



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 423**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/26** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07760656 .4**

96 Fecha de presentación : **13.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2026815**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Preparaciones de liberación controlada de oxcarbazepina que tienen perfil de liberación sigmoidal.**

30 Prioridad: **26.04.2006 US 794837 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.06.2011**

73 Titular/es: **SUPERMUS PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**1550 East Gude Drive**  
**Rockville, Maryland 20850, US**

72 Inventor/es: **Bhatt, Padmanabh, P.;**  
**Kidane, Argaw y**  
**Edwards, Kevin**

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

ES 2 360 423 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

Preparaciones de liberación controlada de oxcarbazepina que tienen perfil de liberación sigmoideal

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a preparaciones de liberación controlada de oxcarbazepina y derivados de la misma para administración una vez al día.

Antecedentes de la invención

10 La oxcarbazepina pertenece a la clase de fármacos de la benzodiazepina y está registrada en todo el mundo como un fármaco antiepiléptico. La oxcarbazepina está aprobada como adjunto o monoterapia para el tratamiento de ataques parciales y ataques tónicos-clónicos generalizados en adultos y niños. Una formulación de liberación inmediata (IR) de oxcarbazepina está actualmente en el mercado con el nombre comercial Trileptal® y se administra dos veces al día para controlar los ataques epilépticos. Dichas composiciones de liberación inmediata proporcionan el fármaco al paciente de una manera que da como resultado un aumento rápido de la concentración del fármaco en plasma seguido de un rápido descenso. Este brusco aumento de la concentración de fármaco puede provocar efectos secundarios, y hacer necesaria la administración múltiple diaria del fármaco para mantener un nivel terapéutico del fármaco en el cuerpo. La necesidad de una forma de dosificación de liberación controlada para fármacos que se toman de forma crónica tales como oxcarbazepina y derivados es evidente. El cumplimiento terapéutico mejora enormemente con formas de dosificación de liberación controlada (CR) que se toman, por ejemplo, una vez al día. Además, existen significativas ventajas clínicas tales como una mejor eficacia terapéutica así como efectos secundarios reducidos con formas de dosificación de liberación controlada.

20 La oxcarbazepina y sus derivados contemplados en esta invención son poco solubles en agua. Debido a su mala solubilidad, su liberación de una forma de dosificación de liberación sostenida es bastante incompleta. Mientras que la liberación *in vitro* de oxcarbazepina depende del método de disolución, incluyendo los medios de disolución usados, se ha descubierto a través de la creación de modelos *in silico* que la liberación de oxcarbazepina *in vivo* de una forma de dosificación de liberación sostenida tradicional es relativamente baja. Esto da como resultado una reducida biodisponibilidad del fármaco, lo que hace a la forma de dosificación ineficaz para proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz en el cuerpo. Esto plantea un serio desafío para el desarrollo con éxito de formas de dosificación de liberación sostenida para oxcarbazepina y sus derivados.

30 La velocidad de liberación del fármaco de una forma de dosificación tiene un impacto significativo sobre la utilidad terapéutica del fármaco y sus efectos secundarios. Por lo tanto, hay que adaptar los perfiles de liberación del fármaco para satisfacer las necesidades terapéuticas del paciente. Un ejemplo de un perfil de liberación adaptado es uno que muestra un patrón de liberación sigmoideal, caracterizado por una liberación lenta inicial seguida de liberación rápida que es seguida a continuación por liberación lenta, hasta que todo el fármaco ha sido liberado de la forma de dosificación.

35 En la técnica se han descrito formas de dosificación de liberación sostenida para oxcarbazepina y derivados. Por ejemplo, Katzhendler et al. (Patente de Estados Unidos N° 6.296.873) describe sistemas de administración de liberación sostenida para carbamazepina y sus derivados. Katzhendler et al., enseña que un perfil de liberación de orden cero se consigue para carbamazepina y derivados mediante el uso de polímeros hidrófilos e hidrófobos. La liberación de orden cero (constante) se consiguió usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de alto peso molecular junto con algunos excipientes hidrófobos opcionales. Un enfoque similar es enseñado por Shah et al., (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20020169145). Franke et al. (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20040142033) describe formulaciones de liberación sostenida de oxcarbazepina que se caracterizan por la liberación del 55%-85% del fármaco en 15 minutos, y hasta el 95% en 30 minutos. De acuerdo con los autores, dichos perfiles de liberación proporcionan una liberación sostenida adecuada para conseguir la administración una vez al día de oxcarbazepina. Sin embargo, la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco a partir de estas preparaciones potenciadas adecuadas para administración una vez al día. La técnica anterior no enseña como fabricar preparaciones de oxcarbazepina y derivados caracterizadas por perfiles de liberación sigmoideales.

Sumario de la invención

50 Es un objeto de esta invención proporcionar formulaciones de liberación controlada de oxcarbazepina para administración una vez al día. La composición de esta invención se administra una vez al día y ya satisface la necesidad terapéutica del paciente. Es otro objeto de esta invención mejorar la biodisponibilidad de oxcarbazepina y sus derivados. Es otro objeto más de esta invención satisfacer la necesidad terapéutica del paciente sin causar "picos" de concentración del fármaco en sangre que puedan conducir a toxicidad. Es otro objeto más de esta invención mantener la concentración en sangre del fármaco dentro de la ventana terapéutica. Es otro objeto más de esta invención minimizar la fluctuación entre la  $C_{max}$  y la  $C_{min}$  que es típica de muchas preparaciones de liberación inmediata y de liberación sostenida.

60 Muchos, si no todos, de estos objetivos pueden conseguirse en esta invención a través de formulaciones que comprenden tanto agentes potenciadores de la solubilidad como agentes promotores de la liberación, y se caracterizan por perfiles de liberación que cumplen el requisito para administración una vez al día. Los objetivos también pueden conseguirse a través de la combinación de una multiplicidad de unidades con diferentes perfiles de liberación en una unidad de dosificación. Minipastillas/gránulos/comprimidos, que pueden mezclarse a una cierta proporción, proporcionan una forma de dosificación que cumple los objetivos terapéuticos indicados anteriormente.

Esta invención también se refiere a comprimidos de múltiples capas. Los comprimidos de múltiples capas pueden prepararse con cada capa liberando el fármaco con una velocidad que es diferente de la velocidad de liberación de otra capa. En los comprimidos de múltiples capas, cada capa puede estar o no recubierta.

Todas las ventajas que se derivan de la administración una vez al día de un fármaco se aplican a las composiciones de esta invención. Algunas de las ventajas específicas de esta invención pueden ser: fluctuación reducida entre  $C_{max}$  y  $C_{min}$  durante el curso del tratamiento y, por lo tanto, mejor perfil terapéutico, efectos secundarios reducidos, cumplimiento terapéutico por parte del paciente mejorado, y biodisponibilidad del fármaco mejorada.

#### 5 Breve descripción de los dibujos

10 La figura 1 muestra los perfiles de disolución para las tres formulaciones de oxcarbazepina ejemplares (CR-F, CR-M, y CR-S) que no contienen potenciador de solubilidad/liberación. Los perfiles muestran una liberación no de orden cero con un retraso. El  $T_{80S}$  (tiempo para que se libere el 80% de la dosis *in vitro*) para las formulaciones CR-F, CR-M, y CR-S era de 2 horas, 5 horas y 11 horas, respectivamente. Se usó un aparato *USP Apparatus II* a 60 rpm. El medio de disolución era SLS al 1% en agua.

La figura 2 muestra los perfiles farmacocinéticos (PK) humanos con respecto a oxcarbazepina para las tres formulaciones de liberación controlada ejemplares del ejemplo 1 frente a un producto de referencia de liberación inmediata (Trileptal® 600 mg). La potencia de cada formulación es de 600 mg de oxcarbazepina por comprimido.

15 La figura 3 muestra los perfiles de PK con respecto al metabolito de oxcarbazepina (MHD) para las tres formulaciones de liberación controlada ejemplares del ejemplo 1 frente a un producto de referencia de liberación inmediata (Trileptal® 600 mg). La potencia de cada formulación es de 600 mg de oxcarbazepina por comprimido.

La figura 4 muestra los resultados de solubilidad de oxcarbazepina con excipientes seleccionados.

20 La figura 5 muestra los perfiles de disolución de formulaciones CR de oxcarbazepina con potenciador de solubilidad (CRe), sin potenciador de solubilidad (CR) y una "formulación rápida" (CR-F) desarrollada en el ejemplo 1. El tiempo para disolver el 80% del fármaco ( $T_{80}$ ) para CRe, CR, y CR-F es de 5-6 horas, 8 horas, y 1,5 horas, respectivamente.

La figura 6 muestra los perfiles de disolución para las formulaciones de oxcarbazepina rápida (CRe-F), media (CRe-M), y lenta (CRe-S) que contienen potenciadores de solubilidad/liberación. El  $T_{80S}$  para las CRe-F, CRe-M, y CRe-S es de 1,5 horas, 5 horas, y 8 horas, respectivamente. Se usó el *USP Apparatus II* a 60 rpm. El medio de disolución era SLS al 1% en agua.

25 La figura 7 muestra los perfiles farmacocinéticos caninos con respecto a oxcarbazepina, que comparan la formulación potenciada (CRe) con formulaciones no potenciadas que contienen oxcarbazepina (CR y CR-F).

La figura 8 muestra los perfiles farmacocinéticos caninos con respecto a MHD, que comparan la formulación potenciada (CRe) con formulaciones no potenciadas que contienen oxcarbazepina (CR y CR-F).

30 La figura 9 muestra los perfiles de PK mostrados en la figura 8 con un perfil PK predicho *in silico* para una administración dos veces al día de 300 mg IR.

La figura 10 muestra perfiles PK predichos *in silico* para diversos perfiles de liberación *in vitro*.

La figura 11 muestra los perfiles de liberación *in vivo* predichos *in silico* para los sistemas de la figura 10.

35 La figura 12 muestra perfiles de concentración frente al tiempo en plasma humano con respecto a MHD de las tres formulaciones CR de oxcarbazepina en el ejemplo 4 (CRe-F, CRe-M, CRe-S) y Trileptal® como control IR, administradas dos veces al día.

La figura 13 muestra perfiles de concentración frente al tiempo en plasma humano con respecto a la oxcarbazepina de las tres formulaciones CR de oxcarbazepina en el ejemplo 4 (CRe-F, CRe-M, CRe-S) y Trileptal® como control IR, administradas dos veces al día.

La figura 14 muestra los perfiles en plasma en situación de equilibrio predichos *in silico* para las tres formulaciones ejemplares (CRe-F, CRe-M y CRe-S) descritas en el ejemplo 4.

#### Descripción detallada de la invención

40 Es un objeto de esta invención proporcionar formulaciones de oxcarbazepina de liberación controlada adecuadas para administración una vez al día. Es un objeto adicional de la invención incorporar una combinación de excipientes potenciadores de solubilidad y/o agentes promotores de liberación en las formulaciones para potenciar la biodisponibilidad de oxcarbazepina y sus derivados. Dichas composiciones se denominan como formulaciones potenciadas.

