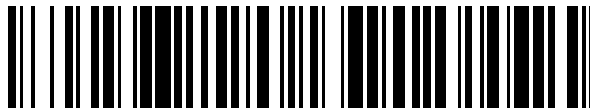


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 711**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2011 E 17180576 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3269363**

54 Título: **Formulaciones estabilizadas de compuestos del SNC**

30 Prioridad:

**31.03.2010 US 282787 P**

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

**27.04.2020**

73 Titular/es:

**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1550 East Gude Drive  
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, RONG-KUN;  
VIEIRA, MICHAEL L.;  
LIANG, LIKAN;  
BHATT, PADMANABH P.;  
HUANG, AUSTIN B. y  
PATEL, SACHIN V.**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 756 711 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

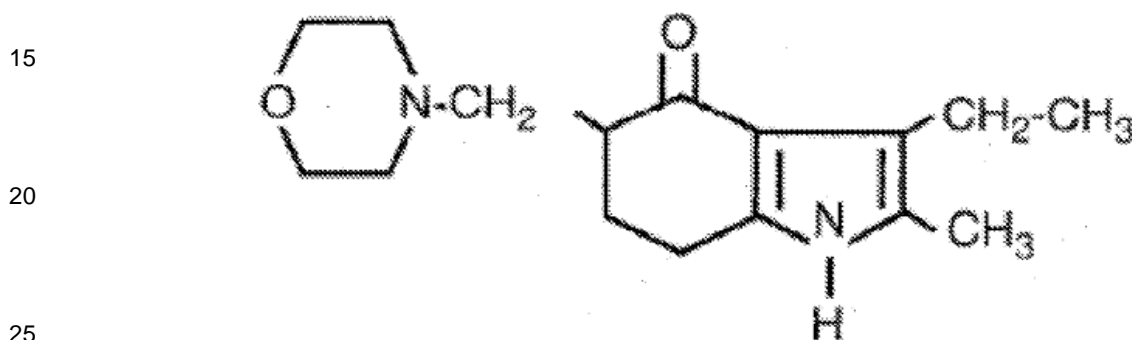
Formulaciones estabilizadas de compuestos del SNC

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional US No. 61/282.787, presentada el 31 de marzo de 2010.

## CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se dirige a formulaciones de liberación modificadas de molindona, 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(morfolinometil)indol-4(5H)-ona (CAS # 7416-34-4) . La estructura de la molindona se representa a continuación:



## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

30 La molindona es una base débil que muestra una mayor solubilidad (Figura 1) en medios ácidos a ligeramente ácidos que en valores de pH neutro a ligeramente alcalino (es decir, el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal). Como fármaco débilmente básico, la molindona se incluye típicamente en formulaciones en forma de una sal, tal como cloruro, sulfato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, formiato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, mandelato, y similares.

35 El clorhidrato de molindona, un antipsicótico de potencia media, se comercializó como Moban<sup>®</sup> para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos. Moban es una formulación en comprimido de liberación inmediata (IR) proporcionado a las dosis de 5 mg, 25 mg 10 mg, 50 mg y 100 mg Como forma de dosificación IR se toma de 3 a 4 veces al día con un intervalo de dosis de mantenimiento típico de 50 mg - 100 mg por día. En la bibliografía están disponibles datos farmacocinéticos (PK) limitados de la molindona. La sustancia de fármaco tiene una biodisponibilidad descrita del 60% - 70% con respecto a una dosis intramuscular (IM). Se absorbe rápidamente tras la administración oral con una t<sub>max</sub> observada entre 1 y 1,5 horas La sustancia de fármaco se metaboliza amplia y rápidamente con una semivida de eliminación plasmática de la dosis oral de aproximadamente 2 horas.

## DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

40 Una realización de la presente invención se refiere a una formulación de liberación modificada (MR) de molindona que comprende molindona como un principio activo farmacéutico, al menos un polímero de control de la liberación seleccionado entre polímeros (entéricos) dependientes del pH y polímeros no dependientes del pH, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la cantidad total de contenido de agua en la formulación es de no más del 5% en peso de la formulación, en la que dicha formulación comprende un primer componente que comprende un núcleo que contiene molindona recubierto con un recubrimiento de liberación retardada (DR) y un segundo componente que comprende una capa de fármaco de liberación inmediata (IR) o una capa de fármaco de liberación prolongada que recubren la parte superior del recubrimiento de DR, en la que dicho núcleo que contiene molindona es un núcleo de liberación inmediata o un núcleo de liberación prolongada, en la que dicho componente de liberación retardada comprende del 5% al 95% en peso de la formulación de al menos un polímero entérico, y dicho componente de liberación prolongada comprende del 5% al 95% en peso de la formulación de un polímero no dependiente del pH.

50 Una realización adicional cubre una forma de dosificación que contiene la formulación de la presente invención en la que dicha forma de dosificación se selecciona entre comprimidos, minicomprimidos, cápsulas, perlas, gránulos, polvos, comprimidos oblongos, trociscos, bolsitas, obleas, bolsitas, gomas y grageas. Los comprimidos pueden ser comprimidos osmóticos, comprimidos de matriz, comprimidos de bicapa y de múltiples capas, comprimidos de disgregación rápida y otro tipo de comprimidos utilizados comúnmente en la técnica. La formulación puede también presentarse en forma de gránulos en una cápsula, donde la cápsula puede tragarse entera o se puede abrir y los

gránulos se esparcen sobre un alimento blando o en un líquido y después se traga.

Además, la presente invención proporciona una forma de dosificación de molindona para usar en el tratamiento del trastorno de la agresión impulsiva, agresión u otro trastorno de la conducta.

5

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el perfil de solubilidad de clorhidrato de molindona en condiciones ambientales.

La Figura 2 muestra perfiles de disolución promedio de molindona in vitro.

10 La figura 3 muestra perfiles plasmáticos de estado en ayunas para la formulación de molindona de IR y tres formulaciones de MR.

La figura 4 muestra perfiles plasmáticos en estado estacionario simulado de molindona para la formulación de molindona de IR dosificada tres veces al día y tres formulaciones de MR dosificadas una vez al día.

15 La figura 5 muestra perfiles plasmáticos en estado estacionario simulado de molindona para la formulación de molindona de IR dosificada tres veces al día y comprimido B dosificado dos veces al día.

La figura 6 muestra perfiles plasmáticos en estado estacionario simulado de molindona para la formulación de molindona de IR dosificada tres veces al día y comprimido C dosificado dos veces al día.

La Figura 7 muestra los resultados de un estudio PK piloto de linealidad de la dosis en 15 sujetos sanos.

20 La Figura 8 muestra los resultados de un estudio PK piloto de proporcionalidad del producto farmacológico piloto en sujetos sanos.

La Figura 9 muestra los resultados de un estudio PK piloto de linealidad del producto farmacológico en sujetos sanos.

#### DEFINICIONES

25

A menos que se especifique lo contrario, "un" o "una" significa "uno o más".

El término "molindona" significa 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(morfolinometil)indol-4(5H)-ona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo ya sea un único enantiómero(-), o en forma de un único enantiómero (+), o en forma de una mezcla racémica de ambos, o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros con cantidades variables de enantiómeros (-) y (+). Una "formulación de liberación inmediata" se refiere a una formulación que libera mayor que o igual a aproximadamente 80% en peso del agente farmacéutico en menos de o igual a aproximadamente 1 hora.

30

35 El término "liberación modificada" abarca cualquier modo de liberación que es diferente de la de liberación inmediata.

En la presente solicitud, el término "polímeros no dependientes del pH" se usa para significar "polímeros que tienen una solubilidad que no es dependiente del pH" y un término "polímeros dependientes del pH" se usa para significar "polímeros que tienen una solubilidad que es dependiente del pH";

40

Para los fines de esta solicitud, los términos "polímeros dependientes del pH" y "polímeros entéricos" se usan indistintamente.

45 El término "partículas", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones sobre la naturaleza y tamaño de los mismos, cualquier partícula, esfera, perla, gránulo, sedimento, materia particulada o cualquier unidad estructural que pueda ser incorporada en una forma de dosificación oral.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

50

Aunque las sales de molindona son químicamente estables en el estado sólido, creando formulaciones de molindona estables de IR o MR, presenta un reto significativo, ya que parece que las sales de molindona, por ejemplo, clorhidrato de molindona, no son compatibles con muchos excipientes farmacéuticos comúnmente utilizados. La combinación de molindona con estos excipientes para producir una forma de dosificación da lugar a una degradación significativa del agente activo.

55

Se descubrió inesperadamente que el problema de la inestabilidad de la molindona en presencia de excipientes puede resolverse manteniendo la cantidad total de agua en la formulación a un nivel muy bajo, menos de 5% en peso de la formulación, preferiblemente menos de 2% en peso de la formulación.

