



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 308**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**A61K 31/357** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD  
DE PATENTE EUROPEA

T1

96 Número de solicitud europea: **07870164 .6**

96 Fecha de presentación de la solicitud: **16.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1973528**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

30

Prioridad: **17.11.2006 US 859502 P**

71

Solicitante/s:  
**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**1550 East Gude Drive**  
**Rockville, Maryland 20850, US**

43

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

72

Inventor/es: **Liang, Likan;**  
**Wang, Hua;**  
**Bhatt, Padmanabh P. y**  
**Vieira, Michael L.**

46

Fecha de publicación de la traducción de las  
reivindicaciones: **01.03.2009**

74

Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

54

Título: **Formulaciones de liberación sostenida de topiramato.**

ES 2 312 308 T1

REIVINDICACIONES

5 1. Una formulación de liberación sostenida de topiramato para administración oral a un sujeto mamífero que comprende topiramato como ingrediente activo, que se libera de la formulación siguiendo un perfil de liberación predeterminado, comprendiendo dicha formulación un componente de liberación prolongada (XR).

10 2. La formulación de la reivindicación 1, donde dicho componente XR libera topiramato *in vivo* de un modo continuo, y el 80% del ingrediente activo se libera en un periodo de tiempo seleccionado entre no más de 24 horas, no más de 16 horas, no más de 12 horas, no más de 8 horas y no más de 4 horas.

15 3. La formulación de la reivindicación 1, donde dicha formulación contiene adicionalmente un componente de liberación inmediata (IR) que es opcionalmente una composición de liberación inmediata potenciada (EIR) que comprende un agente complejante, un agente potenciador, o ambos.

15 4. La formulación de la reivindicación 3, donde dicha composición EIR muestra un perfil de liberación tal que el 80% del ingrediente activo se disuelve en no más de 30 min.

20 5. La formulación de la reivindicación 4, donde dicha composición EIR muestra un perfil de liberación seleccionado entre el grupo compuesto por: a) una disolución de al menos el 50% del ingrediente activo en no más de 10 minutos; b) una disolución de al menos el 70% del ingrediente activo en no más de 10 minutos; c) una disolución de al menos el 25% del ingrediente activo en no más de 5 minutos; d) una disolución de al menos el 40% del ingrediente activo en no más de 5 minutos; y e) una disolución de al menos el 55% del ingrediente activo en no más de 5 minutos.

25 6. La formulación de la reivindicación 3, donde el agente complejante es una ciclodextrina seleccionada entre el grupo compuesto por hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, y derivados de los mismos.

30 7. La formulación de la reivindicación 6, donde dicho agente complejante es hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

30 8. La formulación de la reivindicación 3, donde dicho agente potenciador es un agente potenciador de la solubilidad, agente potenciador de la disolución, agente potenciador de la absorción, agente potenciador de la penetración, agente tensioactivo, estabilizador, inhibidor de enzimas, inhibidor de p-glicoproteínas, inhibidor de proteínas de resistencia a múltiples fármacos o combinaciones de los mismos.

35 9. La formulación de la reivindicación 8, donde dicho agente potenciador es Vitamina E TPGS, ácido glutámico, glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, palmitoestearato de glicerilo PEG-32, lauril sulfato sódico, monooleato de polioxietilensorbitán, alcohol bencílico, monolaurato de sorbitán, Poloxámero 407, PEG3350, PVP K25, ácido oleico, monooleato de glicerilo, benzoato sódico, alcohol cetílico, estearato de sacarosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, celulosa microcristalina bicarbonato sódico, citrato cálcico, docusato sódico, mentol, o combinaciones de los mismos.

45 10. La formulación de la reivindicación 1 o reivindicación 3, donde al menos una parte del ingrediente activo está en forma de partículas micronizadas.

45 11. La formulación de la reivindicación 10, donde dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

50 12. La formulación de la reivindicación 1, donde dicha formulación está en una forma de dosificación de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, o rociados.

55 13. La formulación de la reivindicación 12, donde el comprimido es un comprimidos de múltiples capas que comprende al menos una capa que comprende dicho componente de liberación prolongada, y al menos una capa que comprende dicho componente de liberación inmediata, donde dicho componente de liberación inmediata opcionalmente es una composición de liberación inmediata potenciada.

60 14. La formulación de la reivindicación 1, donde se determina una cantidad específica de cada componente de acuerdo con el propósito de administración y el perfil de liberación predeterminado, y la cantidad total de topiramato en la formulación es de 0,5 a 3.000 mg.

65 15. Una formulación de liberación sostenida de topiramato para administración oral a un sujeto mamífero que comprende topiramato como ingrediente activo que se libera de la formulación siguiendo un perfil de liberación predeterminado, donde dicha formulación comprende un componente de liberación prolongada y un componente de liberación inmediata opcional, y donde al menos dicho componente de liberación prolongada se proporciona en al menos una población de perlas recubiertas con un recubrimiento de control de la liberación y **caracterizado** por su propia velocidad de liberación.

## ES 2 312 308 T1

16. La formulación de la reivindicación 15, donde dichas perlas comprenden un vehículo inerte, topiramato, un potenciador opcional, y un recubrimiento de control de la liberación que comprende un material de recubrimiento y opcionalmente un formador de poros y otros excipientes.

5 17. La formulación de la reivindicación 16, donde dicho vehículo inerte se selecciona entre el grupo compuesto por esferas de celulosa, dióxido de silicio, almidón y esferas de azúcar.

18. La formulación de la reivindicación 16, donde dicho potenciador se selecciona entre el grupo compuesto por potenciadores de la solubilidad, potenciadores de la disolución, potenciadores de la permeabilidad, estabilizadores, agentes complejantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteínas, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.

