el 80 % de la dosis.

D. Efectos de los alimentos

En un estudio realizado en voluntarios adultos para investigar los efectos de una comida rica en grasas sobre la biodisponibilidad del metilfenidato, con una dosis de 60 mg, la presencia de alimentos redujo el tiempo hasta la concentración máxima en aproximadamente 1 hora (5 horas, en ayunas y 4 horas, con alimentos). En general, una comida rica en grasas aumentó el promedio de C_{max} de la suspensión líquida de metilfenidato ER de la invención en aproximadamente un 28 % y el AUC en aproximadamente un 19 %.

Ejemplo 8 - Estudios clínicos

La eficacia del producto de suspensión líquida de metilfenidato ER preparada como se describe en el Ejemplo 1 se

5 evaluó en un estudio de clase de laboratorio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, transversal, multicéntrico, realizado en 45 pacientes pediátricos (de 6 a 12 años) con TDAH. Hubo un período de optimización de la dosis abierto (4 a 6 semanas) con una dosis inicial de 20 mg de suspensión líquida de MPH ER una vez al día por la mañana. La dosis podía ajustarse semanalmente en incrementos de 10 o 20 mg hasta alcanzar una dosis óptima o máxima de 60 mg/día. A continuación, los sujetos se incluyeron en una fase de tratamiento aleatorizado, doble ciego, transversal de 2 semanas de duración de la dosis optimizada individualmente de la suspensión de MPH ER analizada o placebo. Al final de cada semana, los maestros y los evaluadores evaluaron la atención y el comportamiento de los sujetos en un aula de laboratorio utilizando la escala de calificación de Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn y Pelham (SKAMP). Los resultados del estudio se resumen en la Figura 5. Las puntuaciones de la escala SKAMP fueron estadísticamente significativamente más bajas (mejoradas) durante el tratamiento con la suspensión MPH ER de la invención en comparación con el placebo. Se determinó que el inicio de la eficacia era de 0,75 horas después de la dosis y la eficacia se mantuvo durante todo el período de 12 horas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada que comprende: al menos 50 % en peso de agua basado en el peso total del componente líquido de la suspensión, un componente de metilfenidato de liberación inmediata y un a matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, proporcionando dicha suspensión un perfil plasmático terapéuticamente eficaz durante aproximadamente 12 horas y que tiene un pH de 3,5 a 5.
- 10 2. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha suspensión tiene un pH de 4 a 4,5.
3. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicha suspensión tiene un pH de aproximadamente 4,2.
- 15 4. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el recubrimiento de barrera se selecciona del grupo que consiste en: (a) un recubrimiento de barrera permeable al agua, de alta resistencia a la tracción, insoluble en agua, curado, que comprende un polímero de poliacetato de vinilo y un plastificante; (b) un recubrimiento de barrera de etilcelulosa que comprende etilcelulosa; y/o (c) un polímero de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio).
- 20 5. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el recubrimiento de barrera curado (a) comprende de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 15 % de plastificante, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % de poliacetato de vinilo, y además comprende un estabilizante, y opcionalmente comprende además un tensioactivo.
- 25 6. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el estabilizante es de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % de polivinilpirrolidona.
- 30 7. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el plastificante es triacetina.
8. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que el recubrimiento de barrera comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 45 % en peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta.
- 35 9. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta comprende un polímero hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico antes del recubrimiento, en la que el polímero hidrófilo es preferiblemente polivinilpirrolidona; o en la que la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta comprende un polímero o copolímero hidrófobo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico antes del recubrimiento, en la que el polímero hidrófobo comprende preferiblemente poliacetato de vinilo.
- 40 45 10. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el componente de metilfenidato de liberación inmediata es un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, opcionalmente en combinación con un componente formador de matriz polimérico hidrófilo o hidrófobo.
- 50 11. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la suspensión contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 partes en peso de metilfenidato como se proporciona en el componente de liberación inmediata a aproximadamente 70 a aproximadamente 90 partes en peso en el componente de metilfenidato de liberación sostenida, basado en el peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo de liberación prolongada, preferiblemente en la que la mezcla en polvo de liberación prolongada contiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 partes en peso de metilfenidato en el componente de liberación inmediata a aproximadamente 75 a aproximadamente 85 partes en peso en el metilfenidato de liberación sostenida, basado en el peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo de liberación prolongada, y más preferiblemente en la que la mezcla en polvo de liberación prolongada contiene de aproximadamente 20 partes en peso de metilfenidato como se proporciona en el componente de liberación inmediata a aproximadamente 80 partes en peso en el metilfenidato de liberación sostenida, basado en el peso total de metilfenidato.
- 55 60 65 12. Una mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada, comprendiendo dicha mezcla en polvo de liberación prolongada (i) un componente de metilfenidato de liberación inmediata que comprende un complejo

- metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto, opcionalmente en combinación con un componente formador de matriz polimérico hidrófilo o hidrófobo y (ii) una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera de liberación sostenida, en la que la mezcla en polvo de liberación prolongada contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 partes en peso de metilfenidato como se proporciona en el componente de liberación inmediata proporcionado en (i) a aproximadamente 70 a aproximadamente 90 partes en peso de metilfenidato de liberación sostenida proporcionado en el componente (ii), basado en el peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo de liberación prolongada y (iii) un agente tampón soluble en agua que ajusta el pH de una suspensión acuosa formada mediante la mezcla de dicha mezcla en polvo de liberación prolongada con agua a un pH de 3,5 a 5 y cuyo agente tampón está opcionalmente contenido en gránulos de diluyente solubles en agua que comprenden además uno o más de un tensioactivo, un edulcorante y un conservante, en el que el tensioactivo en los gránulos de diluyente comprende preferiblemente un poloxámero.
13. La mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el recubrimiento de barrera se selecciona del grupo que consiste en: (a) un recubrimiento de barrera permeable al agua, de alta resistencia a la tracción, insoluble en agua, curado, que comprende un polímero de poliacetato de vinilo y un plastificante; (b) una capa de barrera de etilcelulosa; y (c) un polímero de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio).
14. La mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en la que el recubrimiento de barrera se cura y comprende un poliacetato de vinilo, un estabilizante, un tensioactivo y un plastificante.
 en la que la capa de barrera comprende preferiblemente de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 15 % de plastificante, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % de poliacetato de vinilo, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % de polivinilpirrolidona, y de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de tensioactivo, y
 en la que el plastificante es preferiblemente triacetina y el tensioactivo es preferiblemente laurilsulfato de sodio.
15. La mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que el recubrimiento de barrera comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 45 % en peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta.
16. La mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta comprende un polímero hidrófilo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierta, en la que el polímero hidrófilo es preferiblemente polivinilpirrolidona;
 o
 en el que la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta comprende un polímero o copolímero hidrófobo en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, basado en el peso de la matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierta, en la que el polímero hidrófobo comprende preferiblemente poliacetato de vinilo.
17. La mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en la que la mezcla en polvo de liberación prolongada contiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 partes en peso de metilfenidato en el componente en forma de liberación inmediata proporcionado en (i) a aproximadamente 75 a aproximadamente 85 partes en peso de metilfenidato de liberación sostenida proporcionado en el componente (ii), basado en el peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo de liberación prolongada,
 y más preferiblemente en la que la mezcla en polvo de liberación prolongada contiene de aproximadamente 20 partes en peso de metilfenidato como se proporciona en el componente de liberación inmediata (i) a aproximadamente 80 partes en peso de metilfenidato de liberación sostenida como se proporciona en el componente (ii), basado en el peso total de metilfenidato en la mezcla en polvo de liberación prolongada.
18. La mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en la que dicho agente tampón se selecciona del grupo que consiste en uno o más de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, una sal farmacéuticamente aceptable de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido tartárico, ácido fosfórico o una mezcla de dicho ácido o sal farmacéuticamente aceptable, en el que el agente tampón es preferiblemente una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico anhidro.
19. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en la que el metilfenidato es metilfenidato racémico y/o dexmetilfenidato.
20. Un método para proporcionar un producto de suspensión líquida de metilfenidato que comprende suspender una mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12

a 18 en agua.

5 21. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la formulación de suspensión acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19, en la que el líquido en la suspensión comprende al menos aproximadamente el 80 % en peso de agua.