60

Un objetivo de la presente invención es utilizar técnicas de estabilización descritas en el presente documento para proporcionar formulaciones de MR estables de molindona que comprende molindona, al menos un polímero de control de la liberación que puede ser un polímero no dependiente del pH o un polímero entérico dependiente del pH, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona formulaciones de MR de molindona que comprende molindona, al menos un polímero de control de la liberación y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la cantidad total de agua residual en la formulación es

65

- de no más del 5% en peso de la formulación, en la que dicha formulación comprende un primer componente que comprende un núcleo que contiene molindona recubierto con un recubrimiento de liberación retardada (DR) y un segundo componente que comprende una capa de fármaco de liberación inmediata (IR) o una capa de fármaco de liberación prolongada que recubren la parte superior del recubrimiento de DR, en la que dicho núcleo que contiene molindona es un núcleo de liberación inmediata o un núcleo de liberación prolongada, en la que dicho componente de liberación retardada comprende del 5% al 95% en peso de la formulación de al menos un polímero entérico, y dicho componente de liberación prolongada comprende del 5% al 95% en peso de la formulación de un polímero no dependiente del pH.
- Las formulaciones de molindona de MR que muestran un perfil XR, o un perfil de combinación de XR y DR, o cualquier combinación de aquellos con perfil IR se dan a conocer en el presente documento. Estos perfiles de liberación específicos se consiguen mediante la formulación de molindona, al menos un polímero de control de liberación y uno o más excipientes en una variedad de formulaciones de la invención.
- Los polímeros de control de la liberación de la presente invención se pueden seleccionar entre polímeros no dependientes del pH, tales como compuestos de control de la velocidad hidrófilos que se pueden utilizar para formular productos farmacológicos de materiales multiparticulados o matriz de comprimidos de MR y compuestos de control de velocidad hidrófobos que muestra una solubilidad limitada o nula en agua; o polímeros entéricos que muestran una solubilidad dependiente del pH. A continuación, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes de dichos compuestos:
- Compuestos hidrófilos: hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropil metil celulosa), metilcelulosa, óxido de polietileno, goma arábica, derivados de ácido acrílico (por ejemplo, homopolímero de carbómero de tipo A NF y homopolímero de carbómero de tipo B NF), hidroxietil celulosa, carragenano, tragacanto, goma de xantano, povidona, ácido algínico (y sus sales), alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, y combinaciones de los mismos.
- Compuestos hidrófobos: etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ceras (por ejemplo, cera de carnauba, cera microcristalina), aceites vegetales hidrogenados, Compritol 888 ATO (behenato de glicerilo), Precirol ATO 5 (palmitoestearato de glicerilo), ésteres glicerilo de PEG, tales como Gelucire 50/1, Eudragit® NE 30 D o Eudragit NM 30 D copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo poli(copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo), Eudragit® RS y Eudragit® RL poli(copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), acetato de polivinilo, acetato propionato de celulosa, y combinaciones de los mismos.
- Compuestos entéricos: Eudragit® FS 30 D (poli(copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico)), Eudragit® L y Eudragit® S (poli(copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo)), Eudragit® L 100-55 (copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico), Eudragit® L 30 D-55 (dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, zeína, y combinaciones de los mismos.
- Los polímeros de control de la liberación (polímero no dependiente del pH, polímero dependiente del pH o combinación de ambos) pueden incluirse en la formulación en una cantidad del 5% al 95% en peso de la formulación, preferiblemente en la cantidad de 20% a 85% en peso de la formulación, lo más preferiblemente en una cantidad del 30% al 75% en peso de la formulación.
- Los polímeros no dependientes del pH que pueden ser usados para recubrir materiales multiparticulados o comprimidos (de matriz o de liberación inmediata) incluyen: ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etilcelulosa, Eudragit® RS y Eudragit® RL poli (acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), Eudragit® NE 30 D o Eudragit NM 30 D poli (metacrilato de metilo y acrilato de etilo), copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, acetato de polivinilo, y combinaciones de los mismos.
- Además, los siguientes compuestos entéricos se pueden usar en un recubrimiento para proporcionar un retardo en el perfil de liberación: Eudragit® FS 30 D (poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico)), Eudragit® L y Eudragit® S (poli (ácido metacrílico y metacrilato de metilo)), Eudragit® L 100-55 (copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo), Eudragit® L 30 D-55 (dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, zeína y combinaciones de los mismos.
- Estos polímeros se pueden usar para preparar una variedad de sistemas de RM:
- a) Sistemas de matriz, en los que un principio activo farmacéutico (molindona, o molindona y un activo adicional); al menos un polímero para controlar la liberación y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se entremezclan homogéneamente para formar una matriz. Los polímeros hidrófilos e hidrófobos mencionados anteriormente pueden ser utilizados para preparar estas matrices que contienen molindona. Estas matrices se pueden presentar en forma de comprimidos de matriz, materiales multiparticulados de matriz o en forma de una capa que recubre un sustrato. Los procesos que pueden ser usados para producir las formulaciones de matriz incluyen granulación por compactación en rodillo, compresión directa de minicomprimidos, granulación por fusión en caliente, granulación en húmedo con extrusión y esferonización, extrusión por fusión en caliente, secado por pulverización y liofilización.
- Las formulaciones de comprimidos de matriz son capaces de proporcionar un solo o múltiples perfiles de liberación

de fármacos. Las tecnologías de comprimidos de matriz que son capaces de proporcionar múltiples perfiles de liberación incluyen comprimidos de múltiples capas (por ejemplo, comprimidos de bicapa o tricapa), comprimido dentro de una tecnología de comprimidos, minicomprimidos encapsulados o un comprimido de gránulos de liberación controlada comprimidos.

5 Potencialmente, la formulación de matriz puede ser provisto adicionalmente con un recubrimiento o una membrana para modificar aún más la liberación. En una variante de la realización, esta membrana puede ser una membrana semipermeable de control de velocidad que comprende un polímero insoluble en agua, farmacéuticamente aceptable. Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de celulosa, éteres de celulosa y éteres de éster de celulosa. Ejemplos de tales polímeros incluyen acilato de celulosa, éter etílico de  
10 celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquilos mono-, di- y tricelulosa, aroilo mono-, di- y tricelulosa y similares. Uno o más orificios pueden ser perforados en la membrana. Un ejemplo de tal formulación se presenta en el Ejemplo 8.

B) Los sistemas en capas de fármacos que comprenden un núcleo inerte y al menos una capa que contiene el fármaco que recubre este núcleo. La capa o capas que contienen el fármaco pueden estar recubiertos  
15 adicionalmente con una capa de un polímero que controla la liberación seleccionado entre los mencionados anteriormente. Si la capa que contiene el fármaco del sistema en capas de fármacos no contiene polímeros controladores de la liberación y es de liberación inmediata, entonces el recubrimiento de control de la liberación es necesario para la consecución de los perfiles de MR de la presente invención. En los casos en los que la capa que contiene el fármaco es una capa de matriz de XR descrita anteriormente, el recubrimiento del control de la liberación  
20 es opcional y permite la modificación adicional del perfil de liberación. Por ejemplo, se puede usar para modular la liberación (lenta al principio, más rápidamente después; o rápido inicialmente, más lenta después), o para proporcionar un retraso en la liberación. En particular, los polímeros no dependientes del pH que pueden ser usados para recubrir materiales multiparticulados o comprimidos (de matriz o de liberación inmediata) incluyen: ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etilcelulosa, Eudragit® RS y Eudragit® RL poli (acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamoniometilo), Eudragit® NE 30 D o Eudragit NM 30 D  
25 poli (metacrilato de metilo y acrilato de etilo), copolímero de acrilato de metilo y metacrilato de metilo, acetato de polivinilo, y combinaciones de los mismos.

Además, los siguientes compuestos entéricos pueden ser utilizados en un recubrimiento para proporcionar un  
30 retardo en el perfil de liberación: Eudragit® FS 30 D (poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico)), Eudragit® L y Eudragit® S (poli(ácido metacrílico y metacrilato de metilo)), Eudragit® L 100-55 (copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo), Eudragit® L 30 D-55 (dispersión de copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, zeína, y combinaciones de los mismos.

Sin poner ninguna limitación sobre las mismas, las formulaciones de esta realización pueden ser ejemplificadas por las siguientes variaciones que proporcionan diferentes perfiles farmacocinéticos (PK) modificados para molindona:

- partículas mezcladas en una cápsula, comprimidos o cualquier otra forma de dosificación en donde las partículas de IR se mezclan con partículas XR recubiertas de DR (IR/DR-XR). Las partículas de IR proporcionan la liberación  
40 inicial del agente terapéutico seguida de liberación retardada y prolongada de las partículas XR recubiertas de DR (población mixta de partículas IR/DR-XR)

- Una población única de partículas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación donde la partícula incorpora un núcleo de IR recubierto con al menos una capa de XR, que está recubierta con un recubrimiento de DR que posteriormente tiene el fármaco en capas. La capa de fármaco externa proporciona la liberación inicial del agente terapéutico seguida de liberación retardada y prolongada del resto de la partícula (población única de partículas IR/DR-XR)

- Partículas mezcladas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación en donde una partícula de XR de liberación rápida se mezcla con una o más partículas de XR de liberación más lenta. La XR rápida (XR-f) proporciona la liberación inicial del agente terapéutico seguido de la liberación de las partículas de XR de liberación lenta (población mixta de partículas XR-f/XR-s).

- Una sola población de partículas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación donde la partícula incorpora un núcleo de IR recubierto con un recubrimiento de DR que a continuación se recubre con una capa de fármaco que posteriormente se recubre con una capa de XR para producir una capa de XR rápida. La capa exterior de XR rápida proporciona la liberación inicial del agente terapéutico seguida de liberación retardada del núcleo de DR. (Población única de partículas XR-f/DR)

- Un comprimido de XR recubierto de DR con una capa de fármaco de IR

- Un comprimido en bicapa con una capa que contiene el fármaco en forma XR y una segunda capa que contiene el fármaco en una forma IR

- Un comprimido en bicapa con una capa que contiene el fármaco en forma XR y una segunda capa que contiene el fármaco en una forma DR

- un comprimido de matriz recubierto de DR que proporciona un perfil de DR/XR.

Para optimizar la estabilidad de molindona en un sistema de matriz, los procedimientos preferidos para la formulación y procesamiento serían procedimientos en seco (no acuosos), tales como la compresión directa de una  
65 mezcla de polvo seco, la compresión de un granulado compactado con rodillo, la compresión de una granulación por fusión en caliente o un extruido fundido en caliente. Los compuestos intermedios compresibles (es decir, la mezcla

seca en polvo, granulación compactada con rodillo, granulación por fusión en caliente etc.) se pueden formular para ser controladores de velocidad por naturaleza (es decir, comprenden un excipiente o excipientes de control de la liberación del fármaco) o se pueden mezclar un excipiente o excipientes de control de la velocidad de liberación antes de la compresión. Además, los granulados húmedos pueden fabricarse, secarse y dimensionarse para la compresión en comprimidos de matriz. Se necesitarían técnicas de estabilización, tales como el uso de medios de pH ácido, para la sustancia farmacológica a menos que se empleen medios no acuosos en el proceso de granulación en húmedo. Adicionalmente, de acuerdo con la naturaleza de esta invención, se usan preferiblemente excipientes con bajo contenido de humedad y excipientes que por su naturaleza química crean un medio ácido. El medio ácido promovido por estos excipientes también puede actuar para promover la solubilidad de la sustancia farmacológica que puede ser deseable en un sistema de matriz de liberación modificada formulado para administrar el fármaco en las regiones menos ácidas del tracto gastrointestinal.

