

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 357**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2011 PCT/US2011/030442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11123496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2011 E 11763348 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2552210**

54 Título: **Formulaciones de mazindol**

30 Prioridad:

31.03.2010 US 282788 P

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

12.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KIDANE, ARGAW y
BHATT, PADMANABH, P**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 663 357 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de mazindol

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos No. 61/282.788 presentada el 31 de marzo de 2010.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El mazindol, (RS)-5-(4-clorofenil)-3,5-dihidro-2H-imidazo [2,1-a] isoindol-5-ol, es una amina simpaticomimética, que es similar a las anfetaminas. También se conoce como un "anoréxico" o un fármaco "anorexígeno". El mazindol estimula el sistema nervioso central, lo que aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial y disminuye el apetito.

15 [0003] El documento US3597445 proporciona formulaciones de mazindol que comprenden un polímero independiente del pH y lactosa. El mazindol muestra inestabilidad en condiciones de pH alcalino, especialmente en presencia de agua. De este modo, el desarrollo de una formulación de liberación inmediata o modificada estable de mazindol presenta un desafío que se resuelve mediante la presente invención.

20 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0004] En una realización, la presente invención se dirige a formulaciones estables de liberación inmediata (IR) y liberación modificada de mazindol que comprenden menos del 2% en peso de la formulación de agua. Además, también se describen formulaciones de liberación modificada que comprenden opcionalmente agentes estabilizantes. En otra realización de la invención, la formulación de liberación modificada es una formulación de liberación prolongada. En otra realización, la formulación de liberación modificada es una formulación de liberación retardada (DR). En aún otra realización, la formulación de liberación modificada es una formulación que proporciona una liberación pulsátil. La liberación pulsátil se puede conseguir usando una combinación de una liberación prolongada con una liberación retardada, o liberación inmediata con una liberación prolongada o liberación inmediata con una liberación retardada, o liberación inmediata con una liberación prolongada y liberación retardada.

[0005] En una realización diferente de la invención, se proporcionan formulaciones estables de liberación inmediata de mazindol que comprenden menos del 2% de agua en peso de la formulación. En aún otra realización, la invención da a conocer formulaciones estabilizadas de liberación inmediata de mazindol que comprenden agentes estabilizantes.

[0006] La realización adicional cubre una forma de dosificación que contiene la formulación de la presente invención, en la que dicha forma de dosificación se selecciona de comprimidos, cápsulas, esferas, gránulos, polvos, comprimidos oblongos, pastillas, sobres, píldoras, bolsitas, gomas, espolvoreo, soluciones y suspensiones. Los comprimidos pueden ser comprimidos osmóticos, comprimidos de matriz, comprimidos bicapa y de múltiples capas, comprimidos de disgregación rápida, minicomprimidos y otro tipo de comprimidos utilizados comúnmente en la técnica. Las cápsulas pueden contener gránulos, esferas, comprimidos, minicomprimidos, gránulos, y/o polvos. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda que contienen un relleno no acuoso o parcialmente no acuoso. La formulación puede también presentarse en forma de gránulos en una cápsula, donde la cápsula se puede abrir y los gránulos espolvoreados sobre alimentos blandos o en un líquido y después tragarse.

[0007] Aunque muchas de las realizaciones y la discusión en el presente documento son con respecto a mazindol per se, la presente invención no debe ser tan limitada. La presente invención también contempla el producto de hidrólisis de mazindol (HP, nombre químico: 2-(2-aminoetil)-3-(4-clorofenil)-3-hidro-2,3-dihidroxi-1H-isoindol-1-ona), y/o profármacos de mazindol y/o profármacos del producto de hidrólisis de mazindol para la administración a mamíferos para el tratamiento de trastornos del SNC.

[0008] Además, la presente invención proporciona una forma de dosificación de una vez al día de mazindol y/o producto de hidrólisis del mismo y/o profármaco del mismo y/o sal del mismo que administra a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo para el tratamiento de trastornos del SNC, incluyendo, pero no limitado a, el tratamiento del TDAH.

[0009] Adicionalmente, se describen también formulaciones estabilizadas de mazindol preparadas a partir de material de partida de mazindol que tiene un nivel bajo de impurezas.

60

[0010] En una realización adicional, la presente invención también proporciona una forma de dosificación de mazindol que puede proporcionar niveles terapéuticos del fármaco durante el periodo de tiempo de 6 a 24 horas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5

[0011]

La figura 1 muestra el perfil de disolución para gránulos IR del Ejemplo 1.

La figura 2 muestra el perfil de disolución para gránulos DR1 del Ejemplo 2.

10 La figura 3 muestra el perfil de disolución para cápsulas IR/DR1, 1,5 mg, usando un aparato USP II a 50 rpm y medio de HCl 0,1 N (pH 1,1) para las primeras 2 horas, seguido del ajuste del medio a pH 6,8 usando tampón de fosfato 50 mM (Ejemplo 3).

La figura 4 muestra los perfiles de disolución de los gránulos IR utilizando un aparato USP II a 50 rpm y medio de disolución HCl 0,1 N (pH 1,1) (Ejemplo 4).

15 La figura 5 muestra los perfiles de disolución de los gránulos IR utilizando un aparato USP II a 50 rpm y medio de disolución HCl 0,1 N (pH 1,1) (Ejemplo 5)

Las Figuras 6 y 7 muestran los perfiles de disolución para comprimidos IR de mazindol (Ejemplos 7 y 8).

La figura 8 muestra el perfil de disolución para comprimidos DR de mazindol (Ejemplo 9).

La figura 9 muestra los perfiles de disolución para los comprimidos IR de mazindol que contienen lactosa anhidra (Ejemplo 10).

20 La figura 10 muestra los perfiles de disolución de los comprimidos IR recubiertos de sellado AMG (Ejemplo 11).

La figura 11 muestra el perfil de disolución para los comprimidos DR (Ejemplo 12).

La figura 12 muestra los perfiles de estabilidad de comprimidos IR y DR de mazindol en diversas formulaciones (Ejemplo 14).

25 La figura 13 muestra el efecto del recubrimiento de protección de humedad Aquarius Moisture Guard (AMG) sobre la estabilidad de formulaciones IR y DR de mazindol (Ejemplo 14).

La figura 14 muestra los perfiles de disolución para comprimidos de liberación prolongada de mazindol (Ejemplo 13).

La figura 15 muestra perfiles de disolución generados in silico con diferentes tiempos de retraso (Ejemplo 15).

La figura 16 muestra perfiles farmacocinéticos generados in silico (Ejemplo 15).

30 La figura 17 muestra el nivel de impurezas en la sustancia farmacológica de mazindol antes y después de la etapa de lavado.

La figura 18 muestra los perfiles de estabilidad de cápsulas IR de mazindol, 1,5 mg, en términos del crecimiento del producto de hidrólisis de mazindol.

La figura 19 muestra el perfil de estabilidad de cápsulas IR de mazindol, 1,5 mg, en términos de crecimiento del pico no original total (NPP).

35 La figura 20 muestra los perfiles de disolución de los prototipos IR de mazindol probados en perros (Ejemplo 19).

La figura 21 muestra los perfiles farmacocinéticos de mazindol en perros dosificados con prototipos de comprimidos y cápsulas de mazindol (Ejemplo 19).

La figura 22 muestra los perfiles farmacocinéticos del producto de hidrólisis de mazindol (HP) en perros dosificados con prototipos de comprimidos y cápsulas de mazindol (Ejemplo 19).

40

DEFINICIONES

[0012] A menos que se especifique lo contrario, "un" o "una" significa "uno o más" en la presente solicitud.

45 **[0013]** El término "mazindol" significa (RS)-5-(4-clorofenil)-3,5-dihidro-2H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, así como mezclas variables de los enantiómeros R y S o uno de los enantiómeros R o S en una forma sustancialmente pura.

50 **[0014]** Una "formulación de liberación inmediata" se refiere a una formulación que libera mayor que o igual a aproximadamente 80% en peso de agente farmacéutico activo en menos de o igual a aproximadamente 1 hora.

[0015] El término "liberación modificada" abarca cualquier modo de liberación que sea diferente de la de liberación inmediata.

55 **[0016]** En la presente solicitud, el término "polímeros no dependientes del pH" se usa para significar "polímeros que tienen una solubilidad que no es dependiente del pH" y el término "polímeros dependientes del pH" se utiliza para significar "polímeros que tienen una solubilidad que es dependiente del pH".

60 **[0017]** Para los fines de esta solicitud, los términos "polímeros dependientes del pH" y "polímeros entéricos" se usan indistintamente.

[0018] El término "partículas", tal como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones sobre la naturaleza y tamaño de las mismas, cualquier partícula, esfera, perla, gránulo, pélet, partícula o cualquier unidad estructural que pueda incorporarse en una forma de dosificación oral .

5 **[0019]** El término "impureza" se refiere en esta solicitud a cualquier entidad diferente del principio o principios activos, agua o excipientes. Por ejemplo, HP puede considerarse una impureza cuando el mazindol es el principio activo previsto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EL INVENTO

10 **[0020]** La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas. Aunque la sustancia farmacológica mazindol es químicamente estable, su estabilidad en las formulaciones de liberación inmediata o modificada a menudo se ve comprometida porque parece que el mazindol no es compatible con muchos excipientes farmacéuticos comúnmente usados. Una combinación de mazindol con estos excipientes se traduce en una degradación significativa del agente activo.

15 **[0021]** Se descubrió inesperadamente que el problema de la inestabilidad puede ser resuelto manteniendo la cantidad total de agua en la formulación a un nivel muy bajo, menos del 2%, en peso de la formulación.

20 **[0022]** También se descubrió, sorprendentemente, que la estabilidad de una formulación mazindol se puede mejorar mediante el uso de material de partida de fármaco mazindol con un nivel sustancialmente reducido de impurezas. De este modo, la presente invención proporciona, para mazindol, el material de partida que tiene una cantidad total de impurezas (por ejemplo, HP) menor del 1,0% del principio activo, preferiblemente menor del 0,5%, más preferiblemente menor del 0,25%, y más preferiblemente, menor del 0,1%. Por consiguiente, la presente invención proporciona formulaciones de mazindol en las que la cantidad total de impurezas (por ejemplo, HP) es menor del 5% del principio activo, preferiblemente menor del 2,5%.

25 **[0023]** Se descubrió además que las formulaciones estables de mazindol se pueden preparar con el uso de ciertos excipientes (denominados en este documento como "excipientes estabilizantes"). En una realización de la invención, los excipientes son acidificantes seleccionados del grupo que consiste en ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido edético, ácido aspártico, ácido adipico, ácido alginico, ácido benzoico, ácido butandioico, ácido eritórbito, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido sórbico, ácido succínico, goma arábiga, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, alumbre amónico, cloruro amónico, carbómeros, edetato cálcico disódico, edetato disódico, copolímeros de ácido metacrílico, policarbófilos, polidextrosa, alumbre de potasio, fosfato de potasio monobásico, metabisulfito de sodio, fosfato monobásico de sodio, glicolato de almidón sódico, acetato de zinc y sulfato de zinc, resinas de intercambio iónico de grado farmacéutico, tales como Amberlite IRP64, Amberlite IRP68, Amberlite IRP69, Amberlite IR120, Dowex 50, y combinaciones de los mismos .

30 **[0024]** En otra realización de la invención, los excipientes estabilizantes se seleccionan de agentes inductores de la hidrofobicidad (hidrofobización). Estos agentes pueden estar representados por estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, estearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ceras y aceites vegetales hidrogenados, entre otros conocidos por los expertos en la técnica. También se pueden utilizar combinaciones de estos excipientes.

35 **[0025]** Los estabilizadores se pueden incorporar en las formulaciones de mazindol en una variedad de maneras. Pueden entremezclarse con el principio activo y/u otros excipientes, o pueden proporcionarse en forma de un recubrimiento sobre el sustrato que contiene mazindol. Alternativamente, los excipientes, tales como agentes de volumen, pueden ser tratados previamente por los estabilizadores antes de su incorporación en la formulación. La estabilización de mazindol puede también lograrse mediante el recubrimiento de sustratos de núcleo cargados de fármacos, tales como gránulos y comprimidos, con polímeros de recubrimiento disueltos o dispersados en solución ácida.

40 **[0026]** Estas y otras formas de utilización de estabilizadores se describen en más detalle en los ejemplos siguientes.

45 **[0027]** Los excipientes adicionales que pueden ser utilizados para formular productos farmacológicos de mazindol estables de acuerdo con la presente invención incluyen agentes de volumen, tales como lactosa anhidra, lactosa monohidrato, Supertab 21AN, Ludipress, Ludipress LCE, Fast Flo Lactose, Supertose, Pharmatose, Respitose , behenato de glicerilo, e hipromelosa; humectantes y agentes potenciadores de la solubilidad, tales como lauril sulfato de sodio, polietilenglicol, ésteres de glicerilo de PEG, lecitina, poloxámero, los polisorbatos, los éteres alquílicos de polioxietileno, derivados de aceite de ricino polietilenado, polisorbatos, estearato de polietileno, y los ésteres de sorbitano; cargas, tales como celulosa microcristalina con baja humedad (Avice® grados PH-103, PH-112, PH-113, PH-200), dióxido de silicio coloidal, dextratos (anhidro), dextrosa (anhidra), maltol, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, goma guar, lactitol anhidro, lactosa (anhidra), lecitina, carbonato de magnesio, maltitol, maltosa, manitol, poloxámero, óxido de polietileno, sorbitol, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de confitería, xilitol. Estos excipientes pueden ser utilizados por separado o en combinaciones.

5 [0028] A través del uso de estabilizantes y excipientes con bajos niveles de humedad como se describe anteriormente, los inventores fueron capaces conseguir un objetivo de la presente invención: proporcionar formulaciones estables de liberación inmediata de mazindol que comprenden no más del 5% de agua en peso de la formulación. En aún otra realización, la invención da a conocer formulaciones estables de liberación inmediata de mazindol que comprenden excipientes estabilizantes.

10 [0029] Un objetivo adicional de la presente invención es utilizar técnicas de estabilización descritas anteriormente para proporcionar formulaciones de liberación modificada estables de mazindol que comprende mazindol, al menos un polímero que controla la liberación que puede ser un polímero no dependiente del pH o un polímero entérico dependiente del pH, o una combinación de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la invención proporciona formulaciones de liberación modificada de mazindol que comprenden mazindol, al menos un polímero que controla la liberación y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre los descritos anteriormente, en las que la cantidad total de agua residual en la formulación es de no más del 5% en peso de la formulación.

15 [0030] Además, la presente invención proporciona formulaciones de liberación modificada de mazindol en las que la cantidad total de impurezas en la sustancia farmacológica de mazindol no excede del 2,5%; preferiblemente no excede del 2%; y aún más preferiblemente no excede del 1%. Se consigue una mejora sinérgica de la estabilidad mediante el empleo de mazindol de alta pureza y excipientes con bajo contenido de humedad, o excipientes con bajo contenido de humedad y excipientes ácidos, o mazindol de alta pureza y excipientes con bajo contenido de humedad y excipientes ácidos, como se discutió anteriormente.

20 [0031] Las formulaciones de liberación modificada de mazindol que muestran un perfil de liberación prolongado, o un perfil de liberación retardada, o una combinación de perfil de liberación prolongada y perfil de liberación retardada, o cualquier combinación de aquellos con un perfil de liberación inmediata se dan a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden mostrar un perfil de liberación pulsátil. Estos perfiles de liberación específicos se consiguen mediante la formulación de mazindol, al menos un polímero que controla la liberación del polímero y al menos un excipiente en una variedad de formulaciones de la invención.

25 [0032] Los polímeros que controlan la liberación de la presente invención se pueden seleccionar de polímeros no dependientes del pH, tales como compuestos de control de la tasa hidrófila que se pueden utilizar para formular productos farmacológicos de comprimidos de múltiples partículas o matriz de liberación modificada, y compuestos de control de la tasa hidrófoba que muestran una solubilidad en agua limitada o nula; o polímeros entéricos que muestran una solubilidad dependiente del pH. Los siguientes ejemplos no limitativos de tales compuestos se proporcionan a continuación:

30 [0033] Los compuestos hidrófilos: hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropil metil celulosa), metilcelulosa, óxido de polietileno, goma arábica, derivados de ácido acrílico (por ejemplo, homopolímero carbómero de tipo A NF y homopolímero carbómero de tipo B NF), hidroxietilcelulosa, carragenina, tragacanto, goma de xantano, povidona, ácido alginico (y sus sales), alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, y combinaciones de los mismos.

35 [0034] Los compuestos hidrófobos: etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ceras (por ejemplo, cera de carnauba, cera microcristalina), aceites vegetales hidrogenados, Compritol 888 ATO (behenato de glicerilo), Precirol ATO 5 (palmitoestearato de glicerilo), ésteres de glicerilo con PEG, tales como Gelucire 50/1, Eudragit® NE30D o Eudragit NM30D copolímero de poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) acrilato de etilo y metacrilato de metilo, Eudragit® RS y Eudragit® RL poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro metacrilato de trimetilamonioetilo), acetato de polivinilo, acetato propionato de celulosa, y combinaciones de los mismos.

