

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 330**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06838427 .0**

96 Fecha de presentación: **27.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1954241**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Formulación de liberación sostenida de zonisamida**

30 Prioridad:
28.11.2005 US 740034 P
19.07.2006 US 832110 P
04.08.2006 US 835564 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2012

73 Titular/es:
**OREXIGEN THERAPEUTICS, INC.
12481 HIGH BLUFF DRIVE, SUITE 150
SAN DIEGO, CA 92130, US**

72 Inventor/es:
**MCKINNEY, Anthony A.;
TOLLEFSON, Gary;
YAU, Simon;
VLADYKA, Ron y
SOLTERO, Rick**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 330 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

Formulación de liberación sostenida de zonisamida

Campo de la invención

5 Las presentes realizaciones están dirigidas a nuevas formulaciones de zonisamida, incluidas formulaciones de liberación sostenida.

Descripción de la técnica relacionada

10 La zonisamida es un bloqueante de los canales de sodio útil en el tratamiento de la epilepsia y está comercializada como un anticonvulsivo. Químicamente se conoce como 1,2-benzisoxazol-3-metanosulfonamida. ZONEGRAN® cápsulas de zonisamida, disponibles comercialmente en Eisai, Inc., si cápsulas de liberación inmediata diseñadas para administración oral de una a cuatro cápsulas una vez al día, para proporcionar una dosis diaria de 100 a 400 mg. Las concentraciones máximas en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de zonisamida se consiguen, en general, a las 2-6 horas de la administración de la forma de liberación inmediata. La zonisamida tiene una semivida ($t_{1/2}$) en plasma de aproximadamente 63 a 69 horas, lo que permite la administración de la dosis dos veces al día o incluso una vez al día, véase Leppik IE., "Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics," Seizure 2004 Dec; 13 Suppl 1:S5-9; discusión S10. Los expertos en la técnica, hasta ahora, no han estado particularmente motivados para preparar formulaciones de zonisamida de liberación controlada por el tiempo relativamente larga para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ usando la forma de liberación inmediata y la relativamente larga semivida de la zonisamida en plasma.

15 La solicitud de patente internacional W02003/097046 divulga formulaciones de liberación sostenida, tales como comprimidos o cápsulas, que comprenden una combinación de zonisamida y bupropion para el tratamiento eficaz de la obesidad, el control del apetito y la pérdida de peso.

20 Las solicitudes de patente internacional W02004/024096 and W02004/100992 divulgan comprimidos, píldoras o cápsulas, que comprenden formas de liberación sostenida o controlada para la administración prolongada de zonisamida. Las formulaciones se administran por vía oral y contienen excipientes convencionales, tales como aglutinantes, disgregantes y vehículos que se pueden seleccionar del grupo de, por ejemplo, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, fosfato cálcico, hidroxipropilmetilcelulosa.

Sumario

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden zonisamida y al menos un 5 % de un excipiente retardante.

Resumen

30 El excipiente retardante está configurado para modificar el perfil de disolución de la zonisamida de liberación sostenida.

Estas y otras realizaciones se describen más detalladamente más adelante.

Breve descripción de las figuras

35 Otros aspectos de la divulgación serán evidentes fácilmente a partir de la descripción siguiente y de las figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1 ilustra los perfiles de tiempo concentración sérica total normalizados con la dosis para las formulaciones lentas de liberación inmediata de zonisamida y de liberación sostenida de zonisamida tras una única dosis oral como una función del tiempo.

La Figura 2 ilustra un gráfico de $C_{m\acute{a}x}$ de la zonisamida sérica total como una función del tiempo.

40 La Figura 3 ilustra un gráfico de $C_{m\acute{a}x}$ de la zonisamida en sangre entera como una función del tiempo.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

45 Varias realizaciones proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden zonisamida de liberación sostenida. Dichas formulaciones se pueden configurar de varias formas y en diversas formas de dosificación, tales como comprimidos y perlas, para modificar la liberación de la zonisamida. Las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de zonisamida de acuerdo con la invención contienen excipientes retardantes (también denominados modificadores de la liberación) y, opcionalmente, cargas se seleccionan e incorporan en la formulación de un modo tal que retrasan la tasa de disolución de la formulación (y, de este modo, ralentizan la disolución y/o la liberación de la zonisamida) en condiciones in vivo en comparación con, de otro modo, una formulación de liberación inmediata comparable. Por tanto, una formulación de liberación inmediata "comparable" es una que es sustancialmente idéntica a la formulación de liberación sostenida, excepto porque está configurada para

proporcionar liberación inmediata en lugar de liberación controlada en condiciones sustancialmente idénticas.

La expresión “liberación inmediata” se usa en el presente documento para especificar una formulación que no está configurada para alterar el perfil de disolución del ingrediente activo (p. ej., zonisamida). Por ejemplo, una formulación farmacéutica de liberación inmediata puede ser una formulación farmacéutica que no contiene ingredientes que se han incluido para el fin de alterar el perfil de disolución. Por tanto, una formulación de liberación inmediata incluye formulaciones de fármacos que requieren menos de 30 minutos para una disolución sustancialmente completa del fármaco en una prueba de disolución estándar. Una “prueba de disolución estándar”, como se usa la expresión en el presente documento, es una prueba realizada de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU., 24 edición (2000) (USP 24), pág. 1941-1943, usando el Aparato 2 descrito en la misma a una velocidad de rotación del husillo de 100 rpm y un medio de disolución de agua a 37 °C, u otras condiciones de ensayo sustancialmente equivalentes. La expresión “liberación controlada” se usa en el presente documento en su sentido ordinario y, por tanto, incluye formulaciones farmacéuticas que se combinan con ingredientes para alterar su perfil de disolución. Una formulación de “liberación sostenida” es un tipo de formulación de liberación controlada, en la que los ingredientes se han añadido a una formulación farmacéutica de modo que el perfil de disolución del ingrediente activo se extiende por un periodo de tiempo más largo que el de una formulación de liberación inmediata por lo demás comparable. Una formulación de liberación controlada incluye formulaciones de fármacos que requieren 30 minutos o más para una disolución sustancialmente completa del fármaco en una prueba de disolución estándar, en condiciones representativas del perfil de liberación in vivo.

La expresión “administrable por vía oral” se usa en el presente documento en su sentido ordinario y, por tanto, incluye formulaciones de fármacos adecuadas para administración oral, incluida perioral e intraoral (p. ej., sublingual o bucal). Las composiciones preferidas están adaptadas, principalmente, para administración perioral, por ejemplo para deglución. Ejemplos de composiciones administrables por vía oral preferidas incluyen artículos sólidos pequeños, tales como comprimidos y cápsulas, que habitualmente se tragan enteras o partidas con la ayuda de agua u otro líquido de bebida.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se usa, en el presente documento, en su sentido ordinario y, por tanto, incluye cantidades de dosificación diaria de un fármaco o combinación de fármacos que, cuando se administra como parte de un régimen, proporciona beneficios terapéuticos en el tratamiento de una afección o trastorno para la cual está indicado el fármaco o la combinación de fármacos. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, es probable encontrar cantidades por dosis de zonisamida en un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, en realizaciones más preferidas, las cantidades por dosis se encuentran en un intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se usa en el presente documento en su sentido ordinario y, por tanto, incluye una formulación de un compuesto que no produce irritación significativa en un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la presente divulgación con una sal inorgánica, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la presente divulgación con una base para formar una sal, tal como sal amónico, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino térreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de una base orgánica, tal como dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil) metilamina y sales de los mismos con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. A menos que el contexto dicte lo contrario, la referencia en el presente documento a un compuesto concreto se entenderá que incluye dichas formas en sal.

El término “absorción” in vivo se usa en el presente documento en su sentido ordinario y, por tanto, incluye referencia al porcentaje de zonisamida que entra en la circulación sanguínea, calculado convencionalmente a partir de datos de un estudio de farmacocinética (FC) estándar que implica administración oral de una sola dosis de zonisamida. Se entenderá que datos de FC están sujetos a la variación habitual observada en los datos biológicos, por tanto los porcentajes de absorción especificados en el presente documento son medios de una población, normalmente al menos aproximadamente 20 en número, de adultos sanos individuales de acuerdo con la práctica estadística habitual.

Un “sujeto” en el presente documento es un animal de cualquier especie, preferentemente mamífero, más preferentemente un ser humano. Las afecciones y trastornos en un sujeto para los que en el presente documento se dice que está “indicado” un fármaco o compuesto concreto (tal como zonisamida) no están restringidos a afecciones y trastornos para los que una autoridad reguladora ha aprobado expresamente el fármaco o compuesto, sino que también incluyen otras afecciones y trastornos conocidos o que un médico cree razonablemente que pueden ser aptos para el tratamiento con dicho fármaco o compuesto. “Tratamiento”, en el presente documento, abarca tratamiento profiláctico a menos que el contexto requiera lo contrario.

La formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida comprende uno o más excipientes retardantes. En este contexto, el término excipiente “retardante” se usa en el presente documento en su sentido ordinario y, por tanto, incluye un excipiente que está configurado (p. ej., incorporado en la formulación) de un modo tal que controla

un perfil de disolución del fármaco (p. ej., ralentiza la disolución de la zonisamida en una prueba de disolución estándar, en comparación con una formulación farmacéutica comparable que no contiene el excipiente retardante, Ejemplos de excipientes retardantes farmacéuticamente aceptables incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, etilcelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, óxido de polietileno, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulado, acetato ftalato de polivinilo, polietilenglicol, zein, polo-DL-lactida-co-glicólido, fosfato dicálcico, sulfato cálcico y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el excipiente retardante comprende un polímero de liberación sostenida, por ejemplo al menos uno de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa acetato butirato, celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, óxido de polietileno, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulado, acetato ftalato de polivinilo, polietilenglicol, zein, polo-DL-lactida-co-glicólido y mezclas de los mismos. En el presente documento, se puede hacer referencia a los excipientes retardantes como modificadores de la liberación.

