(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 973 539**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012 E 21174219 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 4011364**

(54) Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento del trastorno por déficit de atención**

(30) Prioridad:

23.03.2011 US 201161466684 P
18.11.2011 US 201161561763 P
26.01.2012 US 201261591129 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2024

(73) Titular/es:

IRONSHORE PHARMACEUTICALS & DEVELOPMENT, INC. (100.0%)
10 Market Street, Suite 715
Camana Bay 1-9006, KY

(72) Inventor/es:

LICKRISH, DAVID y
ZHANG, FENG

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Métodos y composiciones para el tratamiento del trastorno por déficit de atención

Antecedentes de la invención

El trastorno de atención-hiperactividad (TDAH) es un trastorno del desarrollo caracterizado por síntomas como impulsividad, hiperactividad y/o falta de atención. La hiperactividad es común entre los niños con TDAH, pero tiende a desaparecer durante la edad adulta. Sin embargo, más de la mitad de los niños con TDAH siguen presentando algunos síntomas de falta de atención a lo largo de su vida.

Las medicaciones estimulantes se usan ampliamente como un tratamiento farmacológico para el TDAH. Se ha descubierto que los estimulantes, a corto plazo, son seguros en pacientes seleccionados adecuadamente y parecen bien tolerados durante cinco años de tratamiento. Los agentes farmacéuticos activos actualmente aprobados en los EE. UU. para su uso en el tratamiento del TDAH o el TDA afectan principalmente a las vías neurales de la dopamina o la norepinefrina. Los agentes aprobados incluyen sales e isómeros de anfetamina y metilfenidato, el profármaco de dextroanfetamina, dimesilato de lisdexanfetamina y atomoxotina.

Uno de los desafíos del tratamiento del TDAH y otras afecciones que responden a los estimulantes del SNC es distribuir y mantener una concentración eficaz en los pacientes durante todo el día y, en particular, en las horas de la mañana, cuando se necesitan habilidades cognitivas y concentración para la escuela o el trabajo, y al final de la tarde o la noche cuando los estudiantes suelen hacer los deberes. Las primeras formulaciones dependían de la administración dos veces al día de una formulación de liberación inmediata, lo que causaba problemas de cumplimiento. Se desarrollaron y ahora están disponibles varias formulaciones de acción prolongada que han demostrado en ensayos clínicos que son eficaces de 8 a 14 horas (Brams y cols., *Current Medical Research and Opinion*, vol. 26 núm. 8, págs. 1809-1825, agosto de 2010).

Compendio

Las composiciones y métodos de la presente descripción proporcionan formulaciones y métodos novedosos para tratar enfermedades o afecciones que responden a estimulantes del sistema nervioso central. Dichas afecciones incluyen, pero no se limitan a, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, síntomas negativos en la esquizofrenia, fatiga crónica, fatiga asociada con la quimioterapia o trastorno por atracón. Las composiciones y métodos son eficaces para tratar a las poblaciones adultas, pediátricas y adolescentes que necesitan dicho tratamiento.

Las composiciones y métodos descritos proporcionan un método de administración conveniente ya que se puede tomar una dosis única típicamente por la noche antes de acostarse, o en cualquier momento del día en donde uno se retira para un período prolongado de sueño y la liberación del fármaco en algunos ejemplos se retrasa de 4 a 12 horas y luego se libera de forma controlada o sostenida. En determinadas realizaciones, las composiciones son cápsulas solubles en agua que contienen partículas recubiertas como perlas o mini-comprimidos. Estas partículas están recubiertas con un recubrimiento exterior de liberación retardada y un recubrimiento interior de liberación sostenida sobre un núcleo que contiene fármaco. La liberación retardada permite que el sujeto duerma y, a medida que la capa externa de la composición se disuelve y la capa de liberación sostenida comienza a perder parte de su integridad, el fármaco comienza a liberarse lentamente. Esto da como resultado un nivel bajo, pero terapéutico, de fármaco en el suero del paciente cuando ese paciente normalmente se despertaría y se prepararía para el día. Después de esta liberación lenta, la tasa de liberación del fármaco aumenta durante un período de aproximadamente ocho a diez horas o más, para continuar proporcionando una cantidad terapéutica durante la parte típicamente activa del día. Por tanto, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria proporcionan una dosis única que se toma convenientemente antes de dormir y que proporciona un efecto terapéutico desde el momento en que el sujeto normalmente se despierta y durante la parte productiva del día.

Aunque las presentes composiciones se describen como eficaces como una dosis de una vez al día, se entiende que se pueden administrar dosis adicionales según sea necesario según las indicaciones de un médico. La descripción en la presente memoria está dirigida principalmente al tratamiento de personas con un horario típico de ir a dormir alrededor de las 9 p.m. hasta aproximadamente la medianoche, por ejemplo, y dormir de 6 a 9 horas. Se entiende, sin embargo, que el uso y eficacia de las composiciones y métodos no se limitan a dicho horario, sino que se pueden adoptar para su uso con diferentes horarios diarios, como trabajadores nocturnos, o personas con patrones de sueño más largo, más corto o variable.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, mini-comprimidos o perlas contenidas en una cápsula soluble en agua. Los mini-comprimidos o perlas pueden incluir un núcleo que contiene el fármaco o un núcleo de perla inerte recubierta con fármaco en donde el núcleo de fármaco o la capa de fármaco también puede contener un desintegrante, osmógeno o agente formador de poros opcional. En determinadas realizaciones, el desintegrante puede ser un super-desintegrante. En determinadas realizaciones, la capa o núcleo de fármaco está rodeado por una capa de liberación sostenida que puede incluir una capa de polímero insoluble en agua y permeable al agua que controla la velocidad de absorción de agua y liberación del fármaco. La capa exterior de liberación retardada está recubierta sobre la capa de liberación sostenida. La capa

de liberación retardada puede contener un plastificante o que la solubilidad dependa del pH. Por lo tanto, la capa de liberación retardada puede ser una capa dependiente del pH que es insoluble en solución acuosa a un pH inferior a 5,0 y soluble a pH más alto en el íleon o el colon, o puede ser una capa independiente del pH. En determinadas realizaciones, una capa externa dependiente del pH se disuelve en el pH más alto del íleon o el colon. A medida que la capa de liberación sostenida pierde integridad, la capa de liberación sostenida se rompe y libera el fármaco restante en el núcleo.

Los ingredientes activos incluyen estimulantes del sistema nervioso central que son eficaces para tratar el TDA y el TDAH u otras afecciones asociadas con las vías neuronales de la dopamina o la norepinefrina. Los ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, los isómeros activos de anfetaminas y sales de anfetamina, que incluyen sales de dextroanfetamina, y metilfenidato y sus sales activas, todos los cuales se pueden usar como mezclas racémicas o isómeros puros como el d-treo metilfenidato. Las composiciones descritas también pueden incluir uno o más profármacos de estimulantes del sistema nervioso central, que incluyen, pero no se limitan a, ingredientes activos conjugados con aminoácidos como l-lisina-d-anfetamina, por ejemplo.

Por lo tanto las composiciones y métodos de la presente descripción se pueden describir en ciertas realizaciones, como una composición farmacéutica oral sólida que incluye un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un desintegrante, osmógeno o un agente formador de poros; una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde la combinación de las capas de liberación sostenida y de liberación retardada proporciona un retardo de tres a ocho, diez o incluso de doce a trece horas durante el cual no se libera más del 10% del estimulante del sistema nervioso central cuando la composición se coloca en un ambiente gástrico simulado. Se pretende que el término ambiente gástrico simulado se use en la presente memoria para transmitir su significado habitual tal como se entiende en la técnica, y se entiende en un sentido amplio que significa un ambiente acuoso de pH bajo, de 1 a 5 por ejemplo, seguido después de un período de hasta aproximadamente 2 horas con inmersión en un ambiente acuoso de pH más alto, como pH 6,8, por ejemplo, o un ambiente de tres etapas en donde al pH bajo le sigue un pH intermedio de aproximadamente 6 en donde los ambientes se mantienen a aproximadamente 37,0 °C. Alternativamente, para ciertas realizaciones, se describe un ambiente gástrico simulado como el Aparato USP I (Canastillas) con agitación en donde la composición se coloca en 700 ml de una solución acuosa de HCl 0,1 N, pH 1,1, v hasta durante 2 horas seguido de 2-6 h en tampón de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6-20 h en tampón de fosfato de sodio, pH 7,2, añadiendo NaOH para ajustar el pH a 7,2.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas orales sólidas descritas en la presente memoria puede estar en forma de perlas recubiertas o se pueden comprimir en forma de comprimido o mini-comprimido. Las perlas o mini-comprimidos se pueden luego distribuir en cantidades de dosis única en cápsulas de gelatina solubles en agua o en una suspensión líquida o en gel para su administración.

Un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción también se puede describir como una composición farmacéutica oral sólida que incluye un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en donde el núcleo está sustancialmente libre de un desintegrante, osmógeno o un agente formador de poros; una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde la combinación de las capas de liberación sostenida y de liberación retardada proporciona un retardo de tres a doce horas durante el cual no se libera más del 10% del estimulante del sistema nervioso central cuando la composición se coloca en un ambiente gástrico simulado.

Una composición farmacéutica oral sólida de la descripción se puede describir como una formulación en donde la velocidad de disolución in vitro de la forma de dosificación cuando se mide mediante el Aparato USP I (Canastillas) con agitación en la que la composición se coloca en 700 ml de solución acuosa de HCl 0,1 N, pH 1,1, v hasta durante 2 horas, seguido de 2 a 6 horas en tampón de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6 a 20 horas en tampón de fosfato de sodio, pH 7,2, añadiendo NaOH para ajustar el pH a 7,2 a 37 °C ± 0,5 °C, se libera de un 0 a aproximadamente un 20 % del fármaco después de 8 horas, se libera de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 30 % después de 10 horas, se libera de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 65 % después de 12 horas y se libera de un 45 % a un 95 % después de 15 horas, y en donde la cantidad de ingrediente activo liberado por cada hora aumenta desde el período de un 20 % liberado a un 65 % liberado. Las composiciones y métodos de la presente descripción también se pueden describir como una composición farmacéutica oral sólida en la que la velocidad de disolución in vitro de la forma de dosificación cuando se mide mediante el Aparato USP I (Canastillas) con agitación en la que se coloca la composición en 700 ml de solución acuosa de HCl 0,1 N, pH 1,1, v hasta durante 2 horas seguidas de 2 a 6 horas en tampón de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6 a 20 horas en tampón de fosfato de sodio, pH 7,2, añadiendo NaOH para ajustar el pH a 7,2 a 37 °C ± 0,5 °C, se libera de un 0 a aproximadamente un 10 % del fármaco después de 6 horas, se libera de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 28 % después de 10 horas, se libera de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% después de 12 horas y se libera de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 95% después de 15 horas, y en donde la cantidad de ingrediente activo liberado por cada hora aumenta desde el período de un 20% liberado a un 65% liberado, o como una composición farmacéutica oral sólida, como se describe cuando se mide mediante el Aparato USP I (Canastillas) con agitación en la que se coloca la composición en 700 ml de una solución acuosa de HCl 0,1 N, pH 1,1, hasta durante 2 horas seguidas de 2 a 6 horas en tampón de fosfato de sodio a pH 6,0; seguido de 6 a 20 horas en tampón de fosfato de sodio, pH 7,2, añadiendo

NaOH para ajustar el pH a 7,2 a 37 °C ± 0,5 °C, no se libera más de aproximadamente un 10 % del agente en 6 horas y no se libera más de aproximadamente un 50% del agente dentro de las 12 horas, y en donde, cuando la composición se administra a un ser humano, una gráfica de la concentración plasmática frente al tiempo después de la administración muestra un máximo único entre las 12 y 20 horas después de la administración.

Las composiciones farmacéuticas orales sólidas de la presente descripción también pueden incluir una pluralidad de gránulos del núcleo que en determinadas realizaciones son perlas sustancialmente esféricas. El núcleo puede consistir esencialmente en un estimulante del sistema nervioso central y uno o más excipientes, o el núcleo puede consistir esencialmente en el estimulante y uno o más excipientes recubiertos sobre una perla inerte tipo "mini-perlitas". Luego, estos núcleos se recubren con dos o más capas de control de liberación para producir una población de partículas para la administración de fármacos. Sin embargo, es un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción que es ventajoso proporcionar un núcleo esférico liso en la medida de lo posible con el fin de obtener un recubrimiento más consistente y un perfil de liberación reproducible del ingrediente activo de las poblaciones de partículas.

Las composiciones farmacéuticas orales sólidas de la presente descripción también incluyen un estimulante del sistema nervioso central que puede definirse generalmente como una entidad química que afecta a las vías neurales de la dopamina o la norepinefrina. Los ingredientes farmacéuticamente activos preferidos incluyen, pero no se limitan a, anfetamina, dextroanfetamina, los isómeros activos de anfetaminas y sales de anfetamina que incluyen sales de dextroanfetamina, metilfenidato y sus sales activas, o combinaciones de estos, todos los cuales se pueden usar como mezclas racémicas o isómeros puros como d-treo metilfenidato, o un profármaco o sal farmacéutica, o sales farmacéuticas mixtas de cualquiera de ellos solos o en combinación. Las composiciones descritas también pueden incluir un profármaco, que incluye, pero no se limitan a, ingredientes activos conjugados con aminoácidos como l-lisina-d-anfetamina. Los excipientes adecuados en el núcleo de la composición farmacéutica pueden incluir polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina o combinaciones de cualquiera de estas.

Un aspecto de las composiciones descritas es que la capa de liberación retardada puede incluir un polímero o co-polímero dependiente del pH que es insoluble en medio acuoso a un pH inferior a 5,5. Dicha capa de liberación retardada puede incluir, pero no se limita a, ftalato de acetato de celulosa, trimaleato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, polímeros acrílicos, acetato de polivinil acetaldietilamino, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, goma laca, co-polímeros de ácido metacrílico, Eudragit L30D, Eudragit L100, Eudragit FS30D, Eudragit S100 o combinaciones de cualquiera de estos. La capa de liberación retardada también puede incluir un plastificante, o en determinadas realizaciones la capa de liberación retardada puede incluir un co-polímero de ácido metacrílico de Tipo B, mono- y diglicéridos, sebacato de dibutilo y polisorbato 80.

En ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas orales sólidas descritas, la capa de liberación sostenida incluye un polímero insoluble en agua y permeable al agua y puede incluir además un polímero soluble en agua. En ciertas realizaciones, la capa de liberación sostenida incluye, pero no se limita a, un derivado de éter de celulosa, una resina acrílica, un copolímero de ésteres de ácido acrílico y de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, un copolímero de ésteres de ácido acrílico y de ácido metacrílico o una combinación de cualquiera de estos, o puede incluir etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sebacato de dibutilo y estearato de magnesio.

En determinadas realizaciones, el núcleo puede incluir un desintegrante y puede incluir almidón de maíz, almidón de patata, un almidón pre-gelatinizado, un almidón modificado, un edulcorante, una arcilla, bentonita, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, ácido algínico, alginato de sodio, celulosa poliacrilina de potasio, un alginato, glicolato de almidón sódico, una goma, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona o hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Las composiciones también pueden incluir un desintegrante, osmógeno o un agente formador de poros, que puede ser una sal, un ácido, una base, un agente quelante, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, poliol, manitol, sulfatol, xilitol, un carbohidrato, un carbonato, un bicarbonato, electrolito, cloruro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, alfa-d-lactosa monohidrato, glucosa, alfa-hidroxiácidos, ácido cítrico, ácido ascórbico o una combinación de cualquiera de estos. Un aspecto adicional de la descripción es que las formulaciones descritas pueden incluir un agente disuasorio del abuso que puede ser un irritante nasal como un capsaicinoide o lauril sulfato de sodio.

En ciertas realizaciones, el agente disgregante, osmógeno o formador de poros opcional constituye de un 0 a aproximadamente un 75% del núcleo en peso. Las composiciones también pueden incluir una capa hinchable o una capa selladora dispuesta entre el núcleo y la capa de liberación sostenida. La capa hinchable puede incluir un super-desintegrante, un agente osmótico o una combinación de estos, y en ciertas realizaciones incluye un polímero hidrófilo como óxido de polietileno y un aglutinante y puede incluir además una capa que contiene un fármaco entre la capa hinchable y la capa de liberación sostenida y puede incluir un sellado entre la capa hinchable y la capa que contiene fármaco.

En ciertas realizaciones, las composiciones y métodos de la presente descripción se pueden describir como un método para tratar una afección en un sujeto con un trastorno o afección que responde a la administración de un estimulante

del sistema nervioso central, que comprende administrar por vía oral las composiciones farmacéuticas orales sólidas descritas. El método de tratamiento puede incluir la administración de una forma de dosificación única o dos por día dependiendo de la necesidad de un paciente en particular. Es un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción que la administración de la forma de dosificación una vez al día proporcione una liberación retardada de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas, seguido de un perfil de concentración plasmática creciente, que durante un período de 24 horas que comienza con la administración de la forma de dosificación da como resultado una única concentración sérica máxima (Cmax) que se produce al menos 12 horas, al menos 14 horas o al menos 15 horas después de la administración.