Los procesos útiles para la producción de sistemas en capas con fármaco incluyen la estratificación de fármacos en solución o en polvo seco sobre sustratos inertes (por ejemplo, azúcar o esferas de celulosa microcristalina). Como se mencionó anteriormente, debido a la inestabilidad química de molindona, los procedimientos preferidos para los sistemas de estratificación de fármacos serían los procedimientos no acuosos (es decir, estratificación de fármacos en polvo seco y procedimientos que se pueden procesar con medios no acuosos). Si el procedimiento incluye una solución acuosa en el proceso (por ejemplo, estratificación de fármacos), se pueden emplear técnicas de estabilización, tales como el uso de medios acuosos de pH ácido. Adicionalmente, se prefiere usar excipientes con bajo contenido de humedad y excipientes que por su naturaleza química crean un medio ácido. La combinación de estas propiedades en los excipientes puede dar lugar a una acción estabilizadora sinérgica. El medio ácido promovido por estos excipientes también puede actuar para promover la solubilidad de la sustancia farmacológica que puede ser deseable en un sistema en capas con fármaco de liberación modificada formulado para administrar el fármaco en las regiones menos ácidas del tracto gastrointestinal.

(C) Los sistemas de liberación osmótica.

En una realización adicional de esta invención, se proporciona una preparación de molindona de XR en forma de un comprimido osmótico, en el que la velocidad de liberación del fármaco se determina por la velocidad de permeación de agua en el núcleo del comprimido a través de un recubrimiento de membrana semipermeable que controla la velocidad.

Para la estabilidad de molindona en una formulación de comprimido osmótico, los procedimientos preferidos para la formulación y procesamiento del comprimido con núcleo serían procedimientos en seco, tales como la compresión directa de una mezcla de polvo seco, la compresión de un granulado compactado con rodillo, la compresión de un granulado fundido en caliente o de un extruido fundido en caliente. Además, los procesos de granulación en lecho fluido pueden usarse cuando se emplean técnicas de estabilización para la sustancia farmacológica, tales como el uso de medios de granulación a pH ácido o medios de granulación no acuosos. Se prefiere usar excipientes con bajo contenido de humedad y excipientes que por su naturaleza química crean un entorno ácido en el núcleo del comprimido de la forma de dosificación osmótica. El entorno ácido promovido por estos excipientes también puede promover la solubilidad de la sustancia farmacológica que puede ser un atributo deseado cuando la formulación del comprimido osmótico es para liberar fármaco en las regiones menos ácidas del tracto gastrointestinal.

Para la preparación del comprimido osmótico, la molindona se mezcla con el agente o agentes osmóticos, ayudantes de compresión, tales como diluyentes y lubricantes, y otros excipientes comúnmente utilizados. La mezcla se comprime, ya sea por compresión directa o granulación seguida por compresión. Los comprimidos se recubrieron a continuación con una membrana semipermeable controladora de la velocidad.

La membrana semipermeable de control de velocidad, que rodea el núcleo que contiene el fármaco, comprende un polímero insoluble en agua, farmacéuticamente aceptable. Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de celulosa, éteres de celulosa y éteres de éster de celulosa. Ejemplos de tales polímeros incluyen acilato de celulosa, éter etílico de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquil mono-, di- y tricelulosa, aroil mono-, di- y tricelulosa y combinaciones de los mismos.

La membrana semipermeable de control de velocidad se aplica sobre los comprimidos utilizando técnicas de recubrimiento convencionales, tales como pulverización, inmersión, fundición, evaporación del disolvente por recubrimiento, moldeo o recubrimiento por compresión. Se taladra un orificio en la cubierta del comprimido utilizando el sistema láser de perforación de comprimidos u otros medios mecánicos para permitir la liberación del fármaco desde el núcleo. Los agentes osmóticos utilizados para la práctica de la presente invención son bien conocidos en la técnica e incluyen compuestos no hinchables representados por, pero no se limitan a, polioles; carbohidratos, incluyendo monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar; sales; ácidos y polímeros hidrófilos. Por ejemplo, pueden seleccionarse agentes osmóticos entre manitol, maltrina, xilitol, maltitol, lactitol, isomaltita, sorbitol, arabitol, eritritol, ribitol, inositol, glucosa, sacarosa, rafinosa, fructosa, dextrano, glicina, urea, lactosa, ácido cítrico, ácido tartárico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, hidrógeno fosfato disódico, fosfato de sodio, fosfato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, sulfato de magnesio, succinato de

magnesio, polietilenglicol, maltodextrina, ciclodextrinas y derivados, polímeros de bloque no hinchables de PEO y PPO, polioles, polietilenglicoles, éteres de celulosa, y combinaciones de los mismos. Los agentes osmóticos que son ácidos por naturaleza pueden tener múltiples funciones en las formulaciones de la presente invención actuando simultáneamente como estabilizadores. Alternativamente, pueden proporcionar una acción sinérgica con estabilizadores adicionales.

Los comprimidos osmóticos se pueden formular como un núcleo de capas únicas o múltiples. En una realización, el comprimido osmótico comprende un núcleo bicapa, en el que una capa comprende agentes para modular la liberación del fármaco, tales como un solubilizante, que se libera de una manera sostenida, y la segunda capa que comprende el fármaco y, potencialmente, otros agentes para modular la liberación del fármaco. Los estabilizadores mencionados anteriormente pueden estar contenidos en al menos una capa de la formulación osmótica.

Se puede aplicar un sobrecubrimiento de fármaco al comprimido osmótico siguiente el recubrimiento funcional para proporcionar un componente de liberación inmediata a la forma de dosificación. Alternativamente, el comprimido osmótico puede estar recubierto con un polímero entérico en la parte superior de la membrana semipermeable controladora de la velocidad proporcionando un perfil de DR/XR. Un ejemplo no limitativo de las formulaciones osmóticas de la presente invención se presenta en el Ejemplo 13.

Las realizaciones mencionadas anteriormente son sólo ejemplos no limitantes de las formulaciones estables de molindona de MR que dan lugar a un producto que mantiene el nivel terapéutico del fármaco en el cuerpo de 4 a 24 horas.

La molindona usada en la práctica de la presente invención puede estar en forma de un único enantiómero (-), o en forma de un único enantiómero (+), o en forma de una mezcla racémica, o en forma de una mezcla no racémica de enantiómeros con diversas cantidades de enantiómeros (-) y (+). En una realización, la cantidad de un enantiómero (-) en la mezcla es de 0% a 90% en peso del principio activo farmacéutico. En otra realización, la cantidad de enantiómero (-) es de 0% a 75% en peso del principio activo farmacéutico. En una realización adicional, es de 0% a 50% en peso del principio activo farmacéutico. En una realización más adicional, es de 0% a 25% en peso del principio activo farmacéutico.

Las técnicas para la separación de enantiómeros son conocidas por los expertos en la técnica e incluyen técnicas cromatográficas utilizando fase estacionaria enantioselectiva, electroforesis capilar, y técnicas de extracción líquido-líquido. Un enantiómero particular también puede ser producido directamente a partir de la reacción de síntesis para la fabricación de molindona.

En una realización de la invención, un enantiómero (-) de molindona se utiliza para el tratamiento de trastornos del SNC incluyendo pero no limitado a, la agresión impulsiva, agresión, u otro trastorno de la conducta.

En otra realización de la invención, un enantiómero (+) de molindona se utiliza para el tratamiento de trastornos del SNC incluyendo pero no limitado a la agresión impulsiva, agresión, u otro trastorno de la conducta.

En la forma de realización adicional de la invención, se usa una mezcla de enantiómeros (-) y (+) en diversas proporciones en el tratamiento de trastornos del SNC, incluyendo pero no limitado a, la agresión impulsiva, agresión, u otro trastorno de la conducta.

Las formulaciones de la presente invención contienen de 0,1 mg a 200 mg de molindona. En una realización, las formulaciones contienen de 3 mg a 150 mg del principio activo.

En una realización adicional, las formulaciones de molindona como des describen anteriormente pueden comprender un principio activo farmacéutico adicional seleccionado entre mazindol, viloxazina, anfetaminas, metilfenidato y otros fármacos conocidos en la técnica para el tratamiento de ADHD. En una variación de esta realización, el principio activo adicional es viloxazina que puede ser incorporado en la formulación en una cantidad de 0,1 mg a 800 mg. En otra variación de esta realización, el activo adicional es mazindol, que puede ser incorporado en la formulación en las cantidades de 0,1 mg a 20 mg.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante, aunque de ningún modo limitado a, los siguientes ejemplos.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1. Estabilidad dependiente de pH de clorhidrato de molindona

La molindona muestra estabilidad en estado de solución dependiente del pH. La sustancia farmacológica es más estable a condiciones de pH ácido. Una evaluación de la estabilidad a 37°C en los sistemas de tampón fosfato a pH 6,0, pH 6,8 y pH 7,5 (es decir, las condiciones típicas de pH del medio para las pruebas de liberación del fármaco) demostró que hubo una pérdida del 3% a pH 6,0, pérdida de 6,4% a pH 6,8 y pérdida de 7,5% a pH 7,5 después de

## ES 2 756 711 T3

un período de exposición de 24 horas.

Los ejemplos 2-5 siguientes se refieren a las formulaciones de molindona de IR.

### 5 Ejemplo 2. Cápsulas de molindona de liberación inmediata

El componente y composición para cápsulas de clorhidrato de molindona, 1,67 mg, 3,33 mg, 5,0 mg y 6,67 mg están en la tabla 1:

10

Tabla 1: Cápsulas de molindona de liberación inmediata

Componente <sup>a</sup>	Ejemplo 2a	Ejemplo 2b	Ejemplo 2c	Ejemplo 2d
Dosis	1,67 mg	3,33 mg	5,0 mg	6,67 mg
Clorhidrato de molindona	152 g	302,7 g	454,5 g	606,4 g
Lactosa anhidra	18.884 g	18.733,3 g	18.581,5 g	18.429,6 g
Eudragit L100	764 g	764,0 g	764,0 g	764,0 g
Estearato de magnesio	200 g	200 g	200 g	200 g
Cápsulas vegetales duras, tamaño 3 natural <sup>a</sup>	4.545 g	4.545 g	4.545 g	4.545 g
Total	24.545 g	24.545 g	24.545 g	24.545 g

a. El peso de llenado objetivo es 220 mg para las cuatro dosis  
b. El peso de la cápsula media teórica es 50 mg.