Existen varias formas en las que se puede configurar un excipiente para controlar un perfil de disolución de una formulación de liberación sostenida. Por ejemplo, el excipiente se puede mezclar íntimamente con el fármaco (p. ej., zonisamida) en una cantidad eficaz para controlar la liberación del fármaco de la formulación farmacéutica. Dicha mezcla puede estar en varias formas, por ejemplo una mezcla seca, una mezcla húmeda, perlas, etc., y puede formarse de diversas formas. Después, la mezcla resultante se puede formar en la forma de dosificación deseada, por ejemplo comprimido o cápsula. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de zonisamida comprende al menos aproximadamente 5 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 10 % en peso del(los) excipiente(s) retardante(s). Las cantidades eficaces de excipiente(s) retardante(s) para controlar la liberación se pueden determinar mediante experimentación rutinaria informada por las directrices proporcionadas en el presente documento.

Varias características de la disolución del perfil de disolución de la formulación farmacéutica de liberación sostenida de zonisamida se pueden controlar mediante la configuración adecuada del excipiente retardante incorporado en el presente documento. Preferentemente, el perfil de disolución comprende una tasa de disolución que es más lenta que una tasa de disolución de una formulación de liberación inmediata de zonisamida. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende zonisamida y al menos un excipiente retardante configurado para controlar un perfil de liberación *in vitro* dentro de los intervalos siguientes:

Hora	% Liberado
1	0 - 40%
4	10 - 60%
8	20 - 80%
12	>= 70%

El perfil de liberación *in vitro* puede estimarse mediante mediciones de la disolución en agua a 37 °C. Por ejemplo, un perfil de disolución preferido comprende al menos una característica de la disolución seleccionada de:

- (a) menos de aproximadamente 70 % de zonisamida en la zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar,
- (b) menos de aproximadamente 40% de la zonisamida en la zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar,
- (c) menos de aproximadamente 30% de la zonisamida en la zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar,
- (d) menos de aproximadamente 75% de la zonisamida en la zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la segunda hora en un ensayo de disolución estándar,
- (e) menos de aproximadamente 55% de la zonisamida en la zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la segunda hora en un ensayo de disolución estándar, y
- (f) menos de aproximadamente 35% de la zonisamida en la zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la segunda hora en un ensayo de disolución estándar.

En una realización, la formulación farmacéutica de liberación sostenida comprende zonisamida y al menos un excipiente retardante configurado para proporcionar, tras administrar a un paciente, una $C_{m\acute{a}x}$ media de zonisamida sin suero $C_{m\acute{a}x}$ que es inferior a (p. ej., al menos aproximadamente 5 % menos que) el valor de la $C_{m\acute{a}x}$ de zonisamida de una zonisamida de liberación inmediata comparable en condiciones comparables. Por ejemplo, el excipiente retardante se puede configurar para controlar un perfil en suero de zonisamida libre *in vivo* en el que hay una mayor disponibilidad de la zonisamida, como indica el área bajo la curva de concentración en suero en el equilibrio sustancialmente igual o superior a la formulación de liberación inmediata de zonisamida a la misma dosis y una $C_{m\acute{a}x}$ menor en el equilibrio que una formulación de liberación inmediata de zonisamida a la misma dosis.

La formulación de liberación sostenida de zonisamida, como se describe en el presente documento, se puede formular para que sea útil para administración oral según las pautas de dosificación en el intervalo de una o dos veces al día a una vez cada dos a siete días, a un sujeto que presente una afección o trastorno para el que está indicada la administración de zonisamida. Por tanto, en algunas realizaciones, una formulación farmacéutica comprende una forma de dosificación controlada para la administración diaria y semanal de zonisamida.

Ciertas formulaciones de liberación sostenida de zonisamida exhiben una o más características y beneficios sorprendentes e inesperados. Por ejemplo, normalmente se buscan formas de dosificación de liberación sostenida para permitir intervalos de tiempo más prolongados entre la administración de la dosis de un fármaco que tiene una semivida en plasma corta, debido, por ejemplo, a su rápido metabolismo, excreción u otras vías de eliminación. Entre los fármacos usados para tratar la enfermedad de Parkinson, la levodopa es un ejemplo bien conocido, que tiene una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) corta, de aproximadamente 1,5 horas. Véase Colosimo y De Michele, *European Journal of Neurology* 6 (1), 1-21 (1999). Por el contrario, la zonisamida tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 63 horas en plasma a aproximadamente 105 horas en eritrocitos, en función del estudio concreto, y, sobre esta base, no se esperaría que requiera especial atención a la formulación para permitir la administración de dosis una vez al día.

La zonisamida tiene una solubilidad alta en ácido acuoso (aproximadamente 200 mg/ml a 20-25 °C). Normalmente, los fármacos muy hidrosolubles son difíciles de formular en forma de liberación sostenida, debido a la tendencia del fármaco a salir rápidamente de la forma de dosificación una vez expuesto a un medio acuoso, tal como el fluido gastrointestinal.

Las formas de dosificación de zonisamida de liberación sostenida que tienen perfiles de liberación *in Vitro* muy diferentes, caracterizados por parámetros estándar tal como el porcentaje liberado en 1, 4, 8 y 12 horas, puede, como se demuestra en el presente documento, tener perfiles FC *in vivo* similares a las formas de dosificación de liberación inmediata, pero tienen perfiles FC *in vivo* que difieren de formas muy significativas en el equilibrio. Esto es especialmente inesperado, ya que normalmente se espera que un fármaco de liberación lenta tenga menor biodisponibilidad que un fármaco de liberación inmediata. Sorprendentemente se ha encontrado que las formas de dosificación de liberación sostenida de zonisamida, como se describe en el presente documento, tienen a menos la misma biodisponibilidad y, en algunos casos, una biodisponibilidad mayor en comparación con la forma de dosificación de liberación inmediata en el equilibrio. Sorprendentemente, se ha descubierto también que las formas de dosificación de liberación sostenida de zonisamida tienen menor $C_{m\acute{a}x}$ y menores concentraciones de la fracción de zonisamida libre en suero en comparación con la forma de dosificación de liberación inmediata, mientras que el Área bajo la Curva (AUC) es comparable con la forma de dosificación de liberación inmediata.

En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica de liberación sostenida de zonisamida, cuando se administra una o dos veces al día, exhibe una biodisponibilidad, expresada convencionalmente por AUC_{0-24} o $AUC_{0-\infty}$, que es sustancialmente equivalente a la misma dosis diaria de una formulación de referencia de diclorhidrato de zonisamida de liberación inmediata. En el presente contexto, "sustancialmente equivalente" significa que la biodisponibilidad de dicha composición preferida es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 veces la de la formulación de referencia.

En una realización, un procedimiento de tratamiento comprende administrar una formulación farmacéutica de liberación sostenida de zonisamida, como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesite. En una realización preferida, el paciente experimenta un menor riesgo de un acontecimiento adverso asociado con la administración de una dosis comparable de una formulación de liberación inmediata de zonisamida. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una formulación de liberación sostenida de zonisamida que tiene liberación *in vitro* y/o parámetros FC *in vivo* como se describe en el presente documento es ventajosa en lo referente a tener un potencial menos de producir acontecimientos adversos indeseables que pueden estar relacionados con una combinación de $C_{m\acute{a}x}$ alta y un $T_{m\acute{a}x}$ corto, en comparación con otras formas de dosificación de una vez al día (tal como formas de liberación inmediata). En algunas realizaciones, una incidencia de acontecimientos adversos no es superior que la observada con una forma de dosificación de liberación inmediata. Más preferentemente, la incidencia de acontecimientos adversos es significativamente inferior que la observada con un régimen de liberación inmediata. Preferentemente, estas ventajas son más pronunciadas cuando aumenta la dosis diaria durante el inicio y/o el curso de la terapia con zonisamida.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de liberación sostenida de zonisamida se forma en cápsulas, comprimidos u otras formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. En realizaciones preferidas, la formulación farmacéutica de liberación sostenida de zonisamida se formula como una unidad pequeña de dosificación sólida, tal como un comprimido o cápsula, en la que la zonisamida o su sal están presentes en su interior en forma de partículas, y se formula junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los excipientes son excipientes retardados seleccionados al menos en parte para proporcionar un perfil de liberación y/o un perfil FC consistentes con los perfiles deseados descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida concreta seleccionada no es crucial, siempre que alcance una liberación y/o un perfil de FC como se ha definido en el presente documento para la formulación de liberación sostenida concreta. En algunas realizaciones, el perfil se alcanza usando uno o más excipientes retardantes o modificadores de la liberación. En algunas realizaciones, los modificadores de la liberación adecuados para usar incluyen una matriz polimérica con la que y/o en la que se dispersa la zonisamida, una capa de control de la liberación o recubrimiento que rodea la unidad de dosificación completa o partículas que contienen zonisamida, gránulos, perlas o zonas dentro de la unidad de dosificación, y una bomba osmótica.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de zonisamida se pueden configurar en diversas formas de dosificación, tales como comprimidos y perlas; pueden contener diversas cargas y excipientes, tales como excipientes retardantes (también denominados modificadores de la liberación); y pueden fabricarse de diversas formas. Los expertos en la técnica pueden determinar la configuración adecuada mediante experimentación rutinaria guiada por las descripciones proporcionadas en el presente documento.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de zonisamida pueden contener cargas. Ejemplos de cargas adecuadas incluyen, entre otras, METHOCEL® metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), almidón de maíz, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada y similares.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de zonisamida pueden contener excipientes. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen, entre otros, citrato de acetiltriethyl (ATEC), citrato de acetiltri-n-butilo (ATBC), aspartamo, lactosa, alginatos, carbonato cálcico, carbopol, carragenina, celulosa, acetato ftalato de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, dextrosa, sebacato de dibutilo, etilcelulosa, fructosa, goma gelan, behenato de glicerilo, goma guar, lactosa, lactato de laurilo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), estearato de magnesio, maltodextrina, maltosa, manitol, metilcelulosa, celulosa microcristalina, metacrilato, carboximetilcelulosa sódica, acetato ftalato de polivinilo (PVAP), povidona, goma shellac, glicolato almidón sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, triacetina, trietilcitrato, ácido graso con base vegetal, goma xantana, xilitol y similares.