Las composiciones y métodos de la presente descripción también se pueden describir en ciertas realizaciones como una composición farmacéutica oral sólida que incluye una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central en donde la composición, cuando se administra por vía oral a un ser humano, proporciona una liberación retardada de 4 a 12 horas, una concentración sérica ascendente de estimulante del sistema nervioso central durante un período de 7 a 12 horas y una concentración sérica máxima (Cmax) de 10 a 16 horas después de la administración. En determinadas realizaciones, la concentración sérica muestra un único máximo.

Las composiciones y métodos de la presente descripción también se pueden describir en ciertas realizaciones como una composición farmacéutica oral sólida que comprende un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en donde el núcleo está sustancialmente libre de un desintegrante, osmógeno o agente formador de poros; una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde cuando la composición se coloca en un ambiente gástrico simulado, la combinación de las capas de liberación sostenida y de liberación retardada proporciona: un retardo medio de tres a doce horas durante el cual no se libera más del 10% del estimulante del sistema nervioso central y se produce una liberación ascendente media del agente del sistema nervioso central de 8 a 16 horas después de haber sido colocado en el ambiente gástrico simulado.

Las afecciones o trastornos que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, somnolencia diurna excesiva, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, síntomas negativos en la esquizofrenia, fatiga crónica, fatiga asociada con la quimioterapia o trastorno por atracón. Los trastornos por déficit de atención se caracterizan por síntomas hiperactivos, impulsivos o de falta de atención que causan deterioro en el funcionamiento social, académico u ocupacional y, a menudo, están presentes en dos o más entornos, la escuela (o el trabajo) y en el hogar, por ejemplo. Para el tipo desatento, al menos 6 de los siguientes síntomas han persistido durante al menos 6 meses: falta de atención a los detalles/errores por descuido; falta de atención sostenida; mal oyente; incumplimiento de las tareas; mala organización; evita tareas que requieran un esfuerzo mental sostenido; pierde cosas; fácilmente distraído; y olvidadizo. Para el tipo hiperactivo-impulsivo, al menos 6 de los siguientes síntomas han persistido durante al menos 6 meses: inquietud/retorcimiento; dejar el asiento; correr/escalar de forma inapropiada; dificultad con actividades tranquilas; "muy activo;" hablar excesivamente; hablar sin pensar respuestas; no puede esperar turno y es intrusivo. El tipo combinado incluye conductas tanto de falta de atención como de hiperactividad-impulsividad.

Se entiende que el término tratamiento como se usa en la presente memoria no se limita a la cura o la eliminación de ninguna afección o trastorno ni ese término se limita al logro de ciertos hitos o criterios de mejora en un sujeto en particular, sino que incluye la administración de un agente con el propósito de lograr efectos positivos en términos de función cognitiva o conductual, reducción de síntomas o de efectos secundarios. Todas estas actividades se consideran tratamiento, independientemente de que alguna mejora sea inmediatamente observable o medible.

Es bien sabido, por ejemplo, que se pueden producir ciertos efectos secundarios junto con la administración de estimulantes del SNC. Estos efectos secundarios pueden incluir, pero no se limitan a, dolor de cabeza, náuseas, mareos, sofocos, disminución del apetito, insomnio, malestar abdominal (dolor de estómago), boca seca, latidos cardíacos rápidos, nerviosismo, cambios de humor, irritabilidad, pérdida de peso o quejas de simplemente no sentirse bien. Se contempla que el tratamiento con las formulaciones descritas dará como resultado una reducida incidencia o gravedad de los efectos secundarios en relación con los tratamientos en donde el agente activo se libera rápidamente en el estómago. Como tal, el tratamiento abarcaría no sólo la reducción de los síntomas de la afección o trastorno sino también la reducción de los efectos secundarios.

Las composiciones y agentes activos de esta descripción se administran en una "cantidad eficaz", "dosis eficaz" o "cantidad o dosis terapéuticamente eficaz". Por una cantidad "eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" o dosis de un fármaco o agente farmacológicamente activo se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. En la descripción actual, una "cantidad eficaz" es la cantidad de esa composición o agente activo que es eficaz para mejorar, atenuar o prevenir uno o más síntomas de la afección que se está tratando. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y del estado general del individuo o del agente activo particular. Un médico determina una dosis o cantidad terapéutica o eficaz y, a menudo, se basa en datos empíricos obtenidos mediante la administración de dosis crecientes hasta alcanzar el mejor equilibrio entre beneficios y efectos secundarios.

Una dosis eficaz en las composiciones de la presente descripción, en particular para el tratamiento del TDAH, incluye dosis que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de esas afecciones mediante dosificación oral, que incluyen,

pero no se limitan a, 5, 9, 10, 15, 18, 20, 25, 27, 30, 35, 36, 45 o 54 mg una o dos veces al día. También se entiende que pueden ser eficaces otros intervalos de dosificación para afecciones o síntomas distintos del TDAH y, como tal, la concentración del fármaco terapéuticamente eficaz en las composiciones descritas puede ser de 0,1 a 1.000 mg, incluida cualquier concentración particular dentro de ese intervalo.

Como se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables como se describe (Ref. Internacional J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997 (enero), 86, 1, 1). Sin embargo, otras sales bien conocidas por los expertos en la técnica pueden ser útiles en la preparación de composiciones de la descripción que incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas como de benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

Las composiciones y métodos de la presente descripción también se pueden describir en ciertas realizaciones como una composición farmacéutica oral sólida que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central en donde la composición, cuando se administra por vía oral a un ser humano, proporciona una liberación retardada de 3 a 8 horas, una tasa ascendente de liberación del estimulante del sistema nervioso central durante un período de 7 a 12 horas y una concentración sérica Cmax de 10 a 16 horas después de la administración, y en donde una gráfica de la concentración sérica frente al tiempo después de la liberación muestra una máximo único. El producto farmacéutico oral sólido se puede definir además como aquel en donde no se libera más del 10% del estimulante del sistema nervioso central dentro de las 6 horas posteriores a la administración.

En ciertas realizaciones, las composiciones y métodos de la presente descripción se pueden definir como una composición farmacéutica oral sólida que comprende: un núcleo que comprende una cantidad terapéutica de un estimulante del sistema nervioso central y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; una capa de liberación sostenida que recubre el núcleo; y una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde el núcleo está sustancialmente libre de un desintegrante, un osmógeno o un agente formador de poros; en donde, cuando la composición se administra a un ser humano, la combinación de las capas de liberación sostenida y de liberación retardada proporciona: un retardo medio de tres a ocho horas durante el cual no se libera más del 10% del estimulante del sistema nervioso central; una concentración sérica ascendente media de agente del sistema nervioso central desde el inicio de la absorbancia hasta un período de 12 a 16 horas después de la administración y en donde la concentración sérica exhibe un máximo único.

Breve descripción de las figuras

Las siguientes figuras forman parte de la presente especificación y se incluyen para demostrar aún más ciertos aspectos de las presentes invenciones. La descripción se puede entender mejor haciendo referencia a una o más de estas figuras en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en la presente memoria.

La Fig. 1A es una representación esquemática de una composición farmacéutica en forma de perlas con un núcleo que contiene un fármaco rodeado por una capa de liberación sostenida y una capa de liberación retardada. La Fig. 1B una composición como en 1A con una capa hinchable añadida dispuesta entre la capa de liberación sostenida y la capa de liberación retardada.

La Fig. 2A es una representación esquemática de una composición farmacéutica en mini-comprimido con un núcleo que contiene un fármaco rodeado por una capa de liberación sostenida y una capa de liberación retardada. La Fig. 2B una composición como en 2A con una capa hinchable añadida dispuesta entre la capa de liberación sostenida y la capa de liberación retardada.

La Fig. 3 es una representación esquemática de una composición farmacéutica en forma de perlas que incluye un núcleo rodeado por 4 capas, un núcleo interno inerte, un polímero hinchable, una capa de fármaco, una capa de liberación sostenida y una capa entérica.

La Fig. 4 es un gráfico de los perfiles de disolución de DOE 1-8.

La Fig. 5 es un gráfico de los perfiles de disolución de DOE 9, 10, 11, 3, 4.

La Fig. 6 es un gráfico del perfil de estabilidad y disolución de DOE 4.

La Fig. 7 es un gráfico del perfil de estabilidad y disolución de DOE 3.

La Fig. 8 es un gráfico del recubrimiento entérico en el perfil de disolución de DOE 3 (3 etapas).

La Fig. 9 es un gráfico de disolución de recubrimientos de DOE 3.

La Fig. 10 es un gráfico del perfil de disolución del Lote 2009-138-45 (30 % de ganancia de peso).

La Fig. 11 es un gráfico del perfil de disolución y estabilidad de dos semanas.

La Fig. 12 es un gráfico del perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) endurecido a 50 °C.

La Fig. 13 es un gráfico del perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) endurecido a 55 °C.

La Fig. 14 es un gráfico del perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) endurecido a 55 °C en cuanto a estabilidad.

La Fig. 15 es un gráfico del perfil de disolución de la estabilidad de 8 meses de DOE 3 (Lote 2009-138-45).

La Fig. 16 es un gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones descritas en los Ejemplos 14-18.

La Fig. 17 es un gráfico de la concentración sérica de voluntarios sanos después de ingerir las formulaciones de los Ejemplos 14-18.

La Fig. 18 es una comparación de los datos de la Fig. 17 con formulaciones disponibles comercialmente.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción proporciona composiciones terapéuticas, como se establece en las reivindicaciones adjuntas, para su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención (TDA), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) u otras afecciones o trastornos que responden a estimulantes del sistema nervioso central proporcionando formas de dosificación que distribuyen una cantidad terapéutica de fármaco activo en un patrón de liberación retardada y controlada con el fin de mantener una cantidad terapéutica de fármaco durante la parte activa del día. Para pacientes pediátricos, incluidos adolescentes y también para adultos, es deseable una cantidad terapéutica al levantarse y durante toda la mañana, así como durante las horas de la tarde en donde es necesario realizar el trabajo o los deberes.

Las formulaciones descritas pueden proporcionar una cantidad terapéutica de fármaco durante períodos prolongados del día con una sola administración. Las formas de dosificación proporcionan una liberación retardada de modo que la forma de dosificación se puede administrar convenientemente antes de que el paciente duerma. Un pequeño porcentaje del fármaco se puede liberar durante las primeras 6 a 8 horas después de la administración, de modo que el paciente ya haya recibido una dosis terapéutica mínima a la hora normal de despertar. Por lo tanto, no es necesario despertar al paciente, darle una pastilla y luego pedirle que desayune y se prepare para el día antes de experimentar un efecto terapéutico.

Las formulaciones descritas en la presente memoria también proporcionan una liberación ascendente del fármaco durante las siguientes 8 a 16 horas aproximadamente después del período de retardo, o hasta 16 horas después de la administración de las formas de dosificación. Por tanto, las formas de dosificación pueden proporcionar una liberación retardada seguida de una curva de liberación sigmoidea como se muestra en las figuras adjuntas, Figs. 3 y 5.

Estimulantes del sistema nervioso central

A menudo se recetan medicamentos estimulantes (p. ej., metilfenidato, anfetaminas y profármacos) para tratar a personas diagnosticadas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud, todos los estimulantes actúan aumentando los niveles de dopamina en el cerebro. La dopamina es una sustancia química cerebral (o neurotransmisor) asociada con el placer, el movimiento y la atención. El efecto terapéutico de los estimulantes se logra mediante aumentos lentos y constantes de dopamina, que son similares a la producción natural del cerebro. Las dosis prescritas por los médicos comienzan bajas y aumentan gradualmente hasta alcanzar un efecto terapéutico.

El tratamiento del TDAH con estimulantes, a menudo junto con psicoterapia, ayuda a mejorar los síntomas del TDAH, así como la autoestima, la cognición y las interacciones sociales y familiares del paciente. Los medicamentos recetados con más frecuencia incluyen anfetaminas y metilfenidato. Estas medicaciones tienen un efecto paradójicamente calmante y de "concentración" en personas con TDAH. Los investigadores especulan que debido a que el metilfenidato amplifica la liberación de dopamina, puede mejorar la atención y la concentración en personas que tienen señales de dopamina débiles.

Las anfetaminas que son útiles en las formulaciones y métodos descritos incluyen anfetamina y sus isómeros como dextroanfetamina, d, l anfetaminas y sus sales farmacéuticamente aceptables, como sales de sulfato, sacarato y aspartato, por ejemplo. Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolamínicas con actividad estimulante del SNC. Las acciones periféricas incluyen elevaciones de la presión arterial sistólica y diastólica y una acción broncodilatadora y estimulante respiratoria débil.

La dextroanfetamina es el isómero dextro del compuesto d,l-sulfato de anfetamina, una amina simpaticomimética del grupo de las anfetaminas. Químicamente, la dextroanfetamina es d-alfa-metilfenetilamina. Se puede usar

dextroanfetamina en la práctica de la presente descripción, o se pueden usar diversas sales de dextroanfetamina farmacéuticamente aceptables.

Metilfenidato

El metilfenidato es otro estimulante del sistema nervioso central (SNC) que se ha usado desde la década de 1960 en el tratamiento del TDA, el TDAH, la fatiga y la narcolepsia. El metilfenidato se puede prescribir en una mezcla racémica de conformaciones *dextro* y *levo* o como el isómero *dextro* puro. El metilfenidato tiene dos centros quirales en la molécula y, por lo tanto, también se puede refinar aún más para enriquecer el isómero *d treo*. La presente descripción también contempla el uso de sales farmacéuticamente aceptables de metilfenidato, como clorhidrato de metilfenidato.

Se entiende que los ingredientes farmacéuticos activos de la presente descripción pueden estar presentes como profármacos que se activan en el cuerpo de un usuario. Una forma de profármaco tiene un aminoácido conjugado con el ingrediente activo. Cuando el aminoácido se escinde enzimáticamente, se libera el fármaco activo. Se contempla que los profármacos que comprenden un conjugado de lisilo, isoleucilo o aspartilo sean útiles en la práctica de la presente descripción.

Formulaciones

Las formulaciones de la descripción están diseñadas para proporcionar perfiles séricos y de liberación novedosos que incluyen una primera fase de retardo seguida de una fase de liberación sigmoidea. Al proporcionar este perfil, las formas de dosificación proporcionan un efecto terapéutico prolongado y cronometrado cuando se toman una vez al día. En función de las características de liberación, en donde la forma farmacéutica pasa a través del estómago antes de la liberación, se espera que las formulaciones descritas en la presente memoria proporcionen al menos las siguientes ventajas adicionales: baja variabilidad en el vaciado gástrico, baja dependencia del estado nutricional (alimentado o en ayunas), bajo riesgo de descarga repentina de dosis y baja variabilidad intra e interindividual.

Un primer ejemplo de una forma de dosificación es una población única de perlas que se pueden administrar en una cápsula o una suspensión líquida o en gel que contiene las perlas. En las Figs. 1A-B se muestra de forma esquemática un ejemplo de una estructura de perlas (10). En la Fig. 1A, el círculo interior representa un núcleo que contiene fármaco, que incluye el ingrediente activo o profármaco, los excipientes apropiados y, opcionalmente, un super-desintegrante u osmógeno. Un núcleo puede incluir, por ejemplo, un agente activo, un desintegrante, un osmógeno o un agente formador de poros y un aglutinante. Un núcleo ejemplar incluye aproximadamente un 20-25 % de agente activo, aproximadamente un 45-60 % de celulosa microcristalina, aproximadamente un 10-30 % de cloruro de potasio y aproximadamente un 3-5 % de aglutinante como polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa, por ejemplo. El núcleo que contiene fármaco se puede preparar mediante una variedad de procesos conocidos en la técnica, que incluyen granulación húmeda, extrusión y esferonización. En esta realización, dos capas cubren el núcleo. La primera capa es una capa de liberación sostenida y la capa exterior es una capa de liberación retardada que opcionalmente depende del pH. En ciertas realizaciones, el núcleo como se muestra en la Fig. 1A puede ser una perla inerte tipo "mini-perlitas". El núcleo interno es una perla de azúcar y almidón o puede estar compuesto de celulosa microcristalina. Se puede usar cualquier perla esférica que sea adecuada para formar la perla del núcleo y que sea farmacéuticamente aceptable. En tales realizaciones, el fármaco y los excipientes del núcleo se colocan en capas sobre la perla del núcleo, proporcionando una formulación de tres capas.

La capa más externa (14) es un recubrimiento de liberación retardada o uno entérico. En determinadas realizaciones, esta capa comprende un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, un plastificante y un lubricante. El tiempo de retardo en la liberación del fármaco está controlado por la proporción de polímeros solubles e insolubles en agua, la concentración de plastificante, la cantidad de lubricante y la ganancia de peso del recubrimiento, que puede ser de hasta un 35-45%. Alternativamente, esta capa es un polímero dependiente del pH que se disuelve a un pH superior a 5,0.

