



(19) OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 261 006**

(21) Número de solicitud: 200401412

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

(12)

PATENTE DE INVENCIÓN

B1

(22) Fecha de presentación: **10.06.2004**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.11.2006**

Fecha de la concesión: **11.10.2007**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **01.11.2007**

(54) Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(73) Titular/es: **LABORATORIOS RUBIÓ, S.A.**
c/ Industria, 29
Polígono Industrial Comte de Sert
08755 Castellbisbal, Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Rubió Badía, Guillermo;**
Roig Carreras, Manuel;
Salazar Macián, Ramón;
Tubau Ariño, Pere;
Rubió Rosell, Nuria y
Sánchez Vega, Óscar

(74) Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

(57) Título: **Pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato.**

(57) Resumen:

Pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato. La presente invención se refiere a un tipo de pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato que no necesita ser combinado con otro tipo de pellet, y que permite el mantenimiento de unos niveles terapéuticos en plasma durante 12 horas con una sola toma al día, evitando las tomas repetidas a lo largo del día. El pellet multicapa de liberación controlada comprende un núcleo inerte, una primera capa que contiene metilfenidato y un sistema tamponante ácido, una capa protectora, una capa de etilcelulosa, que cumple la función de controlar la liberación sostenida de la mayor parte del metilfenidato, y una segunda capa de metilfenidato, que es la responsable de la liberación inmediata del mismo antes de la primera hora después de la administración. Eventualmente, el pellet multicapa puede tener una cubierta externa para protegerlo de la erosión durante la manipulación.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato.

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un tipo de pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato que permite la administración de una sola dosis al día.

10 Estado de la técnica anterior

El metilfenidato es un derivado piperidínico con actividad estimulante del sistema nervioso central y la respiración, que se está comercializando actualmente en forma de clorhidrato para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en niños.

15 El metilfenidato es absorbido inmediatamente en el tracto gastrointestinal, siendo la duración de la acción de 3 a 6 horas. Es por ello que para mantener unos niveles terapéuticos en plasma se requiere la administración de 5 a 10 mg, dos ó tres veces al día. Este hecho constituye un inconveniente, especialmente en niños en edad escolar, debido a la repetición de las tomas durante el día.

20 La administración de dosis excesivamente altas puede provocar efectos secundarios, debido a la liberación inmediata del metilfenidato.

25 Este tipo de dosificación de varias dosis al día ha quedado superado con la administración de formas de liberación controlada de 20 mg de metilfenidato a lo largo de 8 horas, con lo que se consigue mantener los niveles en plasma con una sola toma al día.

30 En la patente norteamericana US6344215B1 se describe que se ha logrado mejorar la eficacia del preparado administrando 20 mg de metilfenidato en forma de cápsulas de gelatina, rellenas en su interior con dos tipos diferentes de pellets: un grupo de liberación inmediata (30%) contenido 6 mg de principio activo, y otro grupo de liberación prolongada (70%) contenido un total de 14 mg de metilfenidato. De esta manera se consigue, al mismo tiempo, una acción rápida y una acción de efecto prolongado de 12 horas, permitiendo la administración de una sola toma al día.

35 La preparación de cápsulas de gelatina conteniendo los dos tipos de pellets diferentes complica los procesos de producción y de dosificación.

40 En la solicitud de patente WO-A1-9903471 se describen explícitamente preparados con dos tipos de pellets diferenciados y se enuncia la posibilidad alternativa de pellets multicapa en los que la capa más interna, que contiene el metilfenidato para la liberación prolongada, está recubierta con una capa de polímero de metacrilato de amonio y, encima de ella, se encuentra una nueva capa que contiene el metilfenidato para la liberación inmediata. Sin embargo, la citada solicitud de patente no describe explícitamente ninguna realización concreta de pellets multicapa.