19. La formulación de la reivindicación 16, donde dicho material de recubrimiento comprende etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, alcohol polivinílico, poliacrilatos, polimetacrilatos o copolímeros de los mismos; y dicho formador de poros comprende glucosa, fructosa, manitol, manosa, galactosa, sorbitol, pululano, dextrano, polímeros hidrófilos solubles en agua, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosa, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, óxido de polietileno, Carbowaxes, Carbopol, dioles, polioles, alcoholes polihídricos, polialquilenglicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles o polímeros de bloque de los mismos, poliglicoles, poli( $\alpha$ - $\omega$ )alquilendioles; compuestos inorgánicos; sales de metales alcalinos; sales de metales alcalino-térreos, o combinaciones de los mismos.

20. La formulación de la reivindicación 15, donde la cantidad específica de cada población de perlas se determina de acuerdo con el perfil de liberación predeterminado.

21. La formulación de la reivindicación 15, donde dicho perfil de liberación predeterminado comprende una velocidad sostenida de liberación después de una liberación inmediata inicial.

22. La formulación de la reivindicación 15, **caracterizada** por un nivel reducido de al menos un efecto secundario del SNC indeseable en comparación con la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

23. La formulación de la reivindicación 15 adecuada para administración oral una vez al día.

24. La formulación de la reivindicación 15, donde dicha formulación está en una forma de dosificación de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, o rociados.

25. La formulación de la reivindicación 15, donde dicha formulación mantiene una concentración plasmática en estado estacionario máxima (C<sub>max</sub>) de topiramato que está en el intervalo del 50% al 125% de la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

26. La formulación de la reivindicación 25, donde dicha C<sub>max</sub> es mayor que la concentración terapéuticamente eficaz mínima pero menor que la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

27. La formulación de la reivindicación 25, donde dicha C<sub>max</sub> está en el intervalo del 80% al 125% de la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

28. La formulación de la reivindicación 25, donde dicha C<sub>max</sub> está en el intervalo del 50% al 100% de la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

29. La formulación de la reivindicación 15, donde dicha formulación mantiene una AUC en estado estacionario relativa en el intervalo del 80% al 125% de la AUC de la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

30. La formulación de la reivindicación 15, donde dicha formulación mantiene un grado de fluctuación en el intervalo del 25% al 90% de la AUC de la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

31. La formulación de la reivindicación 15, donde al menos una población de perlas de topiramato de liberación prolongada comprende adicionalmente un componente de liberación inmediata recubierto sobre la parte superior del recubrimiento de control de la liberación.

## ES 2 312 308 T1

32. La formulación de la reivindicación 16, donde dicho potenciador está contenido en una capa diferente del recubrimiento de control de la liberación.

5 33. La formulación de la reivindicación 15 que comprende adicionalmente al menos un agente potenciador, donde dicho agente se incorpora en la formulación en forma de un polvo o en una población de perlas que opcionalmente tiene una velocidad controlada de liberación, y donde dicho agente potenciador está separado del ingrediente activo.

10 34. Una formulación de liberación sostenida de topiramato para administración oral a un sujeto mamífero, donde el topiramato se libera de la formulación siguiendo un perfil de liberación predeterminado, comprendiendo dicha formulación 3 poblaciones de perlas que contienen topiramato de liberación prolongada denominadas XR1, XR2 y XR3, y una población de perlas de liberación inmediata (IR), donde las cantidades proporcionales de cada población en la formulación se seleccionan de acuerdo con la siguiente Tabla:

	Forma-n 1	Forma-n 2	Forma-n 3	Forma-n 4	Forma-n 5	Forma-n 6	Forma-n 7
15 %XR1	20	50	0	10	10	15	0
%XR2	80	0	86	84	80	70	100
20 %XR3	0	50	6	0	0	15	0
%IR	0	0	14	6	10	0	0

25 y donde XR1, XR2, XR3 son tales que al menos una de las condiciones seleccionada entre el siguiente grupo tiene que ser cierta:

1. para el estado estacionario,

30 para XR1,  $1,70 C_{\max\text{IR}} \geq C_{\max\text{XR1}} \geq 1,30 C_{\max\text{IR}}$

para XR2,  $0,40 C_{\max\text{IR}} \geq C_{\max\text{XR2}} \geq 0,20 C_{\max\text{IR}}$

35 para XR3,  $0,25 C_{\max\text{IR}} \geq C_{\max\text{XR3}} \geq 0,05 C_{\max\text{IR}}$

2. para disolución *in vitro*,

40 para XR1,  $1,5 \text{ h} \leq T_{80\%} \leq 4 \text{ h}$

para XR2,  $5 \text{ h} \leq T_{80\%} \leq 8 \text{ h}$

para XR3,  $8 \text{ h} < T_{80\%} \leq 10 \text{ h}$

45 3. para una única dosis inicial *in vivo*,

para XR1,  $4 \text{ h} \leq T_{\max} \leq 8,5 \text{ h}$

50 para XR2,  $T_{\max} \geq 16 \text{ h}$

para XR3,  $T_{\max} \geq 16 \text{ h}$

55 y donde  $C_{\max\text{IR}}$  se refiere a la obtenida a partir de la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

60 35. La formulación de la reivindicación 34, donde la población IR de perlas está compuesta de EIR de modo que al menos una condición es cierta: a. para el estado estacionario,  $2,40 C_{\max\text{IR}} \geq C_{\max\text{EIR}} \geq 1,20 C_{\max\text{IR}}$ ; b. para disolución *in vitro*,  $T_{80\%} \leq 30 \text{ min}$ ; o c. para una única dosis inicial *in vivo*,  $T_{\max} \leq 2 \text{ h}$ .

65 36. Un método de tratamiento o prevención de una afección patológica en un sujeto mamífero, que comprende administrar por vía oral a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de liberación sostenida de topiramato, donde el topiramato se libera de la formulación siguiendo el perfil de liberación predeterminado, y donde dicha formulación comprende un componente de liberación prolongada y un componente de liberación inmediata opcional.

## ES 2 312 308 T1

37. El método de la reivindicación 36, donde dicho componente XR libera topiramato *in vivo* de un modo continuo, y el 80% del ingrediente activo se libera en un periodo de tiempo seleccionado entre no más de 24 horas, no más de 16 horas, no más de 12 horas, no más de 8 horas y no más de 4 horas.