Una capa de liberación sostenida (16) está diseñada para proporcionar una tasa de liberación inicial más lenta que aumenta durante un período de hasta 8 a 10 horas después de que la capa se expone a un ambiente acuoso. El perfil cada vez mayor del fármaco se puede lograr mediante una membrana que se vuelve más permeable con el tiempo. Un ejemplo de capa de liberación sostenida incluye un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, un plastificante y un lubricante. La tasa de liberación del fármaco se puede controlar o mantener variando la proporción de polímeros solubles e insolubles en agua y variando el espesor del recubrimiento hasta una ganancia de peso del 15-45%.

En la figura 1B se muestra una realización alternativa. En esta figura, una capa hinchable (18), que incluye un agente super-desintegrante u osmótico, está dispuesta entre el núcleo y la capa de liberación sostenida.

En determinadas realizaciones, las composiciones y métodos de la presente descripción incluyen una formulación de 4 capas (30) como se muestra en la Fig. 3. Esta formulación puede incluir un núcleo interno (15) de una perla tipo "mini-perlitas" y 4 capas concéntricas desde el interior al exterior descritas como una capa de polímero hinchable (18), una capa de fármaco (12), una capa de liberación sostenida (16) y una capa de liberación retardada dependiente del pH 14, que puede ser una capa dependiente del pH.

En determinadas realizaciones, la composición de 4 capas se puede preparar paso a paso. En la primer etapa, se recubren perlas tipo "mini-perlitas" con un polímero hidrófilo resuspendido en etanol con un aglutinante hasta obtener una ganancia de peso del 30 al 50 %. En determinadas realizaciones, el PolyOx Coagulant SFP (PEO) comercializado por Dow Chemical Company es el polímero hidrófilo y se añade hidroxipropilcelulosa (HPC LF) como aglutinante. Luego, la capa de PolyOx se sella con una hidroxipropilcelulosa como Klucel® EF hasta una ganancia de peso del 10%. Luego, el API se resuspende en etanol con un aglutinante y se recubre la perla en capas y se aplican los recubrimientos de liberación sostenida y de liberación retardada como se describe en la presente memoria.

Las Figs. 2A-B representan realizaciones en donde el núcleo es un mini-comprimido (20) en lugar de una perla. El núcleo y las capas de las Figs. 2A y B son funcionalmente iguales que las capas numeradas similares en las perlas en las Figs. 1A-B, excepto que no hay un núcleo inerte opcional.

Se pueden usar varios polímeros solubles en agua en las formulaciones descritas. Dichos polímeros incluyen, pero no se limitan a, óxido de polietileno (PEO), copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, polietilen-polipropilenglicol (*p. ej.* poloxámero), carbómero, policarbófilo, quitosano, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), hidroxialquilcelulosas como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, poliacrilatos como carbómero, poliacrilamidas, polimetacrilamidas, polifosfazinas, polioxazolidinas, ácidos polihidroxialquilcarboxílicos, ácido algínico y sus derivados como alginatos de carragenato, alginato de amonio y alginato de sodio, almidón y derivados del almidón, polisacáridos, carboxipolimetileno, polietilenglicol, gomas naturales como goma guar, goma arábiga, goma tragacanto, goma karaya y goma xantano, povidona, gelatina o similares.

En determinadas realizaciones, al menos la capa de liberación retardada incluye uno o más polímeros como un polímero acrílico, copolímero acrílico, polímero metacrílico o copolímero metacrílico, que incluyen, pero no se limitan a, Eudragit® L100, Eudragit® L100-55, Eudragit® L 30 D-55, Eudragit® S100, Eudragit® 4135F, Eudragit® RS, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, metacrilato de polimetilo, anhídrido de ácido polimetacrílico, polimetacrilato, poliacrilamida, copolímeros de anhídrido de ácido polimetacrílico y de metacrilato de glicidilo, una alquilcelulosa como etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, ciertos polímeros de celulosa sustituida como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa y trimaleato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, poliéster, ceras, goma laca, zeína o similares.

Los eudragits son polímeros y copolímeros bien conocidos, útiles para aplicaciones de liberación controlada. Los grados de EUDRAGIT® para recubrimientos entéricos se basan en polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilatos. Contienen -COOH como grupo funcional. Se disuelven en intervalos de pH 5,5 a pH 7. El EUDRAGIT® FS 30 D es la dispersión acuosa de un copolímero aniónico a base de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico. Es insoluble en medios ácidos, pero se disuelve a través de la formación de sales por encima de pH 7,0. Los Eudragit L100-55 y L30-55 se disuelven a un pH superior a 5,5. Los Eudragit L100 y S100 se disuelven a un pH superior a 6,0.

Las formulaciones de EUDRAGIT® de liberación sostenida se emplean para muchas formas de dosificación oral para permitir la liberación controlada en el tiempo de los ingredientes activos. La administración del fármaco se puede controlar en todo el tracto gastrointestinal para aumentar el efecto terapéutico y el cumplimiento del paciente. Diferentes combinaciones de polímeros de grado EUDRAGIT® RL (fácilmente permeable) y RS (moderadamente permeable) permiten perfiles de liberación personalizados y posibilitan una amplia gama de alternativas para lograr el rendimiento de administración de fármaco deseado. El polímero EUDRAGIT® NE es una dispersión de éster neutro que no requiere plastificante y es particularmente adecuado para procesos de granulación en la fabricación de comprimidos matriciales y recubrimientos de liberación sostenida.

Los osmógenos o agentes osmóticos ejemplares incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, monohidrato de alfa-d-lactosa, glucosa, combinaciones de estos y otros materiales similares o equivalentes que son ampliamente conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, el término "desintegrante" pretende significar un compuesto usado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de una masa sólida (capa) en partículas más pequeñas que se dispersan o disuelven más fácilmente. Los desintegrantes ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, almidones como almidón de maíz, almidón de patata, almidones pre-gelatinizados y modificados de estos, edulcorantes, arcillas, bentonita, celulosa microcristalina (p. ej., Avicel™), carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, ácido algínico, alginato sódico, celulosa poliacrilina de potasio (p. ej., Amberlite™), alginatos, glicolato de almidón de sodio, gomas, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona y otros materiales conocidos por un experto en la técnica. Un super-desintegrante es un desintegrante de acción rápida. Los super-desintegrantes ejemplares incluyen crospovidona y HPC de baja sustitución.

En realizaciones preferidas, también se incluye un plastificante en la forma de dosificación oral. Los plastificantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilen glicol), polímeros multi-bloque, polímeros de bloque único, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetilílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltrietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo.

Es un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción que las formulaciones o formas de dosificación también pueden incorporar uno o más ingredientes que desalientan o previenen el abuso de los ingredientes activos al triturar e inhalar una forma en polvo de las formulaciones. Como tal, se puede incluir un irritante nasal, ya sea como una capa separada o incorporado en una capa externa, una capa de liberación sostenida o el núcleo de las formas de dosificación. Los irritantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio, que también se denomina dodecil sulfato de sodio o capsaicinoides que incluyen capsaicina y capsaicinas sintéticas. En determinadas realizaciones, las formas de dosificación incluyen lauril sulfato de sodio del 1 al 10 %.

Las composiciones de la presente descripción también pueden incluir uno o más excipientes funcionales como lubricantes, lubricantes térmicos, antioxidantes, agentes tampón, agentes alcalinizantes, aglutinantes, diluyentes, edulcorantes, agentes quelantes, colorantes, saborizantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes humectantes, estabilizadores, polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos, ceras, materiales lipófilos, potenciadores de la absorción, conservantes, absorbentes, agentes de entrecruzamiento, polímeros bioadhesivos, retardantes, formadores de poros y fragancias.

Los lubricantes o lubricantes térmicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres grasos, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, cera, cera de carnauba, cera de abejas, succinato de vitamina E y una combinación de estos.

Como se usa en la presente memoria, el término "antioxidante" pretende significar un agente que inhibe la oxidación y, por lo tanto, se usa para prevenir el deterioro de las preparaciones por oxidación debido a la presencia de radicales libres de oxígeno o metales libres en la composición. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido hipofosforoso, monotioglicerol, ascorbato de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio y metabisulfito de sodio y otros conocidos por aquellos expertos en la técnica. Otros antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, vitamina C, bisulfito de sodio, vitamina E y sus derivados, galato de propilo o un derivado de sulfito.

Los aglutinantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen cera de abejas, cera de carnauba, palmitato de cetilo, behenato de glicerol, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina, cera de parafina, ácido esteárico, alcohol esteárico, estearato 6000 WL1644, gelucire 50/13, poloxámero 188 y polietilenglicol (PEG) 2000, 3000, 6000, 8000, 10000 o 20000.

Se usa un agente tampón para resistir el cambio de pH tras la dilución o adición de ácido o álcali. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato monobásico de sodio y citrato de sodio anhidro y dihidrato, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, sales de bases inorgánicas u orgánicas, y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, el término "agente alcalinizante" pretende significar un compuesto usado para proporcionar un medio alcalino para la estabilidad del producto. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Los aglutinantes ejemplares incluyen: óxido de polietileno; óxido de polipropileno; polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo; copolímeros de acrilato y metacrilato; polietileno; policaprolactona; polietileno-co-polipropileno; alquilcelulosas y derivados celulósicos como HPC de baja sustitución (L-HPC), metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosas como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; almidones, pectinas; PLA y PLGA, poliésteres (goma laca), ceras como la cera de carnauba, cera de abejas; polisacáridos como celulosa, tragacanto, goma arábiga, goma guar y goma xantana.

Los agentes quelantes ejemplares incluyen EDTA y sus sales, alfahidroxiácidos como ácido cítrico, ácidos policarboxílicos, poliaminas, derivados de estos y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, el término "colorante" pretende significar un compuesto usado para impartir color a preparaciones farmacéuticas sólidas (p. ej., comprimidos). Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, FD&C Rojo N.º 3, FD&C Rojo N.º 20, FD&C Amarillo N.º 6, FD&C Azul N.º 2, D&C Verde N.º 5, D&C

Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y óxido férrico, rojo, otros colorantes F.D. & C. y agentes colorantes naturales como extracto de piel de uva, polvo de rojo de remolacha, betacaroteno, achiote, carmín, cúrcuma, pimentón y otros materiales conocidos por un experto en la técnica. La cantidad de agente colorante usado variará según se desee.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "saborizante" pretende significar un compuesto usado para impartir un sabor y, a menudo, olores agradables a una preparación farmacéutica. Los agentes saborizantes o saborizantes ejemplares incluyen aceites saborizantes sintéticos y saborizantes aromáticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas, etc., y combinaciones de estos. Estos también pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceite de cítricos, que incluyen limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. Los sabores que se han encontrado que son particularmente útiles incluyen sabores de naranja, uva, cereza y chicle y mezclas de estos comercialmente disponibles. La cantidad de saborizante puede depender de varios factores, incluido el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en cualquier cantidad que deseen los expertos en la técnica. Los sabores particulares son los sabores de uva y cereza y los sabores de cítricos como la naranja.

Los tensioactivos adecuados incluyen polisorbato 80, monooleato de sorbitán, polioxímero, lauril sulfato de sodio u otros conocidos en la técnica. Como tensioactivos se pueden emplear jabones y detergentes sintéticos. Los jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos de metales alcalinos, amonio y trietanolamina. Los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de poli(oxietileno)-*bloque*-poli(oxipropileno); y detergentes anfóteros, por ejemplo, β-aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina; y mezclas de estos.

Un agente humectante es un agente que disminuye la tensión superficial de un líquido. Los agentes humectantes incluirían alcoholes, glicerina, proteínas, péptidos, disolventes miscibles en agua como glicoles, polímeros hidrófilos de polisorbato 80, monooleato de sorbitán, lauril sulfato de sodio, sales de ácidos grasos de metales alcalinos, amonio y trietanolamina, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de poli(oxietileno)-*bloque*-poli(oxipropileno); y detergentes anfóteros, por ejemplo, β-aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina; y mezclas de estos.

Los solubilizantes incluyen ciclodextrinas, povidona, combinaciones de estas y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Las ceras ejemplares incluyen cera de carnauba, cera de abejas, cera microcristalina y otras conocidas por un experto en la técnica.

Los potenciadores de la absorción ejemplares incluyen dimetilsulfóxido, vitamina E PGS, colato de sodio y otros conocidos por un experto en la técnica.

Los conservantes incluyen compuestos usados para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos de absorbentes incluyen glicolato de almidón de sodio (Explotab™, Primojel™) y croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol™), PVP entrecruzada (Poliplasdona™ XL 10), veegum, arcillas, alginatos, PVP, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina (p. ej., Avicel™), polacrilina de potasio (p. ej., Amberlite™), alginato de sodio, almidón de maíz, almidón de patata, almidón pre-gelatinizado, almidón modificado, agentes celulósicos, arcillas montmorrilonita (p. ej., bentonita), gomas, agar, goma de algarroba, goma karaya, pectina, tragacanto y otros desintegrantes conocidos por los expertos en la técnica.

Se define un agente de entrecruzamiento como cualquier compuesto que formará enlaces cruzados entre los restos del polímero. Un agente de entrecruzamiento puede incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, un ácido orgánico, un alfa-hidroxiácido, un beta-hidroxiácido. Los agentes de entrecruzamiento adecuados incluyen ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico y otros conocidos por los expertos en la técnica.

Los polímeros bioadhesivos incluyen óxido de polietileno, KLUCEL (hidroxipropilcelulosa), CARBOPOL, policarbófilo, GANTREZ, poloxámero y combinaciones de estos, y otros conocidos por un experto en la técnica.

Los retardantes son agentes que son polímeros insolubles o ligeramente solubles con una temperatura de transición vítrea (Tg) superior a 45 °C o superior a 50 °C antes de ser plastificados por otros agentes en la formulación, que incluyen otros polímeros y otros excipientes necesarios para el procesamiento. Los excipientes incluyen ceras, productos acrílicos, productos celulósicos, lípidos, proteínas, glicoles y similares.

Los formadores de poros ejemplares incluyen polímeros solubles en agua como polietilenglicol, propilenglicol, polaxámero y povidona; aglutinantes como lactosa, sulfato de calcio, fosfato de calcio y similares; sales como cloruro de sodio, cloruro de magnesio y similares; combinaciones de estos y otros materiales similares o equivalentes que son ampliamente conocidos en la técnica.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "agente edulcorante" pretende significar un compuesto usado para impartir dulzor a una preparación. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina de sodio, sorbitol, sacarosa, fructosa y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.

Se debe entender que los compuestos usados en la técnica de la formulación farmacéutica generalmente cumplen una variedad de funciones o propósitos. Por lo tanto, si un compuesto nombrado en la presente memoria se menciona solo una vez o se usa para definir más de un término en la presente memoria, su propósito o función no se debe interpretar como limitado únicamente a ese(os) propósito(s) o función(es) nombrado(s).

Un aspecto de las composiciones y métodos de la presente descripción es que las formulaciones farmacéuticas descritas proporcionan nuevos perfiles de liberación in vivo y cuando se administran por vía oral a un ser humano. Las formulaciones proporcionan un tiempo de retardo de 4 a 12 horas en determinadas realizaciones seguido de la liberación del 85 % del fármaco durante las siguientes 9 horas en una dosis ascendente.

El perfil de disolución se realiza en condiciones diseñadas para imitar el ambiente gástrico, o el ambiente que encuentra una composición oral que es tragada por un ser humano. Aunque el tiempo de residencia en el estómago varía, una prueba típica coloca la composición en la solución de pH bajo de HCl 0,1 N durante dos horas para imitar el tiempo de residencia en el ácido del estómago. Luego, la composición se coloca en una solución acuosa de pH más alto, aproximadamente pH 6 durante 2 a 6 horas, seguido típicamente de pH 6,8 para imitar el ambiente del íleon y el colon. Como se usa en la presente memoria, las condiciones gástricas simuladas abarcan tanto la primera etapa ácida como las etapas posteriores de pH más alto de un tracto gastrointestinal humano normal.

Después del período de retardo, la concentración sérica aumenta durante aproximadamente 9 a 10 horas hasta alcanzar una concentración sérica máxima (Cmax). Según este perfil de liberación, una dosis tomada a las 9:00 p. m. comienza a liberar el fármaco con un retardo de 6 horas aproximadamente a las 3 a. m. y la concentración sérica máxima se alcanza aproximadamente 16 horas después. En ese momento, el fármaco se elimina del sistema esencialmente a la misma velocidad con la que se absorbe.

Un aspecto adicional de las composiciones y métodos de la presente descripción es que el fármaco puede comenzar a liberarse lentamente durante el tiempo de retardo. Esta liberación está determinada por la composición de la capa de liberación retardada como se describe en la presente memoria. Algunos ejemplos de una pequeña liberación durante el tiempo de retardo son aquellos en donde no se libera más de aproximadamente el 10% del fármaco durante el retardo de 3 a 12 horas. También se entiende que se puede liberar un porcentaje mayor, el 12 %, 15 %, 18 % o incluso 20 %, a medida que la capa de liberación retardada se vuelve más permeable.