45 Según se describe en Padmanabhan, *Analytical Profiles of Drugs Substances*, 10:433-497 (1981), el metilfenidato se hidroliza en condiciones no ácidas a ácido ritalínico, prácticamente inactivo. Por tanto, cuando se libera el metilfenidato en el intestino, a un pH superior a 5, se reduce su actividad terapéutica, ya que el metilfenidato se encuentra en un medio que ocasiona su hidrólisis.

50 Existe pues la necesidad de disponer de una forma alternativa de liberación controlada de metilfenidato, que permita la administración de una sola toma al día con efecto prolongado durante 12 horas, que simplifique los procesos de producción y de dosificación, y que presente una mejor estabilidad frente a valores de pH no ácidos.

55 Los autores de la presente invención han descubierto un tipo de pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato que no necesita ser combinado con otro tipo de pellet y que permite la administración de una sola toma al día, simplificando los procesos de producción y de dosificación, y presentando una mejor estabilidad frente a valores de pH no ácidos.

Objeto de la invención

60 El objeto de la presente invención es un tipo de pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato que no necesita ser combinado con otro tipo de pellets y que es más estable frente a valores de pH no ácidos.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de pellets multicapa de liberación controlada de metilfenidato.

65 También forman parte del objeto de la presente invención formas farmacéuticas que contienen dichos pellets multicapa.

Descripción detallada de la invención

El pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato objeto de la invención se caracteriza porque comprende:

- 5 - un núcleo inerte,
- 10 - una primera capa activa que comprende entre el 65% y el 75% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, un plastificante y un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4 y 5,
- 15 - una capa protectora,
- 20 - una capa de etilcelulosa plastificada, y
- una segunda capa activa que comprende entre el 25% y el 35% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, y un plastificante,

de manera que la proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa esté comprendida entre 1,40:1 y 1,90:1.

Según otra característica de la invención, el pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato comprende además una cubierta externa.

25 A menos que se especifique lo contrario, en esta descripción el término metilfenidato se emplea de forma amplia e incluye a sus sales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo el clorhidrato de metilfenidato.

30 En la preparación del pellet multicapa objeto de esta invención se emplean a diferentes niveles sustancias filmógenas y sustancias plastificantes. Para evitar repeticiones a lo largo de esta descripción se definen en este punto las sustancias filmógenas y los plastificantes que se pueden utilizar para realizar el objeto de la invención.

35 Una sustancia filmógena es una sustancia capaz de formar una película y se emplea para adherir una nueva capa sobre un sustrato ya existente. La sustancia filmógena puede seleccionarse entre: la polivinilpirrolidona, el polioxietíleno, el polioxipropileno, la hidroxipropilmelcelulosa, y la hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos.

40 Un plastificante es una sustancia que se acostumbra a emplear para mejorar las propiedades mecánicas de la película formada por una sustancia de tipo polimérico.

45 El plastificante se puede seleccionar entre: polietilenglicol, polipropilenglicol, triacetina, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, aceite de ricino, ácidos grasos de cadena larga o mezclas de los mismos.

50 El contenido de plastificante puede estar comprendido entre el 3% y el 30% en peso, y más típicamente entre el 10% y el 25% en peso sobre el peso de sustancia filmógena.

55 También se pueden emplear productos comerciales que comprenden conjuntamente sustancias filmógenas y plastificantes. Un ejemplo de dichos productos es OPADRY CLEAR, comercializado por la compañía COLORCON, que consiste en una formulación de hidroxipropilmelcelulosa, polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6000. La hidroxipropilmelcelulosa actúa como sustancia filmógena y la mezcla de polietilenglicoles como plastificante.

50 El núcleo inerte

55 El pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato objeto de la invención comprende un núcleo inerte sobre el que se van depositando las diferentes capas.

60 Por núcleo inerte se entiende un núcleo química y farmacéuticamente inerte que no interaccione con el metilfenidato y no afecte a su estabilidad en la formulación.

65 El núcleo inerte puede estar constituido por cualquiera de los materiales que conoce el experto en la materia, como son por ejemplo: la sacarosa, el almidón, la celulosa microcristalina, o mezclas de ellos. Preferiblemente se emplea la celulosa microcristalina.