5 38. El método de la reivindicación 36, donde dicho componente de liberación inmediata es una composición de liberación inmediata potenciada que comprende topiramato y un agente complejante o agente potenciador o ambos, donde dicho agente complejante es una ciclodextrina seleccionada entre el grupo compuesto por hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, y derivados de ciclodextrina; y dicho agente potenciador se selecciona entre el grupo compuesto por agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteínas, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.

15 39. El método de la reivindicación 38, donde dicha composición EIR muestra un perfil de liberación tal que el 80% del ingrediente activo se disuelve en no más de 30 min.

20 40. El método de la reivindicación 39, donde dicha composición EIR muestra un perfil de liberación seleccionado entre el grupo compuesto por: a) una disolución de al menos el 50% del ingrediente activo en no más de 10 minutos; b) una disolución de al menos el 70% del ingrediente activo en no más de 10 minutos; c) una disolución de al menos el 25% del ingrediente activo en no más de 5 minutos; d) una disolución de al menos el 40% del ingrediente activo en no más de 5 minutos; y e) una disolución de al menos el 55% del ingrediente activo en no más de 5 minutos.

25 41. El método de la reivindicación 36, donde dicho componente de liberación prolongada es proporcional en al menos una población de perlas recubiertas con un recubrimiento de control de la liberación y que tiene su propia velocidad de liberación.

30 42. El método de la reivindicación 41, donde dicha formulación mantiene una concentración plasmática en estado estacionario máxima (C<sub>max</sub>) de topiramato que está en el intervalo del 50% al 125% de la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

35 43. El método de la reivindicación 42, donde dicha C<sub>max</sub> es mayor que la concentración terapéuticamente eficaz mínima, pero menor que la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

40 44. El método de la reivindicación 42, donde dicha C<sub>max</sub> está en el intervalo del 80% al 125% de la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

45 45. El método de la reivindicación 42, donde dicha C<sub>max</sub> está en el intervalo del 50% al 100% de la concentración plasmática máxima producida por la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

50 46. El método de la reivindicación 41, donde dicha formulación mantiene una AUC en estado estacionario relativa en el intervalo del 80% al 125%, en comparación con la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

55 47. El método de la reivindicación 41, donde dicha formulación mantiene un grado de fluctuación en el intervalo del 25% al 90% en comparación con la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

60 48. El método de la reivindicación 41, donde dichas perlas comprenden un vehículo inerte, topiramato, un potenciador opcional, y un recubrimiento de control de la liberación que comprende un material de recubrimiento y opcionalmente un formador de poros y otros excipientes.

65 49. El método de la reivindicación 48, donde dicho vehículo inerte se selecciona entre el grupo compuesto por esferas de celulosa, dióxido de silicio, almidón y esferas de azúcar; y dicho material de recubrimiento se selecciona entre el grupo compuesto por etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, alcohol polivinílico, poliácridatos, polimetacrilatos y copolímeros de los mismos.

70 50. El método de la reivindicación 48, donde dicho formador de poros se selecciona entre el grupo compuesto por glucosa, fructosa, manitol, manosa, galactosa, sorbitol, pululano, dextrano, polímeros hidrófilos solubles en agua, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosa, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, óxido de polietileno, Carbowaxes, Carbopol, dioles, polioles, alcoholes polihídricos, polialquilenglicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles o polímeros de bloque de los mismos, poliglicoles, poli( $\alpha$ - $\omega$ )alquilendioles; compuestos inorgánicos; sales de metales alcalinos y sales de metales alcalino-térreos, y combinaciones de los mismos.

## ES 2 312 308 T1

51. El método de la reivindicación 48, donde dicho potenciador se selecciona entre el grupo compuesto por potenciadores de la solubilidad, potenciadores de la disolución, potenciadores de la permeabilidad, agentes estabilizantes, agentes complejantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteínas, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.

52. El método de la reivindicación 41, donde la cantidad específica de cada población de perlas se determina de acuerdo con el perfil de liberación predeterminado.

53. El método de la reivindicación 52, donde dicho perfil de liberación predeterminado comprende una velocidad sostenida de liberación después de una liberación inmediata inicial.

54. El método de la reivindicación 36, donde dicha formulación es administrada por vía oral una vez al día.

55. El método de la reivindicación 36, donde dicha formulación tiene un nivel reducido de efectos secundarios del SNC indeseables en comparación con la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

56. El método de la reivindicación 36, donde la cantidad específica de cada componente se determina de acuerdo con el propósito de administración y el perfil de liberación predeterminado, y la cantidad total de topiramato en la formulación es de 0,5 mg a 3.000 mg.

57. El método de la reivindicación 36, donde dicha formulación está en una forma de dosificación de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, o rocios.

58. El método de la reivindicación 36, donde dicha afección se selecciona entre el grupo compuesto por epilepsia, migraña, temblor esencial, síndrome de la extremidad inquieta, cefaleas en racimos, neuralgia, dolor neuropático, síndrome de Tourette, espasmos infantiles, isquemia por hipoxia perinatal y daños relacionados, glaucoma, trastornos oculares, obesidad, pérdida de peso, diabetes mellitus Tipo II, retinopatía diabética, tolerancia alterada a la glucosa oral, lesiones cutáneas diabéticas, neuropatía diabética, niveles elevados de glucosa sanguínea, síndrome X, presión sanguínea elevada, niveles lipídicos elevados, trastorno bipolar, demencia, depresión, psicosis, manías, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, ADHD, trastornos del control de los impulsos, trastorno de personalidad límite, adicción, autismo, asma, trastornos autoinmunes, trastornos neurodegenerativos crónicos, neurodegeneración aguda, ALS, apnea del sueño y trastornos del sueño.