Por lo tanto, en la presente memoria se describen preparaciones farmacéuticas para la administración una vez al día de un estimulante del sistema nervioso central para el tratamiento de afecciones que responden a dichos fármacos, tales como TDA, TDAH, depresión bipolar, narcolepsia, trastornos del sueño y fatiga. La dosis está formulada para tomarse antes de acostarse y comienza a liberarse después de un retardo de varias horas para que el paciente haya absorbido una cantidad suficiente de fármaco para tener un efecto terapéutico mientras se despierta y se prepara para ir al trabajo o la escuela. Un aspecto adicional de las formulaciones es que el fármaco se libera en una dosis ascendente a lo largo del día para superar cualquier efecto de tolerancia aguda y mantener un nivel terapéutico del fármaco.

Una realización de las composiciones y métodos de la presente descripción es una forma de dosificación que incluye una cápsula que encierra una única población de perlas o mini-comprimidos que incluyen un núcleo y 2 o más recubrimientos que rodean el núcleo. El núcleo interno es una perla o mini-comprimido que contiene un ingrediente farmacéutico activo (API) y uno o más excipientes. El núcleo está encerrado en una capa de liberación sostenida y una capa exterior de liberación retardada.

En determinadas realizaciones, la capa de liberación sostenida incluye una combinación de polímeros solubles en agua y polímeros insolubles en agua. El recubrimiento de liberación sostenida puede contener una combinación de óxido de polietileno y una etilcelulosa, por ejemplo, o una hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa. Un producto de etilcelulosa que se puede usar en las formas de dosificación descritas es Ethocel™, comercializado bajo una marca comercial de The Dow Chemical Company. La velocidad de disolución de la capa de liberación sostenida se puede controlar ajustando la proporción de polímero soluble en agua a polímero insoluble en agua en el recubrimiento o capa. La proporción en peso de polímeros insolubles en agua a solubles en agua se puede ajustar, por ejemplo, de 90:10 a 10:90, de 80:20 a 20:80, de 75:25 a 25:75, de 70:30 a 30:70, de 67,5:33,5 a 33,5:67,5 de 60:40 a 40:60, de 56:44 a 44:56, o a 50:50.

El recubrimiento de liberación sostenida también puede contener plastificantes como citrato de trietilo (TEC) en niveles del 3% al 50% del peso combinado de los polímeros. Otros aditivos al recubrimiento pueden incluir dióxido de titanio, talco, dióxido de silicona coloidal o ácido cítrico.

En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos de capas de liberación sostenida. Las diversas formulaciones incluyen aquellas en donde se varían las proporciones de polímeros insolubles en agua a solubles en agua y una en donde las proporciones se invierten. Se añadió ácido cítrico a una fórmula que mantiene bajo el pH del microambiente en la película para inhibir la disolución de HPMCAS-LF, que se disuelve a pH ≥ 5,5, creando así un retardo al comienzo de la curva de disolución. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo o API se puede incluir en la capa de liberación sostenida. En las pruebas iniciales, se micronizó un fármaco modelo, el metronidazol, y se añadió a la formulación en forma de suspensión. Sin embargo, cualquiera de los APIs apropiados descritos se puede añadir a la capa de liberación sostenida.

Tabla 1: Capas de liberación sostenida ejemplares

Componente	A (% p/p)	B (% p/p)	C (% p/p)	D (% p/p)	E (% p/p)	F (% p/p)
Ethocel	51,0	34,9	34,5	34,4	60,2	36,1
API				47,2		
PEO					36,1	60,2
HPMC E5 P	17,0	13,1				
HPMCAS-LF			27,6	11,5		
Talco	3,6	2,8	3,6	2,4		
Dióxido de titanio	24,0	18,5	24,0			
Ácido cítrico			6,9			
Dióxido de silicio coloidal	0,4					
TEC	4,0	26,2	3,4	4,6	3,6	3,6
Totales	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Se sintetizó un núcleo ejemplar como se muestra en la Tabla 2. En este ejemplo, se añade un agente osmótico al núcleo.

Tabla 2

Componente	Núcleo de gránulos (% p/p)
API	20,0
Avicel PH101	47,0
Cloruro de potasio	30,0
Klucel EF	3,0
Totales	100,0

Se sintetizó una capa de liberación sostenida con la fórmula que se muestra en la columna de la derecha (F) de la Tabla 1 sobre una perla que contiene API. La fórmula se designó 2009-043-10A cuando la capa de liberación sostenida proporcionó una ganancia de peso del 25 % y 2009-043-10 cuando la capa de liberación sostenida proporcionó una ganancia del 35 %. Se sintetizaron capas adicionales como se muestra en las columnas A y B de la Tabla 1. En la columna B, la fórmula de la columna A se modificó de modo que se eliminó el dióxido de silicio coloidal y el plastificante se aumentó al 50 % p/p del nivel de polímero. Se mantuvieron todas las demás proporciones que se muestran en la columna A.

La fórmula de la columna A también se modificó para producir la capa de liberación sostenida de la columna C de la Tabla 1. En esta fórmula, se eliminó el dióxido de silicio coloidal y se añadió ácido cítrico. La proporción de Ethocel:HPMCAS se redujo de 75:25 a 56:44. Se esperaba que esta fórmula proporcionara un pH más bajo en el microambiente para aumentar el tiempo de retardo. Se sometieron a pruebas de disolución una muestra en capas para producir una ganancia de peso del 25% y otra muestra con una ganancia de peso del 45%.

Se produjo otra realización de una capa de liberación sostenida en donde el fármaco o API se incluyó en la capa de liberación sostenida. Esta capa se describe en la columna D de la Tabla 1. En esta fórmula, la proporción entre Ethocel y HPMCAS fue 75:25. Se añadió un fármaco micronizado a la fórmula en forma de suspensión. Se sometió a prueba de disolución una muestra con una ganancia de peso del 25%.

Los comprimidos del núcleo como se describen en la Tabla 2 se recubrieron con una capa de liberación sostenida formulada como en la columna A de la Tabla 1. Esta formulación mostró una liberación inicial lenta del fármaco (3 % en las primeras 3 horas).

Se diseñó otra realización de un recubrimiento de liberación sostenida con una proporción de óxido de polietileno (PEO) a etilcelulosa de 37,5:62,5. También se añadió talco a una muestra al 10% para mejorar el proceso de recubrimiento. La presencia de talco no afectó a la liberación del fármaco. También se determinaron los perfiles de liberación para estas formulaciones procesadas con una ganancia de peso del 25 % y con una ganancia de peso del 40 %. Las formulaciones mostraron un retardo de 1 hora y el fármaco se liberó sustancialmente por completo en 9 horas.

Mientras las composiciones descritas de una cápsula que contiene una única población de perlas o mini-comprimidos con una capa de liberación sostenida y una capa exterior de liberación retardada se muestran aquí como un sistema de administración eficaz con características de liberación novedosas y una variabilidad sorprendentemente baja en la absorbancia cuando se administran a seres humanos, se entiende que se pueden usar composiciones alternativas a la luz de la presente descripción.

En ciertas realizaciones, una perla núcleo o mini-comprimido que contiene un fármaco se recubre con una capa de liberación retardada que incluye uno o más polímeros insolubles en agua, uno o más polímeros solubles en agua y un aceite de silicona para lograr un retardo o tiempo de retardo deseado antes de la liberación como en la presente descripción. El tiempo de retardo y la liberación están controlados por la proporción de los dos tipos de polímeros y el espesor de la capa. En tales realizaciones, la capa de liberación retardada puede incluir, pero no se limita a, ftalato de acetato de celulosa, trimaletato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, polímeros acrílicos, acetaldietilamino acetato de polivinilo, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, goma laca, copolímeros de ácido metacrílico, Eudragit L30D, Eudragit L100, Eudragit FS30D, Eudragit S100 o combinaciones de cualquiera de estos. La capa de liberación retardada también puede incluir un plastificante o, en ciertas realizaciones, la capa de liberación retardada puede incluir copolímero de ácido metacrílico Tipo B, mono- y diglicéridos, sebacato de dibutilo y polisorbato 80. La capa de liberación retardada también puede incluir un derivado de éter de celulosa, una resina acrílica, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario, un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico o una combinación de cualquiera de estos. La capa puede incluir además un componente en polvo como talco como transportador para el aceite de silicona.

En determinadas realizaciones de la invención, un estimulante del sistema nervioso central puede estar contenido en una cápsula de liberación retardada y/o controlada. En tales realizaciones, una cápsula insoluble en agua contiene uno o más compartimentos en donde se contiene el fármaco o agente activo. Además, se incluyen uno o más absorbentes, super-absorbentes u osmógenos en los compartimentos que contienen el fármaco. Las cápsulas también incluyen una abertura más tapada con un polímero soluble en agua, al menos una en comunicación fluida con cada compartimento y una capa de liberación retardada que encierra toda la cápsula.

En tales realizaciones, la duración del retardo inicial se puede controlar mediante la composición y el espesor de la capa exterior de liberación retardada. Esta capa puede ser una capa dependiente del pH o una capa independiente del pH como se describe en la presente memoria. Cuando se administra la cápsula a un ser humano, la capa de liberación retardada comienza a perder integridad a medida que la cápsula pasa por el tracto gastrointestinal. Cuando los tapones solubles en agua quedan expuestos y se disuelven, el fluido acuoso entra en el compartimento o compartimentos que contienen el fármaco y es absorbido por el absorbente u osmógeno, impulsando así el agente activo desde la cápsula a través de la abertura. El perfil de liberación se puede controlar mediante las características de concentración y absorbancia del absorbente u osmógeno para obtener el perfil deseado.

Recubrimientos de liberación sostenida sobre gránulos de sulfato de dextroanfetamina

Se elaboran formulaciones de la descripción en las que se introducen excipientes hidrófobos para otorgar un retardo adicional en la liberación del fármaco. El nivel de plastificante se mantiene en el 7,26 % del nivel de Ethocel™. Las formulaciones se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Formulaciones de liberación sostenida

Número de Lote	2009-066-51	2009-066-53	2009-066-59	2009-066-64	2009-066-67	2009-066-69	2009-066-72	2009-066-75	2009-066-78
Componente	**% p/p**								
Ethocel™ Est. 10	35,8	35,8	38,5	43,0	45,4	55,9	53,2	50,7	45,4
Klucel™ (EF)	8,9	8,9	6,1	1,3	11,3		2,9	5,6	11,3
Citrato de trietilo	2,6	2,6	2,8	3,1	3,3				
Talco Imperial 500	52,6								
Sebacato de dibutilo						4,1	3,9	3,7	3,3
Estearato de Magnesio		52,6	52,6	52,6	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0

Estas formulaciones se recubrieron hasta un nivel de ganancia de peso del 30 % y las muestras se enviaron para su análisis en una dosis de cápsula de base libre de 10 mg. La prueba de disolución se llevó a cabo en tampón de pH 7,0 con una velocidad de paleta de 75 rpm.

El lote 2009-066-51 tiene una proporción de insoluble en agua a soluble en agua de 80:20. Esto da como resultado un perfil de liberación significativamente más rápido. El API se libera un 25 % en la primera hora. En formulaciones adicionales se eliminó el talco y se reemplazó con estearato de magnesio.

En el Lote 2009-066-53, que contenía estearato de magnesio, la liberación inicial fue significativamente más lenta. Otros cambios incluyeron aumentar el nivel de Ethocel™ en los lotes -59 y -64 mientras se disminuye el nivel de Klucel®. La proporción de Ethocel™ a Klucel® en los lotes -59 y -64 respectivamente es de 86:14 y 97:3. Se esperaba que este cambio ralentizara la liberación del Lote 53, pero el tiempo de liberación de la disolución en realidad aumentó. El Lote 67 incluía una disminución del estearato de magnesio y una disminución en la proporción de Ethocel™ a Klucel® (que vuelve a 80:20). Esto dio como resultado una liberación más rápida que el perfil modelo.

El reemplazamiento del plastificante hidrófilo TEC por sebacato de dibutilo (DBS), un plastificante hidrófobo, dio lugar a un retardo significativamente mayor antes de la liberación inicial. El Lote 2009-066-69 fue el primer lote que utilizó DBS como plastificante. Con la adición de DBS y la eliminación de Klucel®, la liberación inicial del fármaco fue inferior al 2 % en 8 horas.

Se volvió a añadir Klucel® a la formulación en el Lote 2009-066-72. La proporción de Ethocel™ a Klucel® era de 95:5. El perfil de disolución fue similar al del Lote 2009-066-69. En el Lote 2009-066-75, la proporción de Ethocel™ a Klucel® disminuyó de 95:5 a 90:10. Este cambio no dio lugar a un perfil de liberación diferente en comparación con las dos formulaciones anteriores.

Para el Lote 2009-066-78, la proporción de Ethocel™ a Klucel® se redujo a 80:20, para un mayor nivel de polímero soluble en agua. La formulación 2009-066-78 mostró una liberación del fármaco del 20 % durante 4 horas, seguida de una liberación creciente hasta más del 80 %.

Recubrimientos de liberación sostenida DOE

Se estableció un diseño de experimento (DOE) con tres proporciones de Ethocel™ a Klucel®: 70:30, 75:25 y 80:20. Los recubrimientos se aplicaron en el GPCG2 con una boquilla pulverizadora de 1,0 mm. Para un proceso de recubrimiento DOE se usaron 650,0 g de gránulos. Los gránulos consistían en un 80 % p/p de gránulos de placebo y un 20 % de gránulos de sulfato de dextroanfetamina. Los gránulos se diluyeron para conservar los gránulos de sulfato de D-anfetamina. Las formulaciones DOE se muestran en la Tabla 4. Cada formulación de recubrimiento contenía un 12 % de sólidos p/p. Los disolventes consistieron en etanol y agua desionizada en una proporción de 95:5.

Tabla 4: Formulaciones DOE

Número de Lote	2009-104-13	2009-104-17	2009-104-44	2009-104-48	2009-104-52	2009-104-55	2009-104-58	2009-104-61	2009-104-81	2009-138-12	2009-138-29
Ejecución DOE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Componente	**% p/p**										
Ethocel™ Est. 10	41,18	36,64	49,15	39,29	34,84	43,30	41,59	46,43	41,86	57,58	44,08
Klucel™ (EF)	17,65	15,70	12,29	9,82	14,93	18,56	10,40	11,61	13,95	14,39	11,02
Sebacato de dibutilo	6,18	2,66	3,56	5,89	5,23	3,14	3,02	6,96	4,19	3,03	4,91
Estearato de Magnesio	35,00	45,00	35,00	45,00	45,00	35,00	45,00	35,00	40,00	25,00	40,00

Se recubrió cada una de las formulaciones DOE hasta obtener una ganancia de peso del 30 %, luego se cargaron las muestras en cápsulas a una dosis de 13,6 mg (equivalente a una dosis de 10,0 mg de base libre) y se enviaron para pruebas de disolución en tampón fosfato de pH 7,2 con una velocidad de paleta de 75 rpm (esta fue la velocidad de la paleta para todas las pruebas de disolución).

Se desarrolló un procedimiento de mezclado estándar para las preparaciones de recubrimiento de liberación sostenida como sigue. Carga del etanol en un vaso de precipitados de tamaño adecuado. Colocación del vaso de precipitados debajo de una batidora de laboratorio con una cuchilla Cowles adjunta. Creación de un vórtice aumentando la velocidad de mezcla y carga del Ethocel™, Klucel® y DBS en el etanol. Se reduce la velocidad del mezclador para que no haya vórtice y se mezclan los excipientes hasta que se disuelven. Una vez que los excipientes se disuelven, se puede crear un vórtice para añadir el estearato de magnesio. El estearato de magnesio se mezcla durante un mínimo de 30 minutos o hasta que no haya aglomerados presentes. Añadir el agua desionizada a la dispersión de mezcla es la última etapa del proceso. Los primeros ocho perfiles de disolución DOE se muestran en la Fig. 4.

Como se muestra en la Fig. 5, el DOE 9 tenía una proporción de Ethocel™ a Klucel® de 75:25 y produjo una liberación de disolución más rápida. En el DOE 10 la proporción de Ethocel™ a Klucel® fue de 80:20 y el nivel de estearato de magnesio se redujo del 40 % p/p al 25 % p/p. Al realizar estos cambios, el perfil de disolución se desplaza hacia la derecha mucho más allá del perfil modelo. La formulación DOE 11 es similar al Lote 2009-066-78 (véanse la Tabla 3 y la Tabla 4 para ver las formulaciones). Los DOE 11, 3 y 4 tienen perfiles de liberación cercanos al perfil modelo. Los tres tienen una proporción de Ethocel™ a Klucel® de 80:20, pero difieren en el porcentaje en p/p de los excipientes hidrófobos. El recubrimiento DOE 3 era el perfil más parecido al modelo.