El contenido de humedad final en estas formulaciones se calculó que era del 1,6% p/p.

15 Los siguientes resúmenes de estabilidad se refieren a las formulaciones 2a y 2d. La falta de formación significativa de NPP (pico no original) y el contenido de molindona estable en la condición de almacenamiento de estabilidad acelerada de 40°C/75% RH a lo largo de 2 meses indican una formulación estable.

20

Tabla 2. Resumen de estabilidad para las cápsulas de clorhidrato de molindona del Ejemplo 2a

Prueba	Inicial	1 mes (40°C/75% RH)	2 meses (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	98,2, 98,9 (98,6)	96,9, 97,6 (97,3)	95,3, 96,6 (96,0)
Picos no originales† (% según la etiqueta)			
RRT 0,71-0,73	0,06, 0,06	<0,05, <0,05	<0,05, <0,05
RRT 0,81-0,82	ND, ND	0,07, 0,07	0,07, 0,07
Total pico no original/muestra	0,1, 0,1 (0,1)	0,1, 0,1 (0,1)	0,1, 0,0 (0,1)

\* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis ().  
† RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra.  
NA: no aplicable.

Tabla 3. Resumen de estabilidad para las cápsulas de clorhidrato de molindona del Ejemplo 2d

Prueba	Inicial	1 mes (40°C/75% RH)	2 meses (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	98,2, 97,7 (98,0)	97,6, 97,7 (97,7)	98,0, 97,8 (97,9)
Picos no originales† (% según la etiqueta)			
RRT 0,81-0,82	ND, ND	0,05, 0,05	0,06, <0,05
Total pico no original/muestra	0,0, 0,0 (0,0)	0,1, 0,1 (0,1)	0,1, 0,0 (0,1)

\* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis ().  
† RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra.  
NA: no aplicable.



## ES 2 756 711 T3

### EJEMPLO 3. Formulación de cápsulas de liberación inmediata que muestran poca estabilidad (mayor contenido de humedad, sin estabilizador).

Para fines de comparación, una formulación de cápsulas de IR que presenta poca estabilidad debido al alto contenido de humedad se ejemplifica en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4. Formulación de liberación inmediata con poca estabilidad

Componente	Ejemplo 3a	Ejemplo 3b
	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Clorhidrato de molindona	0,33	6,67
Celulosa microcristalina	118,47	112,13
Estearato de magnesio	1,20	1,20
Cápsula de gelatina dura, tamaño 3 blanco opaco	48,00	48,00
<b>Total</b>	<b>168,00</b>	<b>168,00</b>

El contenido de humedad final en esta formulación se calculó que era del 7% p/p.

Tabla 5: Resumen de estabilidad para cápsulas de clorhidrato de molindona (3a), 0,33 mg, SS07QQ

Prueba	Inicial	1 mes (25°C/60% RH)	1 mes (30°C/65% RH)	1 mes (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	100,0, 99,2 (99,6)	98,3, 96,2 (97,3)	98,1, 99,6 (98,9)	94,8, 94,4 (94,6)
Picos no originales† (% según la etiqueta)				
RRT 0,14	< 0,05, ND	ND, ND	ND, ND	ND, ND
RRT 0,14-0,15	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	0,06, 0,06	< 0,05, < 0,05
RRT 0,37-0,38	< 0,05, < 0,05	ND, < 0,05	< 0,05, < 0,05	ND, < 0,05
RRT 0,54-0,56	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05
RRT 0,58-0,59	0,08, 0,10	0,05, 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, 0,06
RRT 0,64-0,65	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05
RRT 0,67-0,68	ND, ND	ND, ND	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05
RRT 0,72-0,75	0,29, 0,30	0,35, 0,34	0,40, 0,39	2,09, 2,07
RRT 0,80	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05
RRT 0,96	ND, ND	< 0,05, < 0,05	ND, ND	< 0,05, < 0,05
RRT 1,33-1,36	0,10, 0,10	0,09, 0,09	0,10, 0,09	95, 101, 90
Picos no originales totales	0,5, 0,5	0,5, 0,5	0,6, 0,5	90, 92, 93
Disolución	93, 96, 102, 102, 90, 94	103, 103, 99, 103, 101, 100	NA	95, 101, 90, 90, 92, 93

\* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis ().  
† RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra.  
NA: no aplicable.

Tabla 6: Resumen de estabilidad para cápsulas de clorhidrato de molindona (3b), 0,33 mg, SS07RR

Prueba	Inicial	1 mes (25°C/60% RH)	1 mes (30°C/65% RH)	1 mes (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	95,8, 99,1 (97,5)	96,9, 98,2 (97,6)	97,3, 97,3 (97,3)	97,3, 93,0 (95,2)
Picos no originales† (% según la etiqueta)				
RRT 0,38	ND, ND	ND, ND	< 0,05, < 0,05	ND, ND
RRT 0,54-0,56	ND, < 0,05	ND, ND	< 0,05, < 0,05	ND, < 0,05
RRT 0,58-0,59	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05
RRT 0,72-0,75	0,06, 0,06	0,07, 0,07	0,07, 0,07	0,37, 0,35
RRT 0,80	ND, < 0,05	< 0,05, ND	0,06, < 0,05	ND, < 0,05
RRT 2,11	ND, < 0,05	ND, ND	ND, ND	ND, ND
Picos no originales totales	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,4, 0,4

Disolución	102, 103, 101, 102, 101, 102	102, 105, 100, 105, 104, 100	NA	107, 102, 99, 99, 101, 92
<p>* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis ().          † RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra.          NA: no aplicable.</p>				

Ejemplo 4. Preparación de un excipiente estabilizante

5 Este ejemplo demuestra el concepto de acidificación del agente de carga/diluyente en una formulación de cápsula o comprimido para crear un medio de pH más estable para la sustancia farmacológica activa.

Se utilizaron los siguientes ingredientes:

10	Lactosa anhidra	1940 g
	Eudragit L100	60 g
	Alcohol isopropílico	462 g
	Agua desionizada	28 g

15 El proceso de fabricación se describe brevemente a continuación y cualquier variación de la formulación y del proceso están dentro del alcance de esta invención.

- Mezclar el alcohol isopropílico y agua desionizada

- Añadir 60 g de Eudragit L100 y agitar hasta que se disuelva en la solución completamente.

- Pulverizar solución de Eudragit L100 sobre lactosa anhidra en un lecho fluidizado (GCPG-1, Glatt Air Technique) usando un conjunto de condiciones de procesamiento adecuadas.

20 La lactosa pretratada con Eudragit L100 se puede utilizar como un excipiente para las formulaciones de clorhidrato de molindona.

Ejemplo 5. Fórmulas en lotes para cápsulas de clorhidrato de molindona de liberación inmediata, 3 mg

25 La fórmula en lotes para un lote representativo de cápsulas de clorhidrato de molindona, 3 mg, se proporciona en la Tabla 7 a continuación.

<b>Tabla 7: Fórmulas en lotes de cápsulas de clorhidrato de molindona, 3 mg</b>	
Componente	Uso (g)
Clorhidrato de molindona	16,57
Lactosa anhidra, NF	927,02
Eudragit L 100	46,41
Estearato de magnesio, NF	10,00
Cápsulas vegetales duras, tamaño 3, natural	275,00
Total (g)	1275,00

30 El contenido de humedad final en esta formulación se calculó que era del 1,3% p/p.

Los ejemplos 6-15 se refieren a las formulaciones de liberación sostenida de molindona.

Ejemplo 6. Comprimido B – Comprimidos de clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg

35 La fórmula en lotes para un lote representativo de comprimido B – comprimidos de clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg, se proporciona en la Tabla 8 a continuación.

<b>Tabla 8: comprimido B – comprimidos de clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg</b>	
Componente	Uso (g)
Clorhidrato de molindona	112,5
Hipromelosa (Tipo 2208), USP	750,0
Lactosa anhidra, NF	1462,5
Eudragit L 100	125,0
Dióxido de silicio coloidal, NF	25,0
Estearato de magnesio, NF	25,0
Total (g)	2500,0

40 El contenido de humedad final en esta formulación se calculó que era 0,8% p/p.

Ejemplo 7. Comprimido C – Clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg

La fórmula en lotes para un lote representativo de comprimido C – clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg, se proporciona en la Tabla 9 a continuación.

5

<b>Tabla 9: fórmula en lote de comprimido C – comprimidos de clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg</b>	
Componente	Uso (g)
Clorhidrato de molindona	112,5
Hipromelosa (Tipo 2208), USP	1500,0
Lactosa anhidra, NF	337,5
Behenato de glicerilo, NF	375,0
Eudragit L 100	125,0
Dióxido de silicio coloidal, NF	25,0
Estearato de magnesio, NF	25,0
Total (g)	2500,0

El contenido de humedad final en esta formulación se calculó que era 1,3% p/p.

Ejemplo 8. Comprimido D – Comprimidos de clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg

10

El proceso de fabricación del comprimido D implicó la fabricación del comprimido con núcleo (comprimido A) seguido por el recubrimiento del comprimido A con una membrana semipermeable controladora de la velocidad y a continuación perforado con láser con un orificio para producir el comprimido D.

15

La fórmula en lotes para un lote representativo de comprimido con núcleo A – clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg, se proporciona en la Tabla 10 a continuación.

<b>Tabla 10: fórmula en lote para comprimido con núcleo A – clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg</b>	
Componente	Uso (g)
Clorhidrato de molindona	112,5
Hipromelosa (Tipo 2208), USP	750,0
Lactosa anhidra, NF	1462,5
Eudragit L 100	125,0
Dióxido de silicio coloidal, NF	25,0
Estearato de magnesio, NF	25,0
Total (g)	2500,0

20

La fórmula en lotes para un lote representativo de comprimido D – clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg, se proporciona en la Tabla 11 a continuación.