70 De forma preferida, los núcleos inertes que se pueden emplear para realizar la invención tienen un diámetro comprendido entre 700 y 1000 micras.

75 La celulosa microcristalina se encuentra disponible en el mercado en forma de distintas fracciones según la granulometría de las partículas, por ejemplo, bajo la denominación CELLETS, comercializada por la empresa PHARMATRANS SANAQ.

ES 2 261 006 B1

Un ejemplo de la misma es el producto CELLETS 700 cuyas partículas de celulosa microcristalina tienen un diámetro entre 700 y 1000 micras, con la particularidad de que como mínimo el 96% de las partículas cumplen la especificación.

5 *La primera capa activa*

Sobre el núcleo inerte se deposita una primera capa activa que comprende una parte del metilfenidato, el sistema tamponante ácido, una sustancia filmógena y un plastificante.

10 El metilfenidato presente en la primera capa está comprendido entre el 65% y el 75% en peso del total de metilfenidato presente en el pellet, preferiblemente alrededor del 70% en peso.

Por cada 100 g de núcleos inertes se dosifican para esta primera capa activa entre 17 y 21 g de clorhidrato de metilfenidato.

15 El clorhidrato de metilfenidato presente en esta primera capa activa es el que se liberará de forma sostenida.

20 El sistema tamponante ácido que se incorpora en esta capa estabiliza el metilfenidato en medios cuyo pH no sea ácido, por ejemplo, cuando penetra el líquido alcalino intestinal al interior del pellet, evitando la hidrólisis prematura del metilfenidato a ácido ritalínico, que es un metabolito prácticamente inactivo.

25 El sistema tamponante ácido puede estar constituido, por ejemplo, por un ácido orgánico combinado con una base orgánica fisiológicamente aceptable, o una mezcla de hidrógenofosfatos alcalinos. Preferiblemente, el sistema tamponante ácido se selecciona del grupo: mezcla de ácido cítrico y citrato, mezcla de ácido cítrico y glicina, mezcla 30 del ácido glutámico y glicina, mezcla de fosfato monosódico y fosfato disódico, mezcla de fosfato monopotásico y fosfato dipotásico. De manera especialmente preferida el sistema tamponante ácido está constituido por una mezcla de ácido cítrico y glicina.

El ácido cítrico se puede emplear tanto en su forma anhidra como en su forma monohidratada.

30 La proporción entre los componentes del sistema tamponante ácido se diseña, mediante fórmulas y/o tablas bien conocidas por el experto en la materia, para conseguir un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4 y 5.

35 Por ejemplo, en el caso concreto del sistema tamponante ácido constituido por ácido cítrico y glicina, la proporción ponderal entre el ácido cítrico monohidrato y la glicina es aproximadamente 1:2.

40 La cantidad de sistema tamponante que se incorpora en esta primera capa activa del pellet multicapa es al menos la adecuada para que la disolución acuosa de principio activo, sustancia filmógena y plastificante presente un valor de pH comprendido entre 4 y 5.

45 El sistema tamponante ácido que comprende ácido cítrico, además de estabilizar el metilfenidato frente a valores de pH no ácidos, también puede actuar como secuestrante de metales pesados, que eventualmente pudieran estar presentes en la composición.

La capa de metilfenidato y sistema tamponante ácido se adhiere sobre el núcleo inerte mediante el empleo de una sustancia filmógena y plastificante, tal como ya se han definido anteriormente.

50 La cantidad de sustancia filmógena presente en esta capa es el requerido para obtener un recubrimiento completo del núcleo inerte. Por lo general, resulta suficiente emplear entre 5 y 7 g de sustancia filmógena por cada 100 g de núcleos inertes.

Preferiblemente, la sustancia filmógena empleada es la hidroxipropilmetilcelulosa.

55 La sustancia filmógena se combina con un plastificante para mejorar la adhesividad sobre el núcleo inerte y conseguir un recubrimiento completo y homogéneo del mismo.