Estabilidad de DOE 3 y DOE 4

Para un estudio de estabilidad, se cargaron cápsulas con dosis de 13,6 mg (equivalente a una dosis de base libre de 10,0 mg) en frascos de HDPE y se cargaron en las siguientes cámaras de estabilidad para el estudio: 40 °C/75 % de HR, 25 °C/60 % de HR, y 30°C/65 % de HR. Los gránulos también se cargaron en botellas de HDPE sin cápsulas a 40°C/75 % de HR para un estudio de recipiente abierto. Después de 2 y 4 semanas para el estudio en recipiente abierto a 40°C/75 % de HR, la prueba de disolución de los gránulos se llevó a cabo en tampón fosfato de pH 7,2. Los resultados de la disolución se muestran en la Fig. 6 y la Fig. 7.

Todos los perfiles de disolución de los diferentes puntos temporales de estabilidad tuvieron perfiles de liberación de fármaco similares, lo que demuestra que los recubrimientos de liberación sostenida son estables. La siguiente etapa en el desarrollo fue añadir un recubrimiento dependiente del pH encima del recubrimiento de liberación sostenida.

Recubrimientos dependientes del pH

Para los estudios de recubrimientos dependientes del pH, se usaron gránulos DOE 3. Se cargaron en cápsulas muestras de una dosis de 13,6 mg (dosis de 10,0 mg de base libre). La prueba de disolución se llevó a cabo durante 2 horas (T=0-2 horas) en HCl 0,1 N, luego en tampón fosfato de pH 6,0 durante 4 horas (T=2-6 horas) y finalmente en tampón fosfato de pH 7,0 durante el tiempo restante. Las formulaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Formulaciones dependientes del pH

Numero de lote	2009-104-76	2009-104-78	2009-104-92[1]	2009-138-22	2009-138-25
Componente	**% p/p**				
Eudragit® S 100	60,6		60,0	76,9	80,6
Eudragit® FS 30D		64,5			
Citrato de trietilo	9,1	3,2	9,1		
Sebacato de dibutilo				7,7	8,1
Estearato de magnesio				15,4	
Talco Imperial 500	30,3	32,3	30,3		
Imwitor® 900 K					8,1
Tween® 80					3,2

[1]Misma formulación que el Lote 2009-104-76, pero recubierto a una temperatura del producto 4°C superior.

Los recubrimientos S 100 se elaboran con alcohol/agua desionizada como disolvente del 94,4 % p/p al 5,6 % p/p y el recubrimiento FS 30 D es solo acuoso. Los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 8.

El Lote 2009-104-78 mostró un retardo de 6 horas seguido de una liberación rápida. Luego se recubrieron los gránulos DOE 3 con la formulación S 100 con GMS (Imwitor 900 K) al 10% p/p. El Lote 2009-138-25B muestra un retardo en el inicio de la liberación del fármaco seguido de una curva de liberación similar al perfil modelo.

Gránulos DOE 3 recubiertos con SR/ Dependientes del pH

El estudio con un recubrimiento dependiente del pH sobre el recubrimiento SR de DOE 3 se repitió con un lote de gránulos de núcleo activo 100 % (sin gránulos de placebo). Los parámetros del recubrimiento se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros del recubrimiento del Lote 2009-138-32

Parámetros	**Intervalos**
Temperatura del producto	32,0-33,0 °C
Temperatura de entrada	48,4-54,1 °C
Temperatura de escape	29,3-30 °C
Aire de proceso	40-53 m^3/h
Aire de atomización	2,0 bar
Tiempo de pulverización	126,75 min.
Tasa de pulverización	12,8 g/min

Los perfiles de disolución de los gránulos diluidos con placebo y producto activo de los recubrimientos DOE 3 se muestran en la Fig. 9.

Luego se aplicó el recubrimiento dependiente del pH (Lote 2009-138-45) que contenía GMS sobre el recubrimiento DOE 3 de liberación sostenida. Los gránulos se recubrieron hasta obtener una ganancia de peso del 30 % y se extrajo

una muestra con una ganancia de peso del 25 %. Los gránulos se dosificaron en cápsulas de 13,6 mg (10,0 mg de base libre) y se probaron en el estudio de disolución de 3 etapas. Los parámetros de recubrimiento se encuentran en la Tabla 7 y los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 10.

Tabla 7: Parámetros de recubrimiento del Lote 2009-138-45

Parámetros	Intervalos
Temperatura del producto	32,0-33,0 °C
Temperatura de entrada	48,4-54,1 °C
Temperatura de escape	29,3-30 °C
Aire de proceso	40-53 m^3/h
Aire de atomización	2,0 bar
Tiempo de pulverización	126,75 min.
Tasa de pulverización	12,8 g/min

Al cabo de 10 horas, el DOE 3 había liberado el 20 % del fármaco, lo que coincide estrechamente con el perfil objetivo. Una porción de los gránulos de DOE 3 (Lote 2009-138-45) se encapsuló en una dosis de 13,6 mg (equivalente a una dosis de base libre de 10 mg) en cápsulas de gelatina y se colocaron en estabilidad. Los frascos se llenaron con 16 cápsulas y se colocaron en las siguientes condiciones: 4 frascos a 40 °C/75 % de humedad relativa, 4 frascos a 30 °C/65 % de humedad relativa, 1 frasco a 25 °C/60 % de humedad relativa. Dos frascos que contienen solo gránulos equivalentes a 16 cápsulas se colocaron a 40 °C/75 % de humedad relativa para un estudio acelerado en plato abierto. Después de estar en estabilidad durante dos semanas, las muestras se sacaron del recipiente abierto, a 30 °C/65 % de humedad relativa y a 40 °C/75 % de humedad relativa. Los perfiles de disolución de estas muestras se muestran en la Fig. 11.

Los gránulos del recipiente abierto de dos semanas comenzaron a liberar el fármaco a las 4 horas. Los gránulos iniciales y las otras muestras de recipientes cerrados no comenzaron a liberar el fármaco hasta después del tiempo de 6 horas. Las dos muestras de contenedores cerrados liberaron el fármaco más lentamente que la liberación inicial. Se supuso que los gránulos estaban absorbiendo humedad haciendo que el GMS (Imwitor®) se volviera inestable y se liberara el fármaco más rápidamente en el estudio de contenedor abierto. Para intentar estabilizar el GMS, las muestras del Lote 2009-138-45 se colocaron en un horno y se endurecieron durante 12 horas, 24 horas y 48 horas a 50 °C. Los resultados de disolución se encuentran en la Fig. 12.

A 50 °C, el tiempo de endurecimiento no afectó la liberación del fármaco. Se realizó otro estudio de endurecimiento con el horno fijado a 55 °C. Las muestras del Lote 2009-138-45 (DOE 3) se endurecieron durante 24, 48 y 108 horas (4,5 días). Los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 13.

La liberación del fármaco después de endurecer los gránulos a 55 °C no era dependiente directamente del tiempo. Para las muestras endurecidas a 55 °C, los gránulos se dosificaron (dosis de 13,6 mg/10,0 mg de base libre) en cápsulas de gelatina y HPMC. Las cápsulas de HPMC contienen un desecante de un gramo en cada frasco para absorber el exceso de humedad. Las muestras se endurecieron a 50 °C dosificadas únicamente en las cápsulas de HPMC con el desecante de un gramo en cada botella. Se cargaron dieciséis cápsulas en cada frasco. Las condiciones de estabilidad se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Condiciones de estabilidad para gránulos endurecidos

Condiciones de estabilidad	40 ºC/75% de Humedad Relativa	30 ºC/65% de Humedad Relativa	25 ºC/60% de Humedad Relativa	40 ºC/75% de Humedad Relativa (Gránulos solamente recipiente abierto)
Tipo de cápsula	**Número de frascos por condición**			
HPMC a 55 ºC	4	4	1	2
Gelatina a 55 ºC	4	4	1	
HPMC a 50 ºC	4	4	1	2

Después de 2 y 4 semanas, se extrajeron las muestras endurecidas a 55 °C y se realizaron pruebas de disolución en ellas. Los resultados de disolución para las muestras de estabilidad se muestran en la Fig. 14.

Para los gránulos endurecidos a 55 °C cargados en las cápsulas de HPMC, el perfil de disolución para las muestras iniciales, de 2 semanas y de 4 semanas dio resultados similares. Esto demuestra la estabilidad del producto en esas condiciones. Las cápsulas cargadas de gelatina produjeron un perfil de disolución un poco más lento que la liberación inicial en muestras de 2 y 4 semanas.

El Lote 2009-138-45 (DOE 3 recubierto con SR y pH) que contenía cápsulas de HPMC con desecante se dejó en estabilidad a 40 °C/75 % de HR (recipiente cerrado) durante 8 meses. Se tomaron muestras a los 2, 3 y 8 meses para realizar pruebas de disolución. Los perfiles de disolución de las cápsulas de HPMC que contienen gránulos de sulfato de D-anfetamina se muestran en la Fig. 15.

Después de 8 meses en estabilidad acelerada, el sulfato de D-anfetamina tiene un perfil similar al perfil de liberación inicial (T=0). La única diferencia es una liberación más lenta entre las horas 7 y 10.

Ejemplo 1

Un ejemplo de un gránulo de núcleo como se describe en la presente memoria contiene los siguientes componentes producidos en un lote de 5 kg.

Tamaño del lote 5.000 gramos

Sólidos del Medio de Granulación 6%

Componente	mg/1 mg de gránulos	% p/p	g/lote
Sulfato de dextroanfetamina, USP	22,0	22,0	1.100,0
Avicel PH-101	65,0	65,0	3.250,0
Almidón 1500	10,0	10,0	500,0
Methocel E5 P LV[1]	3,0	3,0	150,0
Total	10,0	100,0	5.000,0
Agua DI	eliminada durante el procesamiento		2.356,0

Durante el procesamiento, el agua extra se añade al medio de granulación. El agua constituye el 47,12 % del tamaño del lote de mezcla seca. El medio de granulación es de 2.506,0 gramos y la velocidad de pulverización es 418 ± 20 g/min.

Ejemplo 2

Un ejemplo de un recubrimiento de liberación sostenida que se aplicará al gránulo del núcleo se prepara con los siguientes componentes.

Tamaño del lote del núcleo: 1.100,0 g

Ganancia de peso del recubrimiento : 30%

Sólidos: 12,0 %

Componente	mg/1g de gránulos	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Ethocel S 10	14,75		49,15	162,2
Klucel EF	3,69		12,29	40,6
Sebacato de dibutilo	1,07		3,56	11,7
Estearato de Mg 2257	10,50		35,00	115,5
			100,00	330,0
Etanol		95		2.299,0
Agua DI		5		121,0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1.430		

Ejemplo 3

Un recubrimiento dependiente del pH S100 formulado para una ganancia de peso del 30% está formulado con los siguientes componentes.

Ganancia de peso del recubrimiento: 30%

Sólidos: 10,0%

Tamaño del lote: 715 g

Cantidad de gránulos del núcleo: 550 g

Componente	mg/1g de gránulos	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Eudragit S100	24,18		80,6	133,0
Imwitor 900K	2,43		8,1	13,4
Sebacato de dibutilo	2,43		8,1	13,4
Tween 80	0,96		3,2	5,3
Etanol		94,4		1.402,5
Agua DI		5,6		82,5
			100,0	1.650,0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		880,0		

Ejemplo 4

Un recubrimiento dependiente del pH S100 formulado para una ganancia de peso del 50 % contiene los siguientes componentes.

Ganancia de peso del recubrimiento: 50,0%

Sólidos: 10,0%

Tamaño del lote: 715 g

Cantidad de gránulos del núcleo: 550 g

Componente	mg/1g de gránulos	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Eudragit S100	40,30		80,6	221,7
Imwitor 900K	4,05		8,1	22,3
Sebacato de dibutilo	4,05		8,1	22,3
Tween 80	1,60		3,2	8,8
Etanol		94,4		2.337,5
Agua DI		5,6		137,5
			100,0	2.750,0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		990,0		

Ejemplo 5

Se preparó una formulación con un núcleo de gránulos como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 2 y un recubrimiento dependiente del pH con una ganancia de peso del 30% como en el Ejemplo 3.

Componente	mg/1g de gránulos	% p/p
Sulfato de dextroanfetamina, USP	22,00	13,75
Avicel PH-101	65,00	40,63
Almidón 1500	10,00	6,25
Methocel E5 P LV[1]	3,00	1,88
Ethocel Est. 10	14,75	9,22
Klucel EF	3,69	2,30
Sebacato de dibutilo	1,07	0,67
Estearato de Mg 2257	10,50	6,56
Eudragit S100	24,18	15,11
Imwitor 900K	2,43	1,52
Sebacato de dibutilo	2,43	1,52
Tween 80	0,96	0,60
	160,00	100,00

Ejemplo 6

Se preparó una formulación con un núcleo de gránulos como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 2 y un recubrimiento dependiente del pH con una ganancia de peso del 50% como en el Ejemplo 3.

Componente	mg/1g de gránulos	% p/p
Sulfato de dextroanfetamina, USP	22,00	12,22
Avicel PH-101	65,00	36,11
Almidón 1500	10,00	5,56
Methocel E5 P LV[1]	3,00	1,67
Ethocel Est. 10	14,75	8,19
Klucel EF	3,69	2,05
Sebacato de dibutilo	1,07	0,59
Estearato de Mg 2257	10,50	5,83
Eudragit S100	40,30	22,39
Imwitor 900K	4,05	2,25
Sebacato de dibutilo	4,05	2,25
Tween 80	1,60	0,89
	180,00	100,00

Ejemplo 7

Se prepara un ejemplo de un recubrimiento de liberación sostenida con una proporción alternativa de polímero soluble en agua (Klucel) a polímero insoluble en agua (Ethocel) con los siguientes componentes para obtener un perfil de liberación más rápido.

Tamaño del lote del núcleo: 1.100,0 g

Ganancia de peso del recubrimiento: 30%

Sólidos: 12,0 %

Componente	mg/1g de gránulos	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Ethocel Est. 10	12,48		41,59	137,2
Klucel EF	3,12		10,40	34,3
Sebacato de dibutilo	0,90		3,01	9,9
Estearato de Mg 2257	13,50		45,00	148,5
				330,0
Etanol		95		2.299,0
Agua DI		5		121,0
			100,00	2.750,0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1.430		

Ejemplo 8

Se preparó una formulación con un núcleo de gránulos como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 7 y un recubrimiento dependiente del pH con una ganancia de peso del 30% como en el Ejemplo 3.

Componente	mg/1g de gránulos	% p/p
Sulfato de dextroanfetamina, USP	22,00	13,75
Avicel PH-101	65,00	40,63
Almidón 1500	10,00	6,25
Methocel E5 P LV[1]	3,00	1,88
Ethocel Est. 10	12,48	7,80
Klucel EF	3,12	1,95
Sebacato de dibutilo	0,90	0,56
Estearato de Mg 2257	13,50	8,44
Eudragit S100	24,18	15,11
Imwitor 900K	2,43	1,52
Sebacato de dibutilo	2,43	1,52
Tween 80	0,96	0,60
	160,00	100,00

Ejemplo 9

Se preparó una formulación con un núcleo de gránulos como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 7 y un recubrimiento dependiente del pH con una ganancia de peso del 50% como en el Ejemplo 4.

Componente	mg/1g de gránulos	% p/p
Sulfato de dextroanfetamina, USP	22,00	12,22
Avicel PH-101	65,00	36,11
Almidón 1500	10,00	5,56
Methocel E5 P LV[1]	3,00	1,67
Ethocel Est. 10	12,48	6,93
Klucel EF	3,12	1,73
Sebacato de dibutilo	0,90	0,50
Estearato de Mg 2257	13,50	7,50
Eudragit S100	40,30	22,39
Imwitor 900K	4,05	2,25
Sebacato de dibutilo	4,05	2,25
Tween 80	1,60	0,89
	180,00	100,00

Ejemplo 10

Otro ejemplo de un recubrimiento de liberación sostenida de acuerdo con la descripción se prepara con los siguientes componentes.

Tamaño del lote del núcleo: 1.100,0 g

Ganancia de peso del recubrimiento: 30%

Sólidos: 12,0 %

Componente	mg/1g de gránulos	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Ethocel Est. 10	13,22		44,08	145,5
Klucel EF	3,1		11,02	36,4
Sebacato de dibutilo	1,47		4,90	16,2
Estearato de Mg 2257	12,00		40,00	132,0
Etanol		95		2.299,0
Agua DI		5		121,0
			100,00	2.750,0
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1.430		

Ejemplo 11

Se preparó una formulación con un núcleo de gránulos como en el Ejemplo 1, un recubrimiento de liberación sostenida como en el Ejemplo 10 y un recubrimiento dependiente del pH con una ganancia de peso del 30% como en el Ejemplo 3.