45 La oxcarbazepina se formuló para proporcionar perfiles de liberación caracterizados por una liberación lenta inicialmente, seguida de liberación rápida y a continuación seguida de otro periodo de liberación lenta. Dicho perfil de liberación es conocido por los expertos en la materia como sigmoideal. Las formulaciones de oxcarbazepina con perfiles de liberación sigmoideales se ensayaron en estudios farmacocinéticos (PK) humanos. En base a los datos humanos, se realizaron mejoras a las formulaciones incorporando excipientes potenciadores de solubilidad y/o promotores de liberación (dichas formulaciones se denominan como formulaciones potenciadas). Las formulaciones potenciadas se ensayaron en modelos caninos y se descubrió, sorprendentemente, que proporcionaban un aumento significativo de la biodisponibilidad de oxcarbazepina en comparación con formulaciones que no contenían excipientes potenciadores de solubilidad/liberación.

55 La incorporación de agentes potenciadores de solubilidad en formulaciones que contienen fármacos poco solubles, tales como oxcarbazepina tiene un profundo efecto sobre la solubilidad *in vivo* y, por lo tanto, la biodisponibilidad de los fármacos. La potenciación de la solubilidad de oxcarbazepina da como resultado un aumento de su

biodisponibilidad y, por lo tanto, un mejor rendimiento terapéutico del fármaco. En esta invención se contempla una combinación de promotores de solubilidad y de liberación. Los agentes promotores de liberación preferibles son polímeros dependientes de pH, también conocidos como polímeros entéricos. Estos materiales son bien conocidos por los expertos en la materia y muestran solubilidad dependiente de pH de modo que se disuelven a valores de pH superiores a aproximadamente 4,0, mientras siguen siendo insolubles a valores de pH inferiores a 4,0. Los solubilizantes funcionan aumentando la solubilidad en agua de un fármaco poco soluble. Cuando una formulación que contiene tanto el polímero entérico como el solubilizante se expone a un medio acuoso de pH superior a 4,0, el polímero entérico se disuelve rápidamente dejando una estructura porosa, dando como resultado una mayor superficie de contacto entre el medio acuoso y el fármaco poco soluble. Esta mayor área de superficie potencia la eficacia del (de los) solubilizante(s), y por lo tanto, la solubilidad global y la velocidad de liberación del fármaco se potencia hasta un punto en el que afecta a la disponibilidad del fármaco para la absorción sistémica en pacientes.

Los excipientes que funcionan como potenciadores de la solubilidad pueden ser tensioactivos iónicos y no iónicos, agentes complejantes, polímeros hidrófilos, modificadores de pH, tales como agentes acidificantes y agentes alcalinizantes, así como moléculas que aumentan la solubilidad del fármaco poco soluble a través de atrapamiento molecular. Pueden utilizarse varios potenciadores de la solubilidad simultáneamente. Todos los polímeros entéricos que permanecen intactos a un valor de pH inferior a aproximadamente 4,0 y se disuelven a valores de pH superiores a 4,0, preferentemente superiores a 5,0, de la forma más preferente aproximadamente 6,0, se consideran útiles como agentes promotores de liberación para esta invención.

Los polímeros entéricos sensibles al pH adecuados incluyen acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxixelulosa, polivinilacetato ftalato, polivinilbutirato acetato, copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo, etc. Estos pueden usarse en solitario o en combinación, o junto con los polímeros diferentes de los mencionados anteriormente. Los polímeros entéricos preferidos son los copolímeros de ácido metacrílico farmacéuticamente aceptables. Estos copolímeros son polímeros aniónicos a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo y, preferentemente, tienen un peso molecular medio de aproximadamente 135000. Una proporción de grupos carboxilo libres con respecto a grupos carboxilo metil-esterificados en estos copolímeros puede variar, por ejemplo, de 1:1 a 1:3, por ejemplo aproximadamente 1:1 ó 1:2. Dichos polímeros se comercializan con el nombre comercial Eudragit™ tal como la serie Eudragit L por ejemplo Eudragit L 12.5™, Eudragit L 12.5P™, Eudragit L100™, Eudragit L 100-55™, Eudragit L-30D™, Eudragit L-30 D-55™, la serie Eudragit S™ por ejemplo Eudragit S 12.5™, Eudragit S 12.5P™, Eudragit S100™. Los promotores de liberación no están limitados a polímeros dependientes de pH. Otras moléculas hidrófilas que se disuelven rápidamente y se filtran de la forma de dosificación rápidamente dejando una estructura porosa también pueden usarse con el mismo propósito.

El agente promotor de la liberación puede incorporarse en una cantidad de aproximadamente el 10% al 90%, preferentemente del 20% al 80% y de la forma más preferente del 30% al 70% en peso de la unidad de dosificación. El agente puede incorporarse en la formulación antes o después de la granulación. El agente promotor de la liberación puede añadirse a la formulación como material seco, o puede dispersarse o disolverse en un disolvente apropiado, y dispersarse durante la granulación.

Los solubilizantes preferidos en esta invención incluyen agentes tensioactivos tales como docusato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, Tweens® y Spans (monoésteres de sorbitán modificados con PEO y ésteres de sorbitán de ácidos grasos), copolímeros de bloque de óxido de (poli)etileno-óxido de polipropileno-óxido de (poli)etileno (también conocido como Pluronic™); agentes complejantes tales como polivinilpirrolidona de bajo peso molecular e hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular; moléculas que ayudan a la solubilidad mediante atrapamiento molecular tales como ciclodextrinas, y agentes modificadores del pH, incluyendo agentes acidificantes tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, y ácido clorhídrico; y agentes alcalinizantes tales como meglumina e hidróxido sódico.

Los agentes solubilizantes típicamente constituyen del 1% al 80% en peso, preferentemente del 1% al 60%, más preferentemente del 1% al 50%, de la forma de dosificación y pueden incorporarse de diversas maneras. Pueden incorporarse a la formulación antes de la granulación en forma seca o húmeda. También pueden añadirse a la formulación después de que el resto de los materiales se hayan granulado o procesado de otro modo. Durante la granulación, los solubilizantes pueden pulverizarse como soluciones con o sin un aglutinante.

Esta invención también contempla formulaciones de liberación controlada que comprenden oxcarbazepina que liberan en fármaco a velocidades variables en el tracto GI. También es un objeto de esta invención diseñar un sistema de administración de un fármaco para administrar el fármaco a una velocidad muy baja en primer lugar, seguida de una velocidad relativamente aumentada. Es otro objeto de esta invención proporcionar un perfil de liberación de fármaco que se caracteriza por una liberación inmediata seguida de una liberación modificada, tal como liberación prolongada (XR) o liberación retardada (DR). Estos tipos de perfiles de liberación aseguran que la  $C_{max}$  (concentración máxima del fármaco en sangre/plasma) se mantiene dentro de la ventana terapéutica mientras se prolonga el mantenimiento de un nivel eficaz de fármaco en el cuerpo. El objetivo de esta invención es desarrollar una composición farmacéutica de liberación controlada de oxcarbazepina que proporciona niveles en sangre de MHD en situación de equilibrio, un metabolito activo de oxcarbazepina, a una concentración de aproximadamente 2  $\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{g/ml}$ . En la realización preferida, los niveles de  $C_{max}$  en sangre en situación de equilibrio de MHD están en el intervalo de aproximadamente 6  $\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{g/ml}$ , y los niveles de  $C_{min}$  de MHD están en el intervalo de aproximadamente 2  $\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{g/ml}$ . La fluctuación reducida entre  $C_{max}$  y  $C_{min}$  durante el transcurso del tratamiento da como resultado un mejor perfil terapéutico, efectos secundarios reducidos, cumplimiento terapéutico del paciente mejorado, y una mejor biodisponibilidad del fármaco.

El patrón de liberación del fármaco deseado contemplado por esta invención se consigue usando polímeros de "matriz" que se hidratan y se hinchan en medios acuosos, tales como fluidos biológicos. A medida que estos polímeros se hinchan, forman una estructura de matriz homogénea que mantiene su forma durante la liberación del

fármaco y sirve como vehículo para el fármaco, potenciadores de solubilidad y/o promotores de liberación. La fase de hidratación del polímero de matriz inicial da como resultado la liberación lenta del fármaco (fase de retraso). Una vez que el polímero está completamente hidratado e hinchado, la porosidad de la matriz aumenta debido a la filtración de los promotores de liberación dependientes de pH, y el fármaco se libera a una velocidad superior. La velocidad de liberación del fármaco se vuelve a continuación constante, y está en función de la difusión del fármaco a través del gel de polímero hidratado.

Por lo tanto, la curva de liberación frente al tiempo se caracteriza por al menos dos pendientes: una pendiente para la fase de retraso en la que la velocidad de liberación del fármaco es lenta y una segunda pendiente en la que la liberación del fármaco es más rápida. La pendiente de la parte ascendente de la curva de liberación frente al tiempo puede adaptarse para que coincida con la velocidad a la que el fármaco se elimina del cuerpo. Puede conseguirse un perfil de liberación deseado usando polímeros hinchables en solitario o en combinación con aglutinantes, tales como polímeros gelificantes y/o formadores de redes.

Los polímeros formadores de matriz, hinchables en agua útiles en la presente invención se seleccionan entre un grupo que comprende polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), celulosa en polvo tal como celulosa microcristalina, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa sódica, sal cálcica de carboximetilcelulosa, y etilcelulosa; alginatos, gomas tales como gomas guar y xantana; derivados de ácido poliacrílico reticulados tales como Carbómeros (también conocido como Carbopol<sup>TM</sup>) disponible en diversos grados de peso molecular de Noveon Inc. (Cincinnati, Ohio); carragenano; polivinilpirrolidona y sus derivados tales como crospovidona; óxidos de polietileno; y alcohol polivinílico. Los polímeros hinchables preferidos son los compuestos de celulosa, siendo HPMC el más preferido.

El polímero hinchable puede incorporarse a la formulación a una proporción del 1% al 50% en peso, preferentemente del 5% al 40% en peso, de la forma más preferente del 5% al 20% en peso. Los polímeros hinchables y aglutinantes pueden incorporarse en la formulación antes o después de la granulación. Los polímeros también pueden dispersarse en disolventes orgánicos o hidro-alcoholes y pulverizarse durante la granulación.

Es otro aspecto más de esta invención preparar formulaciones de oxcarbazepina que combinan múltiples "unidades" de liberación modificada, cada "unidad" preparada de acuerdo con una cualquiera o más de las formas de dosificación descritas anteriormente, para posibilitar un perfil de liberación adaptado.

Las unidades de liberación modificada comprenden minipastillas/gránulos/comprimidos etc., cada uno con perfiles de liberación únicos, que pueden mezclarse a una cierta proporción para proporcionar una forma de dosificación que cumpla los objetivos terapéuticos indicados anteriormente. Como alternativa, pueden formarse múltiples unidades de liberación modificada dentro de comprimidos de múltiples capas. Los comprimidos de múltiples capas pueden prepararse con cada capa liberando el compuesto activo a una velocidad que es diferente de la velocidad de liberación del ingrediente activo de otra capa. En los comprimidos de múltiples capas, cada capa puede estar recubierta opcionalmente por polímero(s) de liberación controlada. Las formas de dosificación de combinación pueden mostrar perfiles de liberación que comprenden cualquiera de las/todas las combinaciones posibles de formulaciones de liberación inmediata (IR), liberación retardada (DR), y liberación prolongada (XR). Las pastillas/gránulos/comprimidos o cada capa de un único comprimido pueden estar opcionalmente recubiertas.