60 Como plastificante se emplea preferiblemente el polietilenglicol. Más preferiblemente, se emplea como plastificante una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6000.

También se puede emplear una formulación comercial de una sustancia filmógena combinada con plastificantes, como OPADRY CLEAR.

65 *La capa protectora*

Esta capa protectora cumple la función de aislar el metilfenidato del medio alcalino que proporciona la capa de etilcelulosa que se aplica a continuación, ya que la etilcelulosa se comercializa habitualmente en forma de una dispersión acuosa alcalina.

ES 2 261 006 B1

La capa protectora, que no contiene metilfenidato, se deposita sobre la primera capa de metilfenidato.

La capa protectora comprende una sustancia filmógena y un plastificante.

- 5 La cantidad de sustancia filmógena y plastificante presentes en esta capa protectora es la necesaria para recubrir completamente la primera capa activa. Por lo general, se pueden aplicar entre 2 y 3 g de capa protectora por cada 100 g de núcleos inertes.

Preferiblemente la sustancia filmógena es hidroxipropilmelcelulosa, y el plastificante es una mezcla de polietilenoglicol 400 y polietilenoglicol 6000.

Como fuente de sustancia filmógena y plastificantes se puede emplear también el producto comercial formulado denominado OPADRY CLEAR, ya mencionado anteriormente.

15 *La capa de etilcelulosa plastificada*

La capa de etilcelulosa plastificada cumple la función de regular la liberación del metilfenidato permitiendo que la mayor parte del mismo se libere de forma sostenida a lo largo de 12 horas.

- 20 La proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa está comprendida entre 1,40:1 y 1,90:1, preferiblemente, entre 1,50:1 y 1,80:1.

La capa de etilcelulosa está plastificada para que pueda formar una película flexible y cubrir más homogéneamente la superficie de la capa subyacente sobre la que se aplica.

- 25 La capa de etilcelulosa plastificada se puede obtener mediante la aplicación de una dispersión de etilcelulosa a la que se añade un plastificante, o bien se puede emplear una dispersión de etilcelulosa plastificada comercial, que ya contiene el plastificante.

- 30 En el caso de emplear una dispersión de etilcelulosa ya plastificada, se puede utilizar el producto denominado SURELEASE de la compañía COLORCON, que consiste en una dispersión acuosa amoniacal, a pH alcalino, de etilcelulosa plastificada con triglicéridos de ácidos grasos de cadena media y ácido oleico. Dicho producto se puede emplear directamente o diluido con agua para la deposición de la capa de etilcelulosa sobre la capa protectora.

35 *La segunda capa activa*

Sobre la capa de etilcelulosa responsable de la liberación sostenida del metilfenidato, se aplica una segunda capa de metilfenidato que contiene una proporción menor de principio activo para ser liberado de forma inmediata, es decir, antes de la primera hora después de la administración.

- 40 En este caso, no es necesario interponer una capa protectora entre la capa de etilcelulosa y la segunda capa de metilfenidato, ya que, mediante el secado a que se someten los pellets después de la incorporación de una nueva capa, se ha eliminado el amoníaco presente en la dispersión acuosa de etilcelulosa. Por ello, una vez seca, la capa de etilcelulosa no presenta reacción alcalina.

- 45 La segunda capa de metilfenidato que se aplica sobre la capa de etilcelulosa comprende el metilfenidato, una sustancia filmógena y un plastificante.

- 50 Como ya se ha indicado, el contenido de metilfenidato presente en esta segunda capa activa está comprendido entre el 25 y el 35% en peso respecto del peso total de metilfenidato presente en el pellet, preferiblemente alrededor del 30% en peso.

En esta segunda capa activa se dosifican entre 7 y 9 g de clorhidrato de metilfenidato por cada 100 g de núcleos inertes.

- 55 Para adherir el metilfenidato sobre la capa inferior de etilcelulosa se emplea una sustancia filmógena, preferiblemente hidroxipropilmelcelulosa, que se modifica con plastificantes para mejorar las propiedades de la película que forma.