En realizaciones preferidas, la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida comprende zonisamida, metilcelulosa y celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la formulación comprende, por ejemplo, de aproximadamente 30%, 40% o 50% a aproximadamente 80% o 90% de zonisamida en peso. En algunas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente .0,1%, 0,5%, 1%, 3%, 5%, 10% o 20% de zonisamida en peso. Preferentemente, la zonisamida está presente en un porcentaje de aproximadamente 55%, 60%, 65% o 70% en peso. En otras realizaciones preferidas, la formulación comprende aproximadamente 95% de zonisamida.

El equilibrio de los ingredientes en la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida se puede escoger de, por ejemplo, polisacáridos modificados, tales como, por ejemplo, metilcelulosa (MC) y celulosa microcristalina (MCC). En algunas realizaciones, la formulación comprende entre aproximadamente 3% a aproximadamente 99,9 % de celulosa microcristalina en peso. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 3% de MCC. En otras realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 5% de MCC. En realizaciones adicionales, la formulación comprende aproximadamente 10 % de MCC. En otras realizaciones más, la formulación comprende aproximadamente 30 % de MCC. En realizaciones adicionales, la formulación comprende aproximadamente 50% de MCC.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida comprende aproximadamente 0 % a aproximadamente 40 % de MC. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 3% de MC. En otras realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 5% de MC. En realizaciones adicionales, la formulación comprende aproximadamente 10% de MC. En otras realizaciones MÁS, la formulación comprende aproximadamente 30% de MC. En realizaciones adicionales, la formulación comprende aproximadamente 40% de MC. En algunas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 95 % de zonisamida y el 5 % restante se divide entre MC y MCC.

La velocidad de disolución de la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida determina la rapidez con la que zonisamida está disponible para absorción en la corriente sanguínea y, por tanto, controla la biodisponibilidad de la zonisamida. La velocidad de disolución depende del tamaño y la composición de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, velocidad de disolución de la formulación de zonisamida se puede variar alterando los componentes adicionales de la formulación. Se pueden usar disgregantes, tales como almidón o almidón de maíz, o PVP reticulados, para incrementar la solubilidad cuando se desee. También se pueden usar solubilizantes para incrementar la solubilidad de las formulaciones de zonisamida. En algunas realizaciones se pueden usar aglutinantes alternativos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), PVP, gomas, xantina y similares, para aumentar la velocidad de la disolución.

En algunas realizaciones, la velocidad de disolución de la formulación se puede disminuir añadiendo componentes para hacer la formulación más hidrofóbica. Por ejemplo, la adición de polímeros, tales como etilcelulosas, cera, estearato de magnesio y similares, disminuye la velocidad de disolución.

En algunas realizaciones, la velocidad de disolución de la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida es tal que aproximadamente el 25 % de la zonisamida de la forma de dosificación se disuelve en la primera hora, aproximadamente el 60 % de la zonisamida se disuelve en las primeras 6 horas, aproximadamente el 80 % de la zonisamida se disuelve en las primeras 9 horas y sustancialmente toda la zonisamida se disuelve en las primeras 12 horas. En otras realizaciones, la velocidad de disolución de la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida es tal que aproximadamente el 35% de la zonisamida de la forma de dosificación se disuelve en la primera hora, aproximadamente el 85% de la zonisamida se disuelve en las primeras 6 horas y sustancialmente toda la zonisamida se disuelve en las primeras 9 horas. En otras realizaciones, la velocidad de disolución de la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida es tal que aproximadamente el 45% de la zonisamida en las perlas se disuelve en la primera hora y sustancialmente toda la zonisamida se disuelve en las primeras 6 horas.

La velocidad de disolución de la formulación también se puede ralentizar recubriendo la forma de dosificación. Ejemplos de recubrimientos incluyen recubrimientos entéricos, polímeros de liberación sostenida y similares.

La formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida puede requerir aproximadamente, por ejemplo, de 2, 4, 6 o 8 horas a aproximadamente 15, 20 o 25 para disolverse. Preferentemente, la formulación tiene una velocidad de disolución de aproximadamente 3, 4, 5 o 6 a aproximadamente 8, 9 o 10 horas.

Otra realización proporciona un procedimiento de preparar formulaciones farmacéuticas de zonisamida de liberación sostenida. El procedimiento comprende mezclar zonisamida con un excipiente y/o una carga para formar una mezcla y formar una forma de dosificación adecuada (p. ej., comprimido, perla etc.) a partir de la mezcla. En algunas realizaciones, el procedimiento de preparar la formulación comprende además añadir otro excipiente y/o carga a la mezcla antes de formar la forma de dosificación. La carga y el excipiente son como se describen en el presente documento. En una realización, la zonisamida se mezcla con la carga y/o excipiente para formar una mezcla húmeda. La mezcla húmeda se puede formar después en partículas o perlas, que después se pueden secar. A continuación, el producto seco se puede conformar en comprimidos o introducir en una cápsula de gelatina para administración oral.

En una realización, la formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida está en forma de perlas. En algunas realizaciones, las perlas comprenden zonisamida y una carga. En otras realizaciones, las perlas comprenden además un excipiente. En alguna realización, la carga y/o el excipiente están en forma polimérica.

Como se usa en el presente documento, las "perlas" pueden ser, por ejemplo, esferas, pellas, microesferas, partículas, micropartículas, gránulos y similares. Las perlas pueden tener cualquier forma deseada. La forma puede ser, por ejemplo, esférica, sustancialmente esférica, de tipo bacilo, cilíndrica, ovalada, elíptica, granular y similares. El tamaño y la forma de la perla se pueden modificar, si se desea, para alterar las velocidades de disolución. Las perlas pueden estar sin recubrir o recubiertas. Las perlas pueden tomar la forma de una cápsula para liberación oral, un comprimido o cualquier otra forma de dosificación oral sólida deseada, con o sin otros ingredientes.

En una realización, una formulación farmacéutica comprende una perla que comprende zonisamida de liberación sostenida y una carga. En algunas realizaciones, las perlas comprenden además un excipiente. En algunas realizaciones, la carga es un polímero. En algunas realizaciones, el excipiente es un polímero. En algunas realizaciones, la carga se selecciona el grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), almidón de maíz, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulada. En algunas realizaciones, el excipiente se selecciona del grupo consistente en acetiltriethyl (ATEC), citrato de acetiltri-n-butilo (ATBC), aspartamo, lactosa, alginatos, carbonato cálcico, carbopol, carragenina, celulosa, acetato ftalato de celulosa, croscarmelosa sódica, crospovidona, dextrosa, sebacato de dibutilo, etilcelulosa, fructosa, goma gelan, behenato de glicerilo, goma guar, lactosa, lactato de laurilo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), estearato de magnesio, maltodextrina, maltosa, manitol, metilcelulosa, celulosa microcristalina, metacrilato, carboximetilcelulosa sódica, acetato ftalato de polivinilo (PVAP), povidona, goma shellac, glicolato almidón sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, triacetina, trietilcitrato, ácido graso con base vegetal, goma xantana y xilitol. En algunas realizaciones, la perla comprende zonisamida, metilcelulosa y celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la perla comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95% en peso de zonisamida. En algunas realizaciones, la perla comprende entre aproximadamente 3% a aproximadamente 99,9 % de celulosa microcristalina en peso. En algunas realizaciones, la perla comprende de aproximadamente 0% a aproximadamente 40% en peso de metilcelulosa.

En algunas realizaciones, la perla puede tomar la forma, de modo ventajoso, de una mezcla húmeda usando cualquier aparato adecuado. Preferentemente se usa un dispositivo de extrusión. La mezcla húmeda se puede extruir para formar hebras de "tipo espagueti". Estas se pueden cortar, preferentemente a medida que van extruyendo, para formar pellas de un tamaño deseado. Las pellas cilíndricas húmedas pueden, a su vez, colocarse en un "esferonizador" que las conforma en formas generalmente esféricas. El esferonizador comprende una placa de rotación u otro mecanismo de rotación sobre el cual se introducen las pellas y se mantienen durante un tiempo suficiente para generar perlas de una forma esférica deseada. Estas esferas se pueden recoger después y secar por cualquier medio adecuado. Preferentemente, las perlas se secan usando un procedimiento de secado en lecho fluido. Se pueden usar otros medios adecuados para secar las perlas, como conocerán los expertos en la técnica.

El esferonizador está provisto, preferentemente, con una malla con orificios de un tamaño especificado, tal como malla 16, malla 18 malla 20, malla 25, u otros tamaños. La malla hace que las perlas de cierto diámetro salgan del esferonizador, generando de este modo perlas de diámetro relativamente uniforme. En algunas realizaciones, el tamaño de la perla de zonisamida puede variar de, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 10, 50 o 100 μm a 700, 900 o 1.000 μm . En otras realizaciones, el tamaño de la perla es de aproximadamente 150, 200, 250 μm a aproximadamente 300, 400 o 500 μm . En otras realizaciones más, el tamaño de la perla es de aproximadamente 200 μm . En algunas realizaciones, el diámetro preferido de la perla es de entre 0,71 mm y 1,17 mm.

Asimismo, la velocidad del esferonizador tiene un efecto sobre el tamaño de la perla. Velocidades de rotación del esferonizador más rápidas dan lugar a perlas más pequeñas. En algunas realizaciones, la velocidad del esferonizador está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 900 rpm. En realizaciones adicionales, la velocidad del esferonizador está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 800 rpm.

En otra realización, un procedimiento de preparar perlas que comprende zonisamida en una formulación de liberación sostenida comprende mezclar la zonisamida con una carga para formar una mezcla y formar perlas a partir de la mezcla. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además añadir un excipiente a la mezcla antes de formar las perlas. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además formar hebras a partir de la mezcla, cortar la hebra para formar "pellas" y formar perlas con forma generalmente esférica a partir de las pellas usando un esferonizador. En algunas realizaciones, el diámetro de las perla es de entre 0,71 mm y 1,17 mm.

Los inventores han descubierto que las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de zonisamida se disuelven con más lentitud que las formulaciones de liberación inmediata que son representativas de la zonisamida ZONEGRAN® comercializada actualmente, de modo que se proporciona una forma de liberación sostenida de zonisamida que puede ralentizar la disolución en hasta aproximadamente 10 horas. Este hallazgo fue sorprendente, ya que se esperaba que la presencia de compuestos celulósicos hidrófilos en la formulación hiciera que la composición se desmenuzaran en agua y probablemente aumentaría la velocidad de disolución. En algunas realizaciones, otros factores, tales como una carga mayor del fármaco zonisamida en las perlas, contribuyen al inesperado hallazgo de que la formulación de las realizaciones divulgada en el presente documento de como resultado una velocidad de disolución más lenta.