40 [0035] Compuestos dependientes del pH: Eudragit® FS30D (poli (acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico)), Eudragit® L30D-55, Eudragit® L y Eudragit® S (poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo)), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, zeína, y combinaciones de los mismos.

45 [0036] Se puede incluir en la formulación un polímero que controla la liberación (polímero no dependiente del pH, polímero dependiente del pH o combinación de ambos) en una cantidad de 5% a 99%, preferiblemente en la cantidad de 5% a 75%, lo más preferiblemente en la cantidad de 5% a 50%, en peso de la formulación.

50 [0037] Los polímeros no dependientes del pH que pueden ser usados para recubrir múltiples partículas o comprimidos (matriz o liberación inmediata) incluyen: ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etilcelulosa, Eudragit® RS y Eudragit® RL poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro metacrilato de trimetilamonioetilo),

60

Eudragit® NE30D o Eudragit NM30D poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo), copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, acetato de polivinilo y combinaciones de los mismos.

5 **[0038]** Además, los siguientes compuestos entéricos se pueden usar en un recubrimiento para proporcionar un retardo en el perfil de liberación: Eudragit® FS30D (poli (acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico)), Eudragit® L30D-55, Eudragit® L y Eudragit® S (poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo)), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, zeína, y combinaciones de los mismos.

10 **[0039]** Estos polímeros se pueden usar para preparar una variedad de sistemas de liberación modificada.

15 **[0040]** A) Sistemas de matriz, en el que un principio activo farmacéutico (mazindol, o mazindol y un activo adicional); al menos un polímero que controla la liberación y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se entremezclan homogéneamente para formar una matriz. Los polímeros hidrófilos e hidrófobos mencionados anteriormente pueden ser utilizados para preparar estas matrices que contienen mazindol. Estas matrices se pueden presentar en forma de comprimidos de matriz, múltiples partículas de matriz, o en forma de una capa que recubre un sustrato.

20 **[0041]** Las formulaciones de comprimidos de matriz son capaces de proporcionar un único perfil de liberación del fármaco o varios perfiles de liberación de fármaco. Las tecnologías de comprimido de matriz que son capaces de proporcionar múltiples perfiles de liberación incluyen varios comprimidos en capa (por ejemplo, comprimidos en bicapa o tricapa), comprimido dentro de una tecnología de comprimido, minicomprimidos encapsulados o un comprimido de gránulos de liberación modificada comprimidos.

25 **[0042]** B) Los sistemas en capas de fármaco que comprenden un núcleo inerte y al menos una capa que contiene el fármaco que recubre este núcleo. La capa o capas que contienen el fármaco pueden recubrirse adicionalmente con una capa de un polímero que controla la liberación seleccionado de los enumerados anteriormente. Si la capa que contiene el fármaco del sistema estratificado con fármaco no contiene ningún polímero que controla la liberación y es de una liberación inmediata, entonces, el recubrimiento que controla la liberación es necesario para lograr los perfiles modificados de la presente invención. En los casos en los que la capa que contiene el fármaco es una capa de matriz de liberación prolongada descrita anteriormente, el recubrimiento que controla la liberación es opcional y permite la modificación adicional del perfil de liberación.

35 **[0043]** Por ejemplo, puede usarse para modular la liberación (lenta al principio, más rápidamente después; o rápido inicialmente, más lento después), o para proporcionar un retraso en la liberación. En particular, los polímeros no dependientes del pH que pueden usarse para recubrir múltiples partículas o comprimidos (matriz o liberación inmediata) incluyen: ésteres de celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etilcelulosa, Eudragit® RS y Eudragit® RL poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro metacrilato de trimetilamonioetilo), Eudragit® NE30D o Eudragit NM30D poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo), copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, acetato de polivinilo,

40 **[0044]** Además, los siguientes compuestos entéricos se pueden usar en un recubrimiento para proporcionar un retardo en el perfil de liberación: Eudragit® FS30D (poli (acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico)), Eudragit® L30D-55, Eudragit® L y Eudragit® S (poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo)), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, zeína, y combinaciones de los mismos.

[0045] Sin poner ninguna limitación sobre las mismas, las formulaciones de esta realización pueden ejemplificarse mediante las siguientes variaciones que proporcionan diferentes perfiles farmacocinéticos (PK) modificados para mazindol:

50 - Partículas mezcladas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación en donde las partículas IR están mezcladas con partículas DR (partículas mezcladas IR/DR). Las partículas IR proporcionan la liberación inicial del agente terapéutico seguido de la liberación de las partículas DR que dan lugar a perfiles PK pulsados. (Población mixta de partículas IR/DR)

55 - Una población única de partículas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación en la que el gránulo incorpora un núcleo IR recubierto con capa DR que se recubre adicionalmente con una capa de fármaco IR. La capa de fármaco IR exterior proporciona una liberación inmediata del agente terapéutico seguido por una liberación retardada del núcleo DR que da lugar a un perfil PK pulsado. (Población única de partículas IR/DR)

60 - Partículas mezcladas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación en la que las partículas IR están mezcladas con partículas XR recubiertas con DR (IR/DR-XR). Las partículas IR proporcionan la liberación inicial del agente terapéutico seguido de liberación retardada y prolongada de las partículas XR recubiertas con DR. (Población mixta de partículas IR/DR-XR)

- Una población única de partículas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación en la que el gránulo incorpora un núcleo IR recubierto con la capa XR, que está recubierta con la capa DR que está posteriormente estratificada con fármaco. La capa de fármaco externa proporciona la liberación inicial del agente terapéutico seguido de la liberación retardada y prolongada del resto del gránulo. (Población única de partículas IR/DR-XR)
- 5 - Partículas mezcladas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación en la que un gránulo XR rápido está mezclado con un gránulo DR. XR rápido proporciona la liberación inicial del agente terapéutico seguido de la liberación de las partículas DR. (Población mixta de partículas XR-f/DR)
- Una población única de partículas en una cápsula, comprimido o cualquier otra forma de dosificación en la que el gránulo incorpora un núcleo IR recubierto con una capa DR que a continuación se recubre con la capa de fármaco que posteriormente se recubre con una capa XR para producir una capa XR rápida. La capa exterior XR rápida proporciona la liberación inicial del agente terapéutico seguido de la liberación retardada del núcleo DR. (Población única de partículas XR-f/DR)
- 10 - Un comprimido DR recubierto con una capa de fármaco IR
- Uno o más de un comprimido DR se mezclan con uno o más de un comprimido IR en una cápsula
- 15 - Comprimido XR recubierto con una capa DR, a continuación, recubierta con una capa de fármaco IR
- Un comprimido bicapa con una capa que contiene el fármaco en forma XR y una 2ª capa que contiene el fármaco en una forma IR
- Un comprimido bicapa con una capa que contiene el fármaco en forma XR y una 2ª capa que contiene el fármaco en una a forma DR
- 20 - Un comprimido de matriz recubierto DR que proporciona un perfil DR/XR.

[0046] Para optimizar la estabilidad de mazindol en un sistema de matriz, los procedimientos preferidos para la formulación y procesamiento serían procedimientos en seco, tales como compresión directa de una mezcla de polvo seco, la compresión de un granulado compactado con rodillo, la compresión de un granulado fundido en caliente o un extrudato fundido en caliente. Los compuestos intermedios compresibles (es decir, la mezcla de polvo seco, granulado compactado con rodillo, granulado fundido en caliente, etc.) se pueden formular para controlar la velocidad por naturaleza (es decir, comprenden un excipiente o excipientes de control de liberación del fármaco) o se pueden mezclar con un excipiente o excipientes de control de liberación del fármaco antes de la compresión del comprimido. Además, pueden fabricarse granulados húmedos, secarse y dimensionarse para la compresión en comprimidos de matriz.

[0047] Serían necesarias técnicas de estabilización, tales como el uso de medios a pH ácido, para la sustancia farmacológica a menos que se empleen medios no acuosos en el proceso de granulación en húmedo. Adicionalmente, de acuerdo con la naturaleza de esta invención, se usan preferiblemente excipientes con bajo contenido de humedad y excipientes que por su naturaleza química crean un medio ácido en la matriz. El medio ácido promovido por estos excipientes también puede actuar para promover la solubilidad de la sustancia farmacológica que puede ser deseable en un sistema de matriz de liberación modificada formulada para administrar el fármaco en las regiones menos ácidas del tracto gastrointestinal. La estabilización también se consigue por recubrimiento de sustratos estratificados con fármaco con polímeros de recubrimiento disueltos o dispersados en solución ácida.

[0048] Los procesos útiles para la producción de sistemas estratificados con fármaco incluyen la estratificación de fármaco en solución o polvo seco sobre sustratos inertes (por ejemplo, esferas de azúcar o celulosa microcristalina), secado por pulverización y liofilización. Como se mencionó anteriormente, debido a la inestabilidad química de mazindol, los procedimientos preferidos para los sistemas de estratificación de fármacos serían los procedimientos secos (es decir, estratificación de fármaco en polvo seco y procedimientos que pueden procesarse con medios no acuosos, tales como secado por pulverización. Si el procedimiento incluye una solución acuosa en el proceso (por ejemplo, estratificación de fármaco), se pueden emplear técnicas de estabilización, tales como el uso de medios acuosos de pH ácido.

[0049] Adicionalmente, se prefiere usar excipientes con un bajo contenido de humedad y excipientes que por su naturaleza química crean un medio ácido. Los presentes inventores han encontrado que los excipientes con una combinación de estas propiedades podrían proporcionar un efecto de estabilización sinérgica. El medio ácido promovido por estos excipientes también puede actuar para promover la solubilidad de la sustancia farmacológica que puede ser deseable en un sistema estratificado con fármaco de liberación modificada formulado para administrar el fármaco en las regiones menos ácidas del tracto gastrointestinal.

[0050] C) Sistemas de liberación osmótica. En una realización adicional, esta invención proporciona una preparación de mazindol de liberación prolongada en forma de un comprimido osmótico, en el que la tasa de liberación del fármaco se determina por la velocidad de permeación de agua en el núcleo del comprimido a través de un recubrimiento de membrana semipermeable.

[0051] Para la estabilidad del mazindol en una formulación de comprimido osmótica, los procedimientos preferidos para la formulación y procesamiento del comprimido con núcleo serían procedimientos en seco, tales como compresión directa

- de una mezcla de polvo seco, la compresión de un granulado compactado con rodillo, compresión de un granulado fundido en caliente o un extruido fundido en caliente. Además, los procesos de granulación en lecho fluido o un procedimiento de granulación de cizalladura alta o baja se pueden utilizar cuando se emplean técnicas de estabilización para la sustancia farmacológica, tal como el uso de un medio de granulación a pH ácido o un medio de granulación no acuoso. Se prefiere usar excipientes con un bajo contenido de humedad y excipientes que por su naturaleza química crean un medio ácido en el comprimido con núcleo de la forma de dosificación osmótica. El medio ácido promovido por estos excipientes también puede actuar para promover la solubilidad de la sustancia farmacológica que puede ser un atributo deseado cuando la formulación de comprimido osmótico es administrar el fármaco en las regiones menos ácidas del tracto gastrointestinal.
- 5
- 10 **[0052]** Para la preparación del comprimido osmótico, el mazindol se mezcla con el agente o agentes osmóticos, los ayudantes de la formación de comprimidos, tales como diluyentes y lubricantes, y otros excipientes comúnmente utilizados. La mezcla se comprime mediante compresión directa o granulación seguido por compresión. Los comprimidos se recubren a continuación con una membrana controladora de la velocidad semipermeable.
- 15 **[0053]** La membrana de control de velocidad semipermeable, que rodea el núcleo que contiene el fármaco, comprende un polímero insoluble en agua, farmacéuticamente aceptable. Los polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de celulosa, éteres de celulosa y éteres de ésteres de celulosa. Los ejemplos no limitantes de tales polímeros incluyen acilato de celulosa, éter etílico de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquilos de monocelulosa, dicelulosa y tricelulosa, aroños de monocelulosa, dicelulosa y tricelulosa, y combinaciones de los mismos.
- 20 **[0054]** La membrana de control de velocidad semipermeable se aplica sobre comprimidos utilizando técnicas de recubrimiento convencionales, tales como pulverización, inmersión, fusión, evaporación del disolvente por recubrimiento, moldeo o recubrimiento por compresión. Se taladra un orificio sobre la cubierta del comprimido utilizando un sistema de perforación de comprimidos por láser u otros medios mecánicos para permitir la liberación del fármaco desde el núcleo. Los agentes osmóticos utilizados para la práctica de la presente invención son bien conocidos en la técnica e incluyen compuestos no hinchables representados por, pero no se limitan a, polioles; carbohidratos, incluyendo monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar; sales; ácidos y polímeros hidrófilos.
- 25 **[0055]** Por ejemplo, los agentes osmóticos se puede seleccionar de manitol, Maltrin, xilitol, maltitol, lactitol, isomalt, sorbitol, arabitol, eritritol, ribitol, insositol, lactosa, glucosa, sacarosa, rafinosa, fructosa, dextrano, glicina, urea, ácido cítrico, ácido tartárico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, hidrogenofosfato disódico, fosfato de sodio, fosfato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, sulfato de magnesio, succinato de magnesio, polietilenglicol, maltodextrina, ciclodextrinas y derivados, polímeros de bloque no hinchables de PEO y PPO, polioles, polietilenglicoles, éteres de celulosa y combinaciones de los mismos. Los agentes osmóticos que son ácidos por naturaleza pueden tener múltiples funciones en las formulaciones de la presente invención que actúan simultáneamente como estabilizadores. Alternativamente, pueden proporcionar una acción sinérgica con estabilizadores adicionales.
- 30 **[0056]** Los comprimidos osmóticos se pueden formular como una sola o múltiples capas del núcleo. En una realización, el comprimido osmótico comprende un núcleo bicapa, en el que una capa comprende agentes para modular la liberación del fármaco, tales como un solubilizante, que se liberan de una manera extendida, y la segunda capa comprende el fármaco y, potencialmente, otros agentes para modular la liberación del fármaco.
- 35 **[0057]** Se puede aplicar una capa de fármaco al comprimido después del recubrimiento funcional para proporcionar un componente de liberación inmediata a la forma de dosificación. Alternativamente, el comprimido osmótico puede estar recubierto con un polímero entérico en la parte superior de la membrana semipermeable que proporciona un perfil DR/XR.
- 40 **[0058]** Las realizaciones mencionadas anteriormente son sólo ejemplos no limitantes de las formulaciones estables de liberación modificada de mazindol que dan lugar a un producto que mantiene el nivel terapéutico del fármaco en el cuerpo de 6 a 24 horas.
- 45 **[0059]** La cantidad del fármaco en una forma de dosificación de las formulaciones de la presente invención depende de la indicación y de la naturaleza exacta del fármaco. Para mazindol, una dosis diaria comprende de 0,1 mg a 20 mg del fármaco, preferiblemente de 0,5 mg a 10 mg. Los profármacos de mazindol que también están dentro del alcance de la presente invención se pueden suministrar en dosis diarias de 0,1 mg a 200 mg del principio activo. Para el producto de hidrólisis de mazindol (HP), la dosis diaria puede variar de 0,1 mg a 200 mg. Para el profármaco de HP, la dosis diaria puede variar de 0,1 mg a 400 mg.
- 50 **[0060]** El mazindol usado en la práctica de la presente invención puede estar en forma de un único enantiómero R, o en la forma de un único enantiómero S, o en forma de una mezcla racémica, o en la forma de una mezcla no racémica de enantiómeros con diversas cantidades de enantiómeros R y S. En una realización, la cantidad de un enantiómero R en la
- 55
- 60

mezcla es del 0% al 90% en peso de agente farmacéutico activo. En otra realización, la cantidad de enantiómero R es del 0% al 75% en peso de agente farmacéutico activo. En una realización adicional, es del 0% al 50%. En una realización adicional más, es del 0% al 25% en peso del agente farmacéutico activo.

5 **[0061]** Las técnicas para la separación de enantiómeros son conocidas por los expertos en la técnica e incluyen técnicas cromatográficas utilizando fase estacionaria enantioselectiva, electroforesis capilar y técnicas de extracción líquido-líquido. Un enantiómero particular también puede producirse directamente a partir de la reacción de síntesis para la fabricación de mazindol.

10 **[0062]** En una realización de la invención, un enantiómero R de mazindol se utiliza para el tratamiento de trastornos del SNC incluyendo, pero no limitado a, TDAH.

[0063] En otra realización de la invención, un enantiómero S de mazindol se utiliza para el tratamiento de trastornos del SNC incluyendo, pero no limitado a, TDAH.

15 **[0064]** En la realización adicional de la invención, el uso de una mezcla de enantiómeros R y S en diversas proporciones en el tratamiento de trastornos del SNC, incluyendo, pero no limitado a, TDAH.