- 60 Como plastificante resulta preferido el polietilenoglicol. De manera más preferible, el plastificante es una mezcla de polietilenoglicol 400 y polietilenoglicol 6000.

También se puede emplear el producto comercial formulado OPADRY CLEAR, ya mencionado anteriormente.

- 65 Por lo general, el contenido de OPADRY CLEAR en esta capa puede estar comprendido entre 2,5 y 3,5 g por cada 100 g de núcleos inertes.

ES 2 261 006 B1

La cubierta externa

El pellet multicapa objeto de la invención eventualmente puede estar provisto de una cubierta externa que lo proteja de las erosiones durante los procesos de producción y dosificación. Dicha cubierta externa comprende una sustancia filmógena, pigmentos y, un plastificante.

El dióxido de titanio es el pigmento preferido, y se adhiere sobre la segunda capa de metilfenidato mediante el empleo de una sustancia filmógena combinada con plastificantes, resultando preferido el empleo del producto OPADRY WHITE, comercializado por la empresa COLORCON, que consiste en una formulación de hidroxipropilmelcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000 y dióxido de titanio.

El pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato objeto de la invención puede formar parte de formas de administración farmacéutica que permitan el uso de pellets, como son por ejemplo las cápsulas de gelatina dura o los comprimidos.

En el caso de las cápsulas se dosifican los pellets multicapa de modo que cada cápsula contenga la dosis establecida de metilfenidato para poder mantener los niveles terapéuticos de metilfenidato en plasma.

En el caso concreto del clorhidrato de metilfenidato, las cápsulas pueden contener entre 10 mg y 40 mg de dicho principio activo, preferiblemente 20 mg.

También forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de pellets multicapa de liberación sostenida de metilfenidato, que comprende las siguientes etapas:

- se recubren los núcleos inertes con una primera capa activa mediante la aplicación de una disolución acuosa que comprende entre el 65% y el 75% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, un plastificante y un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4 y 5,
- se aplica una capa protectora,
- se deposita una capa de etilcelulosa plastificada, de manera que la proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa esté comprendida entre 1,40:1 y 1,90:1, y
- se aplica a continuación una segunda capa activa que comprende entre el 25% y el 35% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena y un plastificante.

El procedimiento para la preparación de pellets multicapa de liberación sostenida de metilfenidato según la invención, comprende además una etapa en la que se recubre el pellet formado en las etapas anteriores con una cubierta externa.

Todo el proceso de obtención de los pellets multicapa se realiza en un aparato de lecho fluido del tipo Würster.

Sobre los núcleos inertes secos se aplica una primera capa de metilfenidato mediante la dosificación de una disolución acuosa que comprende: metilfenidato, sustancia filmógena y plastificantes, ajustada a un valor de pH comprendido entre 4 y 5 con el sistema tamponante. Seguidamente los pellets se someten a un proceso de secado para evaporar el agua que se ha incorporado al dosificar la disolución.

A continuación, se procede a dosificar una disolución acuosa de sustancia filmógena y plastificante, para generar una capa protectora sobre la primera capa de metilfenidato. Finalizada la dosificación de la disolución, los pellets se secan para que se evapore el agua que se ha incorporado con la misma.

Seguidamente, sobre los pellets secos se aplica una dispersión acuosa de etilcelulosa, que comprende plastificantes, de manera que la proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa esté comprendida entre 1,40:1 y 1,90:1, y luego se secan los pellets para que se evapore el agua y el amoniaco, que proviene de la dispersión acuosa alcalina de etilcelulosa.

Los pellets secos se recubren con la segunda capa activa de liberación inmediata mediante la aplicación de una disolución acuosa de metilfenidato, sustancia filmógena y plastificante.

El procedimiento de preparación de la composición de liberación controlada de metilfenidato puede comprender eventualmente una etapa de aplicación de una cubierta externa.

La aplicación de una cubierta externa se realiza mediante la dosificación de una dispersión acuosa de sustancia filmógena, pigmentos, y plastificantes, seguida de un secado.