Pueden usarse diversos excipientes hidrófobos para modificar la velocidad de hidratación de la unidad de dosificación cuando se expone a agua o medios acuosos. Estos excipientes retrasan el humedecimiento de la unidad de dosificación y, por lo tanto, modifican la liberación del agente activo. Los excipientes hidrófobos adecuados para esta invención se representan mediante, aunque sin limitarse a, monoestearato de glicerilo, mezclas de monoestearato de glicerilo y monopalmitato de glicerilo (Myvaplex, Eastman Fine Chemical Company), monooleato de glicerilo, una mezcla de mono, di y triglicéridos (ATMUL 84S), monolaurato de glicerilo, behenato de glicerilo, parafina, cera blanca, ácidos carboxílicos de cadena larga, ésteres de ácido carboxílico de cadena larga y alcoholes de ácido carboxílico de cadena larga.

Los ejemplos de ácidos de cadena lineal saturados, útiles con la invención, son ácido n-dodecanoico, ácido n-tetradecanoico, ácido n-hexadecanoico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido montánico y ácido melísico. También son útiles ácidos monocarboxílicos de cadena lineal monoolefínicos insaturados. Los ejemplos de estos son ácido oleico, ácido gadoleico y ácido erúcido. También son útiles ácido monocarboxílicos de cadena lineal insaturados (polilefínicos) tales como ácido linoleico, ácido linoléico, ácido araquidónico y ácido behenólico. Los ácidos ramificados útiles incluyen, por ejemplo, ácido diacetiltartárico.

Los ejemplos de ésteres de ácido carboxílico de cadena larga incluyen, aunque sin limitarse a: monoestearatos de glicerilo; monopalmitatos de glicerilo; mezclas de monoestearato de glicerilo y monopalmitato de glicerilo (Myvaplex 600, Eastman Fine Chemical Company); monolinoleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y monolinoleato de glicerilo (Myverol 18-92, Eastman Fine Chemical Company); monolinoleato de glicerilo; monogadoleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo y monogadoleato de glicerilo (Myverol 18-99, Eastman Fine Chemical Company); glicéridos acetilados tales como monoglicéridos acetilados destilados (Myvacet 5-07, 7-07 y 9-45, Eastman Fine Chemical Company); mezclas de monoésteres de propilenglicol, monoglicéridos destilados, estearoil lactilato sódico y dióxido de silicio (Myvatex TL, Eastman Fine Chemical Company); mezclas de monoésteres de propilenglicol, monoglicéridos destilados, estearoil lactilato sódico y dióxido de silicio (Myvatex TL, Eastman Fine Chemical Company), d-alfa tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (Vitamina E TPGS, Eastman Chemical Company); mezclas de ésteres de mono- y diglicéridos tales como Atmul (Humko Chemical Division of Witco Chemical); estearoil lactilato cálcico; mono- y diglicéridos etoxilados; mono- y diglicéridos lactilados; éster de ácido carboxílico lactilato de glicerol y propilenglicol; ésteres lactílicos de ácidos carboxílicos de cadena larga; ésteres de poliglicerol de ácidos carboxílicos de cadena larga, mono- y diésteres de propilenglicol de ácidos carboxílicos de cadena larga; estearoil

5 lactilato sódico; monoestearato de sorbitán; monooleato de sorbitán; otros ésteres de sorbitán de ácidos carboxílicos de cadena larga; monoglicéridos succinilados; citrato de estearil monoglicerilo; heptanoato de estearilo; ésteres cetílicos de ceras; octanoato de cetearilo; ésteres de colesterol/lavosterol de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>; y ésteres de sacarosa de ácido carboxílico de cadena larga. Además, las ceras pueden ser útiles en solitario o preferentemente en combinación con los materiales enumerados anteriormente. Los ejemplos de éstas son cera blanca, parafina y cera de carnauba.

10 Los fármacos, polímeros y otros excipientes se combinan típicamente y se granulan en húmedo usando un fluido de granulación. Sin embargo, otros métodos de formación de gránulos tales como doble compresión (slugging), y compactación con rodillo también pueden usarse para fabricar gránulos de matriz. Los comprimidos de matriz también pueden prepararse mediante compresión directa. En la granulación en húmedo, los fluidos de granulación típicos son: agua, una mezcla de agua y alcohol, alcohol anhidro. Los gránulos húmedos pueden prepararse en cualquier dispositivo de granulación tal como mezcladores, granuladores de alta cizalla, y granuladores de lecho fluidizado. Los gránulos pueden secarse en un equipo de secado apropiado tal como secadores de lecho fluido, hornos, secadores de microondas etc. Los gránulos también pueden secarse al aire. Los gránulos secos pueden molerse usando un dispositivo de molienda apropiado para conseguir una distribución de tamaño de partícula particular. Los gránulos pueden cargarse en cápsulas, o mezclarse con otros excipientes y comprimirse en una prensa de comprimidos. Los gránulos también pueden introducirse en sobrecitos para aplicación por rociado. Otros excipientes usados para ayudar a la formación de comprimidos son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen estearato e magnesio, talco, cabosil, etc. Los gránulos y comprimidos pueden, opcionalmente, recubrirse para modificar adicionalmente las velocidades de liberación. Además, las formulaciones también pueden contener opcionalmente colorantes.

15 Opcional, aunque preferentemente, la composición de comprimido puede contener uno o más lubricantes, que pueden añadirse para asegurar una formación de comprimidos apropiada. Los ejemplos no limitantes de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, estearil fumarato sódico, aceites vegetales hidrogenados, y otras ceras, incluyendo aunque sin limitarse a, cera de abeja, cera de carnauba, alcohol cetílico, estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, y alcohol estearílico. El lubricante, cuando está presente, está incluido típicamente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 20% en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10% en peso, y más preferentemente de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 3,0% en peso.

20 La dosificación de oxcarbazepina puede formularse en comprimidos, gránulos y pastillas. Las etapas implicadas en la fabricación de estas formas de dosificación son bien conocidas por los expertos en la materia. En resumen, los comprimidos pueden comprimirse a partir de una mezcla comprimible directamente que contiene los gránulos activos o pre-formados. Los comprimidos pueden estar recubiertos o sin recubrir. El recubrimiento puede otorgar opcionalmente modificación de la liberación. Los gránulos pueden prepararse mediante granulación de alta cizalla o procesamiento en lecho fluido. Los gránulos pueden estar recubiertos o sin recubrir. Las pastillas pueden fabricarse extendiendo el fármaco en capas sobre vehículos inertes tales como esferas de azúcar. Las pastillas también pueden fabricarse mediante un proceso de extrusión/esferonización. Las pastillas pueden estar recubiertas o sin recubrir. Las pastillas y los gránulos recubiertos pueden cargarse en cápsulas.

25 Las formulaciones de esta invención también pueden prepararse en forma de pastillas, que pueden cargarse en cápsulas o dispensarse en sobrecitos para aplicación por rociado. Cada pildorita está compuesta por el fármaco, polímero(s) hinchable(s) y otros excipientes que ayudan al procesamiento. Los sedimentos pueden prepararse de una de las muchas maneras que conocen los expertos en la materia. Éstas incluyen, por ejemplo, extrusión/esferonización y compactación con rodillo (doble compresión). En la técnica de extrusión/esferonización, el fármaco se mezcla con polímero(s) hinchable(s), tales como polímeros de celulosa y otros excipientes. La mezcla se granula a continuación en un granulador de alta cizalla. La masa húmeda se pasa a continuación a través de una extrusora y se esferoniza usando un esferonizador. Las pastillas se secan a continuación en un horno o procesador de lecho fluido. Las pastillas secas se procesan adicionalmente o se encapsulan sin procesamiento adicional.

30 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones, prevalecerá. Además, los materiales, métodos, y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

35 La invención se describirá a continuación de forma particular con los siguientes ejemplos ilustrativos; sin embargo, no se pretende que el alcance de la presente invención esté, y no estará, limitado a las realizaciones ejemplificadas a continuación.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1. Formulaciones de oxcarbazepina con perfiles de liberación sigmoidales.

40 La Tabla 1 proporciona la composición de la fórmula de preparaciones de liberación controlada de oxcarbazepina con perfiles de liberación sigmoidales. Se prepararon gránulos mediante granulación de alta cizalla usando etanol anhidro como líquido de granulación. Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cargaron en un granulador de alta cizalla VG-65/10M. Los polvos secos se mezclan pasando la cuchilla durante 3 minutos, tiempo después del cual el etanol anhidro se pulverizó sobre la mezcla de mezclado a una velocidad de pulverización de aproximadamente 40-60 g/min. Después de aproximadamente un minuto de pulverización, la cortadora en el VG-65/10M se puso en marcha y se pasó por todo el pulverizado. Una vez completada la granulación, el material granulado se descargó del granulador de alta cizalla VG, se extendió sobre una bandeja apropiada y se colocó en un horno para secar a 40°C durante 24 horas. Como alternativa, los gránulos pueden secarse usando un proceso de

lecho fluido. Los gránulos secos se cribaron a través de un tamiz de malla 18. Los gránulos cribados se mezclaron con estearato de magnesio en una proporción del 99,5% de gránulos y el 0,5% de estearato de magnesio. La mezcla se formó a continuación en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria.

<b>Tabla 1. Composición de la fórmula de formulaciones de CR de oxcarbazepina con pendiente cambiante</b>			
<b>Ingredientes</b>	<b>SLI530 CR-F (Rápida)</b>	<b>SLI530 CR-M (Media)</b>	<b>SLI530 CR-S (Lenta)</b>
Oxcarbazepina	60	60	60
Compritol 888ATO	9,5	7	
Prosolv HD90	9,8	20,3	15
Kollidon 25	10	-	-
Kollidon 90	-	3	-
Methocel E5 Prem. LV	-	-	10
Methocel K4M Premium CR	-	-	5
Carbopol 971 P	10	9	9
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5
FD&C Red #40	-	-	0,5
FD&C Blue #1	0,2	-	-
FD&C Yellow #6	-	0,2	-
Etanol Anhidro	*	*	*
<b>Total</b>	100	100	100
* Retirado durante el procesamiento			

- 5 La figura 1 muestra los perfiles de disolución de tres formulaciones CR de oxcarbazepina (CR-F, CR-M, y CR-S). Los perfiles mostraban liberación no de orden cero.

Ejemplo 2. Evaluación farmacocinética humana de las formulaciones CR de oxcarbazepina del ejemplo 1.

- 10 Las tres formulaciones del ejemplo 1 se evaluaron en seres humanos para obtener información farmacocinética. Se usó un comprimido de liberación inmediata (Trileptal® 600 mg) como referencia de control. Las formulaciones se examinaron en un estudio cruzado de dosis única aleatorizado en voluntarios humanos sanos. Las muestras de sangre se analizaron en busca de tanto la molécula parental oxcarbazepina como de su metabolito (el derivado monohidroxi, MHD).

La Tabla 2 proporciona los parámetros PK medios para MHD. Los perfiles PK se muestran en las figuras 2 y 3.

<b>Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de las tres formulaciones ejemplares en el ejemplo 1 y el producto de referencia de liberación inmediata</b>				
<b>Parámetros PK</b>	<b>CR-F Rápida</b>	<b>CR-M Media</b>	<b>CR-S Lenta</b>	<b>Trileptal™ IR</b>
T <sub>max</sub> (horas)	6,5	8,4	9,1	1,4
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,248	0,146	0,103	1,412
AUC <sub>last</sub> (h*µg/ml)	3,0	2,5	1,7	5,7
Rel BA	53%	44%	30%	100%

Ejemplo 3. Cribado de potenciadores de solubilidad.