Normalmente, las concentraciones máximas en plasma de zonisamida se consiguen entre 2-6 horas después de la administración de la forma de liberación inmediata. No obstante, la farmacodinamia del fármaco se complica por el hecho de que la mayoría de la zonisamida en sangre está unida a los eritrocitos. Se han comunicado acontecimientos adversos de zonisamida, que incluyen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, y somnolencia/sedación, que están relacionados con la dosis. Los pacientes pueden referir acontecimientos adversos y a menudo dejan de usar el producto.

El cumplimiento de los pacientes del tratamiento de zonisamida mejora mucho con la administración de una formulación de liberación sostenida que da como resultado llegar a la concentración estacionaria sustancialmente equivalente a la cápsula de liberación inmediata de zonisamida, pero con una dosis efectiva menor (que da lugar a una $C_{\text{máx}}$ menor). Una característica importante de una formulación preferida de liberación sostenida de zonisamida es el control más eficaz de la fracción libre de zonisamida en suero. Se conocen los efectos secundarios de anticonvulsivos con grandes desviaciones del fármaco libre en plasma o suero (Levy y col, 1985). Varios anticonvulsivos están unidos a proteínas y, en ciertas situaciones (p. ej., hipoalbuminemia), los niveles de la fracción libre aumentan, lo que da lugar a más efectos secundarios. Aunque la zonisamida no está muy unida a proteínas (40 %) está muy unida a eritrocitos (8 veces más en glóbulos rojos que en plasma). Además, DeSimone y col. (2005) mostraron que la zonisamida se une a la anhidrasa carbónica con una afinidad elevada, pero con una velocidad de unión muy lenta.

La presente invención no está ligada a ninguna teoría de operación, pero se cree que los niveles de zonisamida libre en suero durante el periodo previo a la unión completa a los eritrocitos están relacionados con el incremento de los efectos secundarios de la zonisamida. Este fenómeno se podría considerar similar a la situación cuando niveles desorganizados de seroalbúmina dan lugar a la fracción libre de divalproex, que conduce a un incremento de los efectos secundarios. Una liberación sostenida dos veces al día a una vez al día con menos acontecimientos adversos puede, por tanto, potenciar el cumplimiento y prevenir la interrupción del tratamiento. Por tanto, se cree que realizaciones preferidas satisfacen la necesidad existente y prolongada de una formulación de liberación sostenida de zonisamida para controlar mejor la $C_{\text{máx}}$, los niveles séricos de zonisamida y la biodisponibilidad del fármaco para reducir los casos de acontecimientos adversos en pacientes.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes son no limitantes y son simplemente representativos de varias realizaciones de la presente divulgación.

Ejemplo 1: Formulación de LS (liberación sostenida) de zonisamida

El siguiente procedimiento de formulación es un ejemplo de la preparación de una formulación de liberación lenta de

zonisamida. La formulación de liberación sostenida se disuelve más lentamente que, por ejemplo, la formulación de liberación inmediata, como se muestra en el Ejemplo 3 más adelante. Se usaron procedimientos de granulación en húmedo, extrusión, esferonización y secado en lecho fluido para producir pellas de zonisamida de liberación sostenida.

- 5 Para preparar los gránulos húmedos, zonisamida HCl, celulosa microcristalina (Avicel PH102) y metilcelulosa (Methocel A15 LV), en los diversos porcentajes indicados en la Tabla 1 a continuación, se introdujeron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron durante 15 minutos. Lentamente se añadió agua desionizada (DI) (aprox. 40 -100 g/min) y los gránulos húmedos se mezclaron durante otros 5-10 minutos.
- 10 Después se usaron un extrusor Niro-Fielder E-140 y un esferonizador Niro-Fielder S-450 para transformar los gránulos húmedos en partículas esferonizadas del siguiente modo: De tres a cuatro kilogramos de gránulos húmedos se introdujeron en un aparato extrusor Niro-Fielder E-140. Las velocidades del alimentador y del impulsor se fijaron a 45 rpm. El “espagueti” extruido obtenido del extrusor se cargó en el esferonizador con un parámetro de rotación de 800 rpm. Tras 5-10 minutos de esferonización, las pellas similares a perlas se descargaron del esferonizador.
- 15 Las pellas esferonizadas se secaron después usando un secador Glatt Fluid-Bed GPCG-3. El secador de lecho fluido se calentó hasta que la temperatura del producto alcanzó los 45 °C durante 5 minutos. La temperatura de entrada en el secador se fijó a entre 45 °C-50 °C y las pellas húmedas se cargaron en el secador. El secado continuó hasta que la LOD alcanzó menos del 1,5 %. Las pellas secas se descargaron después del secador de lecho fluido y se les dio el tamaño pasando a través de diferentes mallas.
- 20 Las pellas secas se encapsularon después en cápsulas de gelatina dura.

Tabla 1

Formulación			
RESUMEN DE LA FÓRMULA Y COMPOSICIÓN FINAL			
Materia prima	% Fórmula		
	OSF-006A	OSF-078 LA **	OSF-078 SM**
Zonisamida HCl, USP	75	60	60
Celulosa microcristalina (MCC Avicel PH102), NF	20	35	35
Metilcelulosa (Methocel MC A15 LV Premium), USP	5	5	5
Agua desionizada	36	50	50

Notas:

* El agua DI aplicada durante el procesamiento se evapora durante el proceso de secado.

** OSF-078LA tenía un tamaño variable de 710- 1000 µm (malla nº 18-25); OSF-078SM tenía un tamaño variable de 590-710 µm (malla nº 25-30)

Ejemplo 2: Mediciones de las velocidades de disolución de varias formulaciones de zonisamida de liberación sostenida

- 25 El porcentaje de disolución de las diversas formulaciones de zonisamida se midió en varios puntos de tiempo. Las composiciones se disolvieron en varias soluciones, como se indica más adelante, con una velocidad de mezclado fijada a 75 rpm. Obsérvese que el término “innovador” se refiere a la zonisamida comercialmente disponible venida con la marca ZONEGRAN.
- 30 Las pellas de OSF-006A solo se prepararon con MCC y MC. El medio de disolución contenía Tween 20 y SDS con el fin de incrementar la velocidad de disolución. Sin ningún recubrimiento de LS, las pellas se disolvieron lentamente. Esta propiedad de disolución lenta se debía, probablemente, a la baja solubilidad intrínseca de la zonisamida 75% conc.) en un sistema de matriz.
- 35 Las pellas de OSF-078 se prepararon con MCC y MC pero con menos zonisamida. Se usó agua para las pruebas de disolución. El lote analizado de OSF-078 se dividió en diferentes tamaños, OSF-078 LA mallas 18 - 25 y el de OSF-078 SM mallas 25 - 30 para investigar el efecto del área de superficie y el tamaño de la partícula sobre la disolución. Las pellas de OSF-078 SM de menor tamaño se disolvieron más rápidamente que las pellas de OSF-078 LA más

grandes. Se piensa que esto se debe a la mayor área de superficie relativa de las pellas de menor tamaño.

Aunque las formulaciones de OSF-006A se disolvieron en agua con Tween 20 o SDS, la velocidad de disolución de la formulación OSF-078 (disuelta solo en agua) fue más rápida que la formulación OSF-006A. Esto puede deberse a la menor concentración de fármaco de la formulación OSF-078.

5

Tabla 2

<u>Resultados de la disolución</u>									
	% disuelto a tiempos diferentes (h) a 75 rpm								
Medio de disolución	0,25	0,5	0,75	1	2	4	6	8	10
Innovador en agua	86	91	93	96	102				
OSF-006A 0,5%Tween 20	6,2	10,6	14,2	17,5	27,6	41,9	52,5	60,9	67,7
OSF-006A 2%Tween 20	6,8	11,5	15,3	18,6	29,2	44,4	55,5	64,3	71,3
OSF-06A 0,5%SDS	6,5	11,3	15,4	19,0	31,1	44,3	57,7	68,3	76,8
OSF-006A 1%SDS	6,8	11,7	15,8	19,4	31,9	45,7	59,5	71,1	78,6
OSF-078 LA en agua				23,9	38,2	57,5	70,6		88,2
OSF-078 SM en agua				27,5	44,5	67,0	82,0		99,2

Ejemplo 3: Múltiples formulaciones de zonisamida y sus velocidades de disolución

10

Para analizar adicionalmente los factores que influyen sobre la velocidad de disolución de las pellas de zonisamida, diecisiete formulaciones de zonisamida se prepararon para análisis continuos, tras los procedimientos generales de granulación en húmedo, extrusión, esferonización y secado, como se describe en el Ejemplo 1. Las formulaciones variaron en tres factores independientes: La concentración de zonisamida, la velocidad del esferonizador y la concentración de metilcelulosa, como se muestra a continuación en la Tabla 3, las pellas cortadas en su tamaño se encapsularon manualmente y se sometieron a pruebas de velocidad de disolución.