20 **[0065]** El producto de hidrólisis, 2-(2-aminoetil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidroxi-1H-isoindol-1-ona, se puede incluir en las formulaciones de la invención de mazindol en la cantidad de 0% a 100% en peso de la carga total del agente farmacéutico activo. En una realización, se incluye en la cantidad de 0% a 50% en peso de agente farmacéutico activo. En otra realización, se incluye en la cantidad de 0% a 25% en peso de agente farmacéutico activo.

25 **[0066]** Se descubrió inesperadamente que las formulaciones que comprenden el producto de hidrólisis de mazindol pueden estabilizarse y se administran de la misma manera y se utilizan para las mismas indicaciones que las formulaciones de la invención que comprenden mazindol no hidrolizado. Por lo tanto, la presente invención también proporciona formulaciones que comprenden de 0,1 mg a 200 mg del producto de hidrólisis de mazindol (HP) como una sustancia activa. Todas las realizaciones de la invención descritas en este documento para mazindol son plenamente aplicables para las formulaciones que comprenden HP o combinaciones de mazindol con HP. Además, las formulaciones que comprenden profármacos que se convierten en HP en el cuerpo de los mamíferos también están dentro del alcance de la presente invención. Tales formulaciones pueden comprender de 0,1 mg a 400 mg del profármaco.

30 **[0067]** El producto de hidrólisis de mazindol puede usarse en forma de un enantiómero R puro, o en forma de un enantiómero S puro, o en forma de una mezcla de enantiómeros R y S en diversas proporciones.

35 **[0068]** En una realización adicional, las formulaciones de mazindol descritas anteriormente pueden comprender molindona como un principio farmacéutico adicional. Esta realización es especialmente beneficiosa para el tratamiento de una subpoblación de pacientes que muestran una agresión impulsiva, una agresión, o trastorno de la conducta en el establecimiento de TDAH.

40 **[0069]** La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

45 Ejemplo 1

Gránulos de liberación inmediata de mazindol con sobrerrecubrimiento Opadry

50 **[0070]** La composición de gránulos de liberación inmediata (IR) de mazindol se proporciona en la Tabla 1. Los gránulos IR se fabricaron mediante recubrimiento de esferas de azúcar de malla 30/35 con mazindol de una dispersión estratificada de fármaco que consistía en mazindol, hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5PLV, un aglutinante) y talco (un agente antiadherente) en HCl 0,1 N. La dispersión estratificada de fármaco se prepara disolviendo el fármaco y Methocel E5PLV en HCl 0,1 N, seguido por la dispersión de talco en la solución de fármaco-Methocel E5PLV. La dispersión resultante se agitó durante todo el proceso de estratificación del fármaco. La estratificación del fármaco se llevó a cabo en un recubiertos de lecho fluido GPCG-1 de Glatt con los siguientes parámetros críticos de procesamiento: temperatura de aire de entrada: 50-60°C, temperatura del producto: 35-45°C, velocidad de pulverización: 5-10 g/min, y aire de atomización: 1,5 bar. Los gránulos estratificados con fármaco se recubrieron con Opadry® II blanco en un recubridor de lecho fluido GPCG-1. La cantidad total de agua en los gránulos fabricados fue de menos del 5% en peso de la formulación.

60 **[0071]** El ensayo de disolución se realizó sobre los gránulos utilizando un aparato USP II a 50 rpm y un medio de disolución de HCl 0,1 N, pH 1,1

[0072] La figura 1 muestra el perfil de disolución para gránulos IR.

Tabla 1. Composición de gránulos IR (PD0364-27)		
Ingredientes	Cantidad (g)	Cantidad (% p/p)
Mazindol	120	1,50
Esferas de azúcar	7560	94,50
Talco	60	0,75
Methocel E5PLV*	60	0,75
Opadry II blanco*	200	2,50
Total	8000 g	100,00%
Dispersión estratificada con fármaco		
Mazindol	120	2,50
Talco	60	1,25
Methocel E5PLV*	60	1,25
Agua (HCl 0,1 N)	4560	95,00
Total	4800 g	100,00%
Capa de Opadry		
Opadry II blanco	200	10,00
Agua	1800	90,00
Total	2000 g	100,00%
*Methocel E5PLV es un nombre comercial para HPMC; Opadry II blanco es un sistema de recubrimiento a base de PVA		

5 Ejemplo 2

Gránulos de liberación retardada de mazindol con capa de Opadry

10 [0073] Se recubrieron gránulos IR del ejemplo 1 con Eudragit®L30D-55 a partir de una dispersión de recubrimiento que consistía en Eudragit L30D-55, citrato de trietilo (plastificante), talco (agente antiadherente) y agua usando un recubridor de lecho fluido GPCG-1 de Glatt. La figura 2 muestra el perfil de disolución para los gránulos DR1 utilizando un aparato USP II a 50 rpm. La cantidad total de agua en los gránulos fabricados fue de menos del 5% en peso de la formulación. La composición de gránulos DR1 se proporciona en la tabla 2.

Tabla 2 Composición de gránulos de liberación retardada (DR1)	
Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Gránulos de liberación inmediata	57,5
Recubrimiento de liberación retardada (DR1)	40,0
Recubrimiento de sellado Opadry II blanco	2,5
Total	100,0%

15 Ejemplo 3

Encapsulación de gránulos IR y DR1

20 [0074] Los gránulos IR y DR1 se encapsularon en cápsulas de tamaño 3 para proporcionar 0,75 mg de mazindol de los gránulos IR y 0,75 mg de mazindol de los gránulos DR1. La figura 3 muestra el perfil de disolución para cápsulas IR/DR1, 1,5 mg, usando un Aparato USP II a 50 rpm y medio de HCl 0,1 N (pH 1,1) para las primeras 2 horas, seguido de un ajuste del medio hasta pH 6,8 usando tampón fosfato 50 mM.

25 Ejemplo 4

Gránulos IR con hasta un 10% p/p de capa de Opadry II blanco

30 [0075] La Tabla 3 proporciona la composición de gránulos IR con diferentes cantidades de recubrimiento Opadry. La fabricación siguió el mismo procedimiento que en el ejemplo 1. La Figura 4 muestra los perfiles de disolución de los gránulos de liberación inmediata usando un aparato USP II a 50 rpm y un medio de disolución HCl 0,1 N (pH 1,1).

Tabla 3. Composiciones de gránulos IR		
Ingredientes	Cantidad (g)	Cantidad (% p/p)
Mazindol	34,6	1,50
Esferas de azúcar	2000,0	86,75
Talco (después de la estratificación de fármaco)	23,1	1,00
Methocel E5PLV	17,3	0,75
Capa de Opadry	230,6	2,50 (A) 5,00 (B) 10,00 (C)
Total	2305,5	100,00%
Dispersión estratificada con fármaco		
Mazindol	34,6	2,50
Methocel E5PLV	17,3	1,25%
Agua (HCl 0,1 N)	1331,4	96,25%
Total	1383,3 g	100,00%
Capa de Opadry		
Opadry II blanco	111,1	10
Agua (HCl 0,1 N)	1000,0	90
Total	111,1 g	100%

Ejemplo 5

- 5 Estratificación de fármaco y recubrimiento hasta el 10% de protector de sellado de la humedad Aquarius (AMG)

10 **[0076]** La tabla 4 proporciona la composición de gránulos IR con diferentes cantidad de recubrimiento AMG. La estratificación de fármaco siguió los mismos procesos de fabricación que en el ejemplo 1. Los gránulos de liberación inmediata estratificados con fármaco se recubrieron por sellado con Aquarius Moisture Guard (AMG). AMG es un polvo preformulado que contiene cera natural suministrado por Ashland Aqualon (Wilmington, DE). AMG se dispersó en HCl 0,1 N para obtener una dispersión de sólidos del 20%. La dispersión se mezcló durante al menos 1 h antes de recubrimiento. La mezcla continuó durante todo el proceso de recubrimiento para evitar la sedimentación de AMG. El recubrimiento de sellado AMG se llevó a cabo en un recubridor de lecho fluido GPCG-1 de Glatt con los siguientes parámetros críticos de procesamiento: temperatura del aire de entrada: 50-60°C, temperatura del producto: 40-45°C, velocidad de pulverización: 5-10 g/min, y aire de atomización: 1,5 bar. La cantidad total de agua en los gránulos fabricados fue de menos del 5% en peso de la formulación.

15 **[0077]** La Figura 5 muestra los perfiles de disolución de los gránulos de liberación inmediata usando un aparato USP II a 20 50 rpm y un medio de disolución 0,1 N HCl (pH 1,1).

Tabla 4. Composiciones de gránulos IR (recubiertos de AMG)		
Ingredientes	Cantidad (g)	Cantidad (% p/p)
Mazindol	17,3	1,50
Esferas de azúcar	1000,0	86,75
Talco (después de la estratificación de fármaco)	11,5	1,00
Methocel E5PLV	8,6	0,75
Recubrimiento sellado MG	115,3	2,5 (A), 5,0 (B), 10,00 (C)
Total	1152,8 g	100,00%
Dispersión AMG		
AMG	111,1	20,00
Agua (HCl 0,1 N)	444,4	80,00
Total	555,6	100,00%

Ejemplo 6

Gránulos de liberación inmediata de mazindol que contiene ácido tartárico (TA) y con capa de Opadry II Blanco

5 **[0078]** La composición de gránulos de liberación inmediata (IR) que contienen ácido tartárico se proporcionan en la Tabla 5. Los gránulos IR (con TA) se fabricaron mediante el recubrimiento de esferas de azúcar de malla 30/36 con mazindol a partir de una solución estratificada con fármaco que consiste en mazindol, hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5PLV, un aglutinante), y ácido tartárico (un agente acidificante) en agua. La dispersión estratificada con fármaco se prepara disolviendo el ácido tartárico, disolviendo mazindol, y disolviendo Methocel E5PLV en agua. La estratificación del fármaco se llevó a cabo en recubridor de lecho fluido GPCG-1 de Glatt con los siguientes parámetros críticos de procesamiento: temperatura del aire de entrada: 50-60°C, temperatura del producto: 35-45°C, velocidad de pulverización: 5-10 g/min, y aire de atomización: 1,5 bar. Los gránulos estratificados con fármaco se recubrieron con Opadry® II blanco en un recubridor de lecho fluido GPCG-1. La cantidad total de agua en los gránulos fabricados fue de menos del 5% en peso de la formulación.

Tabla 5. Composiciones de gránulos IR		
Ingredientes	Cantidad (g)	Cantidad (% p/p)
Mazindol	17,7	1,50
Esferas de azúcar	1000,0	84,95
Talco (después de la estratificación de fármaco)	11,8	1,00
Methocel E5PLV	8,8	0,75
Ácido tartárico	21,2	1,80
Capa	117,7	10,00
Total	1177,2 g	100,00%
Dispersión estratificada con fármaco		
Mazindol	17,7	2,50
Ácido tartárico	21,2	3,00
Methocel E5PLV	8,8	1,25
Agua (HCl 0,1 N)	658,6	93,25
Total	706,3 g	100,00%
Capa de Opadry		
Opadry II blanco	117,7	20,00
Agua (HCl 0,1 N)	470,9	80,00
Total	588,6 g	100,00%

15 Ejemplo 7

Comprimidos de mazindol de liberación inmediata (IR)

20 **[0079]** Los comprimidos de mazindol IR fueron fabricados por compresión directa en una prensa de comprimidos Riva Piccola (SMI, Líbano, NJ). La Tabla 6 proporciona la composición de dos lotes de comprimidos IR. El tamaño del lote para los dos lotes fue de 500 g. La figura 6 muestra los perfiles de disolución para los lotes PD0364-096A y PD0364-096B. El ensayo de disolución se realizó utilizando un aparato USP II a 50 rpm usando un medio de disolución de HCl 0,1 N.

Tabla 6. Composición de comprimidos de mazindol IR, 0,75 mg		
Ingredientes	Cantidad (% p/p)	Cantidad (% p/p)
Mazindol	0,8	0,8
Prosolv SMCC 90*	92,2	97,2
PVP K25	1,0	1,0%
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Ácido tartárico	5,0	-
Total	100,0%	100,0%

*Celulosa microcristalina ProSolv SMCC90/SiO₂ coloidal

25 Ejemplo 8

Comprimidos de mazindol de liberación inmediata (IR)

[0080] La formulación de este ejemplo es una repetición del lote en el Ejemplo 7 con ácido tartárico. El tamaño del lote fue de 1 kg. La Tabla 7 proporciona su composición. La figura 7 muestra el perfil de disolución. El ensayo de disolución se realizó utilizando un aparato USP II a 50 rpm utilizando un aparato USP II a 50 rpm usando un medio de disolución de HCl 0,1 N.

5

Tabla 7. Composición de comprimidos IR, 0,75 mg	
Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Mazindol	0,8
Prosolv SMCC 90	92,2
PVP K25	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Ácido tartárico	5,0
Total	100,0%

Ejemplo 9

Comprimidos de mazindol de liberación retardada (DR1)

10

[0081] Los comprimidos de mazindol IR del Ejemplo 8 se recubrieron con Eudragit® L30D-55 a partir de una dispersión de recubrimiento que consiste en Eudragit L30D-55, citrato de trietilo (un plastificante), talco (agente antiadherente) y agua usando el recubridor de laboratorio Vector LDCS-III. La tabla 8 proporciona la composición de los comprimidos DR1. La figura 8 muestra el perfil de disolución para los comprimidos DR1 utilizando un aparato USP II a 50 rpm. La cantidad total de agua en los comprimidos fabricados fue de menos del 5% en peso de la formulación

15

Tabla 8. Composición de comprimidos de mazindol DR1, 0,75 mg	
Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Comprimidos IR (PD0364-105)	86,0
Recubrimiento DR1	12,0
Capa Opadry	2,0
Total	100,0%

Ejemplo 10

Comprimidos de mazindol IR que contienen lactosa anhidra

20

[0082] Los comprimidos de mazindol IR que contienen lactosa anhidra (SuperTab® AN21, DMV-Fonterra) fueron fabricados por compresión directa en una prensa de comprimidos Riva Piccola (SMI, Libano, NJ). La Tabla 9 proporciona la composición PD0364-110. La Figura 9 muestra los perfiles de disolución PD0364-110. El ensayo de disolución se realizó utilizando un aparato USP II a 50 rpm utilizando un medio de disolución de HCl 0,1 N. la cantidad total de agua en los comprimidos fabricados fue de menos del 2% en peso de la formulación.

25

Tabla 9. Composición de comprimidos de mazindol IR, 0,75 mg	
Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Mazindol	0,8
Lactosa SuperTab	92,2
PVP K25	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Ácido tartárico	5,0
Total	100,0%

30 Ejemplo 11

[0083] Comprimidos de mazindol IR recubiertos con sellado de protector de la humedad Aquarius® (AMG)

[0084] La Tabla 10 proporciona la composición de comprimidos de mazindol IR recubiertos con sellado de AMG. Los comprimidos del lote IR del Ejemplo 10 se recubrieron con sellado con Aquarius Moisture Guard (AMG). AMG se dispersó en agua para obtener una dispersión de sólidos al 10%. La dispersión se mezcló durante al menos 1 h antes del recubrimiento. La mezcla continuó durante todo el proceso de recubrimiento para evitar la sedimentación de los

35

componentes AMG. El recubrimiento con sellado AMG se llevó a cabo en recubridor de laboratorio LDCS-III de Vector. La cantidad total de agua en los comprimidos fabricados fue del 1,56% en peso de la formulación.

- 5 **[0085]** La figura 10 muestra los perfiles de disolución de comprimidos IR recubiertos con sellado AMG utilizando un aparato USP II a 50 rpm y un medio de disolución de HCl 0,1 N (pH 1,1).

Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Comprimidos IR SuperTab (PD0364-110)	95,0
Recubrimiento AMG	5,0
Total	100,0%

Ejemplo 12

- 10 Comprimidos de mazindol DR1

- 15 **[0086]** Los comprimidos de mazindol IR recubiertos con sellado AMG del Ejemplo 11 se recubrieron con Eudragit®L30D-55 a partir de una dispersión de recubrimiento que consistía en Eudragit L30D-55, citrato de trietilo (plastificante), talco (agente antiadherente) y agua usando el recubiertos de laboratorio LDCS-III de Vector. La cantidad total de agua en los gránulos fabricados fue de menos del 2% en peso de la formulación. La Tabla 11 proporciona la composición de comprimidos de mazindol DR1. La figura 11 muestra el perfil de disolución para los comprimidos de mazindol DR1 utilizando un aparato USP II a 50 rpm.

Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Comprimidos IR (PD0364-110)	86,0
Recubrimiento DR1	12,0
Capa Opadry	2,0
Total	100,0%

- 20 Ejemplo 13

Comprimidos de mazindol de liberación extendida (XR1)

- 25 **[0087]** La Tabla 12 proporciona la composición de comprimidos de mazindol XR1. Los comprimidos XR1 fueron fabricados por compresión directa en una prensa de comprimidos Riva Piccola (SMI, Líbano, NJ). La figura 14 muestra los perfiles de disolución para los comprimidos XR1. El ensayo de disolución se realizó utilizando un aparato USP II a 50 rpm usando como medio de disolución HCl 0,1 N.

Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Mazindol	0,8
Compritol 888 ATO*	21,0
Eudragit L100-55*	10,0
SuperTab lactosa	62,2
PVP K25	1,0
ácido tartárico	5,0
Total	100,0%
*Compritol 888 ATO - behenato de glicerilo; Eudragit L100-55- copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo	

- 30 Ejemplo 14

Evaluación de la estabilidad de comprimidos de Mazindol IR y DR

- 35 **[0088]** Los comprimidos IR de mazindol del ejemplo 8, los comprimidos DR1 del Ejemplo 9, los comprimidos IR del Ejemplo 10, los comprimidos IR recubiertos de película protectora de humedad del Ejemplo 11 y los comprimidos DR1 del Ejemplo 12 se envasaron en frascos de HDPE y se estudió la estabilidad en condiciones de 40°C/75% de humedad relativa. Se tomaron muestras y se analizaron semanalmente durante cuatro semanas. La figura 12 muestra los perfiles de estabilidad para las diversas formulaciones. El uso de lactosa anhidra en la formulación mejoró significativamente la estabilidad de los comprimidos. Además, el recubrimiento protector de la humedad dio lugar a una estabilidad mejorada (Figura 13).

Ejemplo 15

5 **[0089]** Se realizó un modelado in silico para determinar diversos perfiles de liberación mostrados en la figura 15. La figura 16 muestra los perfiles farmacocinéticos pulsados ascendentes resultantes.

Ejemplo 16

10 **[0090]** Lavado de etanol de la sustancia farmacológica de mazindol durante la fabricación

[0091] Se introdujo una etapa de lavado de etanol en el proceso de fabricación de la sustancia farmacológica, etapa que dio lugar a un nivel significativamente reducido de impurezas, tal como se muestra en la figura 17.

Ejemplo 17

15 **[0092]** Evaluación de la estabilidad de comprimidos que contienen cápsulas IR de mazindol

20 **[0093]** La estabilidad de cápsulas IR de mazindol, 1,5 mg, envasadas en envases blíster se evaluó a 5°C (2°C – 8°C), y condiciones de 25°C/60% humedad relativa. Las figuras 18 y 19 muestran los perfiles de estabilidad de cápsulas IR de mazindol, 1,5 mg, con respecto al producto de la hidrólisis de mazindol (HP) y los picos totales no originales. El aumento de HP, así como otras impurezas, se redujo significativamente en la condición de almacenamiento de 5°C.

Ejemplo 18

25 Estudio canino para evaluar la región de absorción de mazindol

Diseño del estudio

30 **[0094]** Fueron asignados un total de 6 perros Beagle al estudio (6 machos por grupo x 1 grupo x 4 fases). Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación para cada fase y a lo largo de las primeras 4 horas de la recogida de muestras de sangre (tiempo total en ayunas no superior a 24 horas).

Administración del artículo de prueba:

35 **[0095]** Cada animal en el grupo 1 recibió una dosis individual de cápsula/comprimido de la formulación de artículo de prueba apropiada, tal como se indica en el diseño del estudio en la Tabla 13 a continuación. Cada fase se separó por un período de lavado de 7 días.

Tabla 13. Estudio canino para evaluar la región de absorción de mazindol

40

Fase/ Grupo	Artículo de prueba	Número de machos	Vía de la dosis	Vehículo	Nivel de dosis objetivo (mg/animal)	Volumen de la dosis (comprimidos /cápsulas/ animal)	Matriz recogida
1/1	Comprimidos IR de mazindol, 6 mg	6	Comprimido oral	NA	6	1	Sangre ^A
2/1	Comprimidos DR1 de mazindol, 6 mg	6	Comprimido oral	NA	6	1	Sangre ^A
3/1	Comprimidos DR2 de mazindol, 6 mg	6	Comprimido oral	NA	6	1	Sangre ^A
4/1	Cápsulas CR de mazindol, 3 mg	6	Cápsula oral	NA	6	2	Sangre ^A

^A Las muestras de sangre se recogieron antes de la dosis y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, y 24 horas después de la dosis.

Extracción de sangre farmacocinética

45 **[0096]** Las muestras de sangre se recogieron de la vena yugular en los puntos de tiempo especificados en la tabla de diseño del estudio anterior y se colocaron en tubos que contenían K2 EDTA. Todas las muestras de sangre se colocaron en un bloque de hielo (o hielo húmedo) después de la recogida. Las muestras se centrifugaron en menos de 15 minutos de la recogida en cada intervalo a aproximadamente 3000 rpm durante 15 minutos a aproximadamente 4°C. El plasma se

separó en dos alícuotas (primaria/retenida). Las muestras de plasma se analizaron mediante LC-MS para mazindol y el producto de hidrólisis de mazindol (HP).

5 [0097] La figura 20 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones ensayadas. Los perfiles farmacocinéticos para mazindol y HP se muestran en la figura 21 y la figura 22, respectivamente.

Ejemplo 19

10 [0098] Granulación, formación de comprimidos, recubrimiento y perforación por láser de comprimidos osmóticos de mazindol.

[0099] La Tabla 14 proporciona una composición de los gránulos, núcleos, y comprimidos recubiertos.

Formulación	Gránulos	Comprimidos no recubiertos	Comprimidos recubiertos
Mazindol	0,75%	0,74%	0,72%
Xilitol CM90	43,23%	42,91%	41,62%
Maltrin M150 (húmedo)*	1,41%	1,40%	1,36%
Maltrin M150 (seco)*	49,57%	49,20%	47,72%
Ácido tartárico	5,04%	5,00%	4,85%
Estearato de magnesio	NA	0,75%	0,73%
Acetato de celulosa	NA	NA	2,40%
Citrato de trietilo	NA	NA	0,60%
Total	100,00%	100,00%	100,00%

*Maltrin M150 es una marca registrada para maltodextrina

15 [0100] Se tamizaron todos los excipientes a través de un tamiz de malla 18 antes de la granulación. Los gránulos se fabrican mediante granulación por pulverización máxima en un granulador de lecho fluido de Glatt (GPCG-1 o GPCG-15 (Glatt® Air Techniques Inc., Ramsey, NJ)). Se preparan dos soluciones de pulverización: Solución 1 que contiene Maltrin M150 (utilizado como aglutinante), ácido tartárico, y el fármaco, mazindol. La solución 2 contiene Maltrin M150 solo. Los excipientes preseleccionados se cargan en el granulador de lecho fluido. La solución de pulverización 1 se pulveriza primero, seguido por la solución de pulverización 2. Los parámetros del proceso de granulación se proporcionan en la Tabla 15

20 [0101] Tras la pulverización, se secan los gránulos en el lecho fluido mientras se monitoriza el nivel de humedad. Un nivel de humedad de menos del 3% en peso de la formulación se considera aceptable. Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz de malla 18.

25

	Escala de laboratorio	Escala CTM
Granulador de lecho fluido	GPCG-1	GPCG-15
Tamaño de lote típico (kg)	2	10
Temperatura del aire de entrada (°C)	58-63	58-63
Temperatura del aire de salida (°C)	28-31	28-31
Temperatura de producto (°C)	31-33	31-33
Volumen de aire (m/s para GPCG1 y CFM para GPCG-15)	4	400-500
Velocidad de pulverización (g/min)	8-9	120-150

30 [0102] Los gránulos tamizados se mezclan con estearato de magnesio en un mezclador en V durante 3 minutos y se comprimen en una prensa de compresión de Stokes Riva Piccola usando una herramienta cóncava estándar redonda de 5/16". Los pesos de los comprimidos, la dureza y el grosor se monitorizan a lo largo del proceso de compresión.

35 [0103] Los núcleos de los comprimidos se recubren con un sistema de recubrimiento que contiene acetato de celulosa como polímero y citrato de trietilo como plastificante. El recubrimiento se realiza en un recubridor en bombo LDGS-III (Vector Corporation, Marion, IA) para lograr diferentes espesores de recubrimiento, tal como se determina por el nivel de aumento de peso en el núcleo del comprimido.

[0104] Se taladra un orificio en los comprimidos recubiertos utilizando el sistema de perforación de comprimidos por láser Lumonics (Resonetics Inc, Nashua, NH). La potencia del láser y diámetro del haz se ajustan para conseguir diversos tamaños de orificios.

5 Realizaciones preferidas

[0105]

- 10 1. Una formulación de liberación modificada de mazindol que comprende mazindol como principio farmacéutico activo, al menos un polímero que controla la liberación seleccionado de polímeros dependientes del pH y polímeros independientes del pH, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la cantidad total de agua en la formulación no es más del 5% en peso de la formulación.
- 15 2. La formulación del aspecto 1, que comprende: un primer componente que contiene mazindol seleccionado de un componente de liberación prolongada y un componente de liberación retardada y un segundo componente que contiene mazindol seleccionado de un componente de liberación inmediata, un componente de liberación prolongada y un componente de liberación retardada.
- 20 3. La formulación del aspecto 1 para la administración una vez al día o administración de dos veces al día.
4. La formulación del aspecto 1, que comprende de 0,1 mg a 20 mg de mazindol.
5. La formulación del aspecto 1, en la que cada componente de liberación retardada comprende de 5% a 99% en peso de la formulación de al menos un polímero dependiente del pH.
- 25 6. La formulación del aspecto 1 en la que dicho componente de liberación prolongada comprende de 5% a 99% en peso de la formulación de un polímero independiente del pH.
- 30 7. La formulación del aspecto 2, en la que dicho primer componente comprende una pluralidad de los gránulos que contienen mazindol de liberación retardada, y dicho segundo componente comprende una pluralidad de los gránulos que contienen mazindol seleccionados de gránulos de liberación inmediata, gránulos de liberación prolongada y gránulos de liberación retardada.
- 35 8. La formulación del aspecto 7, en la que dichos gránulos de liberación retardada comprenden un núcleo de liberación inmediata recubierto con un recubrimiento de liberación retardada.
9. La formulación del aspecto 7, en la que dichos gránulos de liberación retardada comprenden un núcleo de liberación prolongada recubierto con un recubrimiento de liberación retardada.
- 40 10. La formulación del aspecto 7, en la que dicho gránulo de liberación prolongada comprende un núcleo de liberación inmediata recubierto con una capa de un polímero independiente del pH.
11. La formulación del aspecto 7, en la que dicho gránulo de liberación prolongada comprende un núcleo de liberación prolongada.
- 45 12. La formulación del aspecto 7, en la que dicho segundo componente comprende una pluralidad de gránulos de liberación retardada, en la que los componentes 1 y 2 son diferentes entre sí.
- 50 13. La formulación del aspecto 2, en la que dicho primer componente comprende una pluralidad de los gránulos que contienen mazindol de liberación prolongada, y dicho segundo componente comprende una pluralidad de los gránulos que contienen mazindol seleccionados de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada.
14. La formulación del aspecto 13, en la que ambos componentes 1 y 2 comprenden una pluralidad de los gránulos de liberación prolongada y los componentes 1 y 2 son diferentes entre sí.
- 55 15. La formulación del aspecto 2, en la que dicho primer componente comprende un núcleo que contiene mazindol recubierto con un recubrimiento de liberación retardada, y dicho segundo componente comprende una capa de fármaco de liberación inmediata o una capa de fármaco de liberación prolongada recubierta en la parte superior del recubrimiento de liberación retardada.
- 60 16. La formulación del aspecto 15, en la que dicho núcleo que contiene mazindol es un núcleo de liberación inmediata.

17. La formulación del aspecto 15, en la que dicho núcleo que contiene mazindol es un núcleo de liberación prolongada.
- 5 18. La formulación del aspecto 17, en la que dicho núcleo de liberación prolongada comprende un núcleo de liberación inmediata recubierto con un recubrimiento del polímero independiente del pH.
19. La formulación del aspecto 17, en la que dicho núcleo de liberación prolongada comprende mazindol mezclado con al menos un polímero independiente del pH.
- 10 20. La formulación del aspecto 15, en la que dicho segundo componente comprende además un recubrimiento del polímero independiente del pH en la parte superior de la capa de fármaco de liberación inmediata.
21. La formulación del aspecto 15, en la que dicha capa de fármaco de liberación prolongada comprende mazindol mezclada con al menos un polímero independiente del pH.
- 15 22. La formulación del aspecto 2, en la que los componentes 1 y 2 son idénticos.
23. La formulación del aspecto 1, que comprende un núcleo osmótico que comprende mazindol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una membrana de control de la velocidad semipermeable que rodea inmediatamente dicho núcleo.
- 20 24. La formulación del aspecto 23, que comprende adicionalmente una capa que contiene mazindol en la parte superior de la membrana de control de la velocidad semipermeable.
- 25 25. La formulación del aspecto 24, en la que dicha capa que contiene mazindol es de una liberación inmediata, de liberación prolongada o de liberación retardada.
26. La formulación del aspecto 1, que comprende adicionalmente un estabilizador seleccionado de un agente acidificante o un agente hidrofobizante.
- 30 27. La formulación del aspecto 26, en la que dicha formulación se estabiliza mediante la inclusión del agente acidificante en la formulación.
- 35 28. La formulación del aspecto 27, en la que el agente acidificante se selecciona de ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido edético, ácido aspártico, ácido adípico, ácido alginico, ácido benzoico, ácido butandioico, ácido eritórbito, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido sórbico, ácido succínico, goma arábica, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, alumbre amónico, cloruro amónico, carbómeros, edetato cálcico disódico, edetato disódico, copolímeros de ácido metacrílico, policarbófilos, polidextrosa, alumbre de potasio, fosfato de potasio monobásico, metabisulfito de sodio, fosfato monobásico de sodio, glicolato de almidón sódico, acetato de zinc y sulfato de zinc, y polímeros de intercambio iónico de grado farmacéutico.
- 40 29. La formulación del aspecto 26, en la que dicha formulación se estabiliza mediante inclusión de un agente hidrofobizante en la formulación.
- 45 30. La formulación del aspecto 29, en la que dicho agente hidrofobizante se selecciona de estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y estearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ceras y aceites vegetales hidrogenados.
- 50 31. La formulación del aspecto 2, en la que al menos un excipiente es un excipiente con baja humedad seleccionado de agentes de volumen, cargas, lubricantes, agentes humectantes y potenciadores de la solubilidad y dispersantes.
- 55 32. La formulación del aspecto 1, en la que dicho polímero dependiente del pH se selecciona de un grupo que consiste en poli (acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico), poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, y zeína.
- 60 33. La formulación del aspecto 1, en la que dicho polímero no dependiente del pH se selecciona de un grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropil metil celulosa), metilcelulosa, óxido de polietileno, goma arábica, homopolímero carbómero de tipo A NF; homopolímero carbómero tipo B NF, hidroxietil celulosa, carragenano, tragacanto, goma de xantano, povidona, ácido alginico y sales de los mismos, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa; etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímero de poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) acrilato de

etilo y metacrilato de metilo, poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro metacrilato de trimetilamonioetilo), acetato de polivinilo, y acetato propionato de celulosa.

- 5 34. La formulación del aspecto 1, en la que mazindol es una mezcla racémica de enantiómeros R y S.
35. La formulación del aspecto 1, en la que mazindol está en forma de un enantiómero R sustancialmente purificado.
36. La formulación del aspecto 1, en la que mazindol está en forma de un enantiómero S sustancialmente purificado.
- 10 37. La formulación del aspecto 1, en la que el mazindol está en forma de una mezcla de enantiómeros R y S en la que la cantidad del enantiómero R es de aproximadamente 0 a aproximadamente 25% y la cantidad del enantiómero S es de aproximadamente 100 a aproximadamente 75% en peso del principio farmacéutico activo.
- 15 38. La formulación del aspecto 1, en la que el mazindol está en forma de una mezcla de enantiómeros R y S en la que la cantidad del enantiómero R es de 0 a 50% en peso del principio farmacéutico activo.
39. La formulación del aspecto 1, en la que el mazindol está en forma de una mezcla de enantiómeros R y S en la que la cantidad del enantiómero R es de 0 a 75% en peso del principio farmacéutico activo.
- 20 40. La formulación del aspecto 1, en la que el mazindol está en forma de una mezcla de enantiómeros R y S en la que la cantidad del enantiómero R es de 0 a 90% en peso del principio farmacéutico activo.
41. La formulación del aspecto 1, que comprende además 2-(2-aminoetil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona.
- 25 42. Una formulación de liberación inmediata de mazindol que comprende mazindol como principio farmacéutico activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la cantidad total de agua en la formulación es de no más de 5% en peso de la formulación.
- 30 43. La formulación del aspecto 1 o 42, en una forma de dosificación seleccionada de comprimidos, comprimidos osmóticos, comprimidos de matriz, minicomprimidos, cápsulas, esferas, gránulos, polvos, comprimidos oblongos, pastillas, sobres, píldoras, bolsitas, gomas, espolvoreo, soluciones y suspensiones.
- 35 44. Un procedimiento de tratamiento del TDAH que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de una forma de dosificación del aspecto 43.
45. El procedimiento del aspecto 44, en el que el sujeto es un ser humano.
- 40 46. El procedimiento del aspecto 44, que comprende además la administración de molindona a dicho sujeto cuando dicho sujeto es diagnosticado con agresión impulsiva, agresión u otro trastorno de la conducta.