- 15 La solubilidad de oxcarbazepina en presencia de excipientes se evaluó de la siguiente manera:

Los excipientes se disolvieron en tampón fosfato para preparar soluciones con concentraciones que se muestran en la Tabla 3. A continuación se mezcló un gramo de oxcarbazepina con 19 g de la solución de excipiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se filtró usando un filtro de 0,22 µm. Los filtrados se analizaron mediante HPLC. Los resultados de solubilidad se dan en la Tabla 3 y en la figura 4.

<b>Tabla 3: Solubilidad de oxcarbazepina en presencia de excipientes</b>		
<b>Excipientes</b>	<b>Conc. de excipiente (% p/p)</b>	<b>Solubilidad (mg/ml)</b>
Tampón fosfato de control	NA	0,4009
Hidroxipropil betaciclodextrina (HBCD)	5	1,0218
Lauril sulfato sódico (SLS)	5	4,1113

Kollidon 17	1	0,1717
SLS/HBCD	1, 1	0,3489
Cremophor RH40	1	0,3140
Docusato sódico	5	6,5524
SLS/Polietilenglicol 400 (PEG400)	5, 1	3,0516
SLS/Ácido esteárico/PEG400	5, 1, 1	3,2821
Agua desionizada	NA	0,2733

Ejemplo 4. Formulación de formas de dosificación potenciadas.

Las Tablas 4 y 5 proporcionan la composición de la formulación que contiene agentes potenciadores de solubilidad y liberación. Los gránulos se fabricaron mediante granulación de alta cizalla usando agua como líquido de granulación. Todos los ingredientes, excepto estearato de magnesio, se cargaron en un granulador de alta cizalla VG-65/10M. Los polvos secos se mezclaron pasando la cuchilla durante 3 minutos, tiempo después del cual el agua se pulverizó sobre la mezcla de mezclado a una velocidad de pulverización de aproximadamente 40-60 g/min. Después de aproximadamente un minuto de pulverización, la cortadora del VG-65/10M se puso en marcha y se pasó por todo el pulverizado. Una vez completada la granulación, el material granulado se descargó del granulador de alta cizalla VG, se extendió en una bandeja apropiada y se colocó en un horno para secar a 40°C durante 24 horas. Como alternativa, los gránulos pueden secarse usando un procesador de lecho fluido. Los gránulos secos se criban a través de un tamiz de malla 18. Los gránulos cribados se mezclaron con estearato de magnesio en una proporción del 99,5% de gránulos y el 0,5% de estearato de magnesio. La mezcla resultante se formó a continuación en comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria. Los perfiles de disolución para estas formulaciones se muestran en las figuras 5 y 6.

**Tabla 4: Composición Porcentual de Prototipos potenciados (CRe-M) y no potenciados (CR)**

Formulación	% de PD0294-005 Potenciado	% de PD0294-008 no Potenciado
Oxcarbazepina	60	60
Prosolv SMCC50	10	25
PVP K25	5	5
HPMC K4M premium	10	10
SLS	5	0
Eudragit L100-55	10	0
Estearato de magnesio	0,5	0,5

**Tabla 5: Composición Porcentual para las tres formulaciones potenciadas ejemplares: CRe-F, CRe-M y CRe-S**

Formulación	% de PD0294-046 CRe-F	% de PD0294-051 CRe-M	% de PD0294-054 CRe-S
Oxcarbazepina	60	60	60
Prosolv SMCC50	15	10	5
PVP K25	5	5	5
HPMC K4M premium	5	10	15
SLS	5	5	5
Eudragit L100-55	10	10	10
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5

Ejemplo 5. Estudios PK caninos sobre formulaciones del ejemplo 4, tabla 4 y el ejemplo 1. (SLI530CR-F).

A seis perros beagle macho se les administraron dosis por vía oral de las formulaciones en el orden que se da en la Tabla 6. Se extrajo sangre durante un periodo de 24 horas y las muestras de sangre se analizaron mediante HPLC. Se usó un análisis no compartimental de los datos para generar  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$  (área bajo la curva hasta la última concentración cuantificable), y  $AUC_{inf}$  (área bajo la curva tendiendo al infinito). La biodisponibilidad Relativa se calculó en Excel usando la  $AUC_{last}$  y  $AUC_{inf}$  para la formulación CRf como control. Los perfiles PK para oxcarbazepina y 10-hidroxicarbazepina se dan en las figuras 7 y 8.



Fase	Artículo de ensayo	Nº de Lote de SLI	Dosis (mg)
1	Oxcarbazepina CR	PD0294-024A	600
2	Oxcarbazepina CRe	PD0294-024B	600
3	Oxcarbazepina CR-F	B04032	600

Prototipos	CR No Potenciada (CR) PD0294-024A	CR Potenciada (CRe- M) PD0294-024B	CR Rápida (CR-F) B04032
T <sub>max</sub>	1,5	1,8	1,7
C <sub>max</sub>	1,20	1,72	0,7
AUC <sub>last</sub>	3,44	7,98	3,41
AUC <sub>inf</sub>	3,74	11,09	4,01
Rel BA <sub>last</sub>	101%	234%	100%
Rel BA <sub>inf</sub>	93%	276%	100%

Ejemplo 6 Creación de modelos *in silico* de diversos perfiles de liberación de oxcarbazepina XR.

La creación de modelos *in silico* se realizó en diversos sistemas hipotéticos. Los resultados se muestran en las figuras 9-11.

5 Ejemplo 7. Evaluación farmacocinética humana de formulaciones CR de oxcarbazepina de solubilidad potenciada del ejemplo 4.

Los tres prototipos de solubilidad potenciada del ejemplo 4 se evaluaron en seres humanos para obtener información farmacocinética. Un comprimido de liberación inmediata (Trileptal® 300 mg) administrado dos veces al día se usó como referencia. Las formulaciones se examinaron en un estudio cruzado, de dosis única aleatorizado en voluntarios humanos sanos. Ambas muestras se analizaron en busca de tanto la molécula parental oxcarbazepina como de su metabolito (el derivado monohidroxi, MHD).

10

La Tabla 8 proporciona los parámetros PK medios para MHD. Los perfiles PK se muestran en las figura 12 y 13.

Parámetros PK	CR-F Rápida	CR-M Media	CR-S Lenta	Trileptal™ IR dos veces al día
T <sub>max</sub> (horas)	9	11	14	16
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,32	5,14	4,40	6,23
AUC <sub>last</sub> (h*µg/ml)	160,3	161,3	148,9	167,1
Rel BA	96%	97%	89%	100%

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica para administración una vez al día de oxcarbazepina constituida esencialmente por una matriz homogénea que comprende: (a) una oxcarbazepina; (b) un polímero formador de matriz seleccionado entre un grupo que comprende polímeros de celulosa, alginatos, gomas, ácido poliacrílico reticulado, carragenano, polivinilpirrolidona, óxidos de polietileno y alcohol polivinílico; (c) al menos un agente que potencia la solubilidad de oxcarbazepina y se selecciona entre un grupo que comprende agentes tensioactivos, agentes complejantes, agentes de atrapamiento molecular, agentes modificadores del pH, y agentes promotores de hidratación; y (d) al menos un agente promotor de la liberación, en la que dicho agente promotor de la liberación comprende un polímero con una solubilidad dependiente del pH seleccionado entre un grupo que comprende acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxicelulosa, polivinilacetato ftalato, polivinilbutirato acetato, copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico y copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico.
- 10 2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dichos agentes tensioactivos se seleccionan entre un grupo que comprende docusato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, monoésteres de sorbitán modificados con óxido de polietileno (PEO), ésteres de sorbitán de ácidos grasos y copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno-óxido de (poli)etileno.
- 15 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad del agente promotor de la liberación es del 10% al 90% en peso, y la cantidad del agente solubilizante es del 1% al 80% en peso de la formulación.
- 20 4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la cantidad del agente promotor de la liberación es del 30% al 70% en peso, y la cantidad del agente solubilizante es del 1% al 50% en peso de la formulación.
- 25 5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad de oxcarbazepina es eficaz para producir un nivel en sangre en situación de equilibrio de derivado monohidroxi de oxcarbazepina en el intervalo de aproximadamente 2 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml.
- 30 6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, eficaz para minimizar fluctuaciones entre  $C_{min}$  y  $C_{max}$  de derivado monohidroxi de oxcarbazepina.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en la que los niveles de  $C_{max}$  de MHD están en el intervalo de aproximadamente 6 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml y los niveles de  $C_{min}$  de MHD están en el intervalo de aproximadamente 2 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml.
8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que posibilita velocidades variables de liberación de oxcarbazepina en el tracto gastrointestinal.
9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, que posibilita una baja velocidad de liberación de oxcarbazepina seguida de una velocidad aumentada.
10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, que posibilita un modo de liberación inmediata inicial de oxcarbazepina seguido de un modo de liberación modificada.
- 35 11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, que combina múltiples unidades con modos de liberación modificada en una unidad de dosificación.
12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dichas unidades están en forma de minipastillas, minigránulos, minicomprimidos y capas.
13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en forma de pastillas, comprimidos, gránulos o cápsulas.