Tabla 3

<u>Parámetros de formulación de 17 formulaciones diferentes de zonisamida</u>										
	Nº de Ciclo	API %	MC %	MCC %	Agua %	API g	MC g	MCC g	Agua g	Velocidad del esferonizador
+++	1	32,20%	4,19	63,61	72	322,0	41,9	636,1	720	769
000	2	50,00%	3,00	47,00	62	500,0	30,0	470,0	620	650
+-+	3	67,80%	1,81	30,39	45	678,0	18,1	303,9	450	769
00A	4	50,00%	3,00	47,00	52	500,0	30,0	470,0	520	850
-	5	32,20%	1,81	65,99	79	322,0	18,1	659,9	790	531
++-	6	67,80%	4,19	28,01	44	678,0	41,9	280,1	440	531
a00	7	20,00%	3,00	77,00	88	200,0	30,0	770,0	880	650
--+	8	32,20%	1,81	65,99	79	322,0	18,1	659,9	790	769
000	9	50,00%	3,00	47,00	62	500,0	30,0	470,0	620	650
+--	10	67,80%	1,81	30,39	45	678,0	18,1	303,9	450	531
0A0	11	50,00%	5,00	45,00	60	500,0	50,0	450,0	600	650
00a	12	50,00%	3,00	47,00	62	500,0	30,0	470,0	620	450

15

(continuación)

Parámetros de formulación de 17 formulaciones diferentes de zonisamida										
	Nº de Ciclo	API %	MC %	MCC %	Agua %	API g	MC g	MCC g	Agua g	Velocidad del esferonizador
+++	13	67,80%	4,19	28,01	44	678,0	41,9	280,1	440	769
0a0	14	50,00%	1,00	49,00	64	500,0	10,0	490,0	640	650
A00	15	80,00%	3,00	17,00	34	800,0	30,0	170,0	340	650
000	16	50,00%	3,00	47,00	62	500,0	30,0	470,0	620	650
-+-	17	32,20%	4,19	63,61	72	322,0	41,9	636,1	720	531

Ejemplo 4: Mediciones de las velocidades de disolución de varias formulaciones de zonisamida de la Tabla 3

- 5 Las formulaciones preparadas de acuerdo con la Tabla 3 anterior se trataron con los procedimientos generales de granulación en húmedo, extrusión, esferonización y secado, como se describe brevemente en el Ejemplo 1. Las pellas de zonisamida resultantes se encapsularon después manualmente. A continuación se midió la velocidad de la disolución a las 2 horas, 4 horas y 6 horas. Para cada formulación se midieron tres muestras de la disolución y se determinó la disolución media. Los resultados se muestran en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Velocidades de disolución de 17 formulaciones distintas de zonisamida a 2, 4 y 6 horas				
Zonisamida	LOTE N° OSF-J 0011-1-1A			
Medio de disolución	Puntos de tiempo			
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas
Agua	1	39	55,3	66,5
Agua	2	37,6	53,8	65
Agua	3	35,5	52	63,7
	Media	37,4	53,7	65,1
Zonisamida	LOTE N° OSF-J 0011-2-2A			
Agua	4	35,1	51,6	63,5
Agua	5	37,7	54,5	66,5
Agua	6	36,8	53,6	65,7
	Media	36,5	53,2	65,2

10

ES 2 383 330 T3

(continuación)

Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-3-3A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo	
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas
Agua	1	38,1	57,1	70,5
Agua	2	37,2	56,1	69,4
Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-3-3A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo	
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas
Agua	3	38,0	56,9	70,2
	Media	37,8	56,7	70,0
Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-4-4A			
Agua	4	37,4	54,6	66,1
Agua	5	37,8	55,1	67,0
Agua	6	37,8	55,2	67,5
	Media	37,7	55,0	66,9
Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-5-5A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo	
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas
Agua	1	37,1	53,2	64,6
Agua	2	37,1	53,1	64,3
Agua	3	38,5	54,7	66,0
	Media	37,6	53,7	65,0
Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-6-6A			
Agua	4	31,7	48,9	61,0
Agua	5	32,1	49,7	61,6
Agua	6	32,1	49,5	61,4
Media	Media	32,0	49,4	61,3

ES 2 383 330 T3

(continuación)

Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-7-7A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo		
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	43,3	61,3	73,8	
Agua	2	43,7	61,4	73,5	
Agua	3	43,1	61,1	73,4	
	Media	43,4	61,3	73,6	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-8A			
Agua	4	36,1	51,8	62,8	
Agua	5	35,8	51,7	62,5	
Agua	6	34,5	50,0	60,7	
	Media	35,5	51,2	62,0	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-9A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo		
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	40,9	58,1	70,4	
Agua	2	40,7	58,0	70,3	
Agua	3	38,7	56,1	68,7	
	Media	40,1	57,4	69,8	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-10A			
Agua	4	39,1	57,6	70,7	
Agua	5	38,4	56,2	69,1	
Agua	6	40,1	58,8	72,1	
	Media	39,2	57,5	70,6	

ES 2 383 330 T3

(continuación)

Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-11-11A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo		
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	43,6	62,4	75,3	
Agua	2	41,7	60,2	73,4	
Agua	3	40,5	58,6	71,3	
	Media	41,9	60,4	70,4	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-12-12A			
Agua	4	39,9	57,6	70,4	
Agua	5	38,0	55,7	68,5	
Agua	6	38,6	56,3	69,1	
	Media	38,8	56,5	69,3	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-13-13A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo		
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	37,1	55,2	67,8	
Agua	2	36,5	54,6	67,4	
Agua	3	55,2	55,2	68,1	
	Media	42,9	55,0	67,8	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-14-14A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo		
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	38,1	54,3	65,6	
Agua	2	37,7	53,7	65,1	
Agua	3	37,2	53,3	64,7	
	Media	37,7	53,8	65,1	

(continuación)

Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-15-15A			
Agua	4	32,8	49,9	61,9
Agua	5	32,5	49,9	62,6
Agua	6	33,0	50,2	62,4
	Media	32,8	50,0	62,3
Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-16-16A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo	
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas
Agua	1	31,5	47,7	59,5
Agua	2	30,4	46,3	58,0
Agua	3	31,8	47,8	59,6
	Media	31,2	47,3	59,0
Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-17-17A			
Agua	4	40,3	57,0	68,9
Agua	5	39,3	55,9	67,6
Agua	6	38,8	56,6	67,7
	Media	39,5	56,5	68,1

Ejemplo 5: Efecto del tamaño de partícula de la formulación sobre las velocidades de disolución

5 Para determinar el efecto del tamaño de las partículas de la formulación sobre la velocidad de disolución se realizó un análisis de la distribución del tamaño de partícula. Las pellas de zonisamida se prepararon como se describe en el ejemplo 1. Se dio el tamaño a las pellas pasándolas o diferentes mallas de diferentes tamaños ("malla 18 ", "malla 20 ", y "malla 25 ") para dar lotes de pellas de diferentes tamaños. A continuación se midió la velocidad de la disolución a las 2 horas, 4 horas y 6 horas usando el procedimiento del Ejemplo 2. Los resultados se muestra en la Tabla 5 siguiente. Los resultados muestran que para cada una de las formulaciones analizadas, las partículas de menor tamaño (malla 25) se disuelven más rápido que las partículas de mayor tamaño (malla 18) o las partículas sin tamaño.

Tabla 5

Efecto del tamaño de partícula sobre la velocidad de disolución				
Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-2-2A			
Medio de disolución			Puntos de tiempo	
	Muestra	2 horas	4 horas	6 horas
Agua	4	35,1	51,6	63,5
Agua	5	37,7	54,5	66,5
Agua	6	36,8	53,6	65,7
	Media	36,5	53,2	65,2

ES 2 383 330 T3

(continuación)

Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-2-2A (tamaño a malla 18)			
Medio de disolución	Muestra	Puntos de tiempo			
		2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	35,0	50,1	60,5	
Agua	2	32,5	47,8	58,5	
Agua	3	33,5	48,8	59,2	
	Media	33,7	48,9	59,4	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-2-2A (tamaño a malla 25)			
Agua	4	42,1	61,3	74,3	
Agua	5	40,2	59,8	72,9	
Agua	6	40,2	59,7	72,7	
	Media	40,8	60,3	73,3	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-5-5A			
Medio de disolución	Muestra	Puntos de tiempo			
		2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	37,1	53,2	64,6	
Agua	2	37,1	53,1	64,3	
Agua	3	38,5	54,7	66,0	
	Media	37,6	53,7	65,0	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-5-5A (tamaño a malla 18)			
Medio de disolución	Muestra	Puntos de tiempo			
		2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	34,7	49,3	59,4	
Agua	2	35,5	50,0	60,0	
Agua	3	35,1	49,8	59,9	
	Media	35,1	49,7	59,8	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-5-5A (tamaño a malla 25)			
Agua	4	42,9	60,9	73,5	
Agua	5	41,7	60,1	73,0	
Agua	6	42,1	60,4	72,9	
	Media	42,2	60,5	73,1	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-13-13A			
Medio de disolución	Muestra	Puntos de tiempo			
		2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	37,1	55,2	67,8	
Agua	2	36,5	54,6	67,4	
Agua	3	55,2	55,2	68,1	
	Media	42,9	55,0	67,8	
Zonisamida		LOTE N° OSF-J0011-13-13A (tamaño a malla 18)			
Medio de disolución	Muestra	Puntos de tiempo			
		2 horas	4 horas	6 horas	
Agua	1	33,3	49,2	60,5	
Agua	2	33,5	49,7	61,0	
Agua	3	32,9	49,2	60,7	
	Media	33,2	49,4	60,7	

(continuación)

Zonisamida	LOTE N° OSF-J0011-13-13A (tamaño a malla 25)			
Agua	4	47,4	69,0	83,1
Agua	5	44,1	65,3	79,2
Agua	6	43,2	65	79,6
	Media	44,9	66,4	80,6

Ejemplo 6

Tabla 6: Composición de los comprimidos de Zonisamida LS (liberación sostenida)

Componente	Composición de liberación rápida (cantidad por comprimido)	Composición de liberación media (cantidad por comprimido)	Composición de liberación lenta (cantidad por comprimido)
Zonisamida	120 mg	120 mg	120 mg
Celulosa microcristalina, NF	130 mg	126 mg	120 mg
Lactosa anhidra, NF	57 mg	54 mg	46 mg
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel HXF)	21 mg	28 mg	42 mg
Crospovidona, NF	14 mg	14 mg	14 mg
Estearato de magnesio, NF	6 mg	6 mg	6 mg
Dióxido de silicio coloidal, NF	2 mg	2 mg	2 mg
Peso total del comprimido=	350 mg	30 mg	350 mg

5

Tres formulaciones de zonisamida de 120 mg de liberación sostenida se conformaron en comprimidos del modo habitual usando los ingredientes mostrados en la Tabla 6. Los resultados de la disolución (37 °C con agitación en agua) se muestran en la Tabla 7 siguiente:

Tabla 7: Velocidades de disolución de comprimidos de 120 mg de liberación sostenida

	Liberación rápida	Liberación media	Liberación lenta
	% disuelto	% disuelto	% disuelto
1 h	61	36	23
2 h	72	50	29
4 h	82	64	37
8 h	91	79	52
12 h			63
24 h			

10

Los datos de la Tabla 7 muestran que se pueden preparar formulaciones de liberación sostenida de zonisamida en forma de comprimidos y que los perfiles de disolución de los comprimidos se pueden controlar controlando la cantidad de excipiente retardante (hidroxipropilcelulosa).