Componente	mg/1g de gránulos	% p/p
Sulfato de dextroanfetamina, USP	22,00	13,75
Avicel PH-101	65,00	40,63
Almidón 1500	10,00	6,25
Methocel E5 P LV[1]	3,00	1,88
Ethocel Est. 10	13,22	8,27
Klucel EF	3,31	2,07
Sebacato de dibutilo	1,47	0,92
Estearato de Mg 2257	12,00	7,50
Eudragit S100	24,18	15,11
Imwitor 900K	2,43	1,52
Sebacato de dibutilo	2,43	1,52
Tween 80	0,96	0,60
	160,00	100,00

Ejemplo 12

Un ejemplo de gránulos del núcleo sin almidón ni agente osmógeno como se describe en la presente memoria contiene los siguientes componentes producidos en un lote de 2 kg. Estos gránulos del núcleo se usan en los Ejemplos 17-21.

Componente	mg/1g de gránulos	% p/p	g/lote
Sulfato de dextroanfetamina, USP	220	22,0	440
Celulosa microcristalina, NF	780	78,0	1.560
Total	1.000	100,0	2.000
Agua DI	eliminada durante el procesamiento		1.440

Ejemplo 13

Un ejemplo de un recubrimiento de liberación sostenida lenta como se describe en la presente memoria para su uso en la formulación de liberación lenta (1 y 2) 25 % SR + 20 % o 30 % de recubrimiento de pH.

Recubrimiento SR de liberación lenta (1 y 2)

Ganancia de peso del recubrimiento: 25,0

% de sólidos: 12,0

Componente	**mg/g**	**proporción de disolvente**	**% p/p**	**g/lote**
Etilcelulosa, NF	81,5		8,15	123
Hidroxipropilcelulosa, NF	20,4		2,04	31
Sebacato de dibutilo, NF	5,9		0,59	9
Estearato de magnesio, NF	58,0		5,80	88
Etanol (*desnaturalizado*)		95		1.742
Agua DI		5		92
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1.250		

Ejemplo 14

Un ejemplo de recubrimientos entéricos lentos como se describe en la presente memoria para su uso en la formulación de liberación lenta (1 y 2) 25 % SR + 20 % o 30 % de recubrimiento de pH.

Recubrimiento S100 dependiente del pH de liberación lenta (1)

Ganancia de peso del recubrimiento: 20%

% de sólidos: 10%

Tamaño del lote (g) 1.500

Cantidad de gránulos del núcleo (g) 1.250

Componente	mg/g	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B	133,7		13,37	202
Mono- y di-glicéridos, NF	13,4		1.34	20
Sebacato de dibutilo, NF	13,4		1,34	20
Polisorbato 80, NF	5,3		0,53	8
Etanol (*desnaturalizado*)		94,4		2.138
Agua DI		5,6		113
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)	1.500			

Recubrimiento S100 dependiente del pH de liberación lenta (2)

Ganancia de peso del recubrimiento: 30%

% de sólidos: 10%

Tamaño del lote (g) 1.625

Cantidad de gránulos del núcleo (g) 1.250

Componente	mg/g	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B	185,1		18,51	302
Mono- y di-glicéridos, NF	18,6		1,86	30
Sebacato de dibutilo, NF	18,6		1,86	30
Polisorbato 80, NF	7,4		0,74	12
Etanol (*desnaturalizado*)		94,4		3.206
Agua DI		5,6		169
Cantidad teórica de gránulos recubiertos (g)		1.625		

Ejemplo 15

Un ejemplo de un recubrimiento de liberación media sostenida como se describe en la presente memoria para su uso en la formulación de liberación media (1 y 2) 20 % SR + 20 % o 30 % de recubrimiento de pH.

Recubrimiento SR de liberación media (1 y 2)

Ganancia de peso del recubrimiento: 20%

% de sólidos: 12%

Componente	mg/g	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Etilcelulosa, NF	134,0		13,40	98
Hidroxipropilcelulosa, NF	33,5		3,35	25
Sebacato de dibutilo, NF	9,7		0,97	7
Estearato de magnesio, NF	95,5		9,55	70
Etanol (*desnaturalizado*)		95		1.393
Agua DI		5		73
Cantidad de gránulos recubiertos (g)		1.200		

Recubrimiento S100 dependiente del pH de liberación media (1)

Ganancia de peso del recubrimiento: 20,0

% de sólidos: 10,0

Tamaño del lote (g) 1.440

Cantidad de gránulos del núcleo (g) 1.000

Componente	mg/g	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B	120,3		12,03	193
Mono- y di-glicéridos, NF	13,6		1,36	19
Sebacato de dibutilo, NF	13,6		1,36	19
Polisorbato 80, NF	5,4		0,54	8
Etanol (*desnaturalizado*)		94,4		2.077
Agua DI		5,6		123
Cantidad de gránulos recubiertos (g)		1.440		

Recubrimiento S100 dependiente del pH de liberación media (2)

Ganancia de peso del recubrimiento: 30%

% de sólidos: 10%

Tamaño del lote (g) 1.560

Cantidad de gránulos del núcleo (g) 1.200

Componente	mg/g	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B	185,1		18,51	290
Mono- y di-glicéridos, NF	18,6		1,86	29
Sebacato de dibutilo, NF	18,6		1,86	29
Polisorbato 80, NF	7,3		0,73	12
Etanol (*desnaturalizado*)		94,4		3.210
Agua DI		5,6		190
Cantidad de gránulos recubiertos (g)		1.560		

Ejemplo 16

Un ejemplo de recubrimientos de liberación rápida para el recubrimiento de la formulación de liberación rápida 20 % SR + 20 % pH.

Recubrimiento SR de liberación rápida

Ganancia de peso del recubrimiento: 20,0

% de sólidos: 12

Componente	mg/g	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Etilcelulosa, NF	57,5		5,75	83
Hidroxipropilcelulosa, NF	14,4		1,44	21
Sebacato de dibutilo, NF	4,2		0,42	6
Estearato de magnesio, NF	6,22		6,22	90
Etanol (*desnaturalizado*)		95		1.393
Agua DI		5		73
Cantidad de gránulos recubiertos (g)		1.200		

Recubrimiento S100 dependiente del pH de liberación rápida

Ganancia de peso del recubrimiento: 20%

% de sólidos: 10%

Tamaño del lote (g) 1.440

Cantidad de gránulos del núcleo (g) 1.200

Componente	mg/g	proporción de disolvente	% p/p	g/lote
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B	133,7		13,37	193
Mono- y di-glicéridos, NF	13,4		1,34	19
Sebacato de dibutilo, NF	13,4		1,34	19
Polisorbato 80, NF	5,3		0,53	8
Etanol (*desnaturalizado*)		94,4		2.077
Agua DI		5,6		123
Cantidad de gránulos recubiertos (g)		1.440		

Ejemplo 17

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación lenta 1,) con un núcleo como se describe en el Ejemplo 12, 25 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación sostenida, +20 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación retardada (entérico).

Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si corresponde)	Función	Valor (contenido de la etiqueta)	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30,00	14,59
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106,36	51,74
Etilcelulosa, NF (Ethocel Estándar 10 Premium)	Formador de película	16,76	8,15
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	4,19	2,04
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	1,21	0,59
Estearato de magnesio, NF	Componente de película hidrófoba	11,93	5,80
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	27,48	13,37
Mono- y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	2,76	1,34
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2,76	1,34
Polisorbato 80, NF	Solubilizante	1,09	0,53
Talco USP, EP		1,02	0,50
Total		205,56	100,0

Ejemplo 18

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación lenta 2) con un núcleo como en el Ejemplo 12, 25 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación sostenida, +30 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación retardada (entérico).

Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si corresponde)	**Función**	**Valor (contenido de la etiqueta)**	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	**%**
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30,00	13,47
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106,36	47,76
Etilcelulosa, NF (Ethocel Estándar 10 Premium)	Formador de película	16,76	7,53
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	4,19	1,88
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	1,21	0,54
Estearato de magnesio, NF	Componente de película hidrófoba	11,93	5,36
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B (Eudragit S100)	Formador de película	41,22	18,51
Mono- y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	4,14	1,86
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	4,14	1,86
Polisorbato 80, NF	Solubilizante	1,64	0,74
Talco USP, EP		1,11	0,50
Total		222,7	100,0

Ejemplo 19

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación media 1) con un núcleo como en el Ejemplo 12, 20 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación sostenida, +20 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación retardada (entérico).

Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si corresponde)	**Función**	**Valor (contenido de la etiqueta)**	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	**%**
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30,00	15,44
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106,36	54,73
Etilcelulosa, NF (Ethocel Estándar 10 Premium)	Formador de película	13,40	6,90
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	3,35	1,72
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	0,97	0,50
Estearato de magnesio, NF	Componente de película hidrófoba	9,55	4,91
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	26,38	12,03
Mono- y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	2,65	1,36
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2,65	1,36
Polisorbato 80, NF	Solubilizante	1,05	0,54
Talco USP, EP		0,98	0,50
Total		194,34	100,0

Ejemplo 20

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación media 2) con un núcleo como en el Ejemplo 12, 20 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación sostenida, +30 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación retardada (entérico).

Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si corresponde)	**Función**	**Valor (contenido de la etiqueta)**	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	**%**
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30,00	14,03
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106,36	49,75
Etilcelulosa, NF (Ethocel Estándar 10 Premium)	Formador de película	13,40	6,27
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	3,35	1,57
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	0,97	0,45
Estearato de magnesio, NF	Componente de película hidrófoba	9,55	4,47
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	39,57	18,51
Mono- y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	3,98	1,86
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	3,98	1,86
Polisorbato 80, NF	Solubilizante	1,57	0,73
Talco USP, EP		1,06	0,50
Total		213,79	100,0

Ejemplo 21

Un ejemplo de una composición de sulfato de dextroanfetamina, cápsulas de 30 mg (formulación de liberación rápida) con un núcleo como en el Ejemplo 12, 20 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación sostenida, +20 % de ganancia de peso del recubrimiento de liberación retardada (entérico).

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	**Función**	**Valor (contenido de la etiqueta)**	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	**%**
Sulfato de dextroanfetamina, USP	Ingrediente activo	30,00	15,20
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	106,36	53,90
Etilcelulosa, NF (Ethocel Estándar 10 Premium)	Formador de película	11,34	5,75
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	2,84	1,44
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	0,82	0,42

Componente y estándar de calidad (y grado, si corresponde)	Función	Valor (contenido de la etiqueta)	
		30 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	%
Estearato de magnesio, NF	Componente de película hidrófoba	12,27	6,22
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	26,38	13,37
Mono- y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	2,65	1,34
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2,65	1,34
Polisorbato 80, NF	Solubilizante	1,05	0,53
Talco USP, EP		0,98	0,50
Total		197,34	100,0

Ejemplo 22

Las cinco formulaciones descritas en los Ejemplos 17-21 se sometieron a pruebas de disolución como se describe. Los datos de disolución se muestran en la siguiente tabla.

TIEMPO (HORAS)	RÁPIDO (446604) 20%SR, 20%EC	MEDIO (446603) 20% SR; 30%CE	MEDIO (446605) 20% SR; 20%CE	LENTO (446602) 25% SR; 20%CE	LENTO (446606) 25%SR; 30% CE
0.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2.	1,6	2,9	0,2	0,0	0,5
4.	2,4	5,7	0,6	0,0	1,3
6.	4,0	9,9	1,4	0,0	2,1
7.	6,6	13,1	2,5	1,1	2,7
8.	9,7	16,3	5,0	3,0	3,1
9.	15,0	19,6	11,9	7,9	3,3
10.	25,8	23,0	25,7	18,8	4,4
12.	57,7	39,1	60,6	47,6	14,4
14.	81,5	64,0	81,4	71,9	41,7
16.	91,7	79,7	90,5	85,1	66,4
20.	97,7	89,8	96,2	94,8	85,7

En la Fig. 16 se muestra un gráfico de los datos de disolución. Como se puede ver en el gráfico, las formulaciones proporcionaron una liberación retardada de 6 a 10 horas seguida de una liberación sostenida en aumento durante las siguientes 10 horas.

Ejemplo 23

Se llevó a cabo un estudio paralelo, de cinco brazos, abierto, de dosis única y en ayunas de cápsulas de 30 mg de dextroanfetamina en sujetos varones sanos no fumadores, administrando las cinco formulaciones descritas en los Ejemplos 13-17 a 56 voluntarios varones sanos de 18 a 45 años durante cada ensayo.

Se administraron cinco formulaciones por vía oral durante el ensayo:

Tratamiento A: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (recubrimiento 20 % de SR, 30 % de ER, liberación media);

Tratamiento B: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (recubrimiento 25 % de SR, 20 % de ER, liberación lenta);

Tratamiento C: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (recubrimiento 20 % de SR, 20 % de ER, liberación rápida),

Tratamiento D: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (recubrimiento 25 % de SR, 30 % de ER, liberación lenta);

Tratamiento E: 1 cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (recubrimiento 20 % de SR, 20 % de ER, liberación media).

Los productos farmacéuticos se administraron diariamente a las 8 a. m. y las concentraciones séricas de anfetamina se determinaron cada hora durante 20 horas. Usando el método validado (D24 Versión 00), se extrajeron la dextroanfetamina y el estándar interno, anfetamina-d5, a partir de plasma humano (200,0 µl), con ácido etilendiaminotetraacético de potasio (K_2EDTA) como un anticoagulante, mediante extracción líquido-líquido, evaporación bajo nitrógeno y reconstitución en 200,0 µl de fase móvil (Ácido Trifluoroacético al 0,05%: Acetonitrilo, 80: 20, v/v). Se inyectó una alícuota de este extracto en un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), se detectó usando un espectrómetro de masas en tándem API 3000 con HSID y se cuantificó usando el método de proporción de área de pico.

La sensibilidad y selectividad del método se lograron detectando distintas transiciones de masa de precursor a ion producto para dextroanfetamina (136,2 → 119,1) y el estándar interno, anfetamina-d5 (141,2 → 124,1), en tiempos de retención definidos en condiciones de cromatografía inversa.

Usando criterios de aceptación definidos la evaluación del ensayo se llevó a cabo mediante la construcción de una curva de calibración de ocho (8) puntos (excluyendo la concentración cero) que cubre el intervalo de 0,200 ng/ml a 51,200 ng/ml para dextroanfetamina en plasma humano. La pendiente y la intersección de las curvas de calibración se determinaron mediante análisis de regresión lineal ponderada ($1/conc.^2$). Se analizaron dos curvas de calibración y muestras de control de calidad duplicadas (a tres niveles de concentración) junto con cada lote de muestras del estudio. Se usaron proporciones de área de pico para determinar la concentración de los estándares, las muestras de control de calidad y las muestras de estudio desconocidas a partir de las curvas de calibración.

Las concentraciones séricas se muestran en la Fig. 17, en donde la hora de comienzo del día se establece a las 9:00 p.m. Una superposición de los datos farmacocinéticos de tres formulaciones comerciales, Dexedrine, Adderall XR y Vyvanse, se superponen con los datos de la Fig. 17 en la Fig. 18.

Como se muestra en la tabla a continuación, la exposición temprana de 0 a 6 horas y de 0 a 10 horas fue la más alta para el Tratamiento A y esto se correlacionó con la disolución temprana observada para esta formulación. La exposición de 0 a T_{max} fue marginalmente mayor para el Tratamiento A que para los otros tratamientos, pero fue más variable que los Tratamientos B y C. El Tratamiento C fue mayor que el B, pero fue más variable. Para el Tratamiento D, la exposición 0 a T_{max} fue relativamente alta (considerando el total $AUC_{0\text{-}inf}$), pero los valores de T_{max} del Tratamiento D ocurrieron más tarde que los otros tratamientos.

	AUC $_{0-6}$ (ng h/ml)		AUC $_{0-10}$ (ng·h/ml)		AUC $_{0-Tmáx}$ (ng·h/ml)		$AUC_{0-inf(ng/ml)}$	
Tratamiento	Media (N)	CV (%)	Media (N)	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV(%)
A	16,7(10)	29,9	63,8	23,9	286,0	60,2	991,5	42,6
B	2,1 (12)	78,8	32,9	41,2	234,6	20,6	1.142,4	16,7
C	6,5 (10)	38,1	30,7	40,5	278,5	37,4	1.250,3	20,7
D	1,6(12)	44,7	7,3	41,3	266,0	50,7	869,9	27,7
E	2,1 (12)	33,3	27,3	34,0	264,2	60,2	1.069,5	35,8

Los valores medios de Tmax para los tratamientos A, B, C, D y E fueron 17,9, 16,4, 17,7, 22,6 y 17,8 horas, respectivamente

La exposición temprana (0-6 y 0-10) proporcionada por estas formulaciones fue muy baja en relación con el AUC_{0-inf} y se muestra en la siguiente tabla junto con el AUC_{0-Tmax} en términos de porcentajes de los valores medios de estas métricas de exposición parcial en relación con los valores medios de AUC_{0-inf} para cada uno de los cinco tratamientos

Tratamiento	AUC_{0-6}	AUC_{0-10}	AUC_{0-Tmax}
A	1,7	6,4	28,8
B	0,1	2,9	20,5
C	0,5	2,5	22,3
D	0,2	0,8	30,6
E	0,2	2,6	24,7

La exposición fue inferior al 2% para todos los tratamientos (0-6 horas) y menos del 5% para el AUC (0-10 horas) excepto para el Tratamiento A (6,4%).