59. Un método de tratamiento o prevención de una afección patológica en un sujeto mamífero, que comprende administrar por vía oral a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de liberación sostenida de topiramato, donde el topiramato se libera de la formulación siguiendo un perfil de liberación predeterminado, comprendiendo dicha formulación 3 poblaciones de perlas que contienen topiramato de liberación prolongada denominadas XR1, XR2 y XR3, y una población de liberación inmediata (IR), donde las cantidades de las poblaciones de cada población en una formulación se seleccionan de acuerdo con la siguiente Tabla:

	Forma-n 1	Forma-n 2	Forma-n 3	Forma-n 4	Forma-n 5	Forma-n 6	Forma-n 7
%XR1	20	50	0	10	10	15	0
%XR2	80	0	86	84	80	70	100
%XR3	0	50	0	0	0	15	0
%IR	0	0	14	6	10	0	0

donde XR1, XR2, y XR3 son tales que al menos una de las condiciones seleccionada entre el siguiente grupo tiene que ser cierta:

1. para el estado estacionario,

para XR1,  $1,70 C_{\max IR} \geq C_{\max XR1} \geq 1,30 C_{\max IR}$

para XR2,  $0,40 C_{\max IR} \geq C_{\max XR2} \geq 0,20 C_{\max IR}$

para XR3,  $0,25 C_{\max IR} \geq C_{\max XR3} \geq 0,05 C_{\max IR}$

## ES 2 312 308 T1

2. para disolución *in vitro*,

para XR1,  $1,5 \text{ h} \leq T_{80\%} \leq 4 \text{ h}$

5 para XR2,  $5 \text{ h} \leq T_{80\%} \leq 8 \text{ h}$

para XR3,  $8 \text{ h} < T_{80\%} \leq 10 \text{ h}$

10 3. para una única dosis inicial *in vivo*,

para XR1,  $4 \text{ h} \leq T_{\text{max}} \leq 8,5 \text{ h}$

15 para XR2,  $T_{\text{max}} \geq 16 \text{ h}$

para XR3,  $T_{\text{max}} \geq 16 \text{ h}$

y donde  $C_{\text{maxIR}}$  se refiere a la obtenida a partir de la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

20 60. El método de la reivindicación 59, donde la población de perlas IR está compuesto de EIR de modo que al menos una condición es cierta: a. para el estado estacionario,  $2,40 C_{\text{maxIR}} \geq C_{\text{maxEIR}} \geq 1,20 C_{\text{maxIR}}$ ; b. para disolución *in vitro*,  $T_{80\%} \leq 30 \text{ min}$ ; o c. para una única dosis inicial *in vivo*,  $T_{\text{max}} \leq 2 \text{ h}$ .

25 61. Un método para preparar una formulación de liberación sostenida de topiramato, que comprende un componente de liberación prolongada (XR) y un componente de liberación inmediata (IR) opcional, donde al menos dicho componente XR está contenido en al menos una población de perlas **caracterizado** por su propia velocidad de liberación, comprendiendo dicho método:

30 formar al menos una población de perlas que contienen topiramato;

recubrir cada población de perlas con su propio recubrimiento de control de la liberación;

35 curar dicho recubrimiento en un aparato de curado durante un periodo de tiempo para producir el recubrimiento de control de la liberación específico para cada población de perlas; e incorporar las perlas de cada población en la formulación en las cantidades determinadas de acuerdo con un perfil de liberación predeterminado.

40 62. El método de la reivindicación 61, que comprende adicionalmente incorporar en la formulación al menos un ingrediente adicional que no está contenido en las perlas que contienen topiramato recubiertas con el recubrimiento de control de la liberación.

45 63. El método de la reivindicación 61, donde dicha velocidad de liberación se determina por la composición de dicho recubrimiento de control de la liberación, nivel de recubrimiento, parámetros de proceso del recubrimiento y curado, y combinaciones de los mismos.

64. El método de la reivindicación 61, donde dicha etapa de curado se realiza en presencia de un disolvente.

50 65. El método de la reivindicación 64, donde dicho disolvente es un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo compuesto por alcoholes, cetonas, éteres, ésteres, amidas, aminas, hidrocarburos, ácidos orgánicos, y fenoles; fluidos super-críticos; amoníaco; agua; soluciones acuosas, y sus combinaciones.

66. El método de la reivindicación 64, donde el tiempo de curado se reduce de aproximadamente dos semanas a aproximadamente varias horas.

55 67. El método de la reivindicación 63, donde dicha velocidad de liberación es una función del aumento del peso durante el recubrimiento.

60 68. El método de la reivindicación 62, donde el ingrediente adicional es el componente de liberación inmediata, un agente potenciador, un agente complejante o una combinación de los mismos, incorporándose dicho ingrediente adicional en la formulación en forma de un polvo o de una población de perlas que están opcionalmente **caracterizadas** por una velocidad de liberación controlada.

65 69. Un método de preparación de una formulación de liberación sostenida de topiramato, que comprende un componente de liberación prolongada (XR), y un componente de liberación inmediata (IR), donde el topiramato se libera de la formulación a velocidad sostenida siguiendo un perfil de liberación predeterminado, comprendiendo el método:

determinar el perfil de liberación deseado;

## ES 2 312 308 T1

determinar las cantidades específicas de dicho componente de liberación prolongada y dicho componente de liberación inmediata necesarias para producir el perfil de liberación predeterminado; y

incorporar dichas cantidades específicas de dichos componentes en la formulación.

5

70. El método de la reivindicación 69, donde dicho componente de liberación inmediata es una composición de liberación inmediata potenciada (EIR) que comprende adicionalmente al menos un agente seleccionado entre agentes complejantes y agentes potenciadores, donde dicho agente potenciador se selecciona entre el grupo compuesto por agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteínas, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos, y combinaciones de los mismos.

10

71. El método de la reivindicación 70, donde dicha composición EIR se prepara formando un complejo altamente soluble de topiramato con un agente complejante que comprende una ciclodextrina seleccionada entre el grupo compuesto por hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, y alfa-ciclodextrina, o un derivado de ciclodextrina.

15

72. El método de la reivindicación 71, donde dicho agente complejante es hidroxipropil-beta-ciclodextrina a una proporción ponderal del agente complejante a topiramato de 3:2.