Ejemplo 7

5 Estudio en un solo centro, doble ciego, con doble simulación, controlado con placebo, de dos periodos, de dos secuencias y con grupos cruzados de zonisamida de liberación inmediata (LI) y tres formulaciones de liberación sostenida (LS) realizado con 36 voluntarios normales sanos. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir una de las tres formulaciones de zonisamida de LS (descritas en la Tabla 6 anterior) y una formulación de LI en una proporción de 1:1:1. Un total de 12 sujetos fueron aleatorizados a cada grupo, para un total de 36 sujetos. Dentro de cada formulación, se asignó aleatoriamente a los sujetos a recibir las formulaciones de LS y de LI en una de dos secuencias: La mitad de los sujetos (n = 6) recibió la formulación de LS en el periodo 1, seguida por la formulación de LI en el periodo 2; el resto de los sujetos (n = 6) recibió los tratamientos en orden inverso. Se obtuvieron muestras de sangre seriadas antes de la dosis y a múltiples tiempos después de la dosis. Las muestras se analizaron mediante métodos de CL-EM/EM validados. La administración del fármaco del estudio en cada periodo se separó por un periodo de lavado de 21 días. Los parámetros FC se determinaron y se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8:

Formulación, dosis	Parámetro	Media ± SD Suero total
Liberación inmediata 100 mg	AUC _(0-último) (h*ng/ml)	62376 ± 13087
	C _{máx} (ng/ml)	840 ± 186
	t _{máx} (h)	5,2 ± 5,4
	t _{.1/2} (h)	71 ± 22
	AUC _{O-∞} (h*ng/ml)	84020 ± 23800
	AUC _(0-último) (h*ng/ml)	71756 ± 6785
Liberación sostenida lenta 120 g	C _{máx} (ng/ml)	929 ± 247
	t _{máx} (h)	4,3 ± 2,9
	t _{.1/2} (h)	67 ± 16
	AUC _{O-∞} (h*ng/ml)	94014 ± 15177
Liberación sostenida Lenta en el equilibrio 90 mg (modelo predicho)	AUC _(12h) (h*ng/ml)	68325
	Esto da 90 % de AUC para LI a 100 mg en equilibrio	
	C _{máx} (ng/ml)	7957
	Esto da 84% de C _{máx} para LI a 100 mg en equilibrio	

15 Los sujetos que reciben una dosis oral de 100 mg de la zonisamida de liberación inmediata produjeron un área bajo curva concentración-tiempo de aproximadamente 62376 h*ng/ml, mientras que los sujetos que reciben una dosis oral de 120 mg de la zonisamida de liberación sostenida produjeron un área bajo curva concentración-tiempo de aproximadamente 71756 h*ng/ml. Las concentraciones séricas máximas observadas fueron 840 y 929 ng/ml para las formas de dosificación de liberación inmediata y las formas de dosificación de liberación sostenida, respectivamente. Cuando los datos se usan para modelar el comportamiento farmacocinético de las formas de dosificación de liberación inmediata y sostenida en el equilibrio, el área predicha bajo la curva de concentración sérica-tiempo para la forma de dosificación de liberación sostenida a 90 mg es 90 % de la curva similar para la forma de dosificación de liberación inmediata. De un modo similar, las concentraciones séricas máximas predichas para la forma de dosificación de liberación sostenida a 90 mg es 84 % de la de la forma de dosificación de liberación inmediata.

20 Las formas de dosificación de zonisamida de liberación sostenida que tienen perfiles de liberación *in vitro* muy diferentes, caracterizados por parámetros estándar tal como el porcentaje liberado en 1, 4, 8 y 12 horas, puede tener perfiles FC *in vivo* similares a las formas de dosificación de liberación inmediata, pero tienen perfiles FC *in vivo* que difieren de formas muy significativas en el equilibrio. Específicamente, hay mayor biodisponibilidad como define el área bajo la curva concentración sérica en el equilibrio y menor C_{máx} en el equilibrio que una formulación de liberación inmediata convencional a la misma dosis.

La Figura 1 ilustra los perfiles de tiempo concentración sérica total normalizados con la dosis para las formulaciones lentas de liberación inmediata (LI) de zonisamida y de liberación sostenida de zonisamida (LS-L) tras una única dosis oral como una función del tiempo. Las concentraciones séricas medias totales se representan frente al tiempo. Los datos ilustrados representan los valores medios de la concentración sérica total para cada grupo de tratamiento entre los sujetos descritos anteriormente.

5

En las Tablas 9-12 se muestran varias medidas de los parámetros FC en el equilibrio para la formulación LS en comparación con las formulaciones LI. Por ejemplo, la Tabla 9 muestra el porcentaje de $C_{m\acute{a}x}$ obtenido para algunas de las formulaciones de liberación sostenida en comparación con las formulaciones de liberación inmediata.

Tabla 9: $C_{m\acute{a}x}$ (equilibrio)

	LS = 90 mg LI = 100 mg	LS = 100 mg LI = 100 mg
LS-lenta	84%	93%
LS-rápida	66%	73%
LS-Media	64%	71%

10

Tabla 10: AUC_{0-24} (equilibrio)

	LS = 90mg LI = 100mg	LS = 100 mg LI = 100mg
LS-lenta	90%	100%
LS-rápida:	75%	83%
LS-Media:	77%	86%

Tabla 11: $C_{m\acute{a}x}$ (dosis única)

	LS = 120mg LI = 100mg	LS = 100 mg LI = 100mg
LS-lenta	122%	102%
LS-rápida:	113%	94%
LS-Media:	115%	96%

15

Tabla 12: AUC_{0-24} (dosis única)

	LS = 120mg LI = 100mg	LS = 100 mg LI = 100mg
LS-lenta	112%	93%
LS-rápida:	113%	94%
LS-Media:	114%	95%

En el estudio, el 44% de los sujetos con liberación inmediata comunicó acontecimientos adversos, frente a solo el 8 % de los del grupo de LS-L. La diferencia más pronunciada en la notificación de acontecimientos adversos como función del grupo de tratamiento fue una disminución considerable de la frecuencia de los dolores de cabeza observados; los sujetos que recibieron zonisamida de liberación inmediata comunicaron 7 dolores de cabeza, frente

20

a ninguno comunicado en el grupo tratado con la LS-L.

Para todos los sujetos, los acontecimientos adversos más frecuentes incluyeron: Dolor de cabeza (22%), somnolencia (17%), cansancio/ fatiga (11%) y micción frecuente (6%). También se comunicaron episodios aislados de los acontecimientos siguientes: Vómitos, calambres en las piernas, incremento de la actividad del sueño, sequedad de boca, náuseas, tensión muscular, dolor en la cadera/pierna izquierda, poliuria, dolor de cabeza encima del ojo izquierdo y mareos. Se comunicaron en el mismo sujeto dos episodios de dificultades para alcanzar la erección y eyaculación precoz. Para el grupo de LS-L, solo se comunicaron 3 acontecimientos adversos; estos fueron episodios aislados de incremento de la actividad del sueño, diarrea y somnolencia. No se comunicó ningún acontecimiento adverso grave; un sujeto retiró su consentimiento tras el primer periodo de tratamiento debido a circunstancias familiares extenuantes.

Dado que la espectacular disminución de la frecuencia de los dolores de cabeza notificados de forma espontánea entre los sujetos que recibían la formulación de liberación inmediata (44 %) y la formulación de liberación sostenida lenta (8%), se analizó más detalladamente la farmacocinética de la zonisamida en estos sujetos. Específicamente, los sujetos que refirieron dolores de cabeza en el grupo de tratamiento con la formulación de liberación inmediata se compararon con los sujetos tratados con la formulación de liberación sostenida lenta que no notificaron incidencias de dolor de cabeza.

Una vez corregidos los datos de la concentración sérica total por las diferencias de la dosis entre la formulación de liberación inmediata y la formulación de liberación sostenida lenta, se observan varias tendencias. Primero, hay una tendencia a una exposición mayor en los sujetos que reciben la formulación de liberación inmediata que refirieron dolores de cabeza (933 ng/ml), respecto a los sujetos que reciben la formulación de liberación inmediata que no refirieron dolores de cabeza (768 ng/ml). Esta tendencia continúa para el área bajo la curva de concentración sérica tiempo (68629 ng*h/ml vs 61237 ng*h/ml, respectivamente). En segundo lugar, para los sujetos que reciben la formulación de liberación sostenida existe una disminución de la exposición en términos de $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC, respecto a los sujetos que refirieron dolor de cabeza (800 ng/ml vs 933 ng/ml); esta exposición fue similar a la de los sujetos tratados con la formulación de liberación inmediata que no comunicaron dolor de cabeza (800 ng/ml vs 768 ng/ml).

Una vez corregidos los datos de la concentración en sangre entera de zonisamida por las diferencias de la dosis entre la formulación de liberación inmediata y la formulación de liberación sostenida lenta, se observan varias tendencias. Al contrario que el suero total, no hay una tendencia a una exposición mayor en los sujetos que reciben la formulación de liberación inmediata que refirieron dolores de cabeza (7167 ng/ml; AUC_{all} 636853 ng*r/ml), respecto a los sujetos que reciben la formulación de liberación inmediata que no refirieron dolores de cabeza ($C_{m\acute{a}x}$ 6915 ng/ml; AUC_{all} 588577 ng*h/ml). No obstante, se produjo una disminución en la exposición para los sujetos que reciben la formulación de liberación sostenida lenta respecto a la formulación de liberación inmediata ($C_{m\acute{a}x}$ 6381 ng/ml; AUC_{all} 571326 ng*h/ml).