REIVINDICACIONES

1. Formulación de liberación modificada de mazindol, que comprende:
- 5 a. mazindol como un principio farmacéutico activo,
 b. al menos un componente que contiene mazindol que comprende un polímero que controla la liberación seleccionado de polímeros dependientes del pH y polímeros independientes del pH,
 c. y un excipiente con baja humedad farmacéuticamente aceptable, y en la que la cantidad total de agua en la formulación es menor que el 2% en peso de la formulación,
 10 en la que un primer componente que contiene mazindol es un componente de liberación prolongada o un componente de liberación retardada y un segundo componente que contiene mazindol es un componente de liberación inmediata, un componente de liberación prolongada, o un componente de liberación retardada, en la que cada componente de liberación retardada comprende de 5% a 99% en peso de la formulación de al menos un polímero dependiente del pH y dicho componente de liberación prolongada comprende de 5% a 99% en peso de la formulación de un polímero independiente del pH.
- 15 2. Formulación, según la reivindicación 1, para la administración de una vez al día o la administración de dos veces al día.
3. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de 0,1 mg a 20 mg de mazindol.
- 20 4. Formulación, según la reivindicación 1, en la que dicho primer componente comprende una pluralidad de gránulos que contienen mazindol de liberación retardada, y dicho segundo componente comprende una pluralidad de gránulos que contienen mazindol que incluyen gránulos de liberación inmediata, gránulos de liberación prolongada y gránulos de liberación retardada, en la que dichos gránulos de liberación retardada comprenden un núcleo de liberación inmediata recubierto con un recubrimiento de liberación retardada o comprenden un núcleo de liberación prolongada recubierto con un recubrimiento de liberación retardada, y dicho gránulo de liberación prolongada comprende un núcleo de liberación prolongada o comprende un núcleo de liberación inmediata recubierto con una capa de un polímero independiente del pH.
- 25 5. Formulación, según la reivindicación 1, en la que dicho primer componente comprende un núcleo que contiene mazindol recubierto con un recubrimiento de liberación retardada, y dicho segundo componente comprende una capa de fármaco de liberación inmediata o una capa de fármaco de liberación prolongada recubierta en la parte superior de la liberación retardada.
- 30 6. Formulación, según la reivindicación 1, en la que dicho primer componente comprende una pluralidad de gránulos que contienen mazindol de liberación prolongada y dicho segundo componente comprende una pluralidad de gránulos que contienen mazindol seleccionados de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada.
- 35 7. Formulación, según la reivindicación 4 o 5, en la que dicho recubrimiento de liberación retardada se selecciona de un polímero dependiente del pH o un compuesto entérico.
- 40 8. Formulación, según la reivindicación 7, en la que dicho recubrimiento de compuesto entérico se selecciona de poli (acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico), poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, zeína, y combinaciones de los mismos.
- 45 9. Formulación, según la reivindicación 1, en la que dicho excipiente con baja humedad se selecciona de agentes de volumen, cargas, lubricantes, agentes humectantes y potenciadores de la solubilidad y dispersantes.
- 50 10. Formulación, según la reivindicación 9, en la que dichos agentes de volumen se seleccionan de lactosa anhidra, behenato de glicerilo e hipromelosa; en la que dichos agentes humectantes y potenciadores de la solubilidad se seleccionan de lauril sulfato de sodio, polietilenglicol, ésteres de glicerilo de PEG, lecitina, poloxámero, éteres alquílicos de polioxietileno, derivados de aceite de ricino polietilenado, polisorbatos, estearato de polietileno y ésteres de sorbitano; en la que dichas cargas se seleccionan de celulosa microcristalina con baja humedad, dióxido de silicio coloidal, dextratos (anhidro), dextrosa (anhidra), maltol, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, goma guar, lactitol anhidro, lactosa (anhidra), lecitina, carbonato de magnesio, maltitol, maltosa, manitol, poloxámero, óxido de
- 55 polietileno, sorbitol, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de confitería, xilitol.
- 60 11. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero dependiente del pH del componente que contiene mazindol se selecciona de un grupo que consiste en poli (acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico), poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, goma laca, y zeína.

- 5 12. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho polímero independiente del pH del componente que contiene mazindol se selecciona de un grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropil metil celulosa), metilcelulosa, óxido de polietileno, goma arábica, homopolímero carbómero de tipo A NF; homopolímero carbómero tipo B NF, hidroxietil celulosa, carragenano, tragacanto, goma de xantano, povidona, ácido alginico y sales de los mismos, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa; etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímero de poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) acrilato de etilo y metacrilato de metilo, poli (acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro metacrilato de trimetilamónioetilo), acetato de polivinilo y acetato propionato de celulosa.
- 10 13. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1, 2 o 3, que comprende un núcleo osmótico que comprende mazindol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una membrana de control de la velocidad semipermeable que rodea inmediatamente dicho núcleo.
- 15 14. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un estabilizador seleccionado de un agente acidificante y un agente hidrofobizante.
- 20 15. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además 2-(2-aminoetil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona.
- 25 16. Formulación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en una forma de dosificación seleccionada de comprimidos, comprimidos osmóticos, comprimidos de matriz, minicomprimidos, cápsulas, esferas, gránulos, polvos, comprimidos oblongos, pastillas, sobres, píldoras, bolsitas, gomas y espolvoreo.
17. Uso de una cantidad eficaz de una forma de dosificación, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de TDAH.

Figura 1. Disolución de gránulos de mazindol de liberación inmediata en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

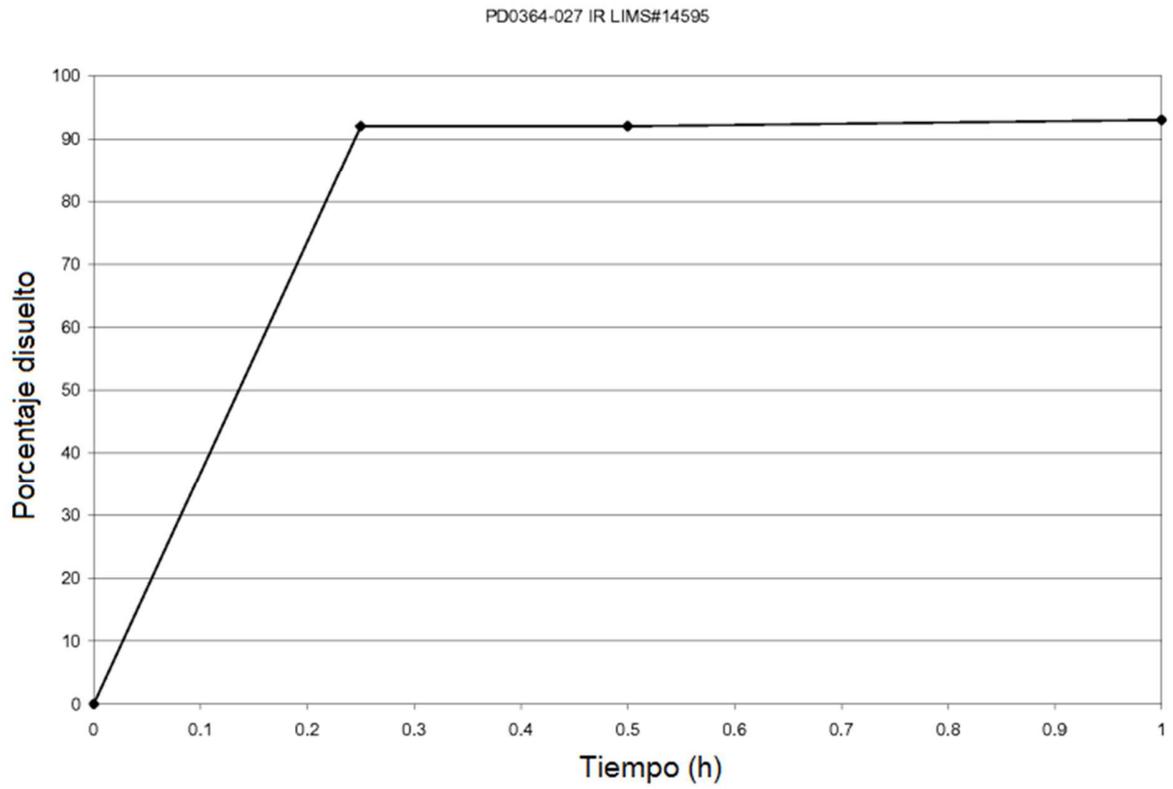


Figura 2. Disolución de gránulos DR1 en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1) durante las primeras dos horas seguido de ajuste del medio a pH 6,8 usando tampón fosfato 50 mM

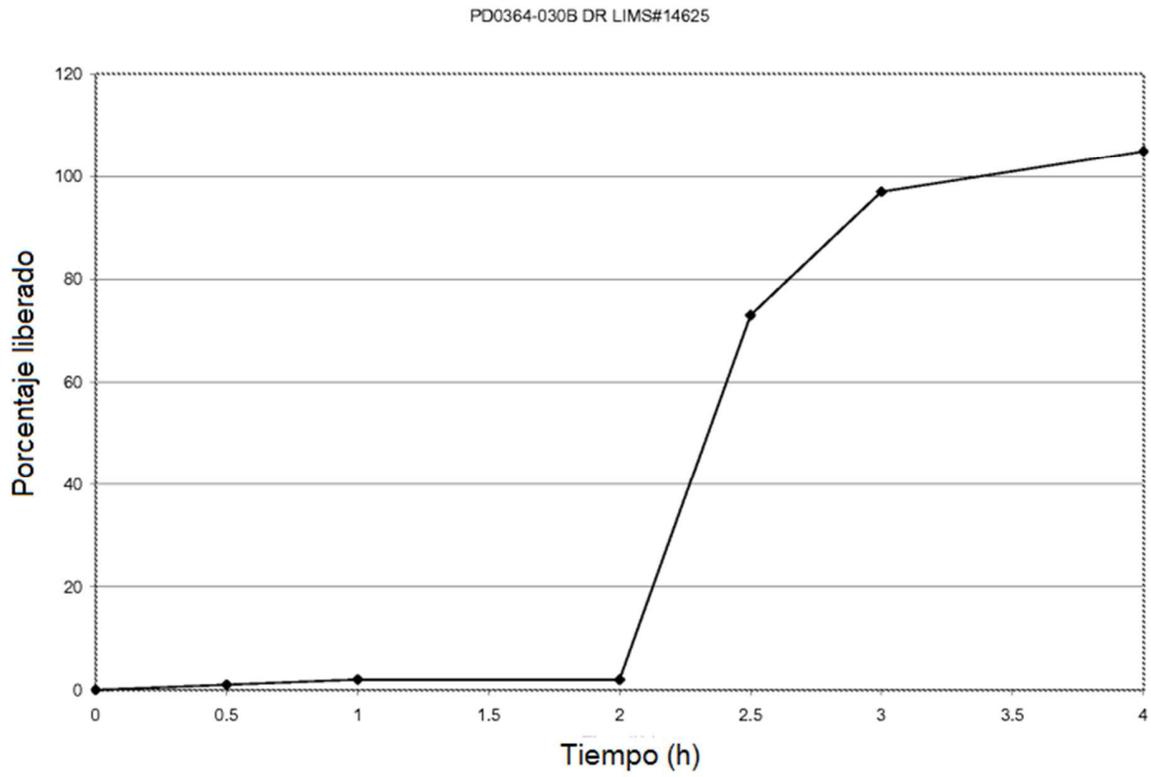


Figura 3. Disolución de cápsulas IR/DR1, 1,5 mg, en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1) durante las primeras dos horas, seguido de ajuste del medio a pH 6,8 usando tampón fosfato 50 mM

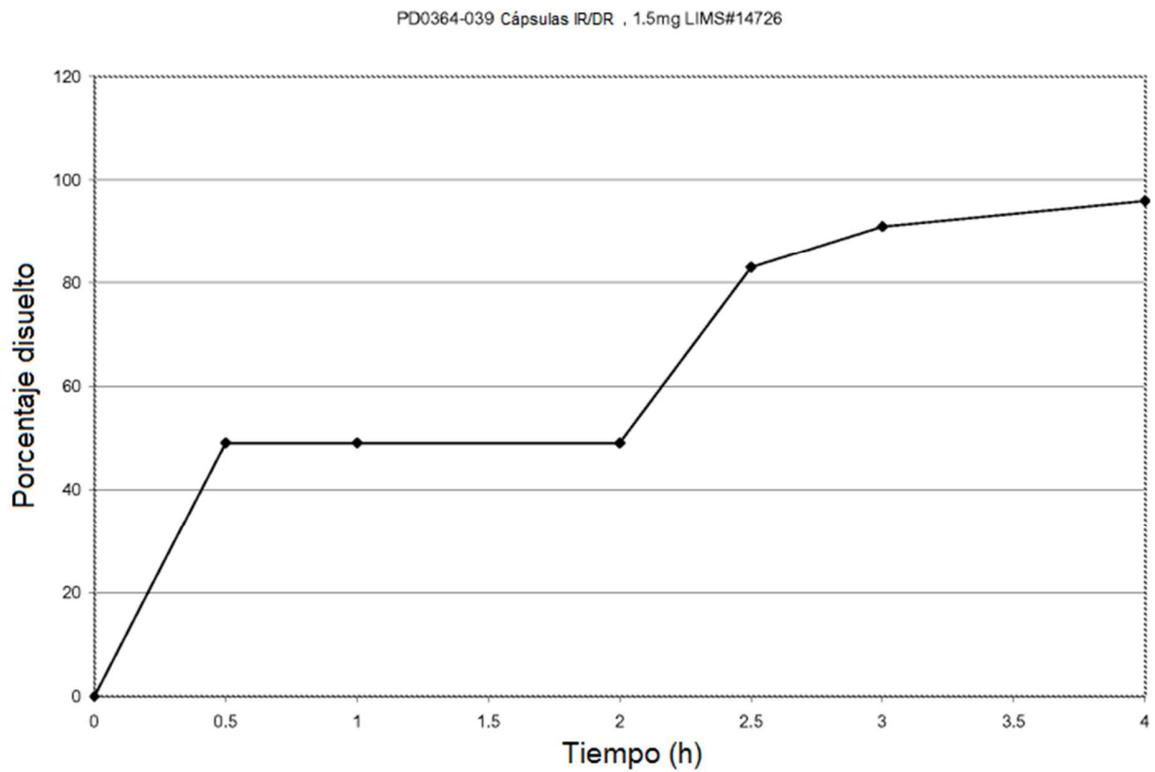


Figura 4. Disolución de gránulos de liberación inmediata en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

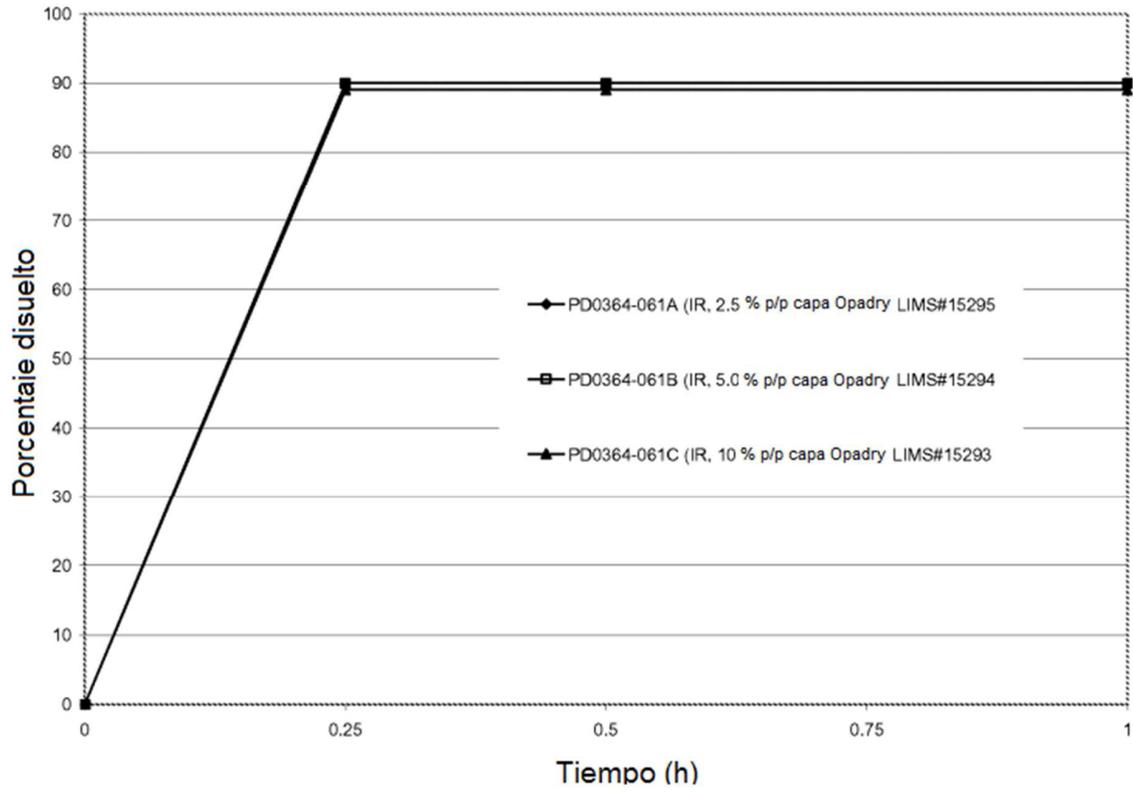


Figura 5. Disolución de gránulos de liberación inmediata recubiertos con sellado AMG en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