Una vez finalizada la aplicación de todas las capas, los pellets se mantienen al menos 2 horas a una temperatura entre 50°C y 70°C, con el fin de favorecer la coalescencia de la capa de etilcelulosa y la consolidación de las distintas

ES 2 261 006 B1

capas del pellet. De este modo se evitan eventuales porosidades en las capas del pellet que pudieran dificultar el perfil de liberación requerido para el mantenimiento de niveles terapéuticos en plasma de metilfenidato.

Los pellets se pueden dosificar en cápsulas de gelatina dura a razón de 10 mg a 40 mg de clorhidrato de metilfenidato por cápsula, preferiblemente, 20 mg.

Los pellets obtenidos según el procedimiento de la invención se pueden utilizar para la preparación de medicamentos para el tratamiento del trastorno de déficit de atención, del trastorno del déficit de atención con hiperactividad, del trastorno del comportamiento, para el tratamiento de la depresión leve y de la narcolepsia.

El pellet multicapa objeto de la invención, que comprende una capa activa de liberación inmediata y una capa activa de liberación sostenida, es adecuado para una liberación controlada de metilfenidato, manteniendo los niveles terapéuticos de metilfenidato en plasma con una sola toma al día, sin necesidad de estar combinado con otro tipo diferente de pellet. Asimismo se asegura la estabilidad del principio activo frente a medios de pH no ácido mediante un sistema tamponante ácido incorporado a la capa de principio activo responsable de prolongar la liberación de metilfenidato hasta las 12 horas después de la administración.

Los ejemplos que siguen a continuación se exponen a efectos de proporcionar al experto en la materia una explicación detallada de realizaciones concretas dentro de la invención.

Ejemplos 1 a 4

Obtención del pellet de liberación controlada de metilfenidato

En un secador de lecho fluido del tipo Würster se introducen 1.800 g de pellets de celulosa microcristalina (CELLETS 700) y se calientan a 60°C durante 120 minutos. Finalizado este período de tiempo se enfrián hasta los 45°C.

Sobre los pellets secos se aplica una primera capa de metilfenidato mediante la dosificación de una solución tamponada del clorhidrato de metilfenidato que se ha preparado disolviendo en 2.125 g de agua desionizada los siguientes componentes: 344 g de clorhidrato de metilfenidato, 131,3 g de OPADRY CLEAR, y se ajusta a un pH comprendido entre 4 y 5 mediante la adición de 8,3 g de ácido cítrico monohidrato y 16,9 g de glicina.

La solución tamponada del clorhidrato de metilfenidato se dosifica a razón de 9 g/min. La temperatura de entrada del aire es de 65°C y el producto se mantiene a la temperatura de 45°C. La presión de pulverización es de 15,9 Pa. Estas condiciones se mantienen en cada una de las aplicaciones posteriores.

Una vez se ha secado la primera capa de metilfenidato, se procede a la aplicación de una capa protectora de OPADRY CLEAR mediante la dosificación de una disolución de 46 g de OPADRY CLEAR en 925 g de agua desionizada.

Después de secar la capa protectora de OPADRY CLEAR, se aplica una capa de etilcelulosa plastificada mediante la dosificación de 1.126,4 g de una dispersión acuosa de SURELEASE, que corresponde a una proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa de 1,63:1.

Una vez se ha secado la capa de etilcelulosa, se aplica una segunda capa de metilfenidato mediante la dosificación de una solución preparada disolviendo 147,4 g de clorhidrato de metilfenidato y 56,3 g de OPADRY CLEAR en 1.105,8 g de agua desionizada.

Después de aplicar todas las capas, los pellets se someten a un secado a una temperatura de 60°C durante 2 horas.

Los pellets obtenidos se dosifican a razón de 115 mg por cada cápsula de gelatina dura, para obtener la dosis de 20 mg de clorhidrato de metilfenidato. En el caso de desechar otras dosis de clorhidrato de metilfenidato, se dosifican las cantidades correspondientes de pellets por cápsula.