FIGURA 1

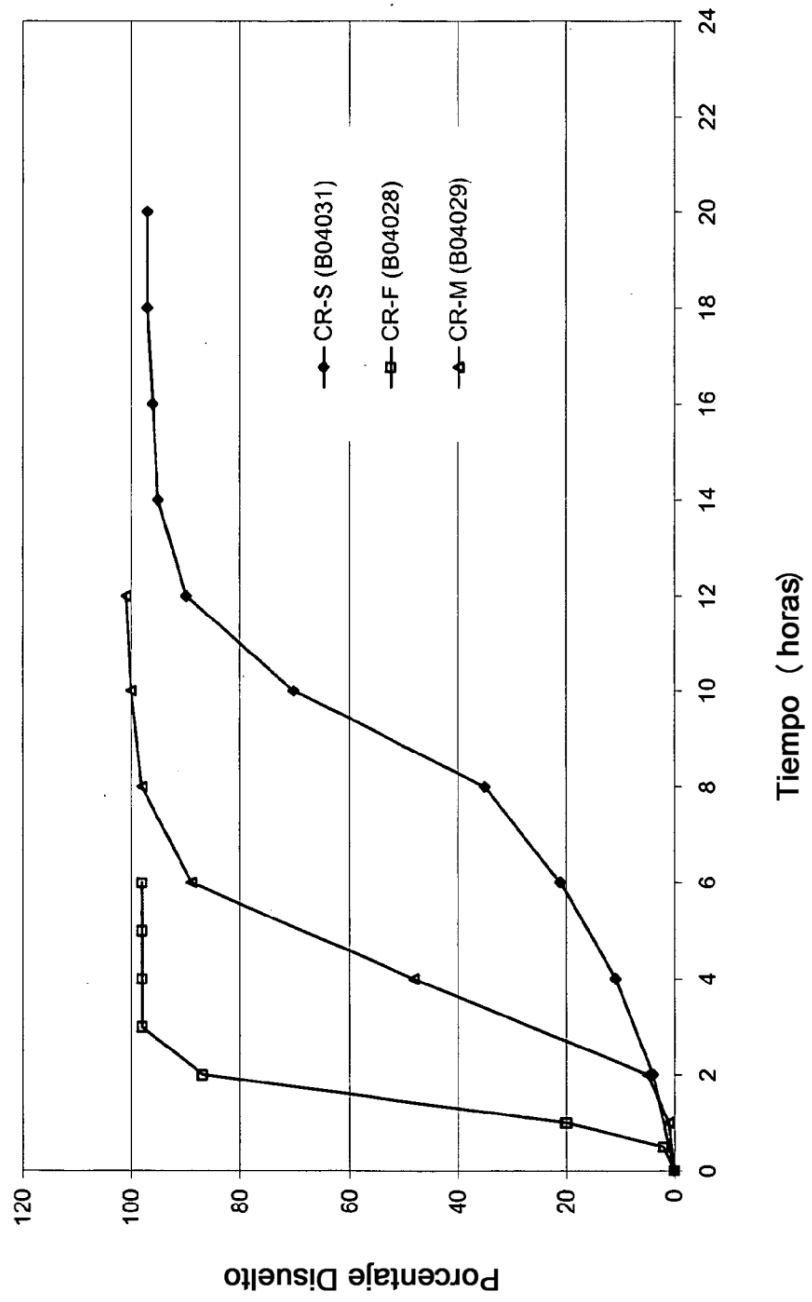


FIGURA 2

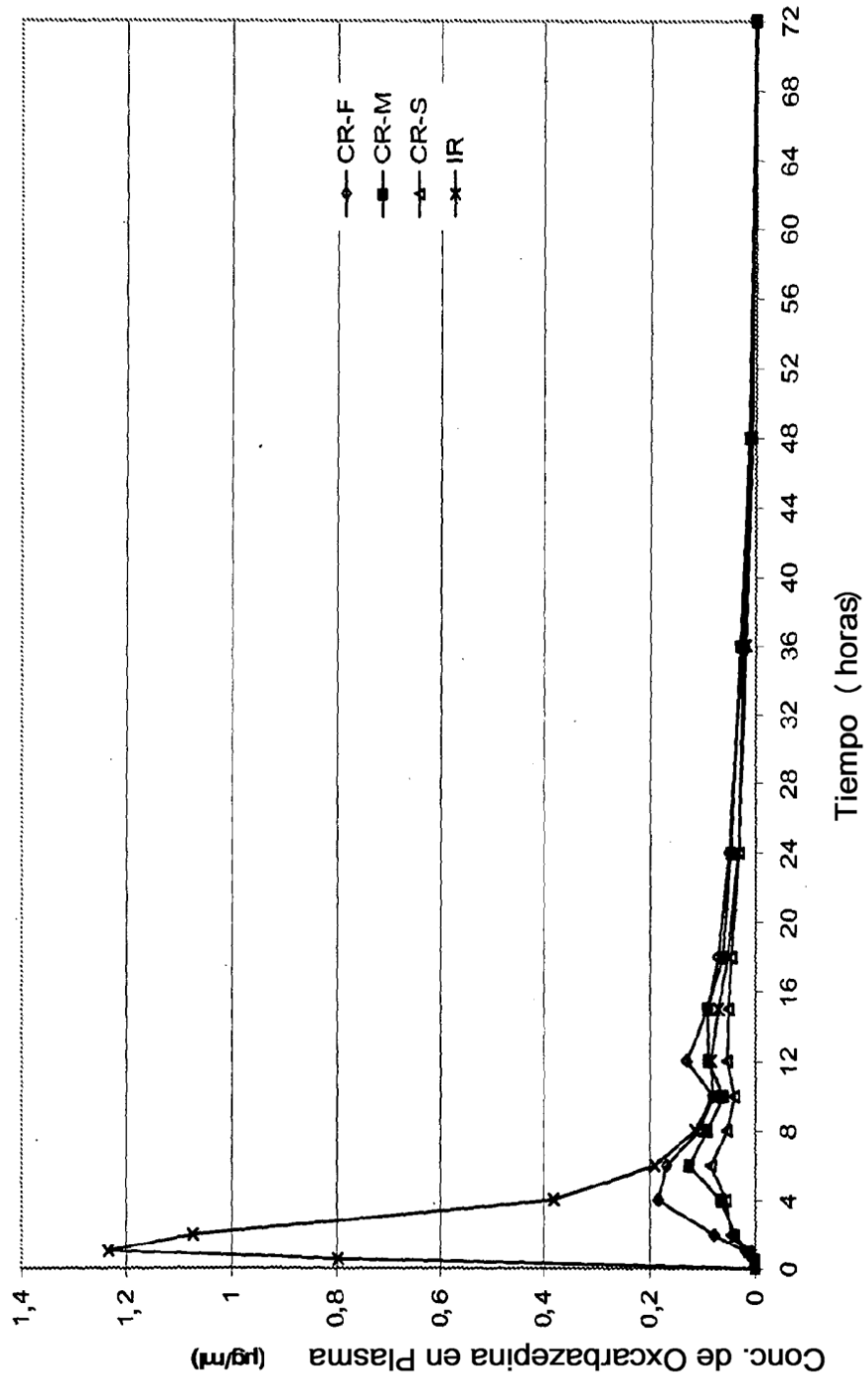


FIGURA 3

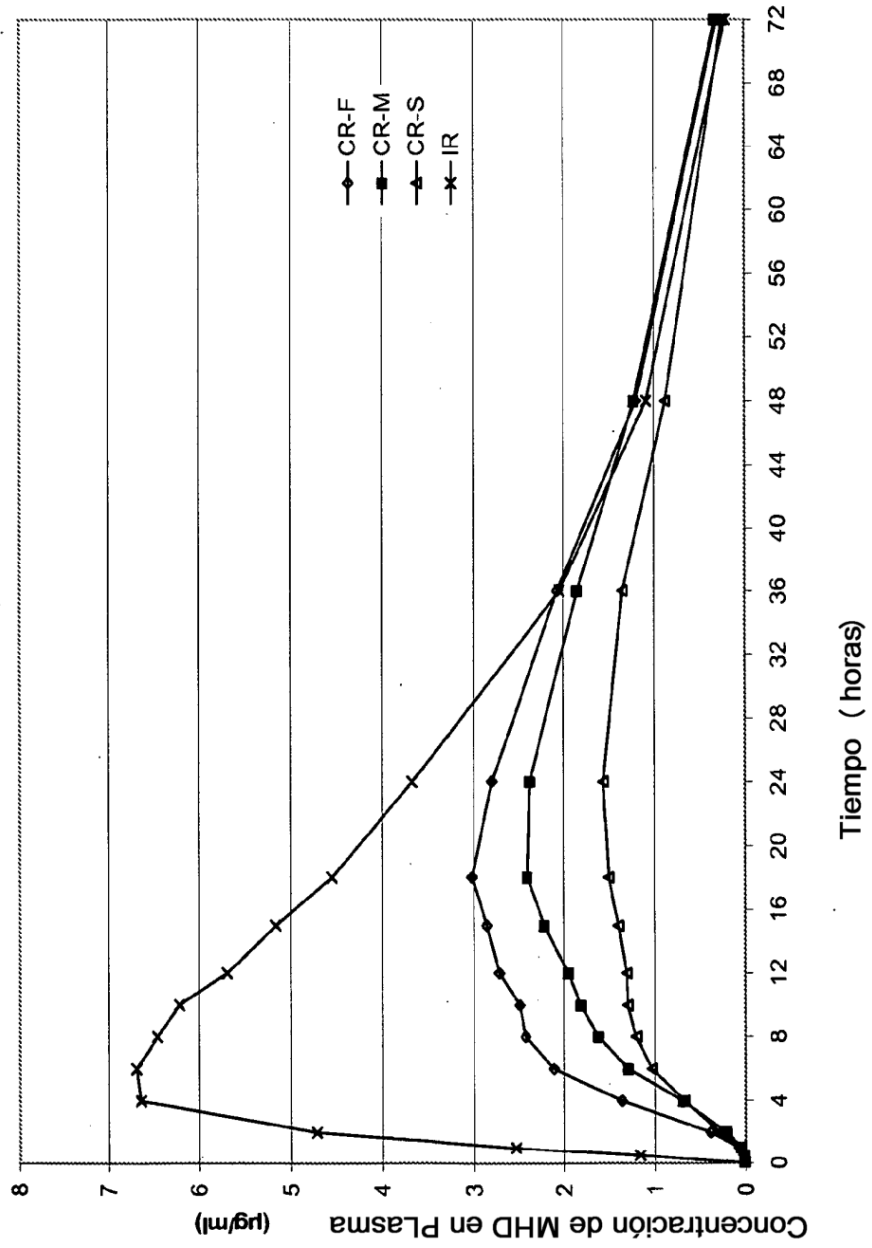


FIGURA 4