<b>Tabla 11: fórmula en lote para comprimido D – clorhidrato de molindona de liberación prolongada, 9 mg</b>	
Componente	Uso (g)
Comprimido A SPN-810M (comprimidos de clorhidrato de molindona de liberación prolongada), 9 mg	2000
Acetato de celulosa, NF	38,78
Polietilenglicol (3350), NF	1,85
Agua estéril para irrigación, USP	NA <sup>a</sup>
Acetona, NF	NA <sup>a</sup>
Total (g)	2040,63
a. Eliminado durante el procesado	

El contenido de humedad final en esta formulación se calculó que era del 0,8% p/p.

25

Resúmenes de los datos de estabilidad para el Ejemplo 6, 7, 8

Tabla 12: Datos de estabilidad para el Ejemplo 6, Comprimido B

Prueba	Inicial	6 meses (25°C/60% RH)	6 meses (30°C/65% RH)	6 meses (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la	101,4, 100,6 (101,0)	99,3, 99,1 (99,2)	99,8, 100,1 (100,0)	98,5, 99,9 (99,2)

ES 2 756 711 T3

etiqueta)				
Picos no originales† (% según la etiqueta) RRT 0,54-0,56 RRT 0,72-0,75 Total NPP	ND, ND ND, ND 0,0, 0,0	ND, ND < 0,06, < 0,06 0,0, 0,0	< 0,06, < 0,06 < 0,06, < 0,06 0,00, 0,00	ND, ND 0,20, 0,20 0,2, 0,2
* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis (). † NPP indica los picos no originales, RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra, el límite de cuantificación para NPP es 0,06%.				

Tabla 13: Datos de estabilidad para el Ejemplo 7, Comprimido C

Prueba	Inicial	6 meses (25°C/60% RH)	6 meses (30°C/65% RH)	6 meses (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	101,4, 100,6 (101,0)	99,3, 99,1 (99,2)	99,8, 100,1 (100,0)	98,5, 99,9 (99,2)
Picos no originales† (% según la etiqueta) RRT 0,54-0,56 RRT 0,72-0,75 Total NPP	ND, ND ND, ND 0,0, 0,0	ND, ND < 0,06, < 0,06 0,0, 0,0	< 0,06, < 0,06 < 0,06, < 0,06 0,00, 0,00	ND, ND 0,17, 0,17 0,2, 0,2
* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis (). † NPP indica los picos no originales, RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra, el límite de cuantificación para NPP es 0,06%.				

Tabla 14: Datos de estabilidad para el Ejemplo 8, Comprimido D

Prueba	12 meses (25°C/60% RH)	12 meses (30°C/65% RH)	18 meses (25°C/60% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	99,2, 97,8 (98,5)	96,0, 97,9 (97,0)	97,0, 96,9 (97,0)
Picos no originales†† (% según la etiqueta) RRT 0,58 RRT 0,72 RRT 0,75 RRT 0,79-0,80 Total NPP	< 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 0,0, 0,0	< 0,05, < 0,05 < 0,05, < 0,05 0,08, 0,08 < 0,05, < 0,05 0,0, 0,0	ND, < 0,05 ND, ND < 0,05, < 0,05 ND, ND 0,0, 0,0
* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis (). †† NPP indica los picos no originales, RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra, el límite de cuantificación para NPP es 0,06%.			

Prueba	Inicial	6 meses (25°C/60% RH)	6 meses (30°C/65% RH)	6 meses (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	100,3, 99,5 (99,9)	101,1, 101,5 (101,3)	100,8, 100,9 (100,9)	100,9, 99,6 (100,3)
Picos no originales† (% según la etiqueta) RRT 0,54-0,56 RRT 0,72-0,75 Total NPP	ND, ND ND, ND 0,0, 0,0	ND, ND < 0,06, < 0,06 0,0, 0,0	< 0,06, < 0,06 0,07, 0,07 0,1, 0,1	ND, ND 0,28, 0,28 0,3, 0,3
* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis (). † NPP indica los picos no originales, RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales				

individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra, el límite de cuantificación para NPP es 0,06%.

Prueba	12 meses (25°C/60% RH)	12 meses (30°C/65% RH)	18 meses (25°C/60% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	100,0, 100,1 (100,1)	100,9, 100,4 (100,7)	98,8, 99,1 (99,0)
Picos no originales†† (% según la etiqueta)			
RRT 0,58	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05	< 0,05, < 0,05
RRT 0,72	ND, ND	ND, ND	ND, ND
RRT 0,75-0,76	< 0,05, < 0,05	0,10, 0,10	0,06, 0,06
RRT 0,79-0,80	ND, ND	ND, ND	ND, ND
Total NPP	0,0, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1

\* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis ().  
 †† NPP indica los picos no originales, RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra, el límite de cuantificación para NPP es 0,06%.

Ejemplo 9. Perfiles farmacocinéticos para la administración de una dosis única de formulaciones de liberación prolongada de los Ejemplos 6 - 8.

5 Los perfiles farmacocinéticos de una dosis única de las tres formulaciones de molindona de XR de los ejemplos 6 - 8 se evaluaron en comparación con el perfil farmacocinético de la formulación de molindona de IR del Ejemplo 5 administrado por vía oral en tres dosis divididas. El estudio se llevó a cabo en voluntarios humanos adultos sanos. Los resultados del estudio están representados en. Figura 3.

EJEMPLO 10. Comprimido de matriz con dos estabilizadores

10 Se preparó comprimido de matriz que comprende dos estabilizadores (Eudragit L100 y Carbopol 71 G) (Tabla 15). Los datos de estabilidad para este comprimido se presentan en la Tabla 16.

Tabla 15: Comprimidos de matriz con dos estabilizadores

Componente	Uso (g)	Cantidad (g)
Clorhidrato de molindona	5	25,00
Hipromelosa (Tipo 2208), USP	30	150,00
Eudragit L 100	5	25,00
Avicel PH 112	48	240,00
Carbopol 71 G	10	50,00
Cab-O-Sil MSP	1	5,00
Mg Estearato	1	5,00
Total	100	500,0

Tabla 16: Datos de estabilidad para un comprimido de matriz con dos estabilizadores

Prueba	Inicial	1 mes (25°C/60% RH)	1 mes (40°C/75% RH)	5 meses (25°C/60% RH)	5 meses (40°C/75% RH)
Contenido promedio* (% según la etiqueta)	95,1, 95,5 (95,3)	98,8, 99,1 (99,0)	98,8, 98,0 (98,4)	97,2, 97,1 (97,2)	97,3, 93,0 (95,2)
Picos no originales† (% según la etiqueta)					
RRT 0,54-0,56	0,03, 0,02	0,03, 0,04	0,03, 0,03	ND, ND	ND, ND
RRT 0,72-0,75	ND, ND	0,04, 0,04	0,07, 0,07	ND, ND	ND, ND
RRT 0,79	ND, ND	0,03, 0,03	0,03, 0,03	ND, ND	0,11, 0,11
Total NPP	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1

\* Los valores promedio se proporcionan en paréntesis ().  
 † NPP indica los picos no originales, RRT indica el tiempo de retención relativo de los picos no originales individuales; ND indica que un pico no original no se detectó en esta preparación de la muestra.

20

## ES 2 756 711 T3

El contenido de humedad final en esta formulación se calculó que era del 1,8% p/p.

### EJEMPLO 11. Comprimido en bicapa: IR/XR

- 5 La mezcla en polvo de la formulación de IR del Ejemplo 5, equivalente a una dosis 1,8 mg de clorhidrato de molindona (108 mg), y la formulación de XR del Ejemplo 6 o el Ejemplo 7, equivalente a una dosis 7,2 mg (160 mg), se comprimen en un comprimido en bicapa usando una prensa de compresión en bicapa convencional (prensa de compresión Kilian S250-SZ) produciendo un comprimido de MR que tiene un componente IR y un componente XR.

### EJEMPLO 12. Materiales multiparticulados: minicomprimidos de liberación prolongada

- 10 La formulación del comprimido con núcleo A en el Ejemplo 8 se comprime en minicomprimidos en una prensa de compresión Piccola Riva utilizando utillaje D de 2 mm en un peso de comprimido objetivo de 10 mg. Los minicomprimidos de 10 mg comprimidos se recubren con un sistema de recubrimiento de barrera de humedad (por ejemplo, Aquarius® MG, Ashland Aqualon Functional Ingredients) hasta un aumento de peso de 3%- 5% utilizando técnicas de recubrimiento en sartén convencionales.

- 15 Los minicomprimidos recubiertos de una barrera de humedad se recubren a continuación con una solución de polímero de liberación prolongada que contiene acetato de celulosa y PEG 3350 en acetona hasta una ganancia de peso objetivo para lograr el perfil de disolución in vitro deseado usando técnicas de recubrimiento en sartén convencionales. Los minicomprimidos recubiertos de acetato de celulosa se encapsulan (manualmente o usando un equipo de llenado de gránulos convencional) en cápsulas vegetales duras de tamaño apropiado hasta el peso de llenado requerido para la dosis objetivo de clorhidrato de molindona.

### EJEMPLO 13. Comprimido osmótico de molindona

Tabla 17. Composición del comprimido osmótico

Componente	Cantidad	
	Cantidad (mg)	% p/p
Clorhidrato de molindona	85,40	4,27
Manitol, USP	906,60	45,33
Lactosa anhidra, NF	781,80	39,59
Eudragit L 100	94,80	4,74
Estearato de magnesio, NF	19,00	0,95
Acetato de celulosa, NF	82,00	4,10
Citrato de trietilo, NF	20,40	1,02
Total	2000	100

### Fabricación de mezcla en polvo

- 30 1. Se pasan simultáneamente lactosa anhidra, NF, manitol USP y dióxido de silicio coloidal, NF a través de un tamiz de malla 40 en el mismo recipiente.  
2. Aproximadamente la mitad de los componentes seleccionados de la Etapa 1 se cargan en la envoltura de un mezclador en V de 8 cuartos.
- 35 3. 100 componentes de clorhidrato de molindona y Eudragit L 100 se tamizan de manera simultánea a través de un tamiz de malla 50 en el mismo recipiente y a continuación se cargan en la envoltura de un mezclador en V de 8 cuartos que contiene los componentes seleccionados en la etapa 2.  
4. La porción restante de los componentes tamizados de la Etapa 1 se carga en la envoltura de un mezclador en V de 8 cuartos que contiene los componentes cargados en la etapa 2 y la etapa 3.
- 40 5. Los componentes combinados se mezclan durante 45 minutos a 25 RPM.  
6. El estearato de magnesio, NF se pasa por un tamiz de malla 40 y se carga en la envoltura de un mezclador en V de 8 cuartos que contiene la mezcla de componentes de la Etapa 5.  
7. Los componentes combinados se mezclan durante 9 minutos a 25 RPM.
- 45 8. La mezcla final en polvo se descarga de la en la envoltura de un mezclador en V de 8 cuartos y se toman muestras para el ensayo de la sustancia farmacológica y la prueba de picos no originales.