10 22. Una suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada reconstituida a partir de una mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada en una suspensión líquida que comprende al menos
 15 aproximadamente 80 % de agua, comprendiendo dicha mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada una combinación de (a) una matriz de complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico recubierta con barrera, curada, de liberación sostenida, en la que el recubrimiento de barrera comprende poliacetato de vinilo y un plastificante y (b) un complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico no recubierto de liberación inmediata, en la que la matriz de (a) y el complejo de (b) son gránulos que tienen un intervalo de tamaño promedio de
 20 aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros, comprendiendo dicha mezcla en polvo además un gránulo diluyente opcional que comprende un agente tampón tal que, al formarse en una suspensión líquida acuosa, la suspensión tiene un pH de 3,5 a 5, en la que el recubrimiento de barrera comprende preferiblemente de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 10 % de plastificante, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % de poliacetato de vinilo, de
 25 aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % de polivinilpirrolidona y de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de tensioactivo, y en la que el complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico está preferiblemente en una matriz que comprende además un polímero formador de matriz hidrófilo que comprende polivinilpirrolidona.

23. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada reconstituida a partir de una mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el pH es de 4 a 4,5.

30 24. La suspensión oral acuosa de metilfenidato de liberación prolongada reconstituida a partir de una mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 22 o la reivindicación 23, en la que el pH es de aproximadamente 4,2.

35 25. La suspensión acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en la que el recubrimiento de barrera comprende de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 45 % en peso del complejo metilfenidato - resina de intercambio iónico prerrecubierto.

40 26. La suspensión acuosa de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en la que la relación entre metilfenidato en forma de liberación inmediata y metilfenidato en forma de liberación sostenida es de aproximadamente 80 partes en peso a aproximadamente 20 partes en peso, basado en el peso total de la suspensión de metilfenidato.

45 27. Una composición que comprende la mezcla en polvo de metilfenidato de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 o la suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26 para su uso en el tratamiento de pacientes con un trastorno para el que está aprobado el metilfenidato.