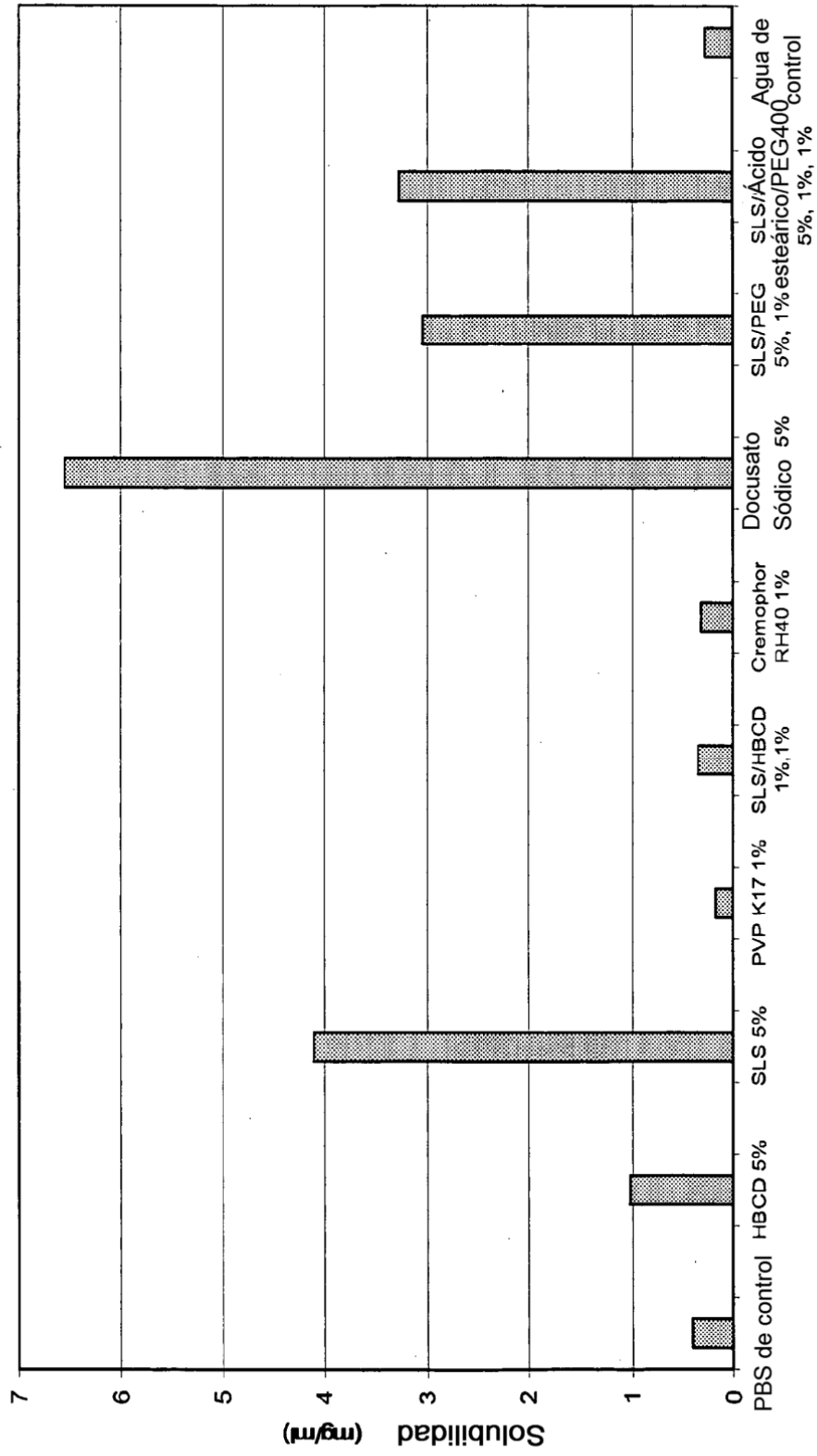


FIGURA 5

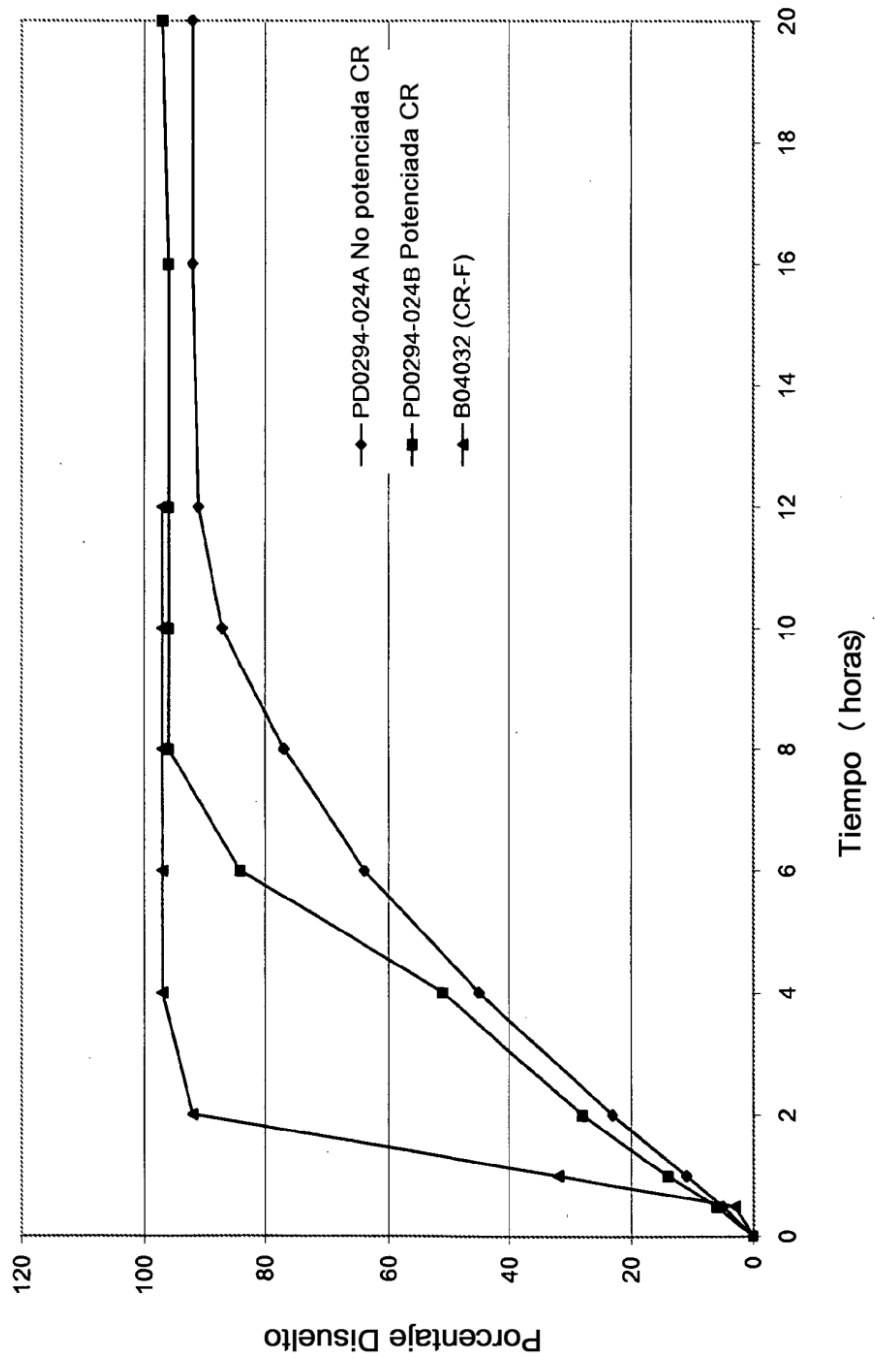


FIGURA 6

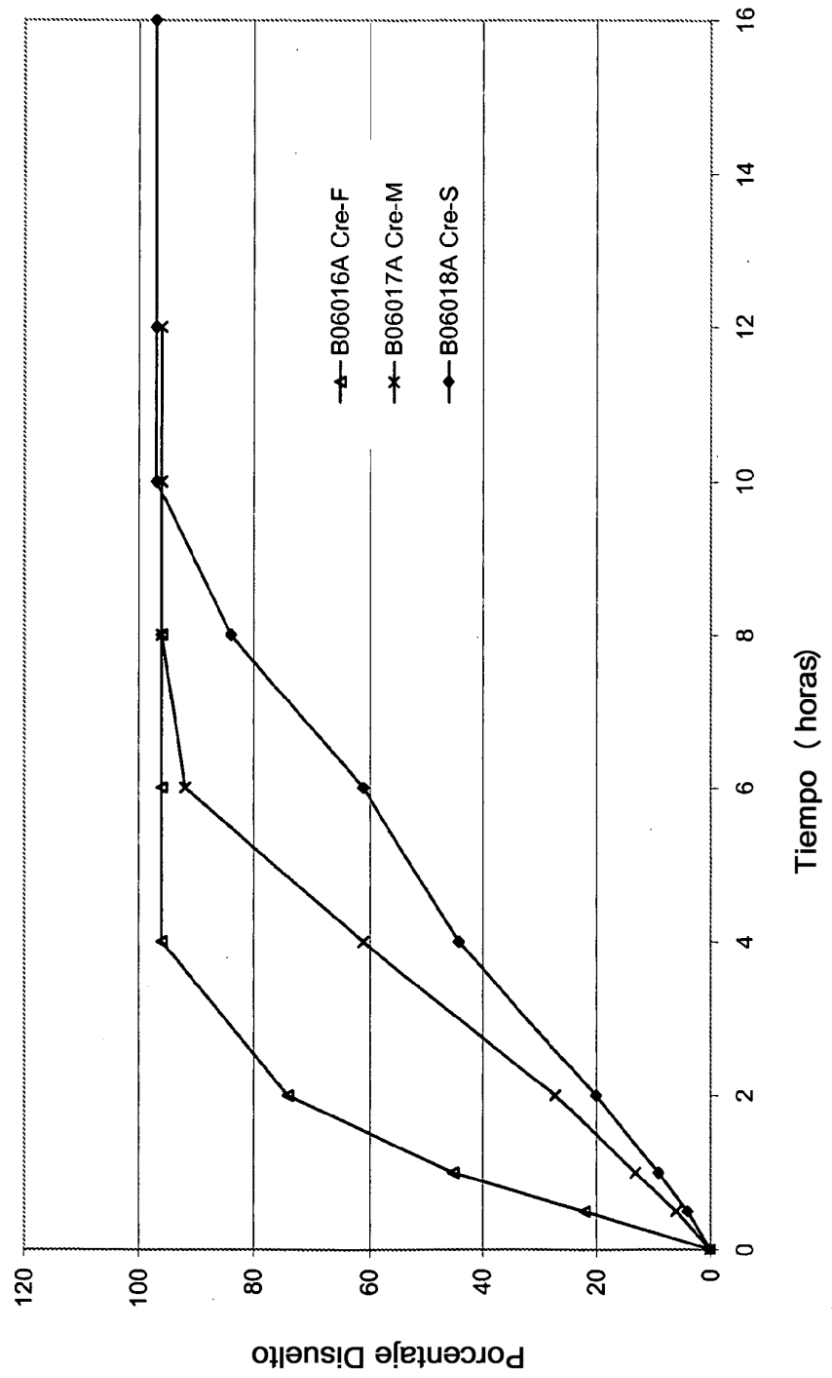




FIGURA 7

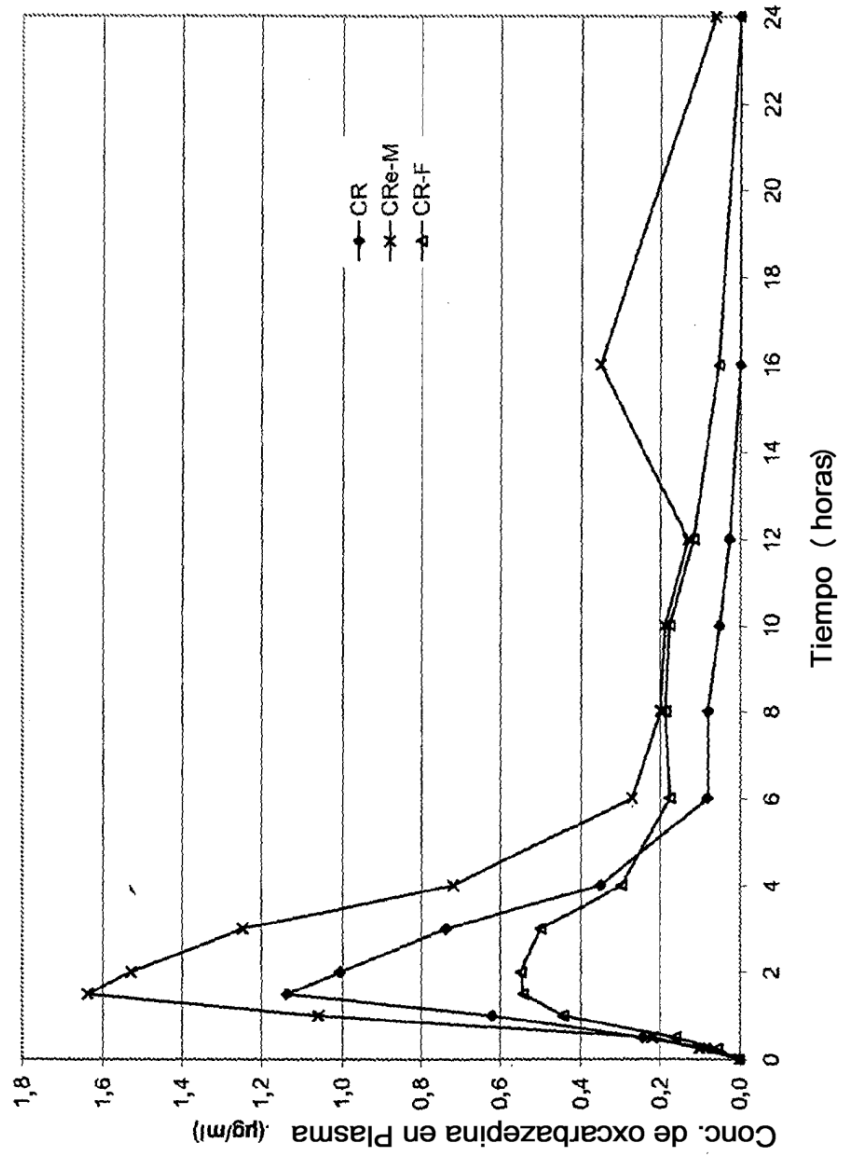