### Compresión de comprimidos

- 50 1. La mezcla final en polvo se comprime en una prensa de compresión Piccola Riva usando un utillaje D redondeo de 5/16" a un peso de comprimido objetivo de 200 mg.  
2. Durante la compresión del comprimido, los comprimidos en desarrollo son muestreados y ensayados para la friabilidad del comprimido, peso individual del comprimido, peso medio del comprimido y el valor de la dureza del comprimido individual.  
55 3. A los comprimidos se les elimina el polvo manualmente y a continuación se pasan a través de un detector de metales.

4. Después de la detección de metales, los comprimidos a granel se muestrean y se evalúan para las pruebas de liberación del fármaco, uniformidad de contenido, ensayo de sustancia de fármaco y análisis de picos no originales (para información solamente).

5 Recubrimiento de los comprimidos y perforación

1. Una solución de acetato de celulosa, NF y citrato de trietilo, NF en acetona, NF se prepara en un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado usando un mezclador en hélice superior.

10 2. La solución preparada en la Etapa 1 se aplica a los comprimidos con núcleo utilizando un recubridor en sartén con un conjunto de boquilla individual hasta conseguir una ganancia de peso de recubrimiento en el intervalo de 5,2% (p/p) - 5,6% (p/p) se consigue.

3. Los comprimidos recubiertos se perforan con láser con un orificio usando una máscara que tiene una abertura de 60 µm.

15 4. Los comprimidos a granel perforados se muestrean y se evalúan para las pruebas de liberación del fármaco y ensayo de sustancia farmacológica y análisis de picos no originales.

EJEMPLO 14. Estudio PK piloto de la linealidad de la dosis en 15 sujetos sanos.

20 Se dosificaron 9 mg de comprimido C (Ejemplo 7) a 15 sujetos humanos sanos en un estudio PK piloto cruzado de linealidad de la dosis aleatorizado. Las dosis evaluadas fueron 9 mg (1 x comprimido de 9 mg), 18 mg (2 x comprimidos de 9 mg), 27 mg (3 x comprimidos de 9 mg) y 36 mg (4 comprimidos x 9 mg). Los perfiles PK medios para los 4 tratamientos demuestran que la formulación de comprimido C muestra una linealidad de la dosis sobre el intervalo de dosis de 9 mg a 36 mg (Figura 7).

25 EJEMPLO 15. Estudio PK piloto de la proporcionalidad y linealidad del producto farmacéutico en sujetos sanos.

30 Se llevó a cabo un estudio PK piloto en sujetos sanos evaluando la proporcionalidad y linealidad de 4 de las dosis de formulaciones de comprimidos de molindona HCl de XR reflejadas en la figura 2: 3 mg, 9 mg, 18 mg y 36 mg. Sobre la base de los resultados del estudio de la linealidad de la dosis (Ejemplo 7), la suposición fue que diversas dosis del comprimido de XR que coinciden en los perfiles de disolución in vitro mostrarían perfiles de PK in vivo que son proporcionales y lineales a la dosis.

35 Se llevó a cabo un estudio de proporcionalidad del producto farmacéutico para una sola dosis total de 36 mg (es decir, 12 comprimidos x 3 mg, 4 comprimidos x 9 mg, 2 comprimidos x 18 mg y 1 x comprimido de 36 mg). Los perfiles PK medios para los 4 tratamientos demuestran que las cuatro formulaciones de comprimidos muestran proporcionalidad de la dosis (Figura 8)

40 Se llevó a cabo un estudio de linealidad del producto farmacéutico en el intervalo de la dosis de 3 mg a 36 mg (es decir, 1 x comprimido 3 mg, 1 x comprimido 9 mg, 1 x comprimido 18 mg y 1 x comprimido de 36 mg). Los perfiles PK medios para los 4 tratamientos demuestran que las cuatro formulaciones de comprimidos muestran linealidad de la dosis (Figura 9).

45 Aunque lo anterior se refiere a realizaciones preferidas particulares, se entenderá que la presente invención no está tan limitada. Los expertos ordinarios en la técnica entenderán que pueden hacerse diversas modificaciones a las realizaciones descritas y que estas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de molindona de liberaci3n modificada que comprende molindona como principio activo farmac3utico, al menos un pol3mero de control de la liberaci3n seleccionado entre pol3meros (ent3ricos) dependientes del pH y pol3meros no dependientes del pH, y al menos un excipiente farmac3uticamente aceptable, en la que la cantidad total de contenido de agua en la formulaci3n es de no m3s del 5% en peso de la formulaci3n, en la que  
5 dicha formulaci3n comprende un primer componente que comprende un n3cleo que contiene molindona recubierto con un recubrimiento de liberaci3n retardada (DR) y un segundo componente que comprende una capa de f3rmaco de liberaci3n inmediata (IR) o una capa de f3rmaco de liberaci3n prolongada que recubren la parte superior del recubrimiento de DR, en la que dicho n3cleo que contiene molindona es un n3cleo de liberaci3n inmediata o un n3cleo de liberaci3n prolongada,  
10 en la que dicho componente de liberaci3n retardada comprende del 5% al 95% en peso de la formulaci3n de al menos un pol3mero ent3rico, y dicho componente de liberaci3n prolongada comprende del 5% al 95% en peso de la formulaci3n de un pol3mero no dependiente del pH.  
15
2. Formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de 0,1 mg a 200 mg de molindona.
- 20 3. Formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un n3cleo osm3tico que comprende molindona y al menos un excipiente farmac3uticamente aceptable, y una membrana semipermeable controladora de la velocidad que rodea inmediatamente dicho n3cleo.
- 25 4. Formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un estabilizante seleccionado entre un agente acidificante o un agente de hidrofobizaci3n.
5. Formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho pol3mero (ent3rico) dependiente del pH se selecciona de un grupo que consiste en Eudragit® FS 30 D (poli(copol3mero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y 3cido metacr3lico)), Eudragit® L y Eudragit® S (poli(copol3mero de 3cido metacr3lico y metacrilato de metilo)), Eudragit® L 100-55 (copol3mero de 3cido metacr3lico y acrilato de etilo), Eudragit® L 30 D-55 (dispersi3n de copol3mero de 3cido metacr3lico y acrilato de etilo), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca y ze3na.  
30
6. Formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho pol3mero no dependiente del pH se selecciona de un grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), metilcelulosa, 3xido de polietileno, goma ar3biga, homopol3mero de carb3mero de tipo A NF; homopol3mero de carb3mero de tipo B NF, hidroxietil celulosa, carragenano, tragacanto, goma de xantano, povidona, 3cido alg3nico y sus sales, alcohol polivin3lico, carboximetilcelulosa; etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copol3mero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo poli (copol3mero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo)),  
35 poli(copol3mero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), acetato de polivinilo y acetato propionato de celulosa.  
40
7. Formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en una forma de dosificaci3n seleccionada entre comprimidos, comprimidos osm3ticos, comprimidos de matriz, minicomprimidos, c3psulas, perlas, gr3nulos, polvos, comprimidos oblongos, trociscos, bolsitas, obleas, bolsitas, gomas y grageas.  
45
8. Cantidad eficaz de la formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizar en el tratamiento de agres3n impulsiva, agres3n u otro trastorno de la conducta.



Figura 1. Perfil de solubilidad de molindona HCl en condiciones ambiente

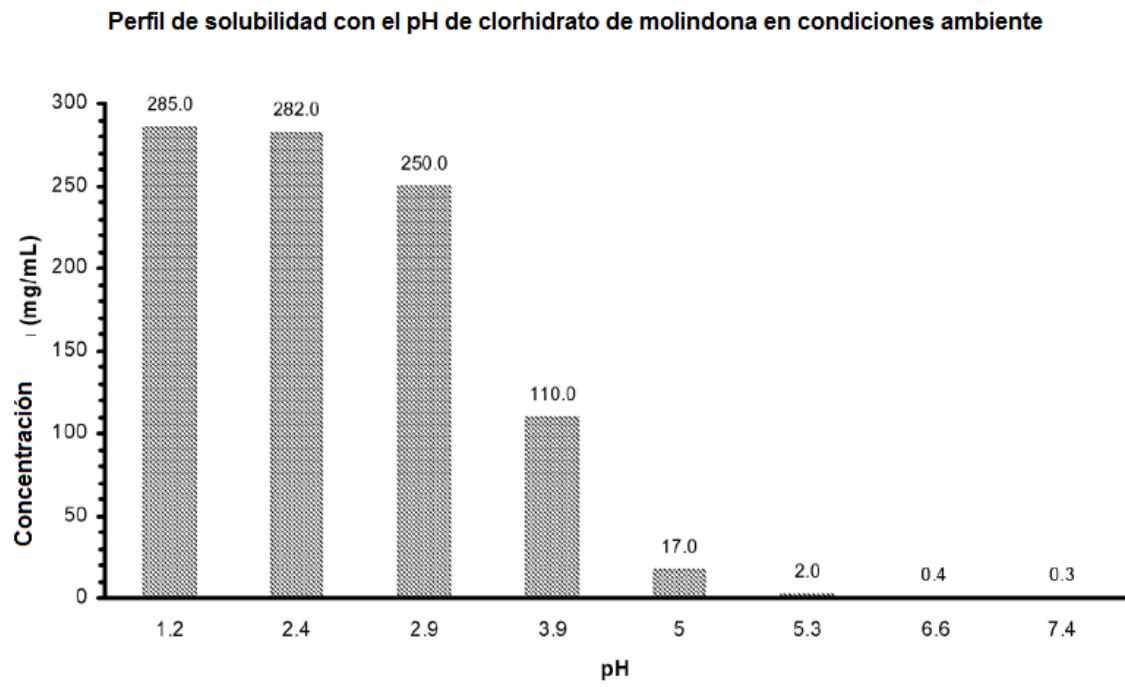


Figura 2. Perfil de disolución promedio de molindona in vitro

Perfiles de disolución emparejados para comprimidos con dosis que varían de 3 mg a 72 mg