20

73. El método de la reivindicación 70, donde la composición EIR comprende una forma altamente soluble de topiramato preparada por la adición de un potenciador de la solubilidad seleccionado entre el grupo compuesto por lauril sulfato sódico, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, aceite de ricino polioxil hidrogenado, glicéridos poliglicolizados, monooleato de polioxietilensorbitán, Poloxámero 407, PVP-K25, estearato de sacarosa, docusato sódico, y mentol.

25

74. El método de la reivindicación 70, donde dicha composición EIR muestra un perfil de liberación tal que el 80% del ingrediente activo se disuelve en no más de 30 min.

30

75. El método de la reivindicación 74, donde dicho componente de liberación inmediata muestra un perfil de liberación seleccionado entre el grupo compuesto por: a) una disolución de al menos 50% del ingrediente activo en no más de 10 minutos; b) una disolución de al menos el 70% del ingrediente activo en no más de 10 minutos; c) una disolución de al menos el 25% del ingrediente activo en no más de 5 minutos; d) una disolución de al menos el 40% del ingrediente activo en no más de 5 minutos; y e) una disolución de al menos el 55% del ingrediente activo en no más de 5 minutos.

35

76. El método de la reivindicación 69, donde dicho perfil de liberación comprende una liberación sostenida después de una liberación inmediata inicial.

40

77. Un método para preparar una formulación de liberación sostenida de topiramato, que comprende un componente de liberación prolongada, y un componente de liberación inmediata potenciada, donde el topiramato se libera de la formulación siguiendo un perfil de liberación predeterminado, comprendiendo el método:

45

determinar el perfil de liberación deseado;

determinar las cantidades específicas de dicho componente de liberación prolongada y dicho componente de liberación inmediata necesarias para producir el perfil de liberación predeterminado;

50

preparar dicho componente de liberación inmediata potenciada combinando el topiramato con al menos uno de un agente complejante o agente potenciador;

preparar dicho componente de liberación prolongada formando al menos una población de perlas que contienen topiramato recubiertas con un recubrimiento de control de la liberación; y

55

incorporar dichas cantidades específicas de dichos componentes en la formulación.

78. El método de la reivindicación 77, donde la formulación de liberación sostenida de topiramato se incorpora en una forma de dosificación de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, o rociados.

60

79. El método de la reivindicación 77, donde dicha formulación de liberación sostenida comprende 3 poblaciones de perlas que contienen topiramato de liberación prolongada denominadas XR1, XR2 y XR3, y una población de liberación inmediata (IR), donde las cantidades proporcionales de cada población en la formulación se seleccionan de acuerdo con la siguiente Tabla:

65



## ES 2 312 308 T1

	Forma-n 1	Forma-n 2	Forma-n 3	Forma-n 4	Forma-n 5	Forma-n 6	Forma-n 7	
5	%XR1	20	50	0	10	10	15	0
	%XR2	80	0	86	84	80	70	100
	%XR3	0	50	0	0	0	15	0
10	%IR	0	0	14	6	10	0	0

15 donde XR1, XR2, y XR3 son tales que al menos una de las condiciones seleccionada entre el siguiente grupo tiene que ser cierta:

1. para el estado estacionario,
  - para XR1,  $1,70 C_{\max\text{IR}} > C_{\max\text{XR1}} > 1,30 C_{\max\text{IR}}$
  - 20 para XR2,  $0,40 C_{\max\text{IR}} > C_{\max\text{XR2}} > 0,20 C_{\max\text{IR}}$
  - para XR3,  $0,25 C_{\max\text{IR}} > C_{\max\text{XR3}} > 0,05 C_{\max\text{IR}}$

- 25 2. para disolución *in vitro*,
  - para XR1,  $1,5 \text{ h} < T_{80\%} < 4 \text{ h}$
  - 30 para XR2,  $5 \text{ h} < T_{80\%} < 8 \text{ h}$
  - para XR3,  $8 \text{ h} < T_{80\%} < 10 \text{ h}$

- 35 3. para una única dosis inicial *in vivo*,
  - para XR1,  $4 \text{ h} < T_{\max} < 8,5 \text{ h}$
  - 40 para XR2,  $T_{\max} > 16 \text{ h}$
  - para XR3,  $T_{\max} > 16 \text{ h}$

y donde  $C_{\max\text{IR}}$  se refiere a la obtenida a partir de la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

- 45 80. El método de la reivindicación 79, donde la población de perlas de liberación inmediata está compuesta de EIR de modo que al menos una condición es cierta: a. para el estado estacionario,  $2,40 C_{\max\text{IR}} > C_{\max\text{EIR}} > 1,20 C_{\max\text{IR}}$ ; b. para disolución *in vitro*,  $T_{80\%} < 30 \text{ min}$ ; c. para una única dosis inicial *in vivo*,  $T_{\max} < 2 \text{ h}$ .

- 50 81. Un método de preparación de micropartículas recubiertas, que comprende:

obtener un sustrato de micropartículas;

recubrir dichas micropartículas con una solución de recubrimiento polimérica; y

- 55 curar dicho recubrimiento a una temperatura elevada, donde la etapa de curado se realiza en un aparato de curado en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo compuesto por disolventes orgánicos seleccionados entre un grupo que comprende alcoholes, cetonas, éteres, ésteres, amidas, aminas, hidrocarburos, ácidos orgánicos, y fenoles; fluidos super-críticos; amoníaco; agua; soluciones acuosas, y combinaciones de los mismos.

- 60 82. El método de la reivindicación 81, donde el tiempo de curado se reduce de aproximadamente dos semanas a aproximadamente varias horas.

- 65 83. El método de la reivindicación 81, donde dichas micropartículas son micropartículas que contienen ingrediente farmacéutico activo.

84. El método de la reivindicación 83, donde dichas micropartículas son perlas que contienen topiramato.

## ES 2 312 308 T1

85. Una forma de dosificación oral que comprende una formulación de liberación sostenida de topiramato, donde el ingrediente activo se libera de la formulación siguiendo un perfil de liberación predeterminado, y donde dicha formulación comprende un componente de liberación prolongada (XR) y un componente de liberación inmediata opcional (IR).