Diecisiete sujetos experimentaron un total de 25 eventos adversos ("EAs") durante el estudio. Los EAs más frecuentes se expresan como fracciones, en relación con el número total de EAs experimentados después de cada tratamiento.

No se informó ningún EA más de una vez después de la administración del Tratamiento A [cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20 % de SR, 30 % de recubrimiento de pH, liberación media)], Tratamiento C [cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20 % de SR, recubrimiento de pH al 20%, liberación rápida)] y Tratamiento D [cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (25% de SR, recubrimiento de pH al 30%, liberación lenta)].

Después de la administración del Tratamiento B (cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (25 % de SR, 20 % de recubrimiento de pH, liberación lenta), los EAs más frecuentes fueron dolor de cabeza (2/7) y somnolencia (2/7).

Después de la administración del Tratamiento E [(cápsula de sulfato de dextroanfetamina, 30 mg, CII (20 % de SR, 20 % de recubrimiento de pH, liberación media)], el EA más frecuente fue sequedad de boca (2/8).

No se informó ningún EA después del examen de fin de estudio.

Cinco EAs estaban "probablemente" relacionados con el fármaco de estudio y 12 EAs estaban "posiblemente" relacionados con el fármaco de estudio. Todos los sujetos que experimentaron EAs durante este estudio se recuperaron por completo.

No se informaron eventos adversos graves (EAGs).

Ejemplo 24

Composición de metilfenidato, cápsulas de 54 mg (formulación de liberación lenta, 25 % de ganancia de peso SR + 30 % de ganancia de peso dependiente del pH)

Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si corresponde)	**Función**	**Valor (contenido de la etiqueta)**	
		54 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	**%**
Clorhidrato de metilfenidato, USP, CII	Ingrediente activo	54,00	13,54
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	191,45	48,00
Etilcelulosa, NF (Ethocel Estándar 10 Premium)	Formador de película	30,16	7,56
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	7,54	1,89
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	2,18	0,55
Estearato de magnesio, NF	Componente de película hidrófoba	21,48	5,39
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	74,19	18,60
Mono- y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	7,46	1,87
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	7,46	1,87
Polisorbato 80, NF	Solubilizante	2,95	0,74
	Total	**398,87**	**100,0**

Ejemplo 25

Composición de metilfenidato, cápsulas de 54 mg (formulación de liberación lenta, 20 % de ganancia de peso SR + 20 % de ganancia de peso dependiente del pH)

Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si corresponde)	**Función**	**Valor (contenido de la etiqueta)**	
		54 mg	
		Cantidad por unidad (mg)	**%**
Clorhidrato de metilfenidato, USP, CII	Ingrediente activo	54,00	15,28
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-101)	Aglutinante	191,45	54,16
Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard 10 Premium)	Formador de película	20,42	5,78
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel EF Pharm)	Formador de película	5,11	1,45
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	1,48	0,42
Estearato de magnesio, NF	Componente de película hidrófoba	22,09	6,25
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B (Eudragit S 100)	Formador de película	47,48	13,43
Mono- y di-glicéridos, NF (Imwitor 900K)	Plastificante de película	4,77	1,35
Sebacato de dibutilo, NF	Plastificante de película	4,77	1,35
Polisorbato 80, NF	Solubilizante	1,89	0,53
	Total	**353,46**	**100,0**

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral sólida que comprende:

partículas recubiertas que comprenden:

un núcleo que comprende clorhidrato de metilfenidato, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina;

una capa de liberación sostenida que encierra el núcleo, en donde la capa de liberación sostenida comprende sebacato de dibutilo, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio y

una capa de liberación retardada que encierra la capa de liberación sostenida, en donde la capa de liberación retardada comprende sebacato de dibutilo, copolímero de ácido metacrílico Tipo B, monoglicéridos, diglicéridos y polisorbato 80;

en donde la composición proporciona al menos un tiempo de retardo de 6 horas durante el cual la composición libera no más del 10% del clorhidrato de metilfenidato total seguido de un período de liberación sostenida con una T_{max} media de aproximadamente 12 a 16 horas cuando se administra a adultos sanos.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar a un sujeto pediátrico o adolescente que tiene un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en donde dicha composición comprende una cantidad eficaz de clorhidrato de metilfenidato.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición proporciona al menos un tiempo de retardo de 8 horas durante el cual la composición libera no más de aproximadamente el 5% del clorhidrato de metilfenidato total.

4. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición proporciona al menos un tiempo de retardo de 10 horas durante el cual la composición libera no más del 10% del clorhidrato de metilfenidato total.

5. La composición farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición está contenida en una cápsula que comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

6. La composición farmacéutica oral sólida de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg o 100 mg de clorhidrato de metilfenidato.

7. La composición de la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la composición se administra por vía oral por la noche.

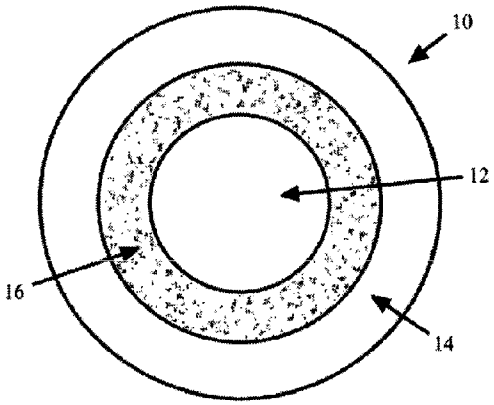

FIG. 1A

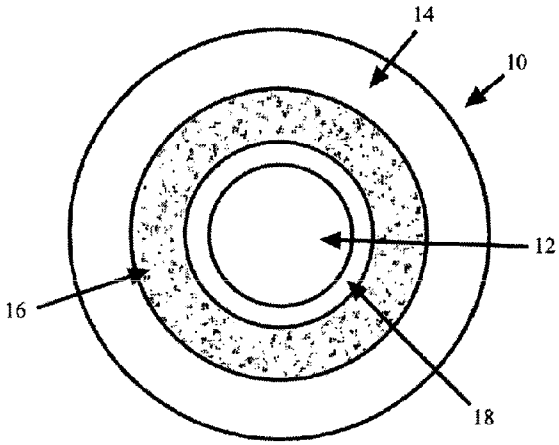

FIG. 1B

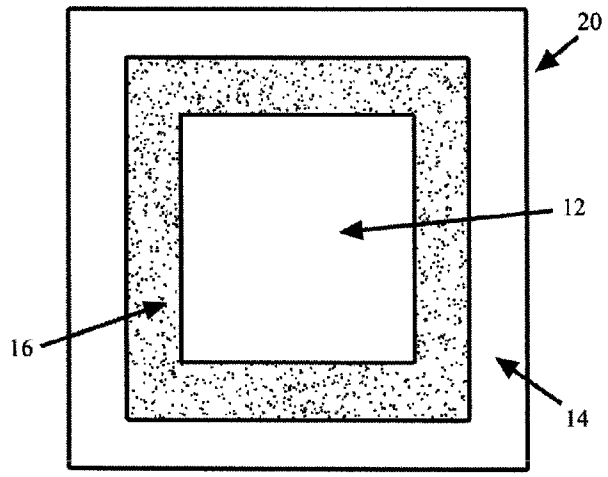

FIG. 2A

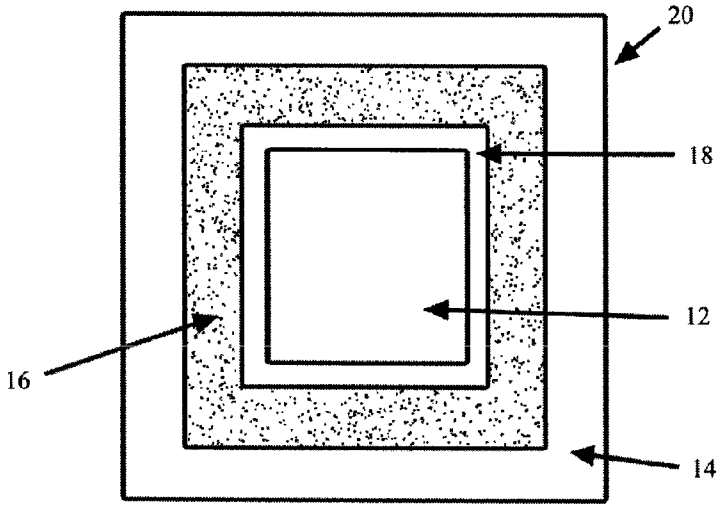

FIG. 2B

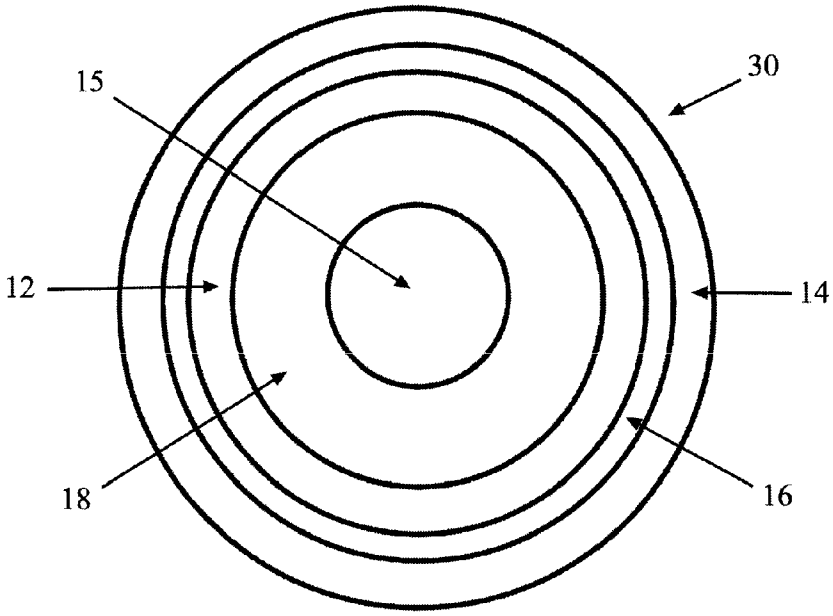

FIG. 3

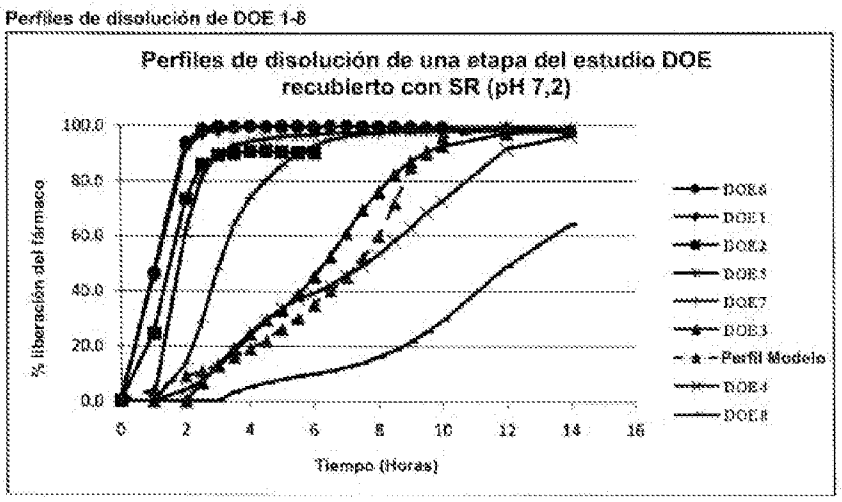
Perfiles de disolución de DOE 1-8
Perfiles de disolución de una etapa del estudio DOE recubierto con SR (pH 7,2)
% liberación del fármaco
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
Tiempo (Horas)
DOE6
DOE1
DOE2
DOE5
DOE7
DOE3
Perfil Modelo
DOE4
DOE8

FIG. 4

Perfiles de disolución de DOE 9, 10, 11, 3, 4

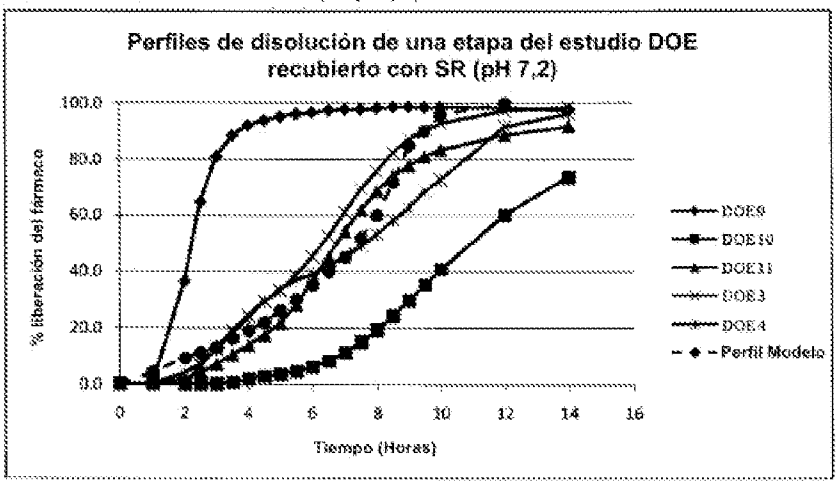

FIG. 5

Perfil de estabilidad de disolución de DOE 4

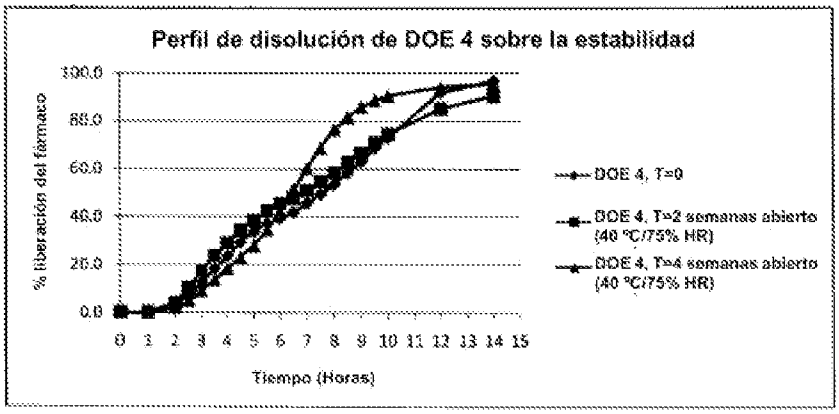

FIG. 6

Perfil de estabilidad de disolución de DOE 3

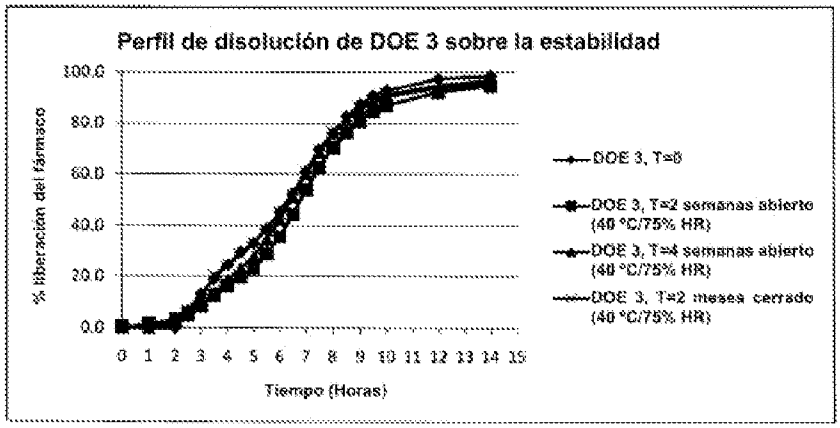

FIG. 7

Perfil de disolución del recubrimiento dependiente del pH en DOE 3

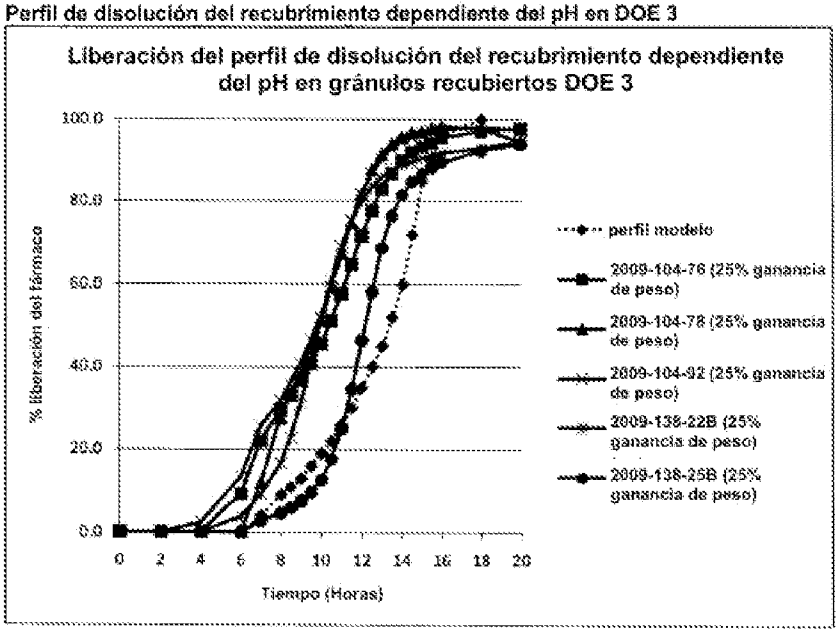

FIG. 8

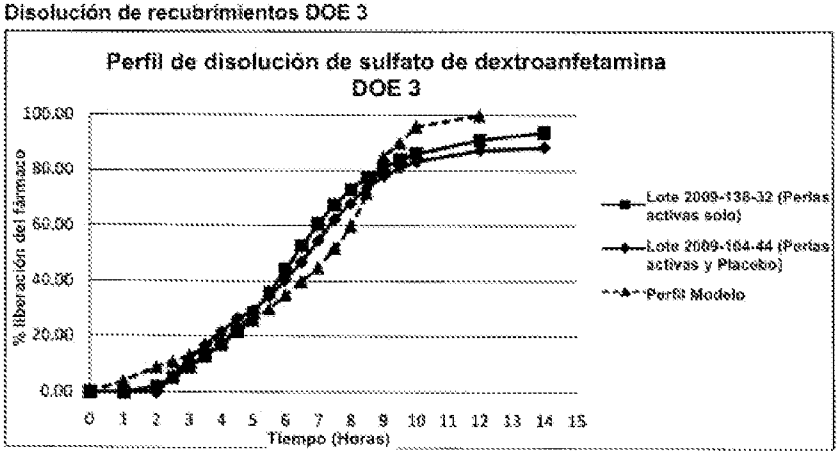
Disolución de recubrimientos DOE 3
Perfil de disolución de sulfato de dextroanfetamina
DOE 3
% liberación del fármaco
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Tiempo (Horas)
Lote 2009-138-32 (Perlas activas solo)
Lote 2009-164-44 (Perlas activas y Placebo)
Perfil Modelo