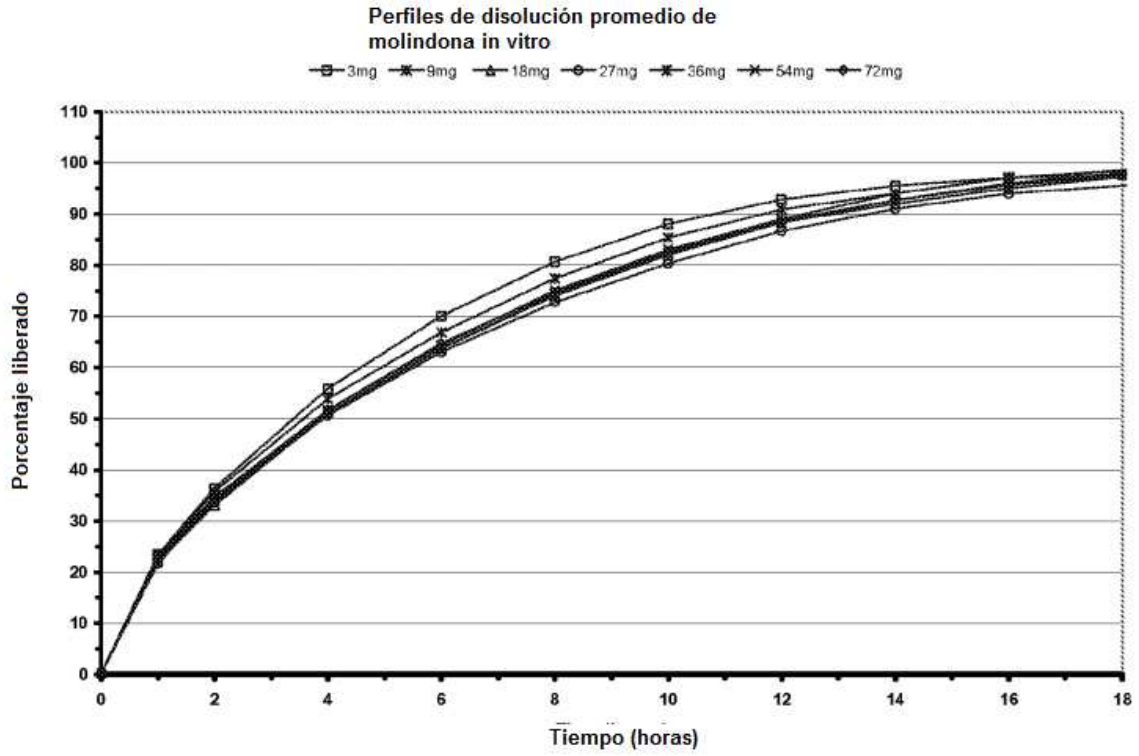


Figura 3. Perfiles plasmáticos en estado de ayunas para la formulación de molindona de liberación inmediata y tres formulaciones de liberación modificada

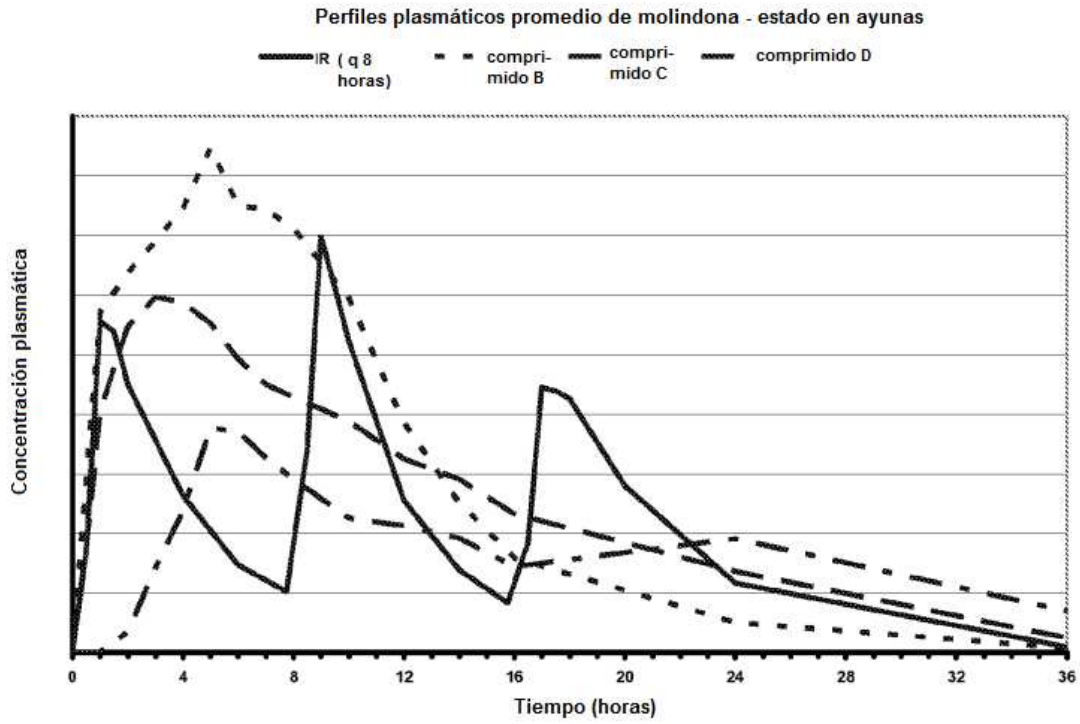


Figura 4. Perfiles plasmáticos en estado estacionario simulado de comprimidos B, C y D de molindona dosificados una vez al día

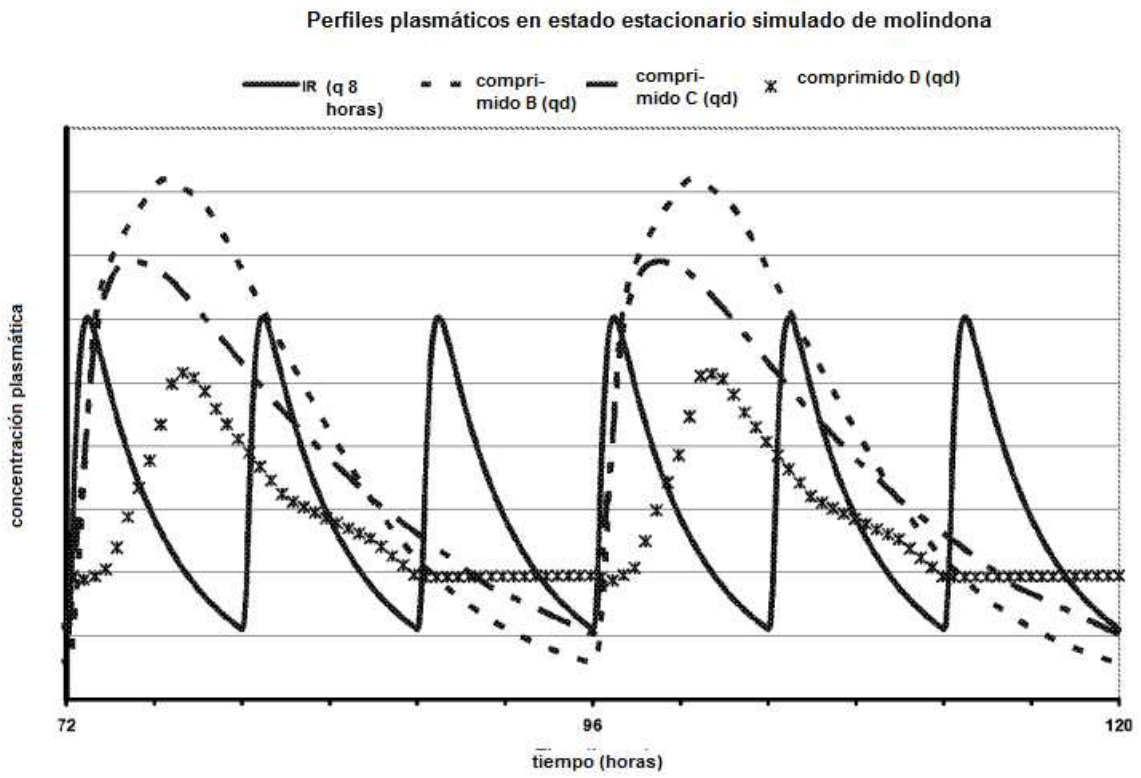


Figura 5. Perfiles plasmáticos en estado estacionario simulado de comprimido B de molindona dosificado dos veces al día