86. La forma de dosificación oral de la reivindicación 85, donde las cantidades específicas de topiramato en dichos componentes XR e IR se determinando por el perfil de liberación predeterminado y la cantidad total de topiramato en la formulación es de 0,5 mg a 3.000 mg.

87. La forma de dosificación de la reivindicación 85 seleccionada entre el grupo compuesto por un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, y rociados.

88. La forma de dosificación de la reivindicación 85, donde al menos dicho componente XR está contenido en al menos una población de perlas recubiertas con un recubrimiento de control de la liberación y **caracterizado** por su propia velocidad de liberación, donde la cantidad de perlas de cada población se determina de acuerdo con un perfil de liberación predeterminado.

89. La forma de dosificación de la reivindicación 88, preparada por un proceso que comprende las etapas de:

formar al menos una población de perlas que contienen topiramato;

recubrir cada población de perlas con su propio recubrimiento de control de la liberación;

curar dicho recubrimiento en un aparato de curado durante un periodo de tiempo para producir un recubrimiento de control de la liberación específico para cada población de perlas, y

incorporar dichas perlas en dicha forma de dosificación en las cantidades determinadas de acuerdo con un perfil de liberación predeterminado.

90. La forma de dosificación de la reivindicación 89, donde dicha etapa de curado se realiza en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo compuesto por disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo compuesto por alcoholes, cetonas, éteres, ésteres, amidas, aminas, hidrocarburos, ácidos orgánicos, y fenoles; fluidos super-críticos; amoniaco; agua; soluciones acuosas, y sus combinaciones.

91. La forma de dosificación oral de la reivindicación 88, que comprende un componente de liberación inmediata que es una composición de liberación inmediata potenciada.

92. La forma de dosificación oral de la reivindicación 91, donde dicha formulación de liberación sostenida comprende 3 poblaciones de perlas que contienen topiramato de liberación prolongada denominadas XR1, XR2 y XR3, y una población de liberación inmediata (IR), donde las cantidades proporcionales de cada población en la formulación se seleccionan de acuerdo con la siguiente Tabla:

	Forma-n 1	Forma-n 2	Forma-n 3	Forma-n 4	Forma-n 5	Forma-n 6	Forma-n 7
%XR1	20	50	0	10	10	15	0
%XR2	80	0	86	84	80	70	100
%XR3	0	50	0	0	0	15	0
%IR	0	0	14	6	10	0	0

donde XR1, XR2, y XR3 son tales que al menos una de las condiciones seleccionada entre el siguiente grupo tiene que ser cierta:

1. para el estado estacionario,

para XR1,  $1,70 C_{\max IR} \geq C_{\max XR1} \geq 1,30 C_{\max IR}$

para XR2,  $0,40 C_{\max IR} \geq C_{\max XR2} \geq 0,20 C_{\max IR}$

para XR3,  $0,25 C_{\max IR} \geq C_{\max XR3} \geq 0,05 C_{\max IR}$

## ES 2 312 308 T1

2. para disolución *in vitro*,

para XR1,  $1,5 \text{ h} < = T_{80\%} < = 4 \text{ h}$

5 para XR2,  $5 \text{ h} < = T_{80\%} < = 8 \text{ h}$

para XR3,  $8 \text{ h} < T_{80\%} < = 10 \text{ h}$

10 3. para una única dosis inicial *in vivo*,

para XR1,  $4 \text{ h} < = T_{\text{max}} < = 8,5 \text{ h}$

15 para XR2,  $T_{\text{max}} > = 16 \text{ h}$

para XR3,  $T_{\text{max}} > = 16 \text{ h}$

y donde  $C_{\text{maxIR}}$  se refiere a la obtenida a partir de la misma cantidad de topiramato administrada en forma de una formulación de liberación inmediata BID.

20 93. La forma de dosificación de la reivindicación 92, donde la población de perlas de liberación inmediata está compuesta de EIR de modo que al menos una condición es cierta: a. para el estado estacionario,  $2,40 C_{\text{maxIR}} > = C_{\text{maxEIR}} > = 1,20 C_{\text{maxIR}}$ ; b. para disolución *in vitro*,  $T_{80\%} < = 30 \text{ min}$ ; c. para una única dosis inicial *in vivo*,  $T_{\text{max}} < = 2 \text{ h}$ .

25 94. La forma de dosificación de la reivindicación 92, que es una cápsula.

95. La forma de dosificación oral de la reivindicación 85 adecuada para administración una vez al día.

30 96. La forma de dosificación oral de la reivindicación 87, donde dicho comprimido es un comprimido de múltiples capas que comprende al menos una capa que contiene dicho componente de liberación prolongada, y al menos una capa que comprende dicho componente de liberación inmediata.

35 97. La formulación de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un ingrediente farmacéuticamente activo adicional en combinación con topiramato.

98. El método de la reivindicación 36, donde dicha formulación comprende adicionalmente un ingrediente farmacéuticamente activo adicional en combinación con topiramato.

40 99. La forma de dosificación oral de la reivindicación 85, que comprende adicionalmente un ingrediente farmacéuticamente activo adicional en combinación con topiramato.

45 100. La formulación de la reivindicación 15, donde al menos una parte del ingrediente activo está en forma de partículas micronizadas.

101. La formulación de la reivindicación 100, donde dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente  $2 \mu\text{m}$  a aproximadamente  $100 \mu\text{m}$ .

50 102. El método de la reivindicación 36, donde al menos una parte del ingrediente activo está en forma de partículas micronizadas.

103. El método de la reivindicación 102, donde dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente  $2 \mu\text{m}$  a aproximadamente  $100 \mu\text{m}$ .