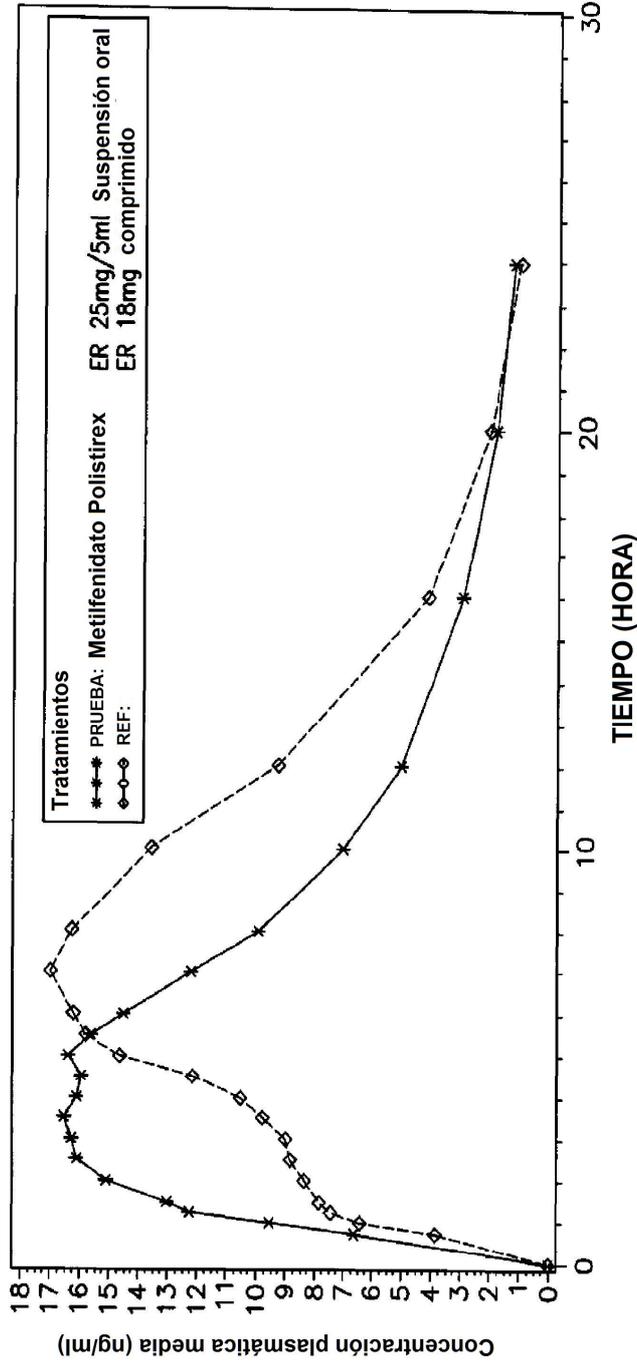


FIG. 1

Estabilidad frente al pH del polvo de metilfenidato ER para suspensión reconstituido