FIGURA 7

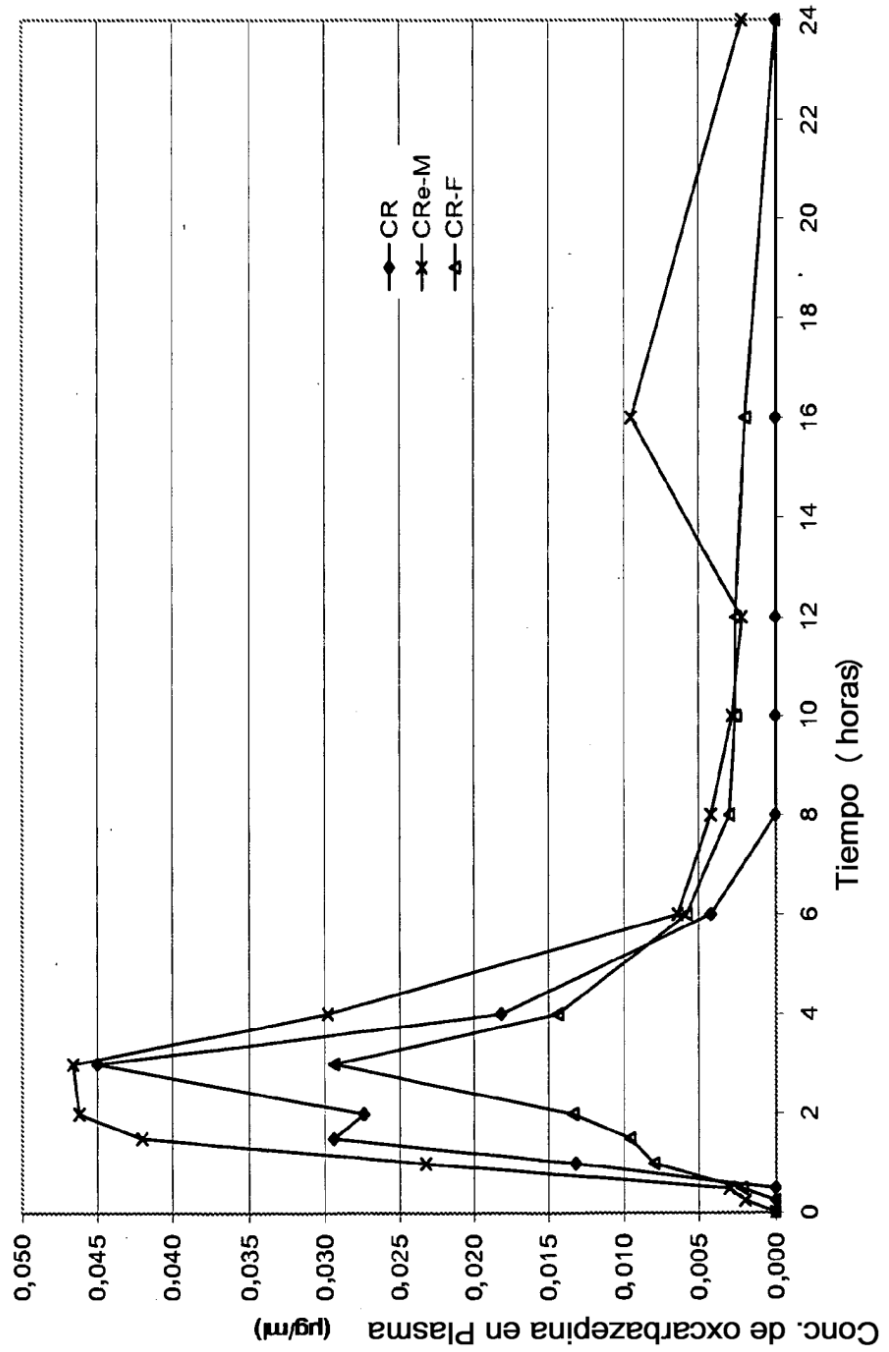


FIGURA 9

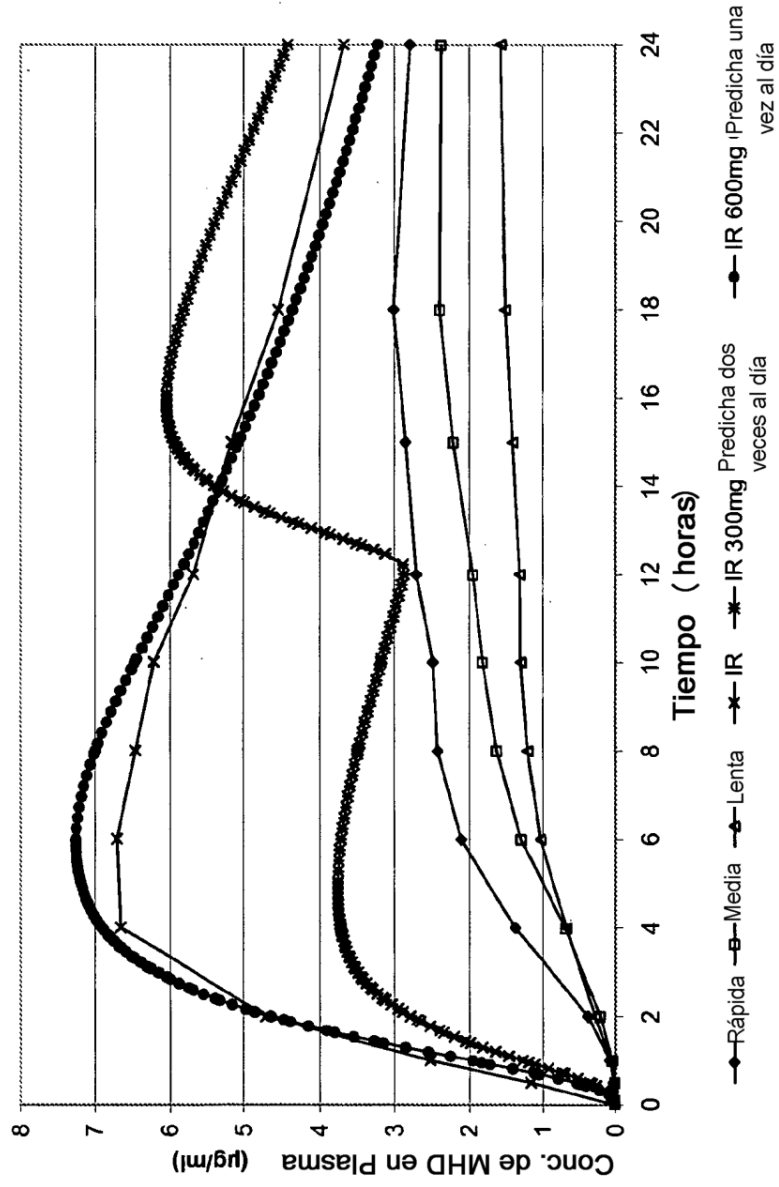


FIGURA 10

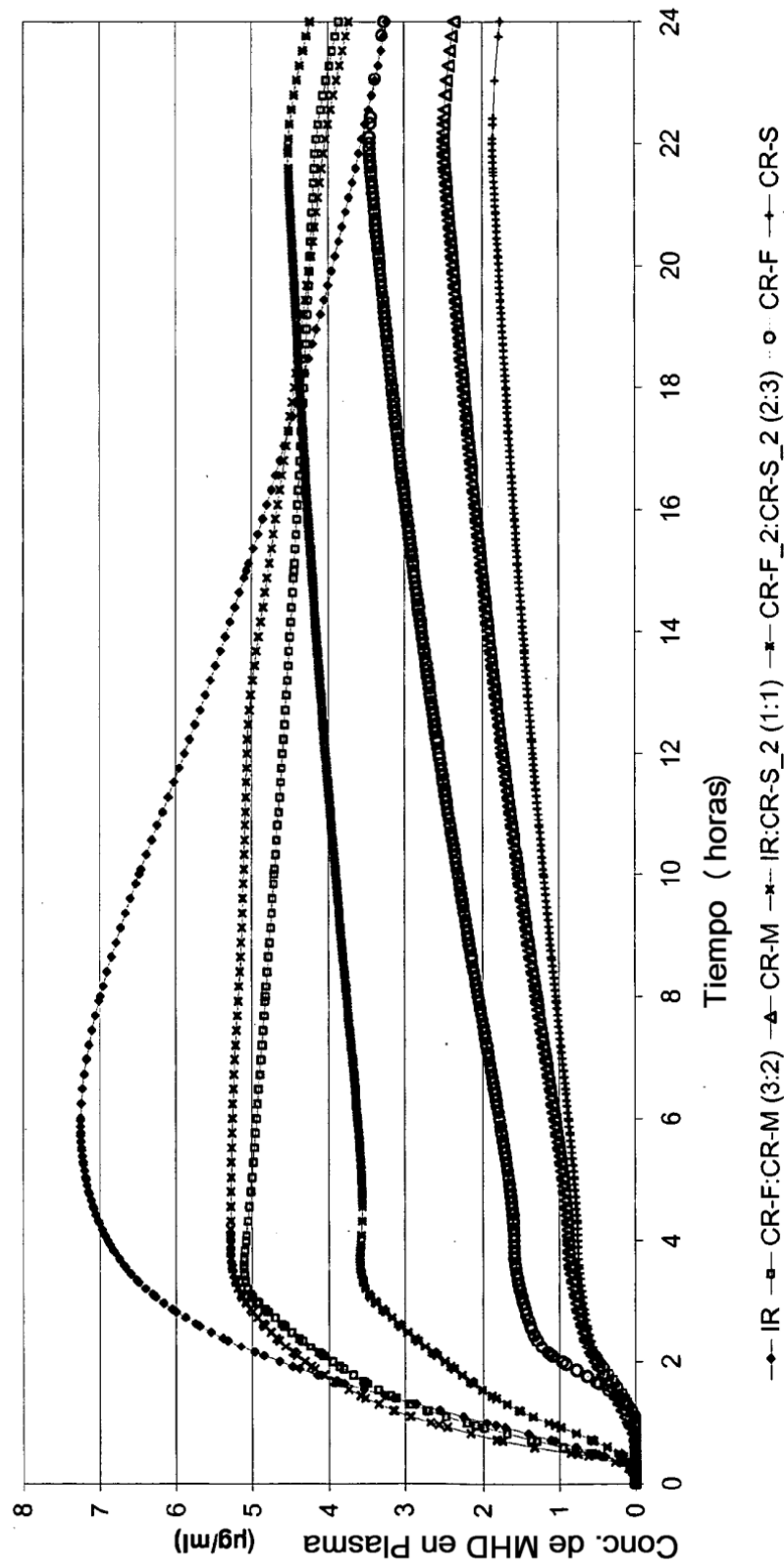