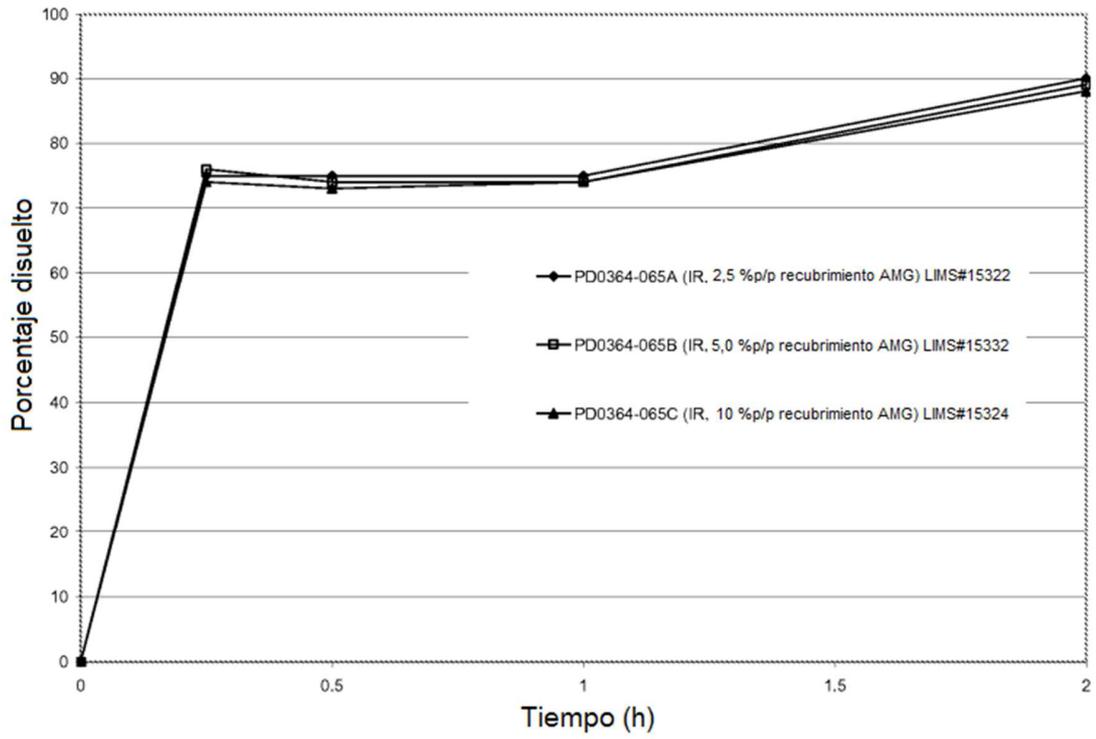


Figura 6. Disolución de comprimidos IR, 0,5 mg, en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

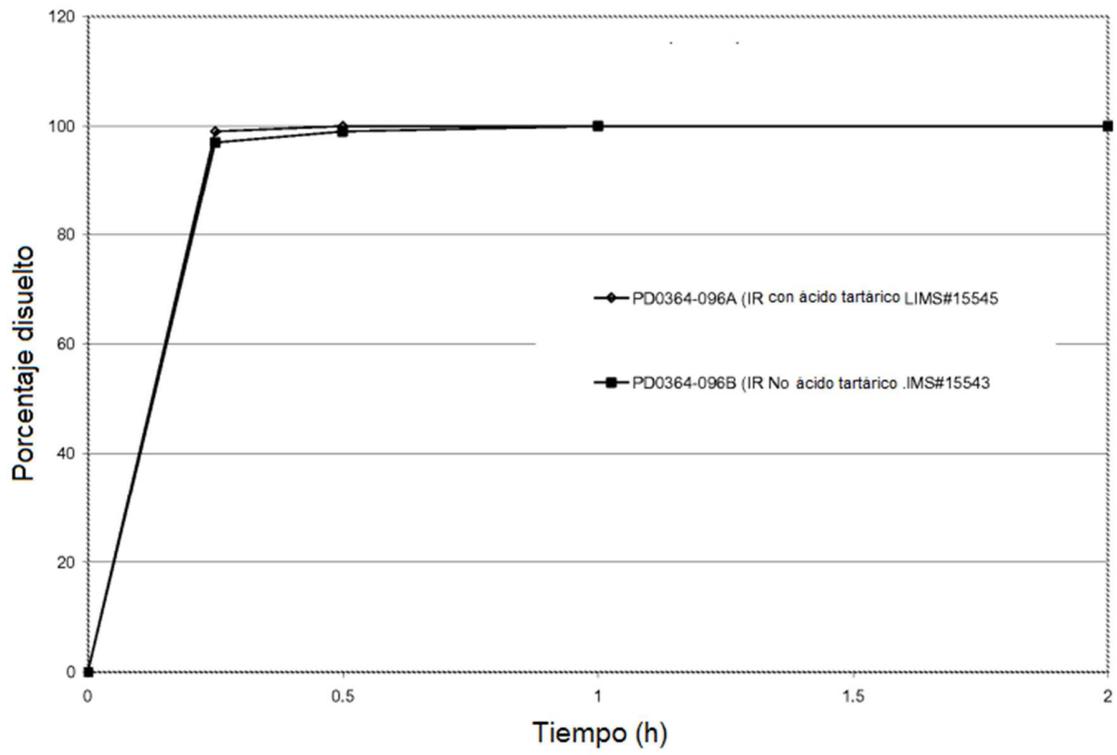


Figura 7. Disolución de comprimidos IR, 0,75 mg, en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

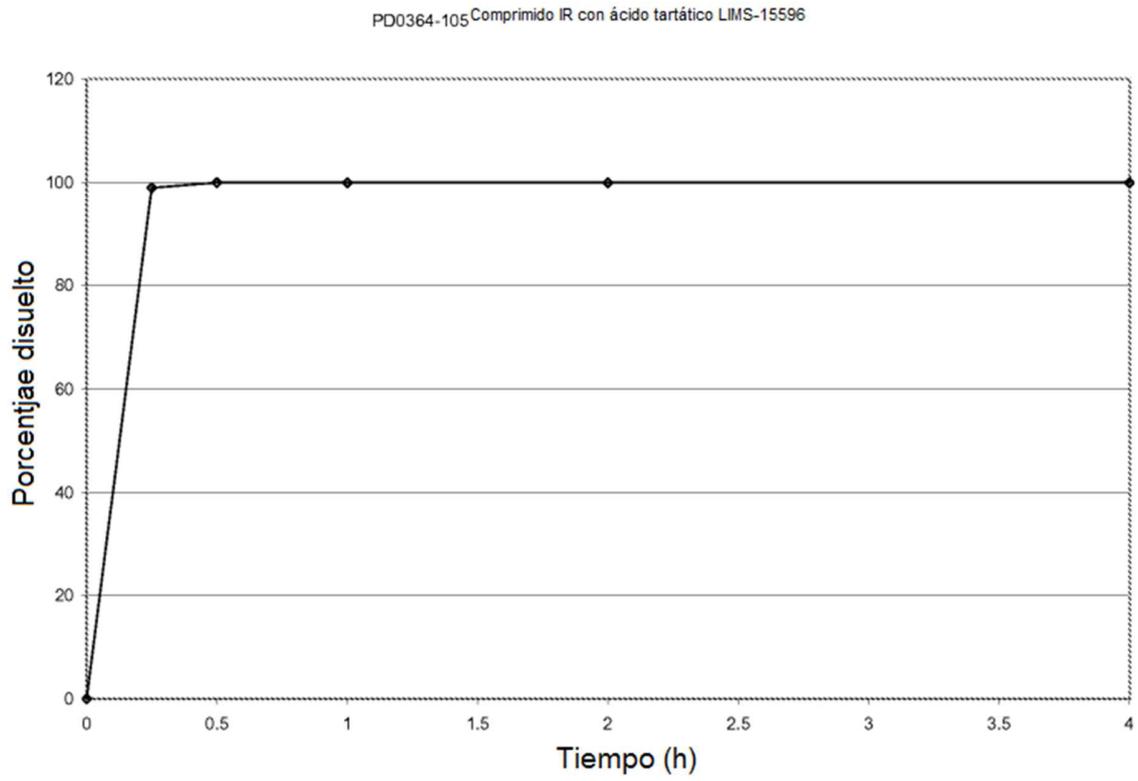


Figura 8. Disolución de comprimidos DR1 en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1) para las primeras 2 horas seguido de ajuste dle medio a pH 6,8 usando tampón fosfato 50 mM

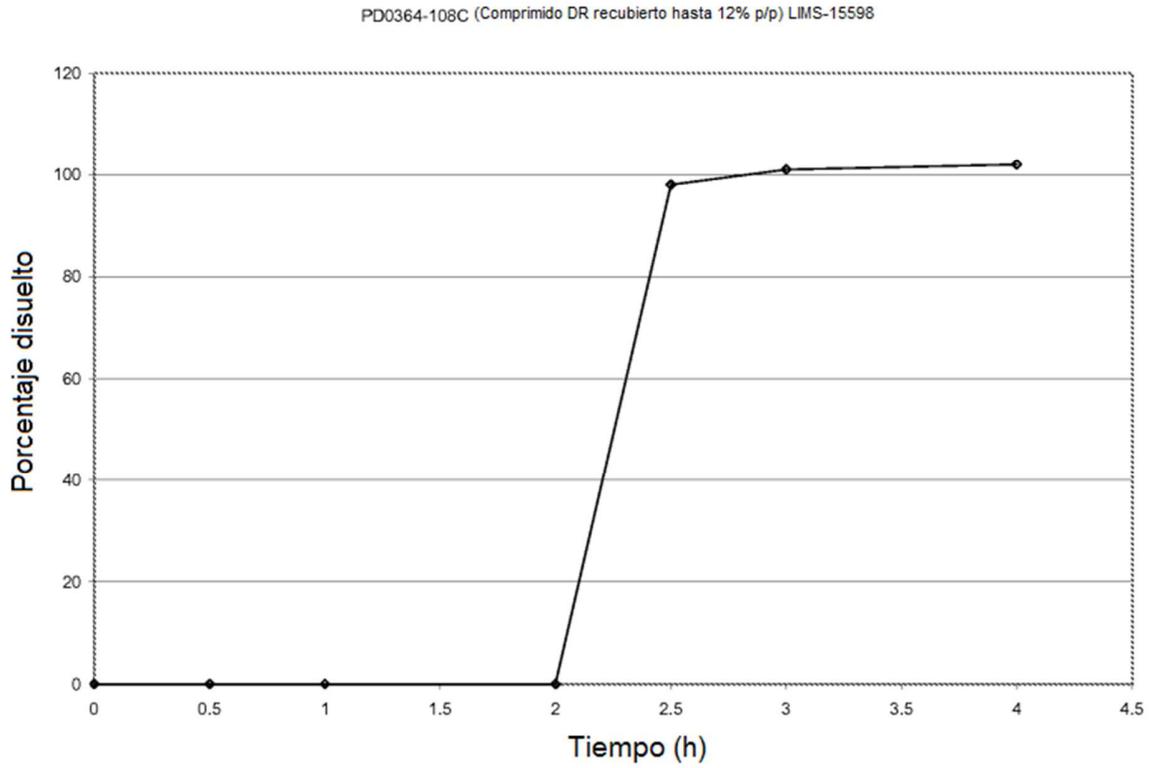


Figura 9. Disolución de comprimidos IR, 0,75 mg, en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

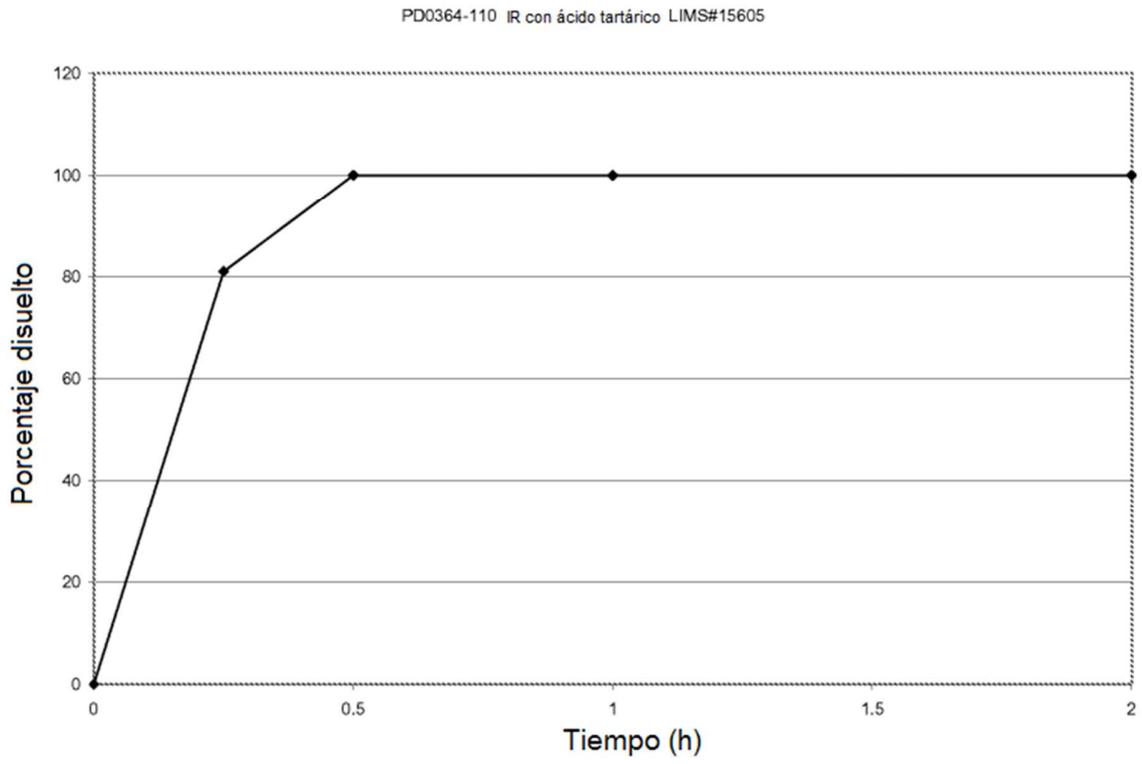


Figura 10. disolución de comprimidos IR recubiertos con sellado AMG, 0,75 mg, en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

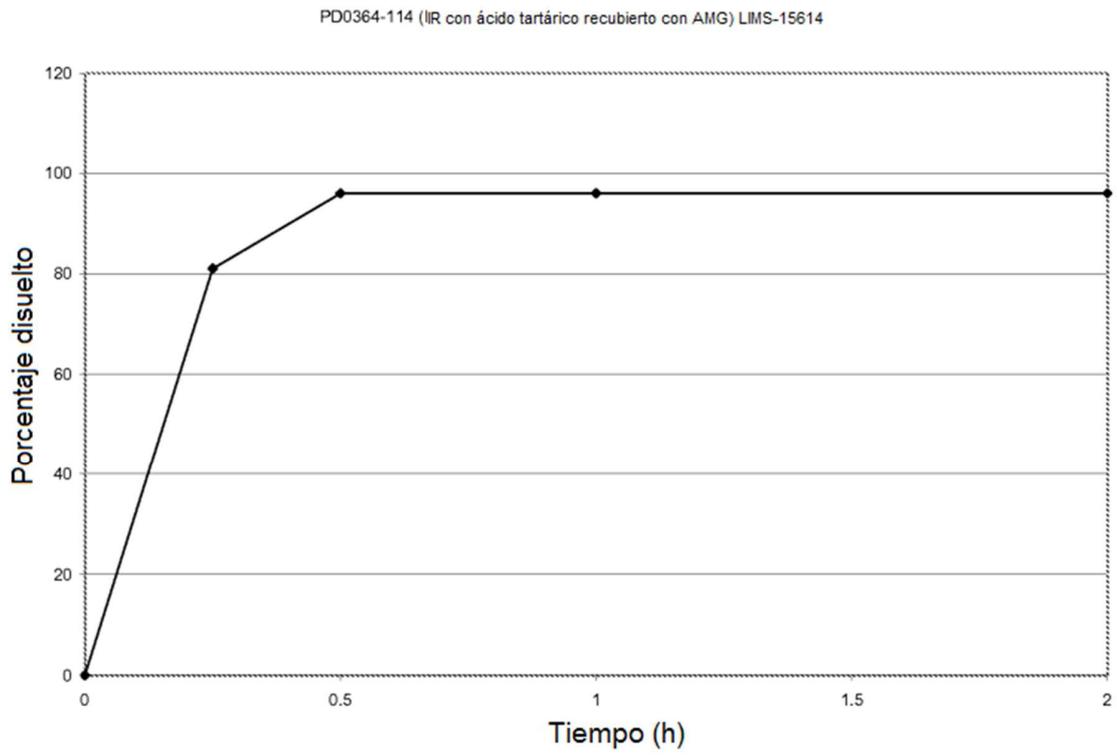


Figura 11. Disolución de comprimidos DR1 en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1) durante las primeras dos horas, seguido de ajuste del medio a pH 6,8 usando tampón fosfato 50 mM