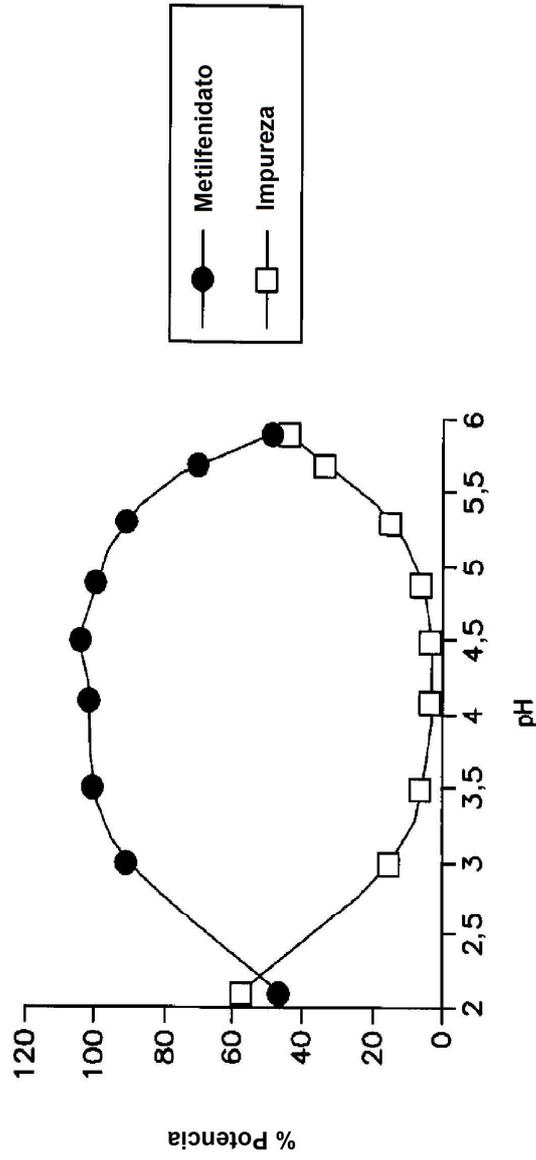


FIG. 2

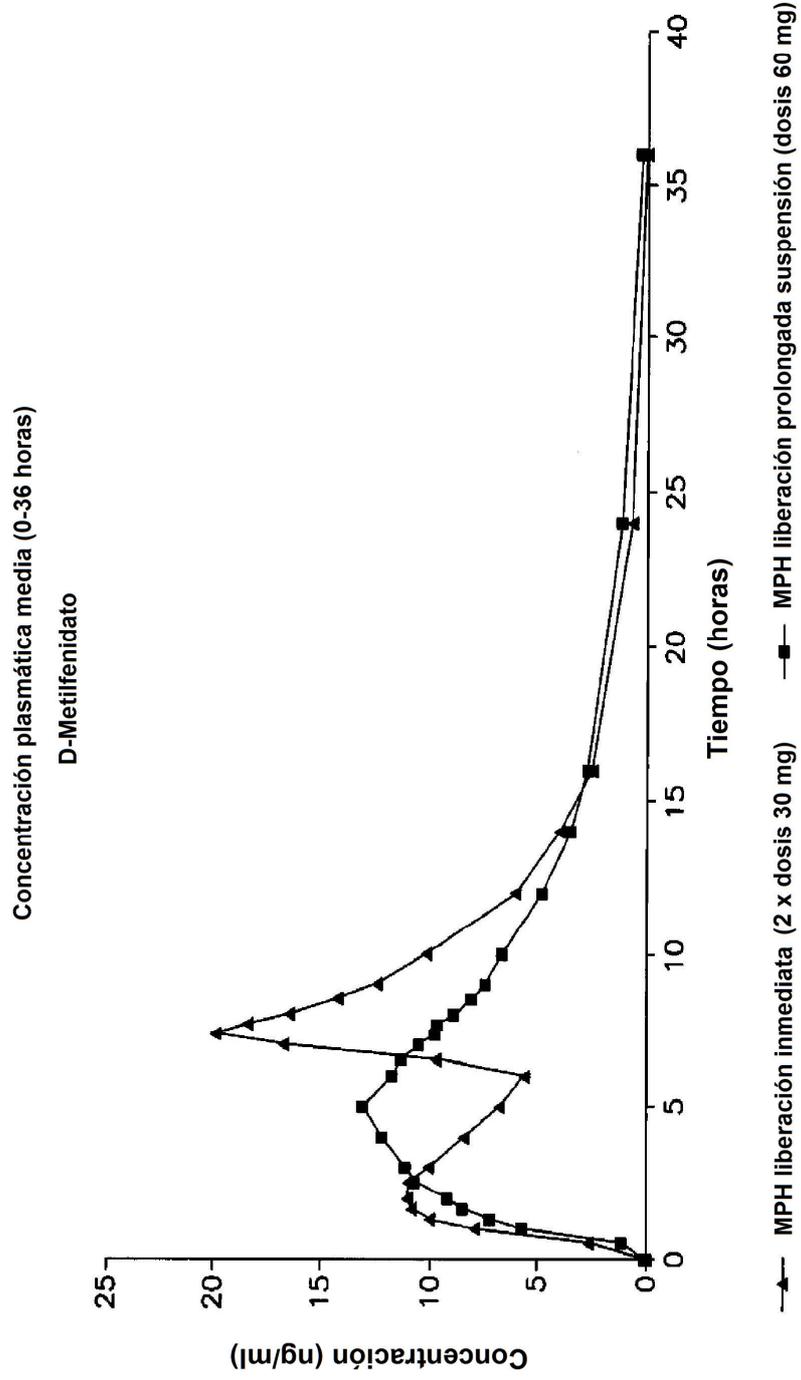


FIG. 3