Las diferencias en la exposición son particularmente marcadas cuando se evalúa la fracción sérica de zorasemida libre $C_{m\acute{a}x}$ 718 ng/ml; AUC_{all} 55467 ng*h/ml). Esta reducción en la fracción sérica libre se cree que se correlaciona con la reducción de los efectos secundarios observados con la formulación lenta de LS de zonisamida. Véase la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13

	ZNS Total		ZNS en sangre entera		ZNS libre	
	$C_{m\acute{a}x}$	AUC_{all}	$C_{m\acute{a}x}$	AUC_{all}	$C_{m\acute{a}x}$	AUC_{all}
	(ng/ml)	(ng-h/ml)	(ng/ml)	(ng-h/ml)	(ng/ml)	(ng-h/ml)
LI - Dolor de cabeza	933	68629	6915	588577	858	631773
LI - Sin dolor de cabeza	768	61237	7167	636853	714	57757
LI - S Sin dolor de cabeza	800	59895	6381	571326	718	55467
Tabla de acontecimientos adversos ZB 222 (números)						
Acontecimientos notificados	Liberación intermedio		LS-lenta		LS-Med	LS-rápida
Cefaleas	1,7,15,17,23,26		0		23	0
Dolor de cabeza del ojo I	0		0		29	0

La Figura 2 ilustra la $C_{m\acute{a}x}$ de la zonisamida total en suero como función del tiempo para los grupos de sujetos indicados en la Tabla 13. "IL, N^o" representa la zonisamida sérica total para los sujetos que tomaron zonisamida de

liberación inmediata y no refirieron dolor de cabeza. "LI, Sí", representa la zonisamida total en suero para los sujetos tomaron zonisamida de liberación inmediata y sí refirieron dolor de cabeza. "Lenta, No", representa la zonisamida total en suero para los sujetos tomaron zonisamida de liberación sostenida y refirieron dolor de cabeza de forma espontánea.

- 5 La Figura 3 ilustra la $C_{m\acute{a}x}$ de la zonisamida en sangre entera como función del tiempo para los grupos de sujetos indicados en la Tabla 13. "IL, No" representa la zonisamida en sangre entera para los sujetos que tomaron zonisamida de liberación inmediata y no refirieron dolor de cabeza. "LI, Sí", representa la zonisamida en sangre entera para los sujetos tomaron zonisamida de liberación inmediata y sí refirieron dolor de cabeza. "Lenta, No",
10 representa la zonisamida en sangre entera para los sujetos tomaron zonisamida de liberación sostenida y refirieron dolor de cabeza de forma espontánea.

Los expertos en la técnica informados sobre las guías proporcionadas en el presente documento, pueden preparar formulaciones de liberación sostenida de zonisamida que tengan un amplio abanico de disolución y parámetros farmacocinéticos.

- 15 La formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida se puede usar para tratar varias afecciones. Por ejemplo, una realización proporciona un procedimiento para afectar a la pérdida de peso, aumentar el gasto de energía, aumentar la saciedad en un individuo y/o suprimir el apetito de un individuo, que comprende identificar a un individuo que lo necesite y administrar cantidades eficaces de zonisamida de liberación sostenida, por ejemplo administrando cualquiera de las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de zonisamida descritas en el presente documento mediante una cualquiera o más de las diversas vías de administración descritas en el presente documento.
20

Combinaciones que comprenden zonisamida de liberación sostenida y Bupropion

- Una realización proporciona una formulación farmacéutica que comprende zonisamida de liberación sostenida y bupropion, por ejemplo bupropion de liberación sostenida. El Bupropion, cuyo nombre químico es (\pm) -1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanona, es el principio activo de los fármacos comercializados como ZYBAN® y WELLBUTRIN®, y normalmente se administra como su sal clorhidrato. A lo largo de la presente divulgación, siempre que se use el término "bupropion" se entiende que el término abarca bupropion como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable o como un metabolito de bupropion o su sal.
25

- Los metabolitos del bupropion adecuados para la inclusión en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento incluyen los alcoholes artiro y treoamino del bupropion y el eritro-aminodiol del bupropion y metabolitos de mofolinol del bupropion. En algunas realizaciones, el metabolito del bupropion es (\pm) -(2R*,3R*)-2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol. En algunas realizaciones, el metabolito es (-)-(2R*,3R*)-2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol, mientras que en otras realizaciones, el metabolito es (+)-(2R*,3R*)-2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol. Preferentemente, el metabolito del bupropion es (+)-(2R*,3R*)-2-(3-clorofenil)-3,5,5-trimetil-2-morfolinol, que se conoce por su nombre común radafaxina. El alcance de la presente divulgación incluye los metabolitos mencionados anteriormente del bupropion como base libre o como su sal fisiológicamente aceptable. Las formulaciones de bupropion de liberación sostenida se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 6,905,708, que divulga una dosificación una vez al día configurada para liberar bupropion *in vivo* en un periodo de 6 a 12 horas.
30

- Una formulación farmacéutica que comprende zonisamida de liberación sostenida y bupropion se puede preparar de diversos modos, por ejemplo entremezclando gránulos o perlas de zonisamida de liberación sostenida con bupropion o bupropion de liberación sostenida y, después, formando comprimidos a partir de la mezcla del modo habitual.
40

- La formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida se puede usar en combinación con bupropion para tratar varias afecciones. Por ejemplo, una realización proporciona un procedimiento para afectar a la pérdida de peso, aumentar el gasto de energía, aumentar la saciedad en un individuo y/o suprimir el apetito de un individuo, que comprende identificar a un individuo que lo necesite y administrar cantidades eficaces de zonisamida de liberación sostenida y bupropion. En algunas realizaciones, la formulación de zonisamida de liberación sostenida y bupropion se administran más o menos simultáneamente. En otras realizaciones, la formulación de zonisamida de liberación sostenida se administra antes que la bupropion. En otras realizaciones más, formulación de zonisamida de liberación sostenida se administra después que el bupropion. En otras realizaciones, uno de los compuestos se administra mientras se está administrando el otro compuesto.
45
50

Combinaciones que comprenden zonisamida de liberación sostenida y naltrexona

- Una realización proporciona una formulación farmacéutica que comprende zonisamida de liberación sostenida y naltrexona, por ejemplo naltrexona de liberación sostenida. La naltrexona (17-(ciclopropilmetil)-4, 5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona) es un antagonista de los receptores de opioides usada principalmente en el tratamiento de la dependencia del alcohol y de la dependencia de opioides. Los antagonistas selectivos de opioides se subtipo μ , como la naltrexona, también tienen un gran interés como agentes para el tratamiento de la obesidad (Glass, M. J.; Billington, C. J.; Levine, A. S. *Neuropeptides* 1999, 33, 350) y los trastornos del SNC (Reneric, J. P.; Bouvard, M. P.
55

CNS Drugs 1998, 10, 365).

5 La naltrexona está comercializada como su sal clorhidrato, naltrexona clorhidrato, con la marca REVIA™. REVIA™ es una formulación de naltrexona de liberación inmediata con una concentración de 50 mg. La concentración máxima en suero de la naltrexona de liberación inmediata se alcanza con mucha rapidez, normalmente a un T_{máx} de aproximadamente 1 hora. La naltrexona de liberación inmediata puede inducir efectos secundarios, tales como náuseas, que se pueden atribuir a los niveles máximos de concentración en plasma sanguíneo (C_{máx}).

10 Las formulaciones de liberación sostenida de naltrexona se han divulgado en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 60/811.251 presentada el 05 de junio de 2006, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral son eficaces para proporcionar una AUC entre aproximadamente 75 % y 125 % de 50 mg de comprimidos de naltrexona de liberación inmediata. En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral de naltrexona proporcionan una cantidad de excipiente retardante que es eficaz para proporcionar una C_{máx} que es inferior o igual a aproximadamente el 80 % de la C_{máx} de comprimidos de 50 mg de naltrexona de liberación inmediata.

15 Los expertos en la técnica informados sobre las guías proporcionadas en el presente documento pueden formular formas de dosificación oral descritas en el presente documento. Por ejemplo, un experto en la técnica podría formular una forma de dosificación oral que comprenda una cantidad de naltrexona que sea eficaz para proporcionar una AUC entre aproximadamente 75-125% de comprimidos de 50 mg de naltrexona de liberación inmediata y una cantidad de excipiente retardante adecuada eficaz para proporcionar una C_{máx} que sea inferior o igual a aproximadamente el 80 % de la C_{máx} de comprimidos de 50 mg de naltrexona de liberación inmediata. Además, 20 dadas las guías proporcionadas en el presente documento, el experto en la técnica podría formular una forma de dosificación oral que tuviera un perfil farmacodinámico caracterizado por la ocupación superior o igual al 80 % de los receptores de opiodes en el cerebro, medido mediante tomografía de emisión de positrones (PET).

25 Una formulación farmacéutica que comprende zonisamida de liberación sostenida y naltrexona se puede preparar de diversos modos, por ejemplo entremezclando gránulos o perlas de zonisamida de liberación sostenida con naltrexona o naltrexona de liberación sostenida y, después, formando comprimidos a partir de la mezcla del modo habitual.