FIGURA 11

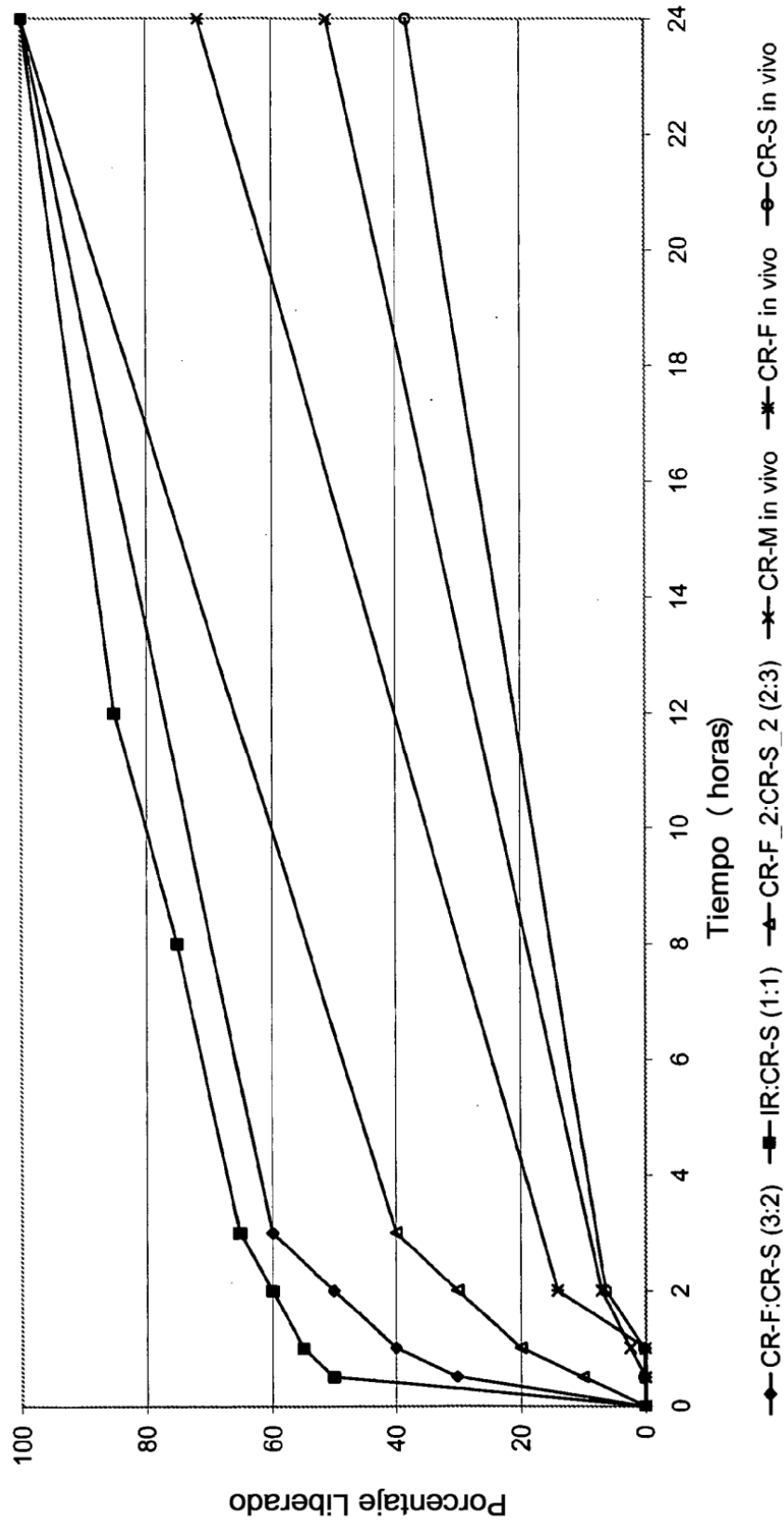


FIGURA 12

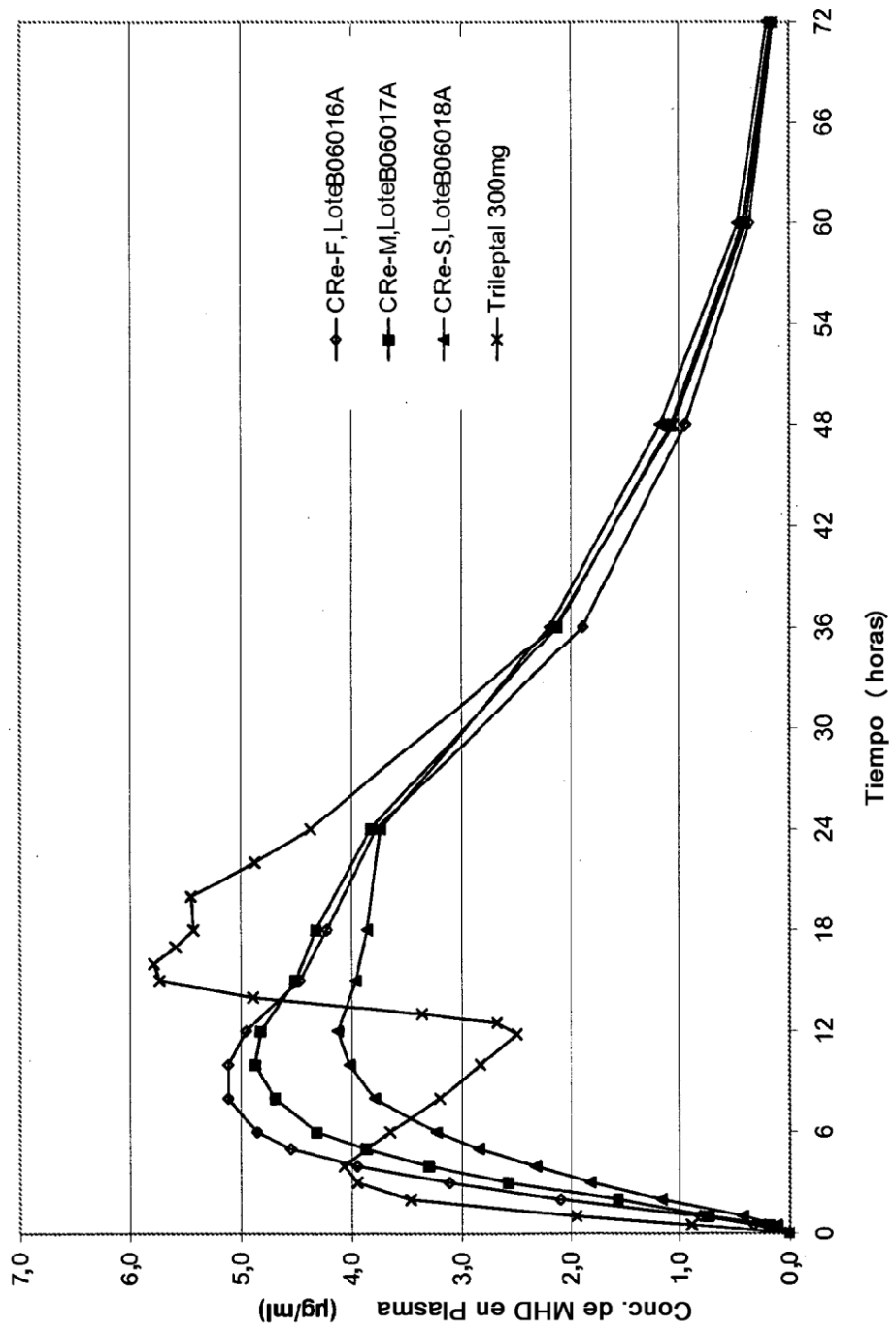


FIGURA 13

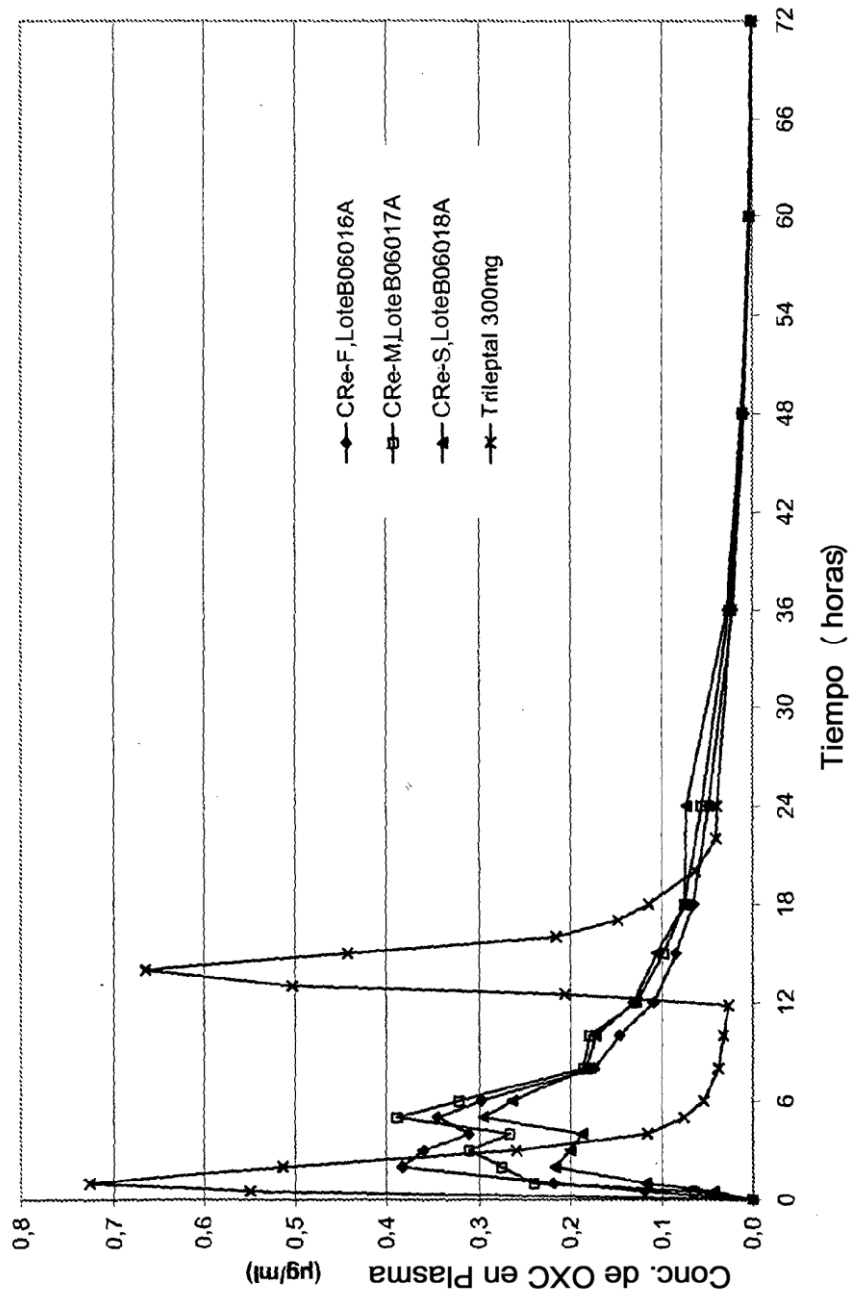


FIGURA 14