55

60

65

Fig.1

Tiempo de liberación al 80% vs. % ganancia de peso del Recubrimiento de Control de la Liberación  
Para Perlas de Liberación Prolongada recubiertas Surelease®

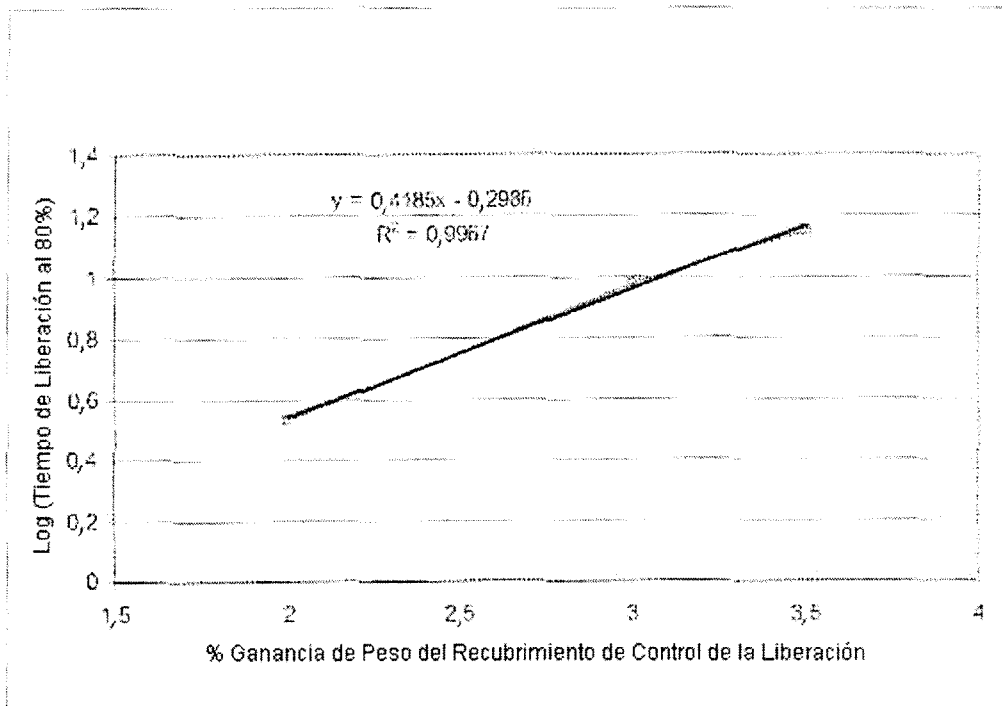


Fig. 2

Tiempo de liberación al 80% vs. % ganancia de peso del Recubrimiento de Control de la Liberación