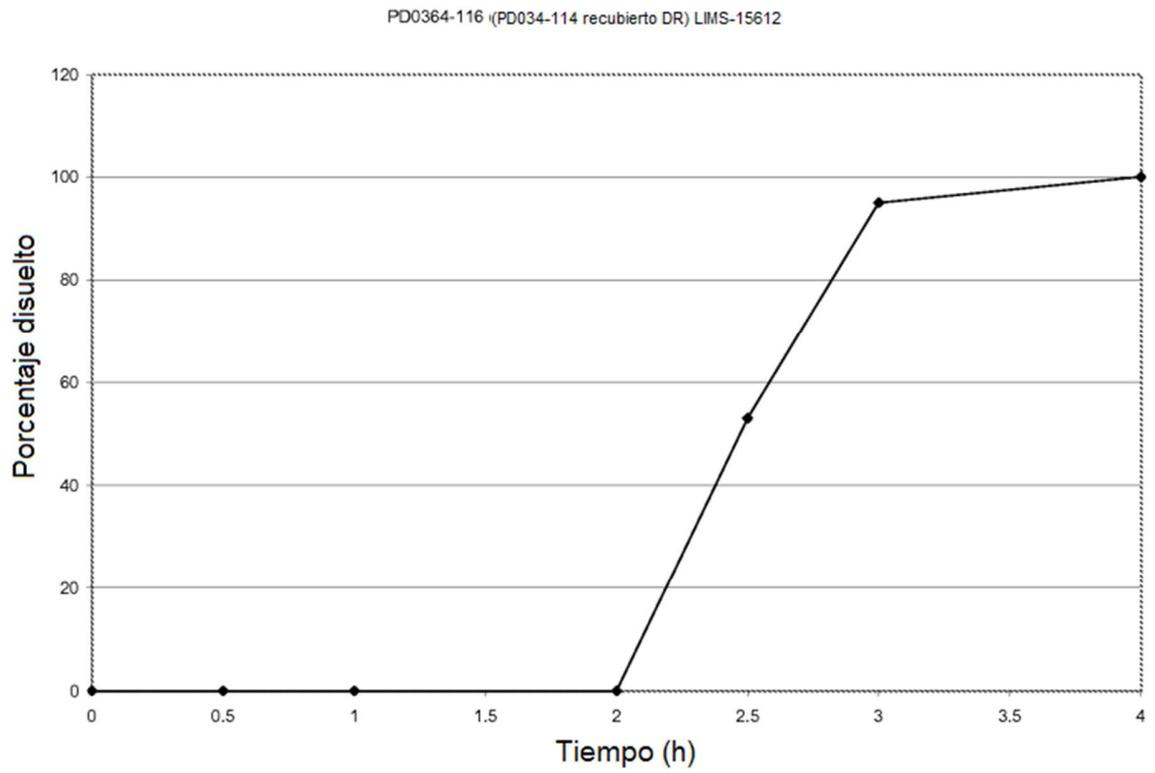


Figura 12. Perfil de estabilidad de comprimidos de mazindol IR y Dr, 1,5 mg: varias formulaciones

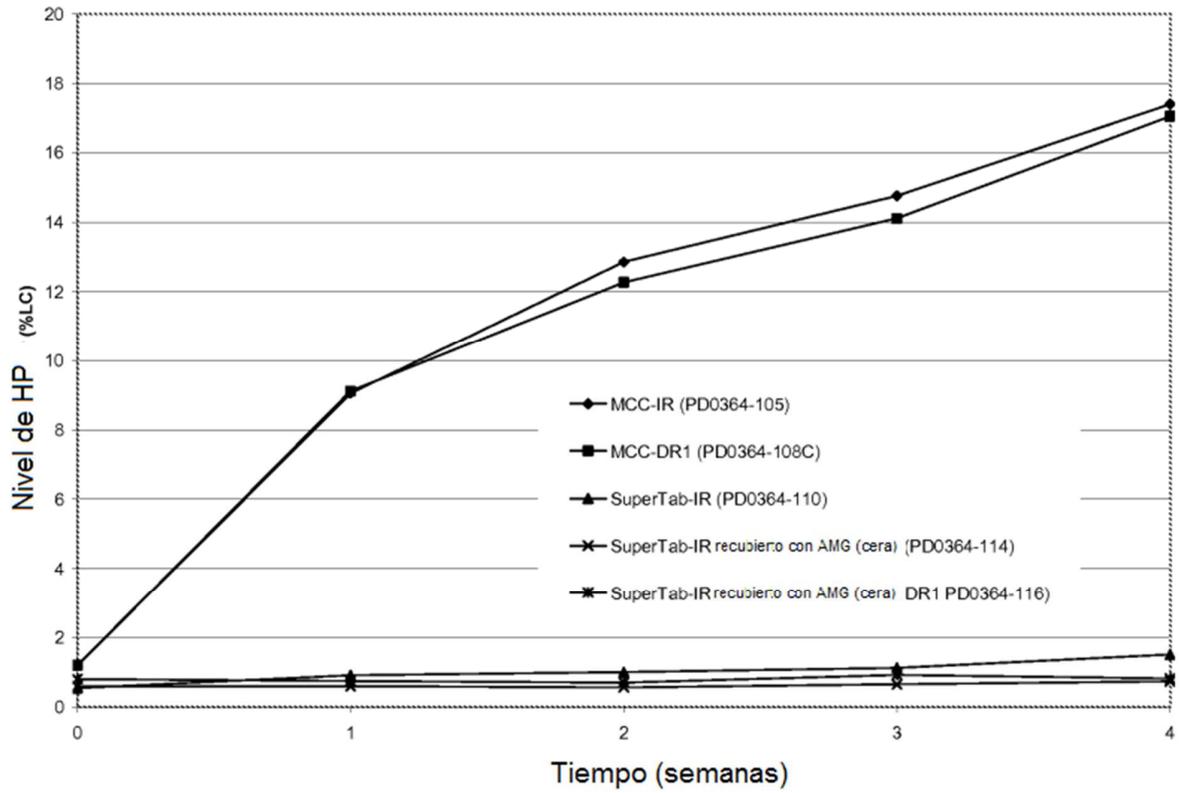


Figura 13. Efecto del recubrimiento de AMG en la estabilidad de formulaciones de mazindol IR y DR: nivel de HP a las 4 semanas en condiciones de 40°C/75% de humedad relativa

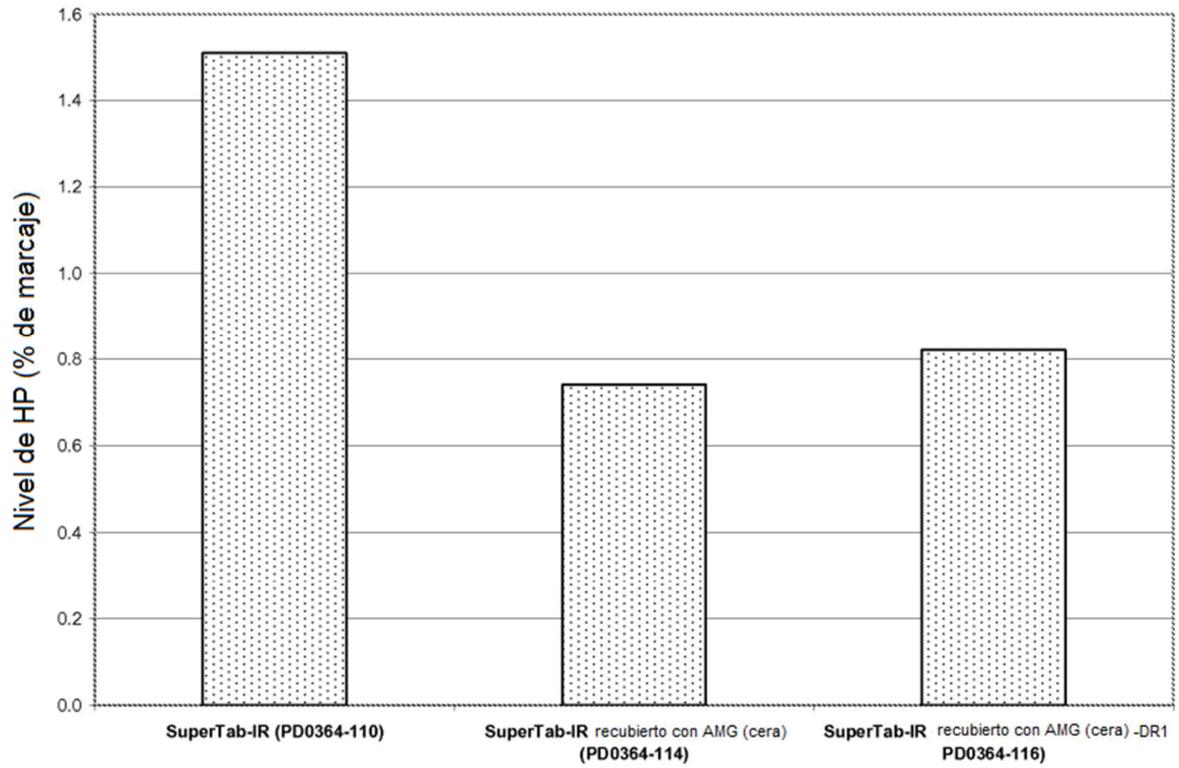


Figura 14. Disolución de comprimidos XR1, 0,75 mg, en HCl 0,1 N (medio de pH 1,1)

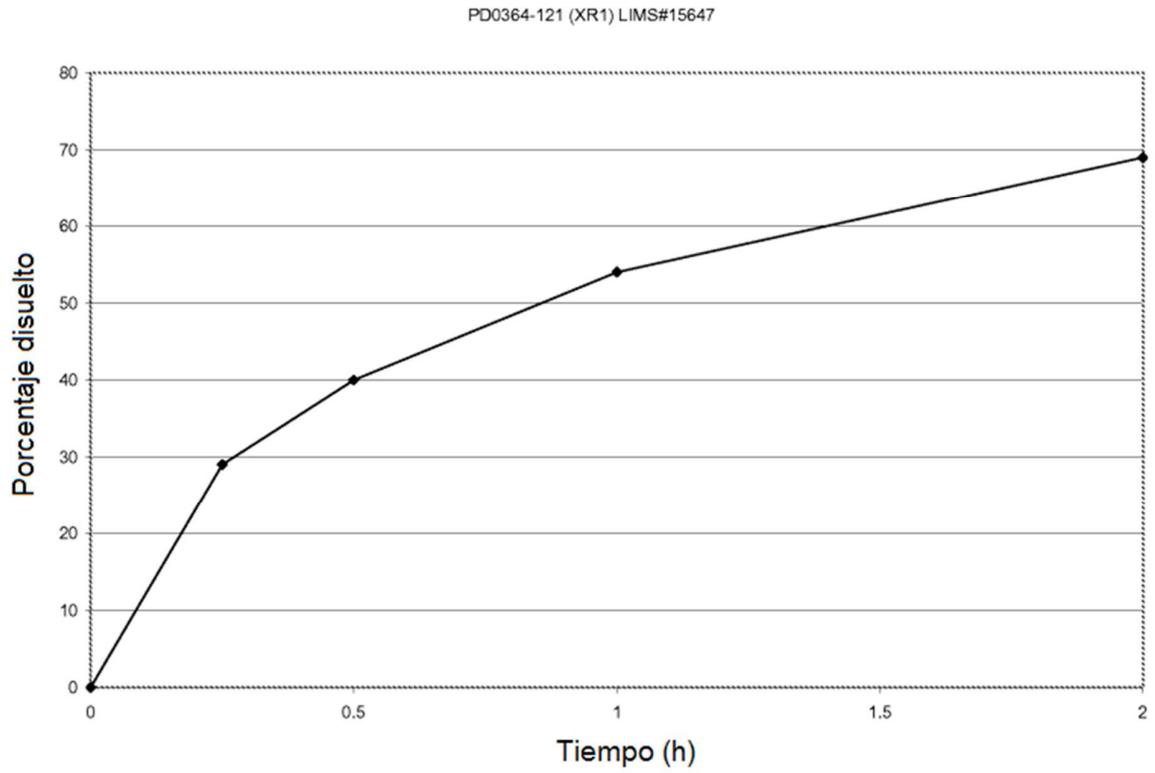


Figura 15. Perfiles de liberación hipotéticos con varios tiempos de retraso

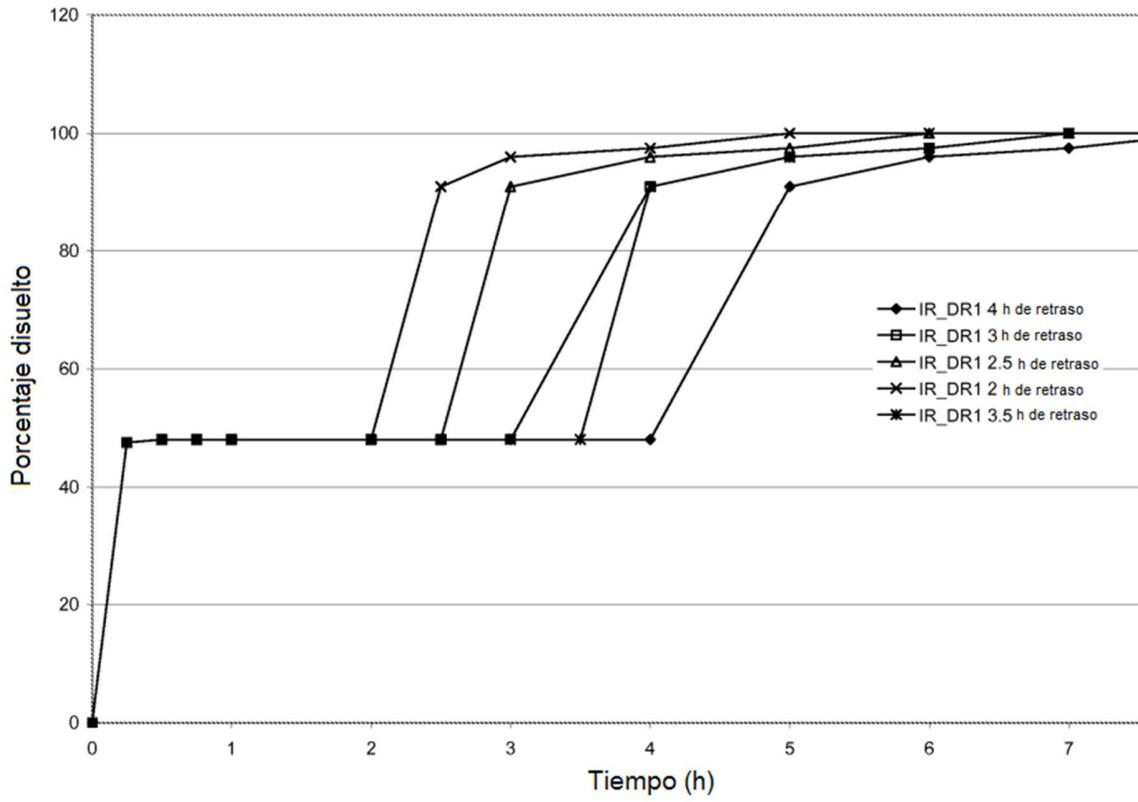


Figura 16. Perfiles farmacocinéticos pulsados ascendentes generados in silico

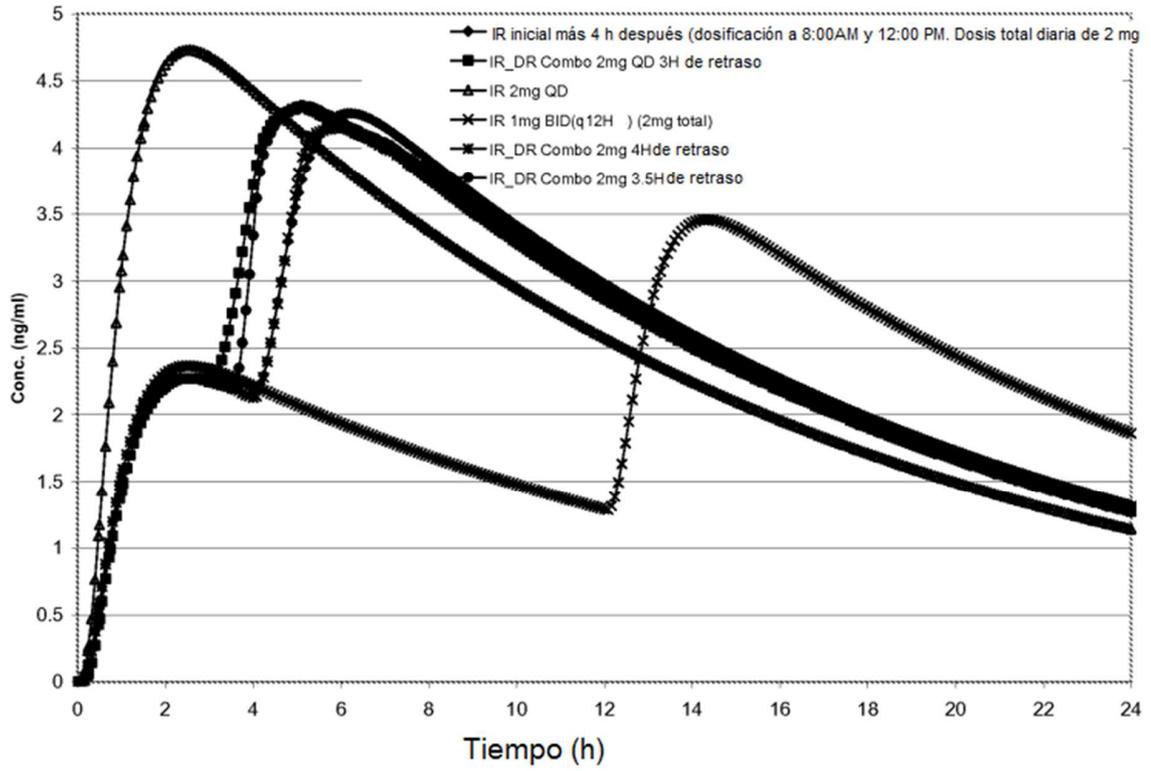


Figura 17. Nivel de impurezas de la sustancia armacológica mazindol con y sin la etapa final de lavado con etanol en el proceso de fabricación (referencia del cuaderno: AL3100 página 34)