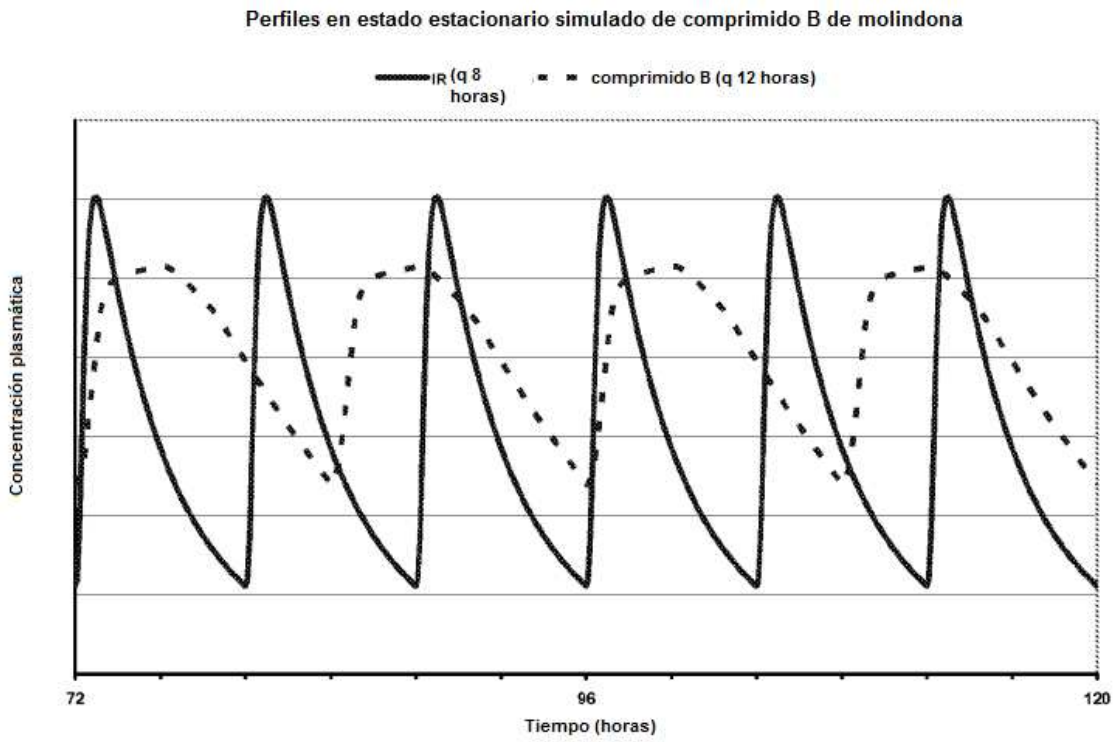


Figura 6. Perfiles plasmáticos en estado estacionario simulado de comprimido C de molindona dosificado dos veces al día

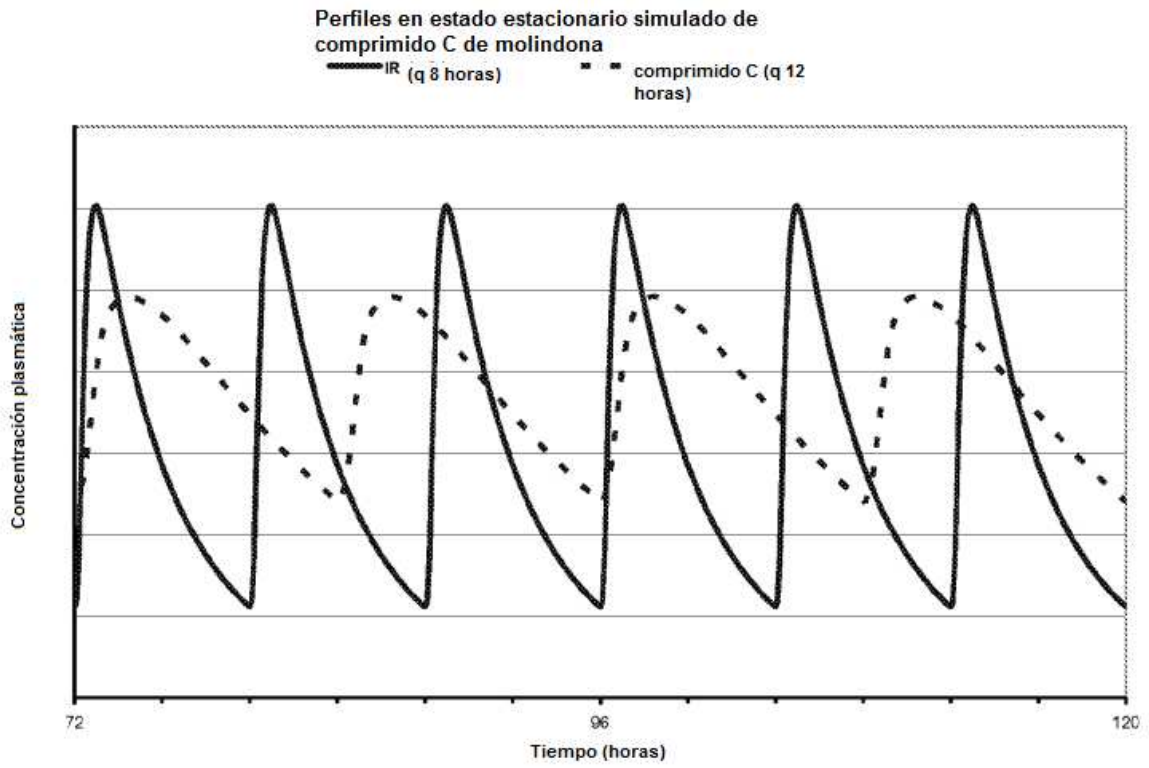


Figura 7. Estudio PK piloto de linealidad de la dosis en 15 sujetos sanos

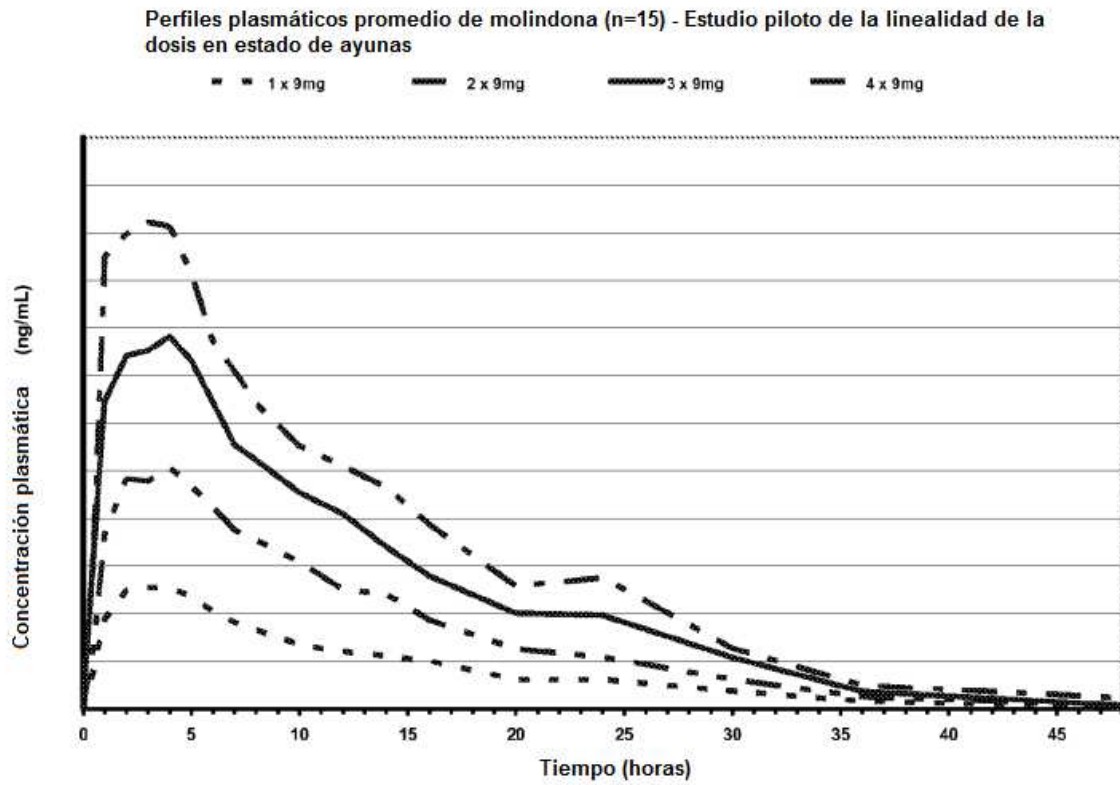


Figura 8. Estudio PK piloto de la proporcionalidad del producto farmacéutico en sujetos sanos

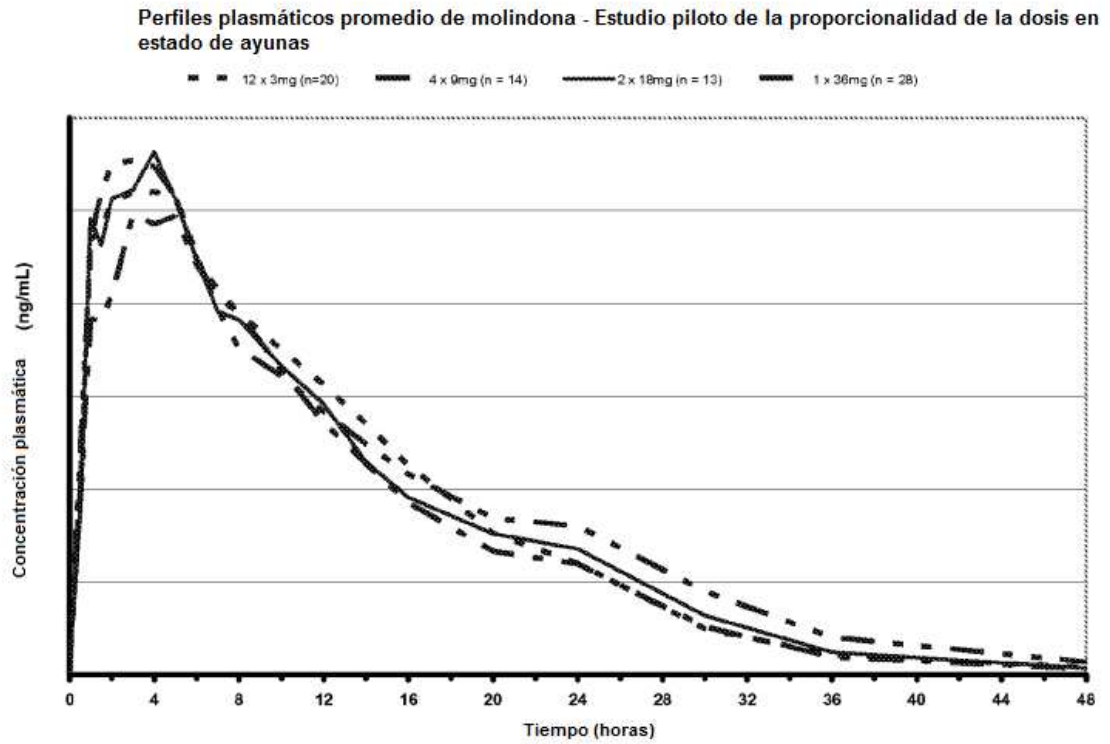




Figura 9. Estudio PK piloto de proporcionalidad del producto farmacéutico en sujetos sanos