Para Perlas de Liberación Prolongada recubiertas Surelase®/Opady®

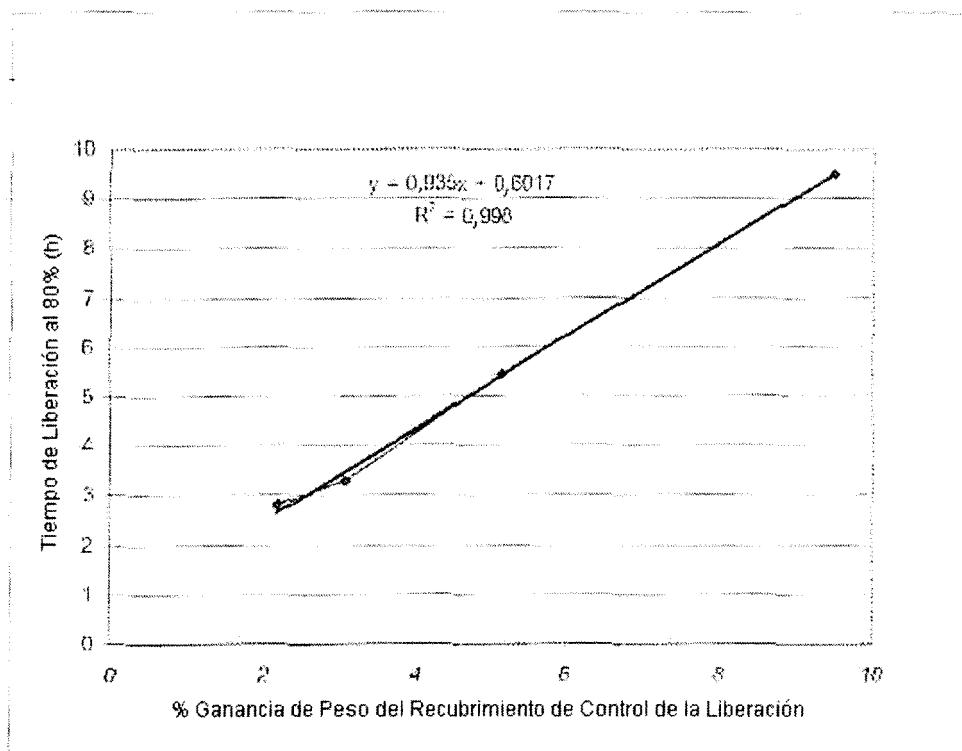


Fig. 3

Perfiles PK Medios (n=16) de Poblaciones de Perlas XR1, XR2 y XR3

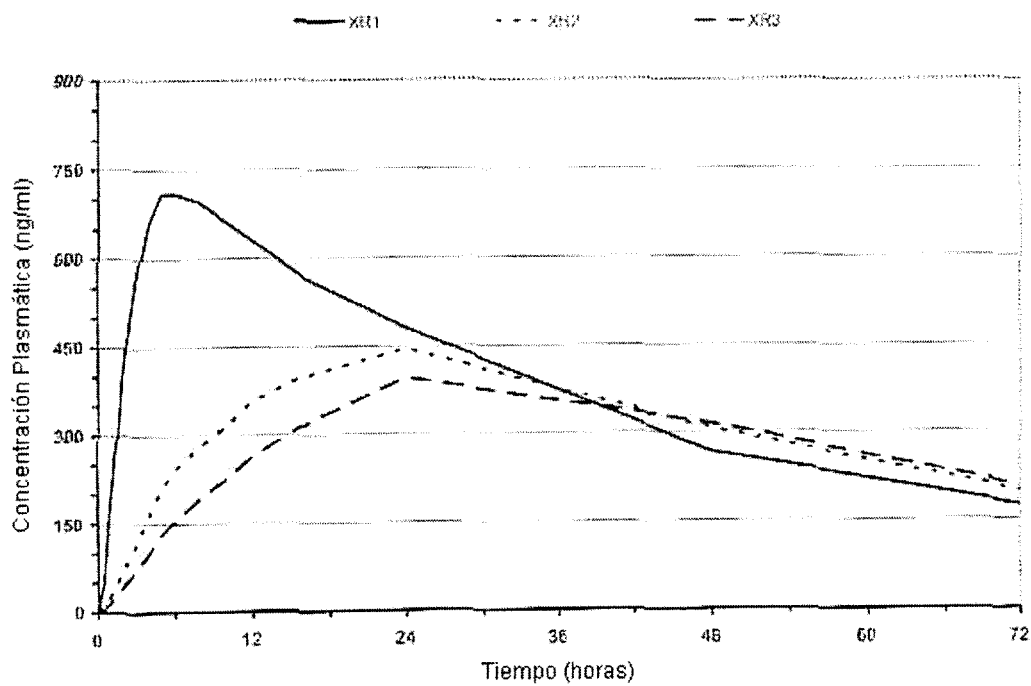


Fig. 4

Perfiles PK Medios (n=16) de las Formulaciones de Liberación Inmediata

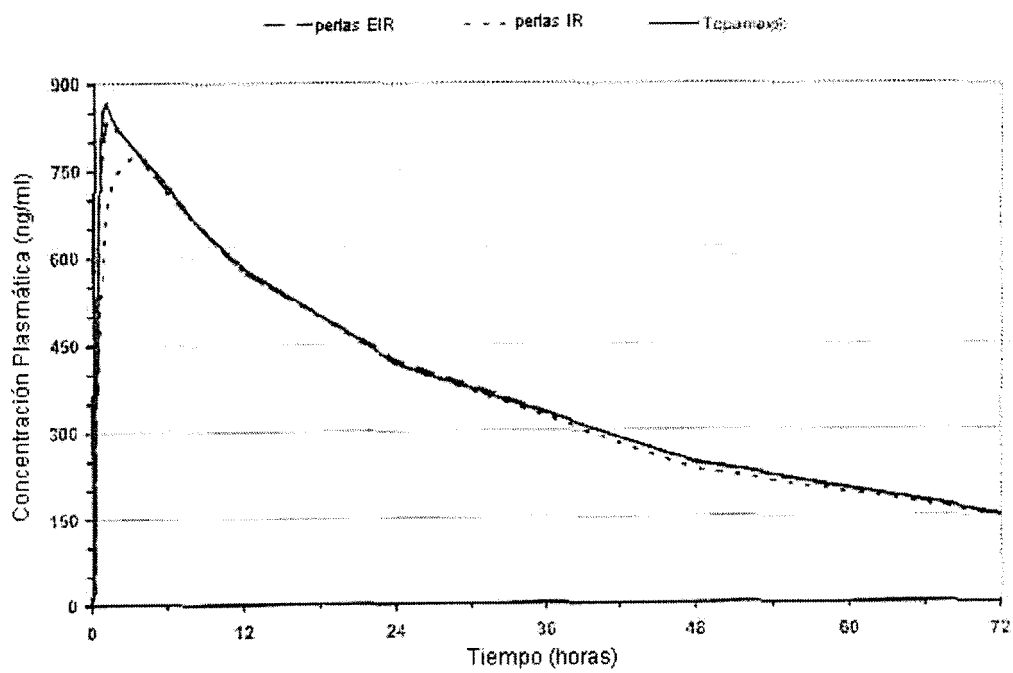


Fig.5

Perfiles de Disolución de Formulaciones de Liberación Inmediata

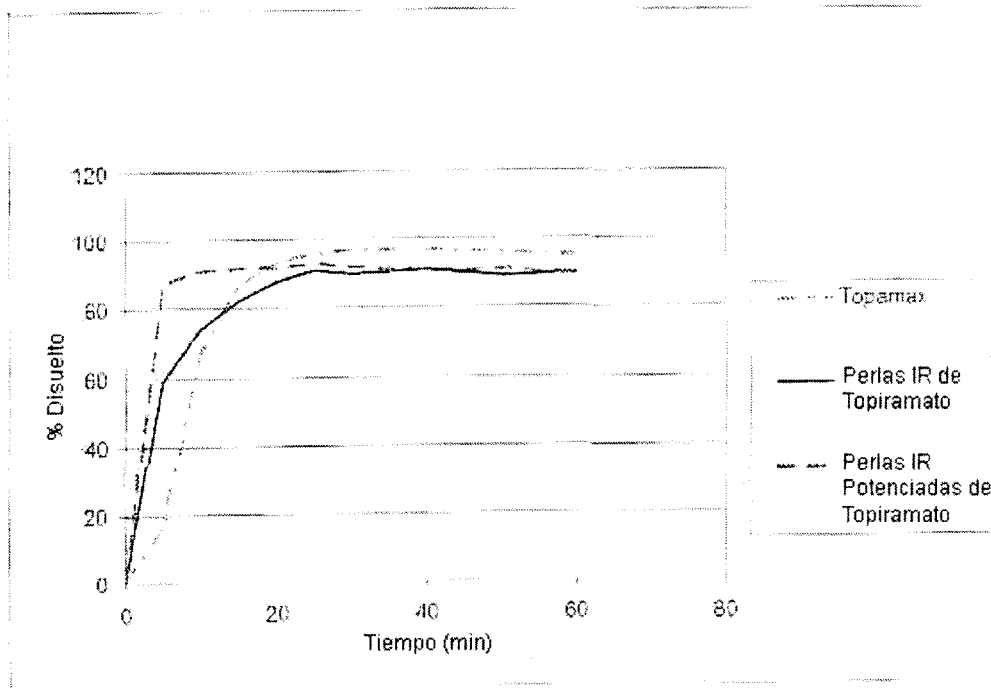




Fig.6

Perfiles PK Medios para Formulaciones de Liberación Sostenida A, B y C