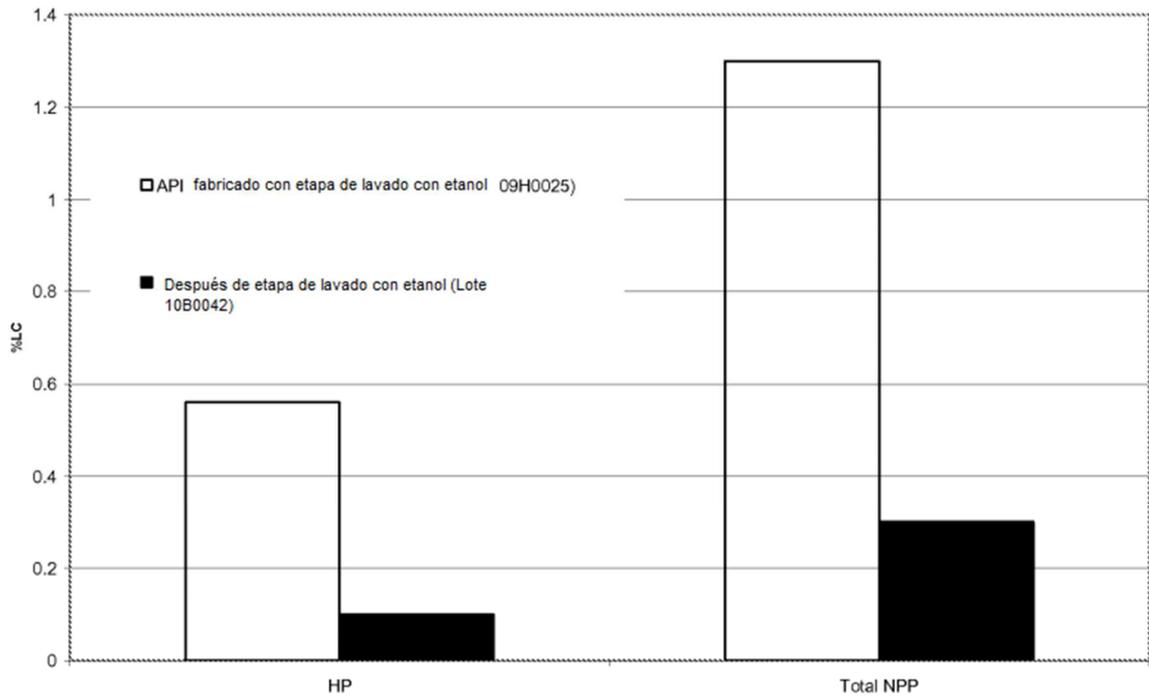


Figura 18. Perfil de estabilidad de cápsulas de mazindol IR, 1,5 mg (lote PD0375-080A) en términos del crecimiento del producto de hidrólisis (HP).

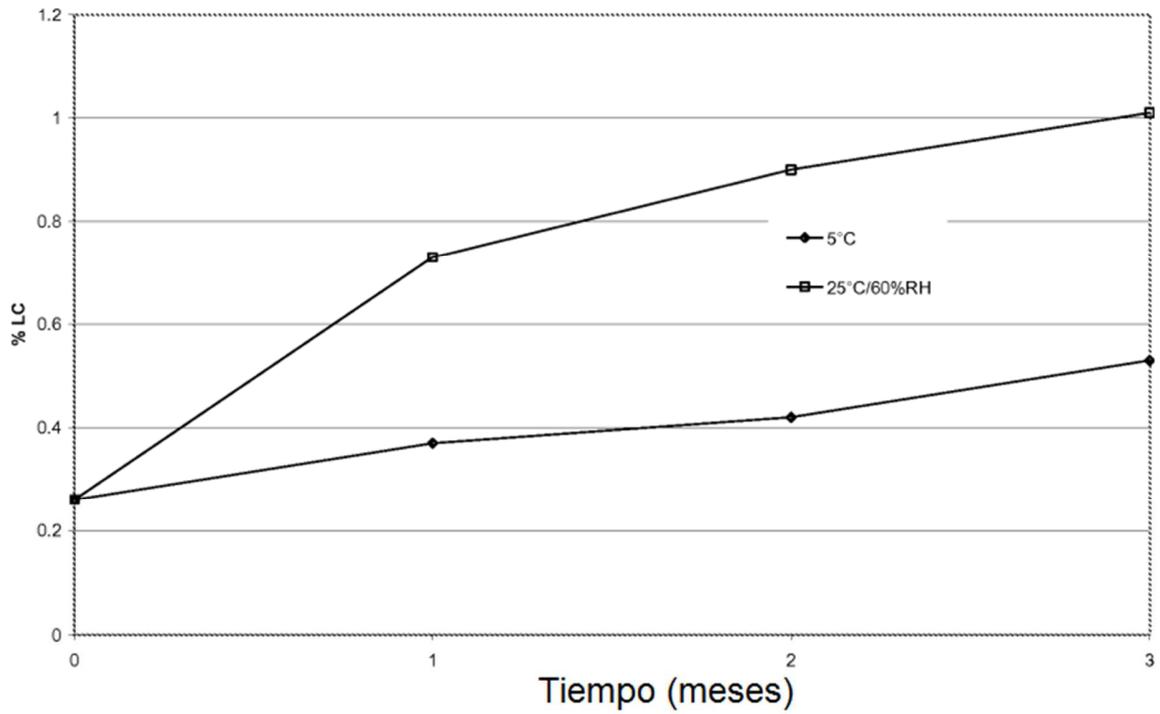


Figura 19. Perfil de estabilidad de cápsulas de mazindol IR, 1,5 mg (lote PD0375-080A) en términos de crecimiento del pico no original total (NPP)

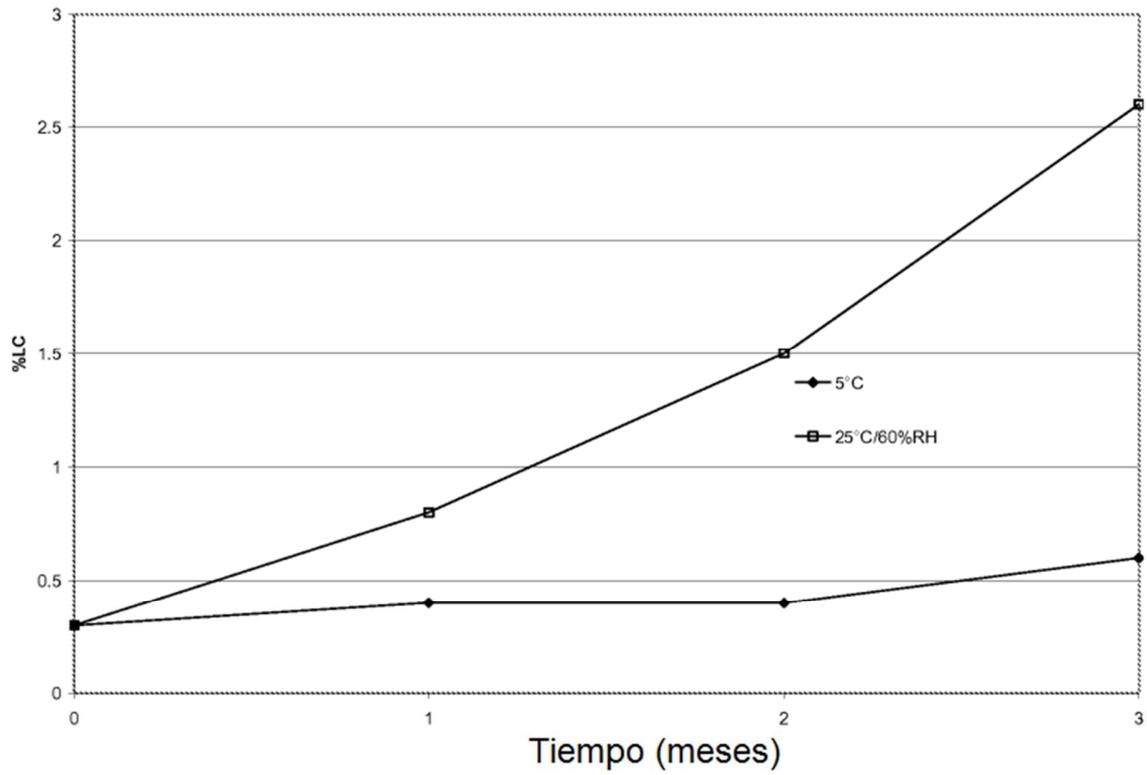


Figura 20. Disolución de comprimidos SPN-811M IR, comprimidos DR1, 6 mg, comprimidos DR2, 6 mg y cápsulas CR 3 mg utilizadas en el estudio canino

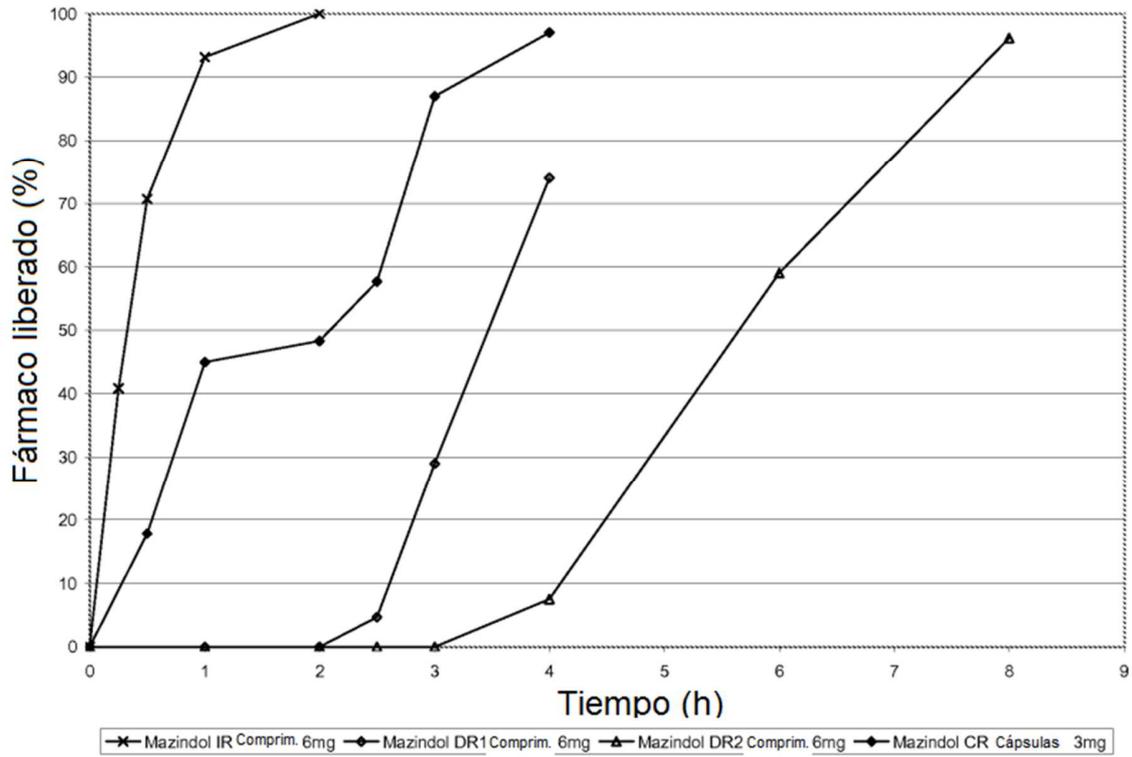


Figura 21. PErfiles farmacocinéticos de mazindol en perros dosificados con compirmidos de mazindol IR, DR1, DR2, 6 mg y cápsulas de mazindol CR, 6 mg

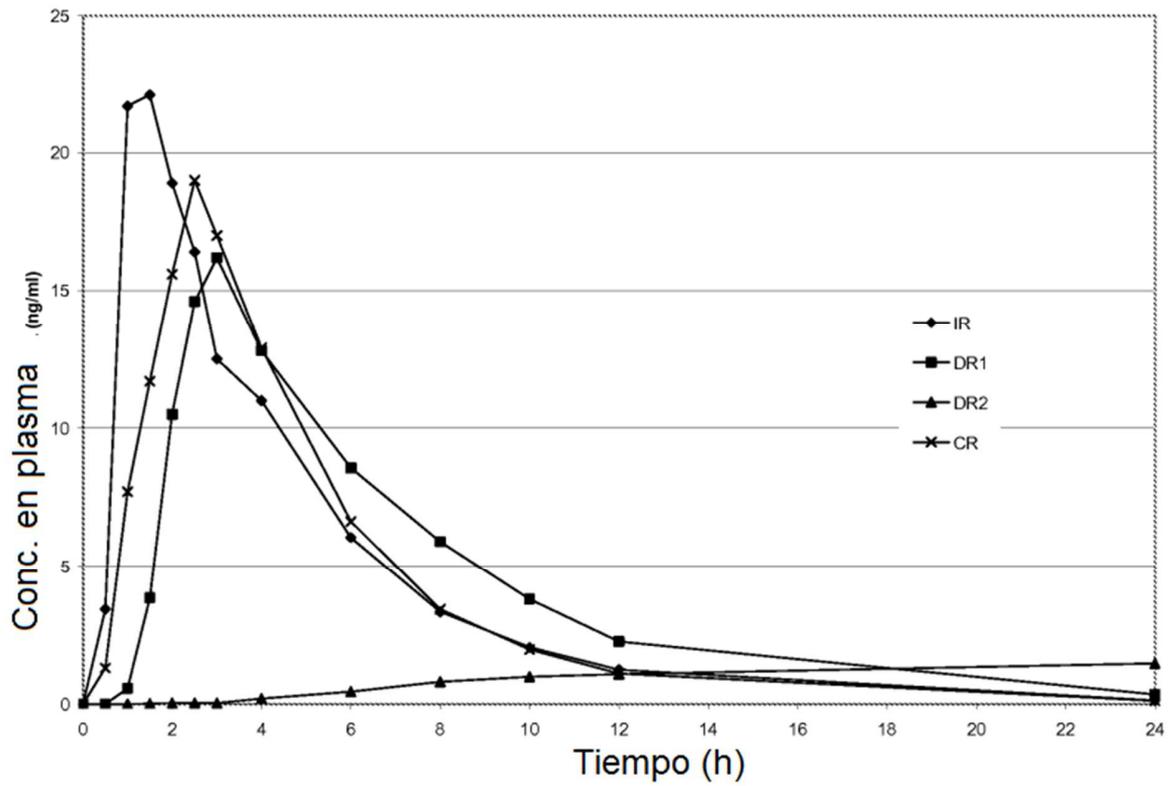


Figura 22. Perfiles farmacocinéticos del producto de hidrólisis de mazindol (HP) en perros dosificados con comprimidos de mazindol IR, DR1, DR2 y cápsulas de mazindol CR (protocolo de estudio 1266-004)