FIG. 9

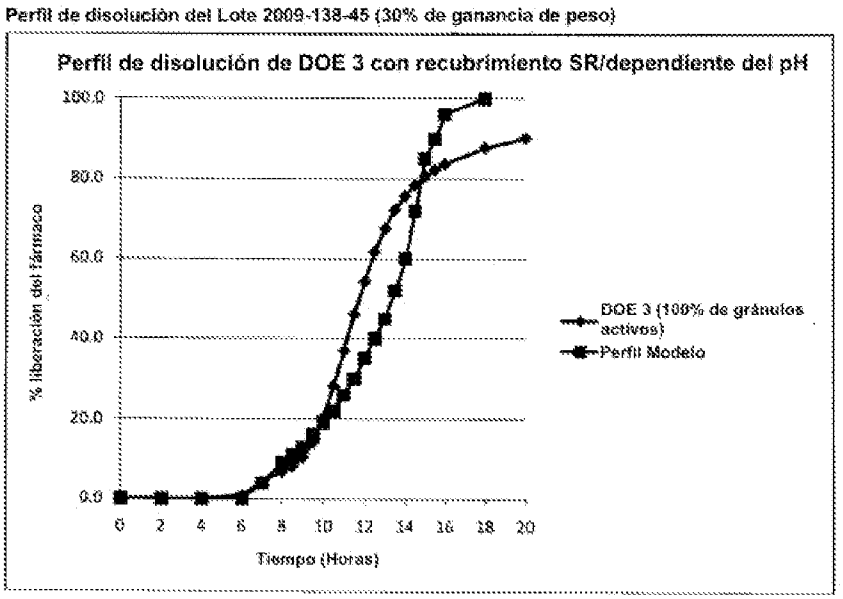
Perfil de disolución del Lote 2009-138-45 (30% de ganancia de peso)
Perfil de disolución de DOE 3 con recubrimiento SR/dependiente del pH
% liberación del fármaco
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Tiempo (Horas)
DOE 3 (100% de gránulos activos)
Perfil Modelo

FIG. 10

Perfil de disolución de estabilidad de dos semanas

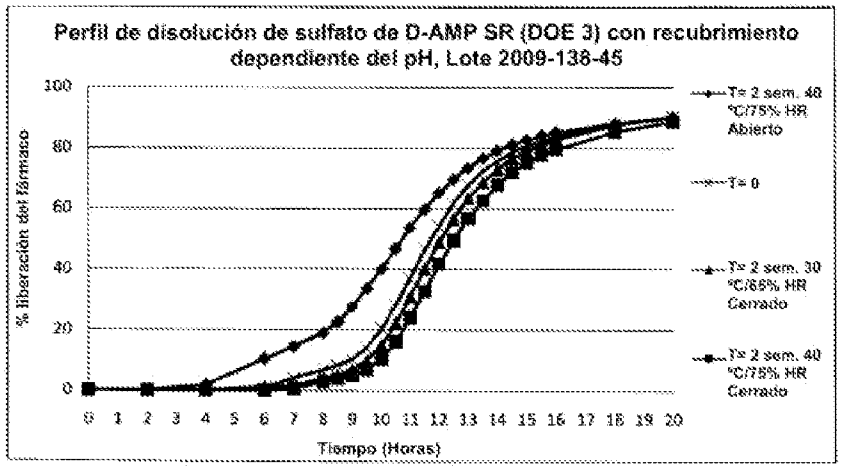

FIG. 11

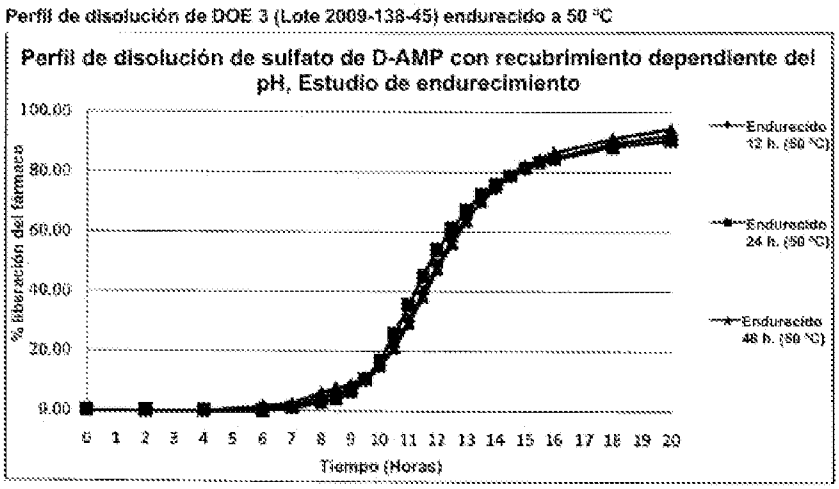
Perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) enduracido a 50 °C
Perfil de disolución de sulfato de D-AMP con recubrimiento dependiente del pH, Estudio de endurecimiento
% liberación del farmaco
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Tiempo (Horas)
Endurecido 12 h. (50 °C)
Endurecido 24 h. (50 °C)
Endurecido 48 h. (50 °C)

FIG. 12

Perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) endurecido a 55 °C

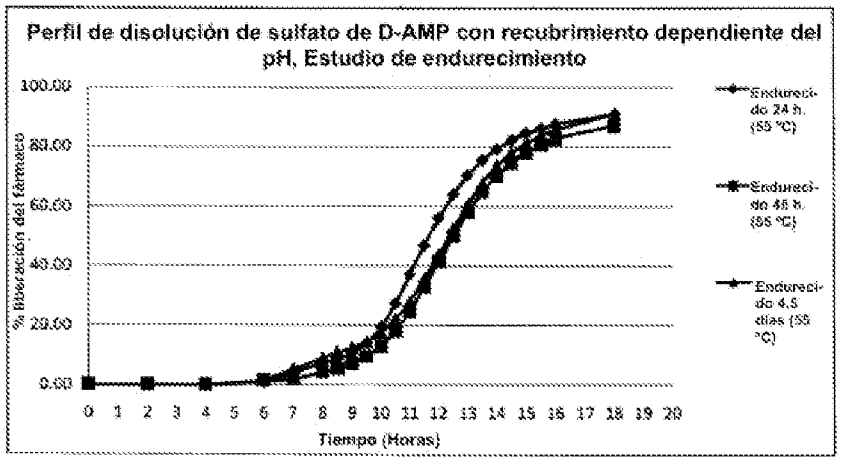

FIG. 13

Perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) endurecido a 55 °C sobre la estabilidad

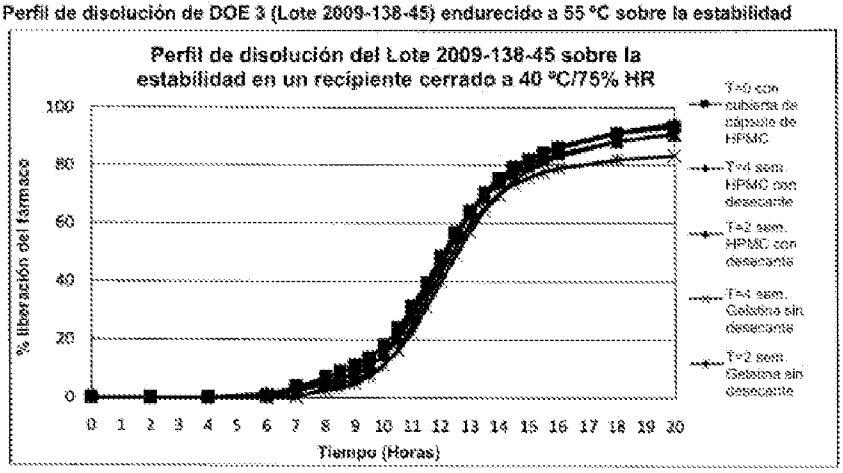

FIG. 14

Perfil de disolución de DOE 3 (Lote 2009-138-45) sobre la estabilidad de 8 meses

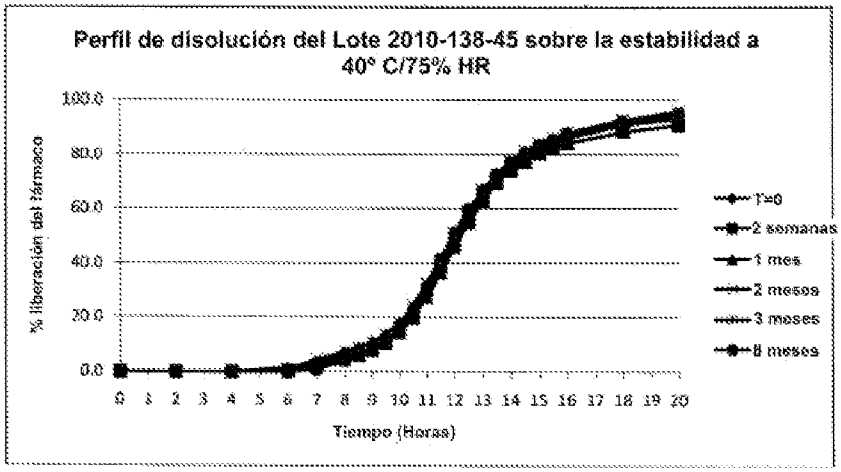

FIG. 15

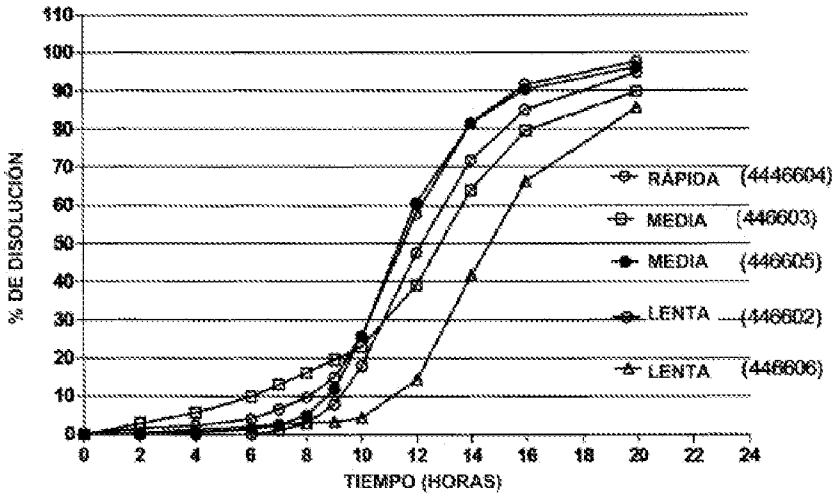
% DE DISOLUCIÓN
TIEMPO (HORAS)
RÁPIDA (4446604)
MEDIA (446603)
MEDIA (446605)
LENTA (446602)
LENTA (446606)

FIG. 16

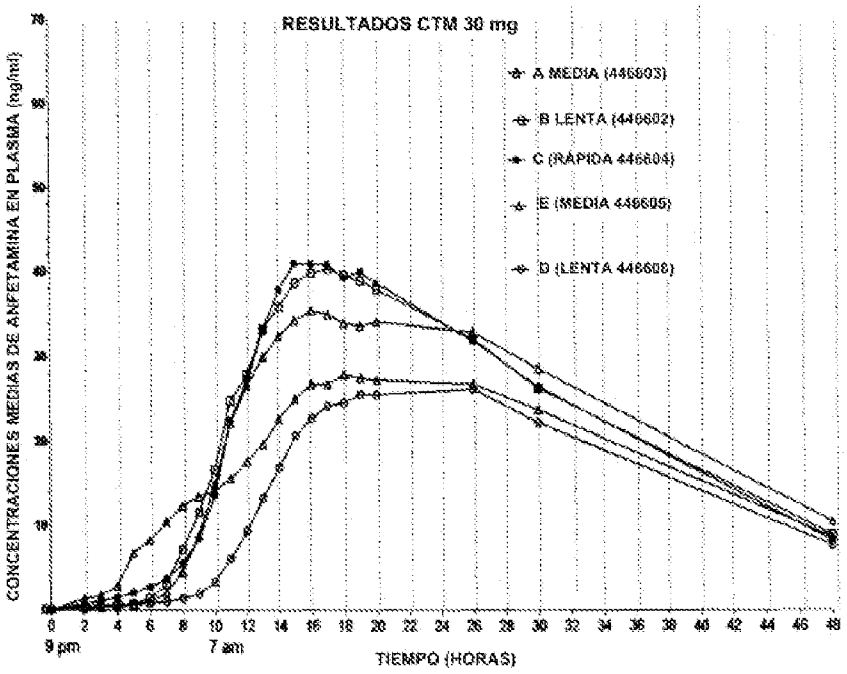
RESULTADOS CTM 30 mg
A MEDIA (446603)
B LENTA (446602)
C (RAPIDA 446604)
E (MEDIA 446605)
D (LENTA 446606)
CONCENTRACIONES MEDIAS DE ANFETAMINA EN PLASMA (ng/ml)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48
9 pm
7 am
TIEMPO (HORAS)

FIG. 17

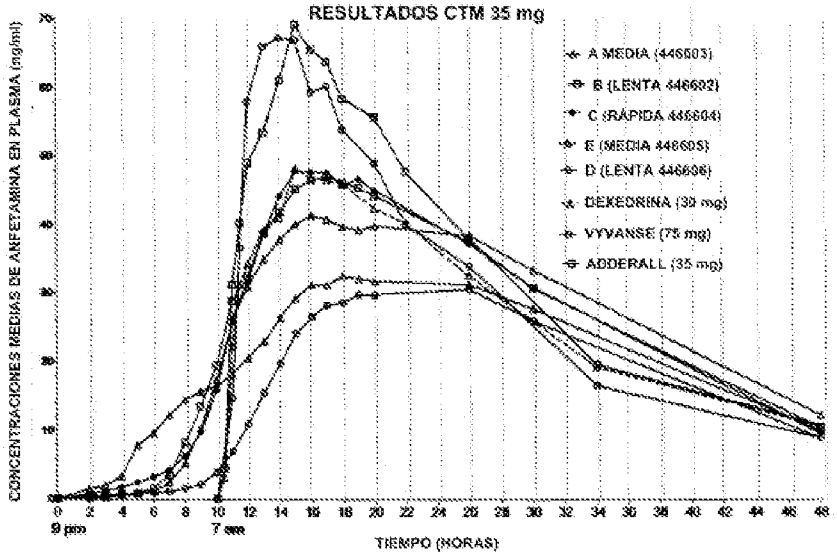
RESULTADOS CTM 35 mg
CONCENTRACIONES MEDIAS DE ANFETAMINA EN PLASMA (ng/ml)
A MEDIA (446603)
B (LENTA 446602)
C (RÁPIDA 446604)
E (MEDIA 446605)
D (LENTA 446606)
DEXEDRINA (30 mg)
VYVANSE (70 mg)
ADDERALL (35 mg)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48
9 pm
7 am
TIEMPO (HORAS)

FIG. 18