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en este ejemplo, pero empleando distintas proporciones ponderales entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa, se han preparado los Ejemplos 2 a 4 de pellets de liberación controlada de metilfenidato, que se muestran en la Tabla 1:

TABLA 1

Ejemplo	Proporción ponderal
2	1,65
3	1,52
4	1,41

ES 2 261 006 B1

El perfil de liberación controlada de metilfenidato de los pellets multicapa se determina siguiendo las directrices del ensayo de disolución para formas sólidas de dosificación descritas en la página 194 de la European Pharmacopoeia, Fourth Edition (2001).

5 El clorhidrato de metilfenidato se determina mediante la técnica analítica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) mediante unas condiciones experimentales que pueden ser establecidas por el experto en la materia de forma rutinaria.

10 Los perfiles de liberación de metilfenidato correspondientes a los Ejemplos 1 a 4, expresados como % en peso de metilfenidato liberado a un tiempo determinado, se muestran en la Tabla 2:

TABLA 2

Tiempo (horas)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
0	0	0	0	0
1	33,8	35,83	34,50	30,95
2	40,8	48,54	37,93	34,64
4	63,7	70,07	50,52	39,32
8	91,9	90,87	79,63	64,84
12	104,1	99,01	95,72	83,24

30 Se puede comprobar que en los cuatro ejemplos correspondientes a realizaciones de la invención se consigue una liberación controlada de metilfenidato que se prolonga al menos durante 12 horas.

35 Los pellets del Ejemplo 1, objeto de la invención, se dosifican en cápsulas de gelatina dura y éstas se acondicionan en un blíster. Éste se mantiene durante 6 meses a 25°C, después de este período de tiempo se determina nuevamente el perfil de liberación de metilfenidato.

40 En la Tabla 3 se presentan los perfiles de liberación de metilfenidato obtenidos en el momento inicial y al cabo de 6 meses para los pellets del Ejemplo 1, expresados como % en peso de metilfenidato liberado a un tiempo determinado:

TABLA 3

Tiempo (horas)	Ejemplo 1 Tiempo 0	Ejemplo 1 6 meses
0	0	0
1	33,8	36,1
2	40,8	46,4
4	63,7	68,6
8	91,9	92,1
12	104,1	99,2

60 El factor de similitud entre el perfil de liberación de metilfenidato a los 6 meses y el perfil de liberación en el momento inicial es superior al 68%, indicando que los dos perfiles de liberación son similares.

65 Tras los seis meses de estabilidad, los pellets multicapa objeto de la invención continúan siendo adecuados para el mantenimiento de niveles terapéuticos en plasma durante 12 horas y administrar una sola dosis al día.

ES 2 261 006 B1

Ejemplo comparativo 1

Siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos 1 a 4, se preparan pellets de liberación controlada de metilfenidato que contienen una proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa igual a 2,19, que no está dentro del objeto de la presente invención. En la Tabla 4 se presenta el perfil de liberación de metilfenidato para estos pellets, expresado como % en peso de metilfenidato liberado a un tiempo determinado:

TABLA 4

	Tiempo (horas)	Ejemplo comparativo 1
10	0	0
15	1	37,55
20	2	54,45
25	4	82,05
30	8	100,49
35	12	103,84

Se puede observar que a las 8 horas ya se ha producido la liberación completa del metilfenidato presente en los pellets, por lo que dichos pellets no son adecuados para poder administrar una sola dosis al día.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato **caracterizado** porque comprende:

- 5 - un núcleo inerte,
- una primera capa activa que comprende entre el 65% y el 75% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, un plastificante y un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4 y 5,
- 10 - una capa protectora,
- una capa de etilcelulosa plastificada, y
- 15 - una segunda capa activa que comprende entre el 25% y el 35% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, y un plastificante,

de manera que la proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa esté comprendida entre 1,40:1 y 1,90:1.

2. Pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato según la reivindicación 1, **caracterizado** porque además comprende una cubierta externa.