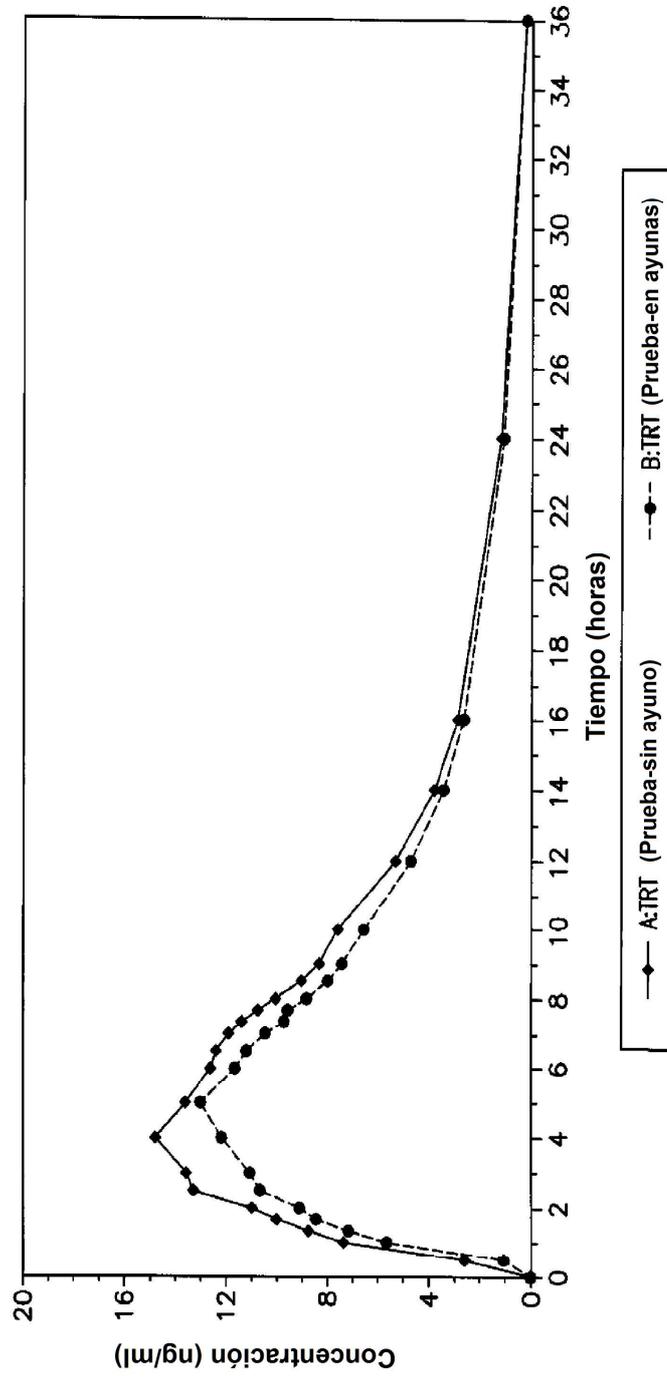


FIG. 4

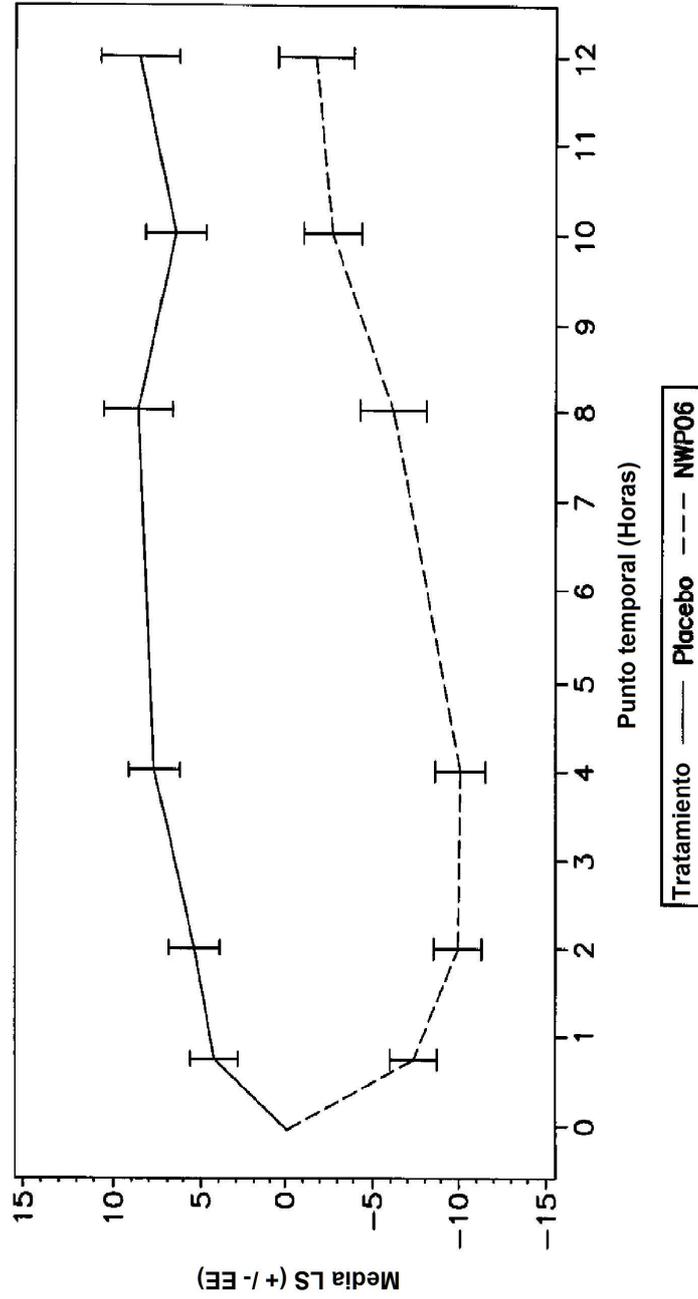


FIG. 5