25 3. Pellet multicapa según las reivindicaciones 1 ó 2 **caracterizado** porque la proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa está comprendida entre 1,50:1 y 1,80:1.

4. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 **caracterizado** porque el núcleo inerte es de celulosa microcristalina.

30 5. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el núcleo inerte tiene un diámetro comprendido entre 700 y 1000 micras.

35 6. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la primera capa activa contiene el 70% en peso del total del metilfenidato presente en el pellet.

7. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque en la primera capa activa la sustancia filmógena es hidroxipropilmethylcelulosa, y el plastificante es una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6000.

40 8. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque el sistema tamponante ácido se selecciona del grupo: mezcla de ácido cítrico y citrato, mezcla de ácido cítrico y glicina, mezcla del ácido glutámico y glicina, mezcla de fosfato monosódico y fosfato disódico, mezcla de fosfato monopotásico y fosfato dipotásico.

45 9. Pellet multicapa según la reivindicación 8 **caracterizado** porque el sistema tamponante ácido es una mezcla de ácido cítrico y glicina.

50 10. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque la capa protectora comprende una sustancia filmógena.

11. Pellet multicapa según la reivindicación 10, **caracterizado** porque la sustancia filmógena es hidroxipropilmethylcelulosa.

55 12. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque la capa protectora comprende además un plastificante.

13. Pellet multicapa según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el plastificante es una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6000.

60 14. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque la segunda capa activa contiene el 30% en peso del total del metilfenidato presente en el pellet.

65 15. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque en la segunda capa activa la sustancia filmógena es hidroxipropilmethylcelulosa, y el plastificante es una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6000.

ES 2 261 006 B1

16. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, **caracterizado** porque está recubierto con una capa externa que comprende una sustancia filmógena, pigmentos y un plastificante.

17. Pellet multicapa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado** porque en la capa externa 5 la sustancia filmógena es hidroxipropilmetylcellulosa, el pigmento es dióxido de titanio y el plastificante es una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6000.

18. Un procedimiento para la preparación de pellets multicapa de liberación controlada de metilfenidato definidos por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas:

- 10 - se recubren los núcleos inertes con una primera capa activa mediante la aplicación y posterior secado de una disolución acuosa que comprende entre el 65% y el 75% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, un plastificante y un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4 y 5,

- 15 - se aplica una capa protectora,

- 20 - se deposita una capa de etilcelulosa plastificada, de manera que la proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa esté comprendida entre 1,40:1 y 1,90:1, y

- se aplica a continuación una segunda capa activa que comprende entre el 25% y el 35% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena y un plastificante.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque además comprende una etapa en la que se 25 recubre el pellet formado en las etapas anteriores con una cubierta externa.

20. Una forma farmacéutica que contiene los pellets multicapa definidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

30 21. Una forma farmacéutica según la reivindicación 20, **caracterizada** porque es una cápsula.

22. Una forma farmacéutica según las reivindicaciones 20 o 21, **caracterizada** porque contiene una dosis de clorhidrato de metilfenidato comprendida entre 10 y 40 mg.

35 23. Una forma farmacéutica según la reivindicación 22, **caracterizada** porque contiene una dosis de 20 mg de clorhidrato de metilfenidato.

40

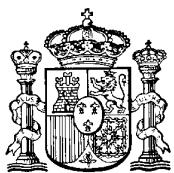
45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- (11) ES 2 261 006
(21) Nº de solicitud: 200401412
(22) Fecha de presentación de la solicitud: 10.06.2004
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 0035426 A1 (EURO-CELTIQUE S.A.) 22.06.2000, página 4, línea 28 - página 22, línea 16; ejemplos.	1-23
A	WO 9903471 A1 (MEHTA, ATUL, M. et al.) 28.01.1999, página 6, líneas 5-19; página 17, líneas 6-16.	1-23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 22.09.2006	Examinador N. Vera Gutiérrez	Página 1/2
--	---------------------------------	---------------

INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

Nº de solicitud: 200401412

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)