30 La formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida se puede usar en combinación con naltrexona para tratar varias afecciones. Por ejemplo, una realización proporciona un procedimiento para afectar a la pérdida de peso, aumentar el gasto de energía, aumentar la saciedad en un individuo y/o suprimir el apetito de un individuo, que comprende identificar a un individuo que lo necesite y administrar cantidades eficaces de zonisamida de liberación sostenida y naltrexona. En algunas realizaciones, la formulación de zonisamida de liberación sostenida y naltrexona se administran más o menos simultáneamente. En otras realizaciones, la formulación de zonisamida de liberación sostenida se administra antes que la naltrexona. En otras realizaciones más, la formulación de zonisamida de liberación sostenida se administra después que la naltrexona. En otras realizaciones, uno de los compuestos se 35 administra mientras se está administrando el otro compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende:
- 5 zonisamida; y
un excipiente retardante, en la que la formulación farmacéutica tiene un perfil de disolución de liberación sostenida que comprende al menos una característica de disolución seleccionada de:
- (a) menos de aproximadamente 70% de la zonisamida en la formulación farmacéutica de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar, y
 (b) menos de aproximadamente 75% de la zonisamida en la formulación farmacéutica de liberación sostenida se disuelve dentro de la segunda hora en un ensayo de disolución estándar,
- 10 en la que dicha formulación farmacéutica comprende al menos 5 % en peso de dicho excipiente retardante.
2. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de la reivindicación 1, en la que la característica de disolución es inferior al 40 % de la zonisamida en la formulación farmacéutica de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar.
- 15 3. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de la reivindicación 1, en la que la característica de disolución es inferior al 30% de la zonisamida en la formulación farmacéutica de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar.
4. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de la reivindicación 1, en la que la característica de disolución es inferior al 55% de la zonisamida en la formulación farmacéutica de liberación sostenida se disuelve dentro de la
20 segunda hora en un ensayo de disolución estándar.
5. La formulación farmacéutica de liberación sostenida de la reivindicación 1, en la que la característica de disolución es inferior al 35% de la zonisamida en la formulación farmacéutica de liberación sostenida se disuelve dentro de la segunda hora en un ensayo de disolución estándar.
- 25 6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha formulación farmacéutica de zonisamida de liberación sostenida está en forma de perlas y en la que las perlas comprenden además una carga.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicha característica de disolución es inferior al 65% de la zonisamida en las perlas de zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar.
- 30 8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicha característica de disolución es inferior al 50% de la zonisamida en las perlas de zonisamida de liberación sostenida se disuelve dentro de la primera hora en un ensayo de disolución estándar.
9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho excipiente retardante comprende al menos uno seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
35 hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, etilcelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, óxido de polietileno, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulado, acetato ftalato de polivinilo, polietilenglicol, zein, polo-DL-lactida-co-glicólido, fosfato dicálcico, sulfato cálcico y mezclas de los mismos.
10. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha formulación farmacéutica comprende al menos 10% en peso de dicho excipiente retardante.
40 11. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicho excipiente retardante está configurado para proporcionar, tras administración a un paciente, un valor de $C_{m\acute{a}x}$ media de zonisamida sérica libre que es inferior al valor medio de la $C_{m\acute{a}x}$ de zonisamida sérica libre de una zonisamida de liberación inmediata comparable en condiciones comparables.
- 45 12. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicho excipiente retardante está configurado para proporcionar, tras administración a un paciente, un valor de $C_{m\acute{a}x}$ media de zonisamida sérica libre que es al menos un 5 % inferior al valor medio de la $C_{m\acute{a}x}$ de zonisamida sérica libre de una zonisamida de liberación inmediata comparable en condiciones comparables.
13. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que además comprende
50 bupropion.
14. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, configurada en una forma de dosificación seleccionada de dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una

vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días y una vez a la semana.

15. Uso de una formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la preparación de un medicamento que afecte a la pérdida de peso, incremento del gasto de energía, incremento de la saciedad o supresión del apetito.

- 5 16. Uso de una formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la preparación de un medicamento para reducir el riesgo de un acontecimiento adverso asociado con administrar una dosificación comparable de una zonisamida de liberación inmediata,

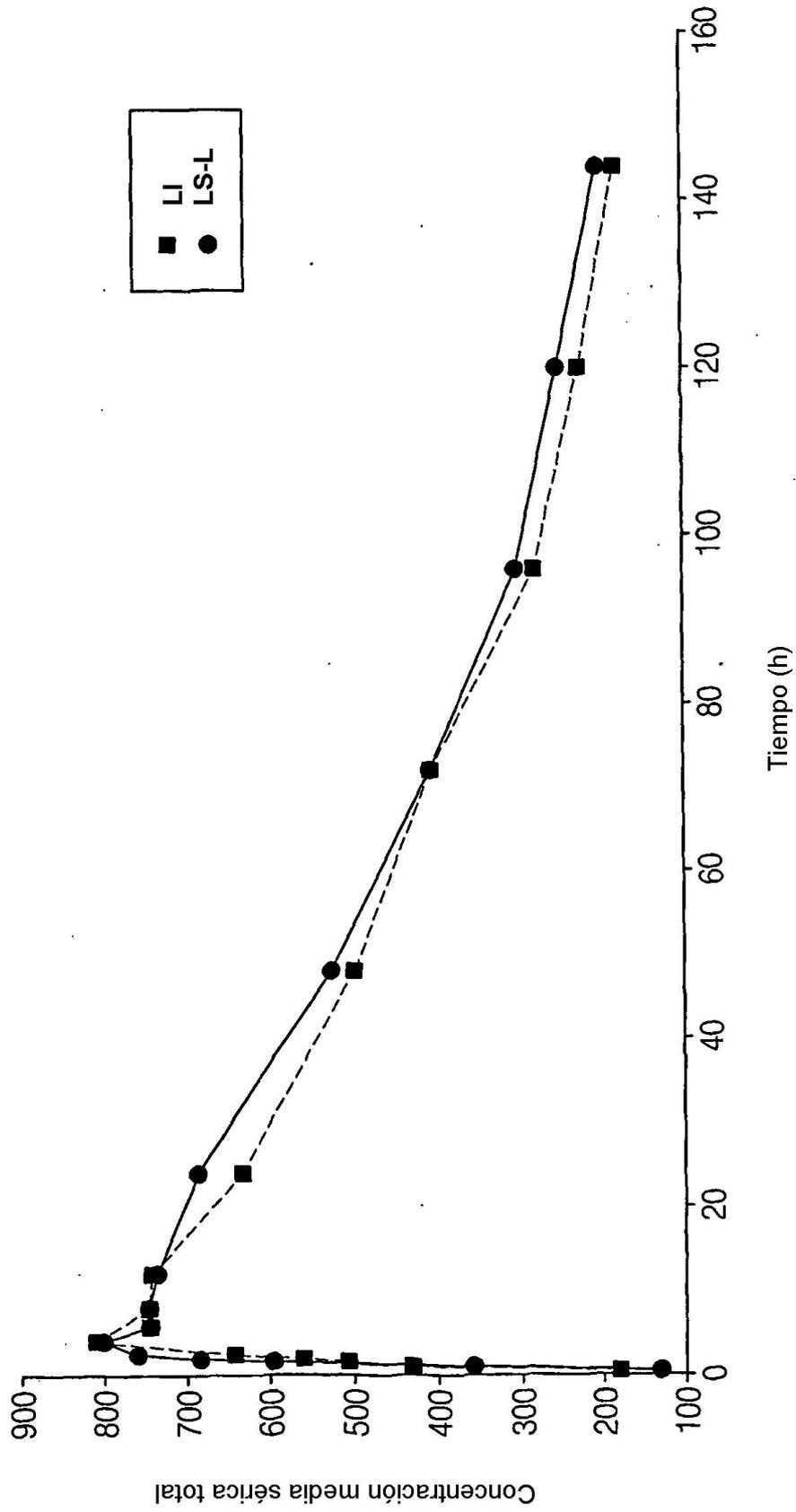


FIG. 1

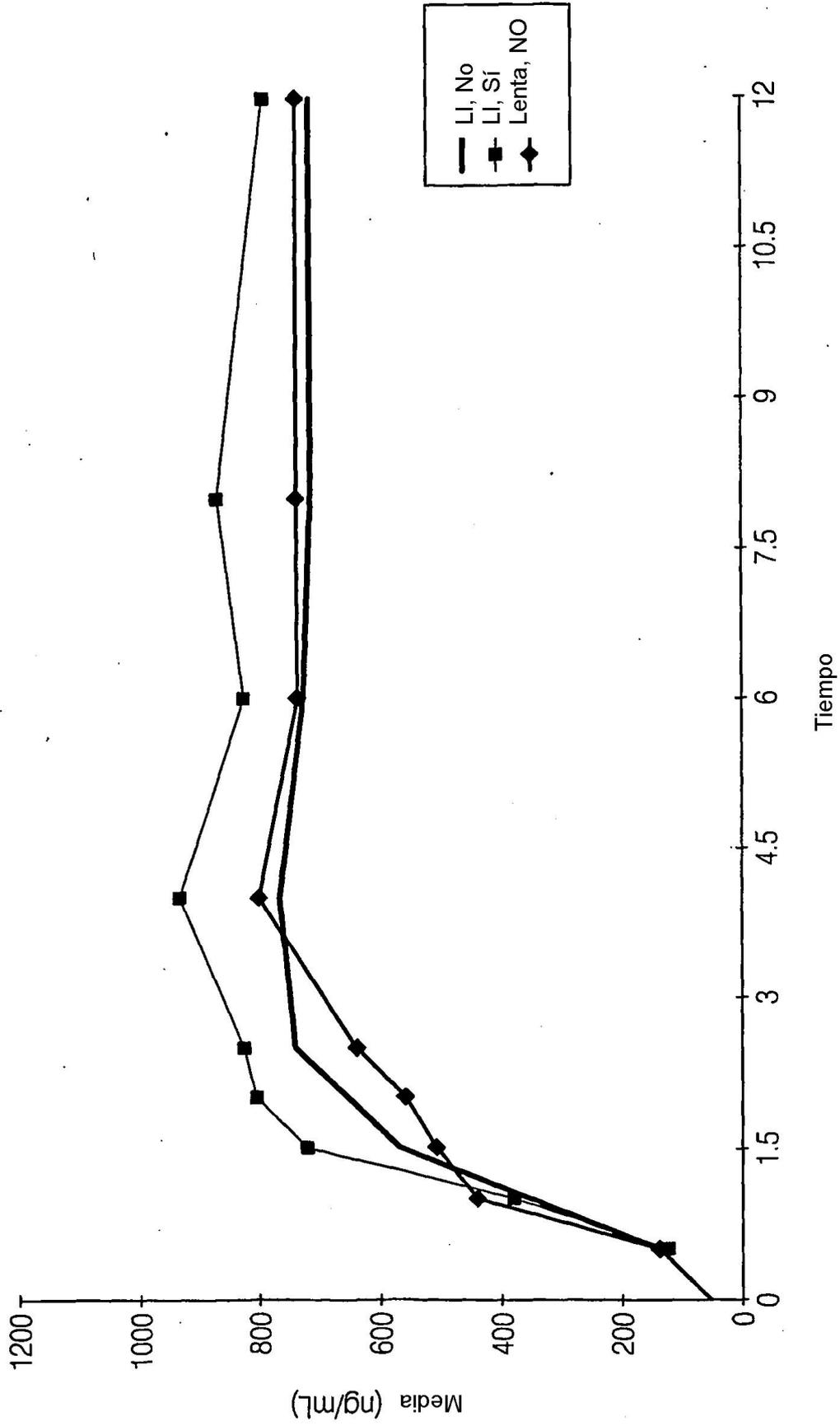


FIG. 2

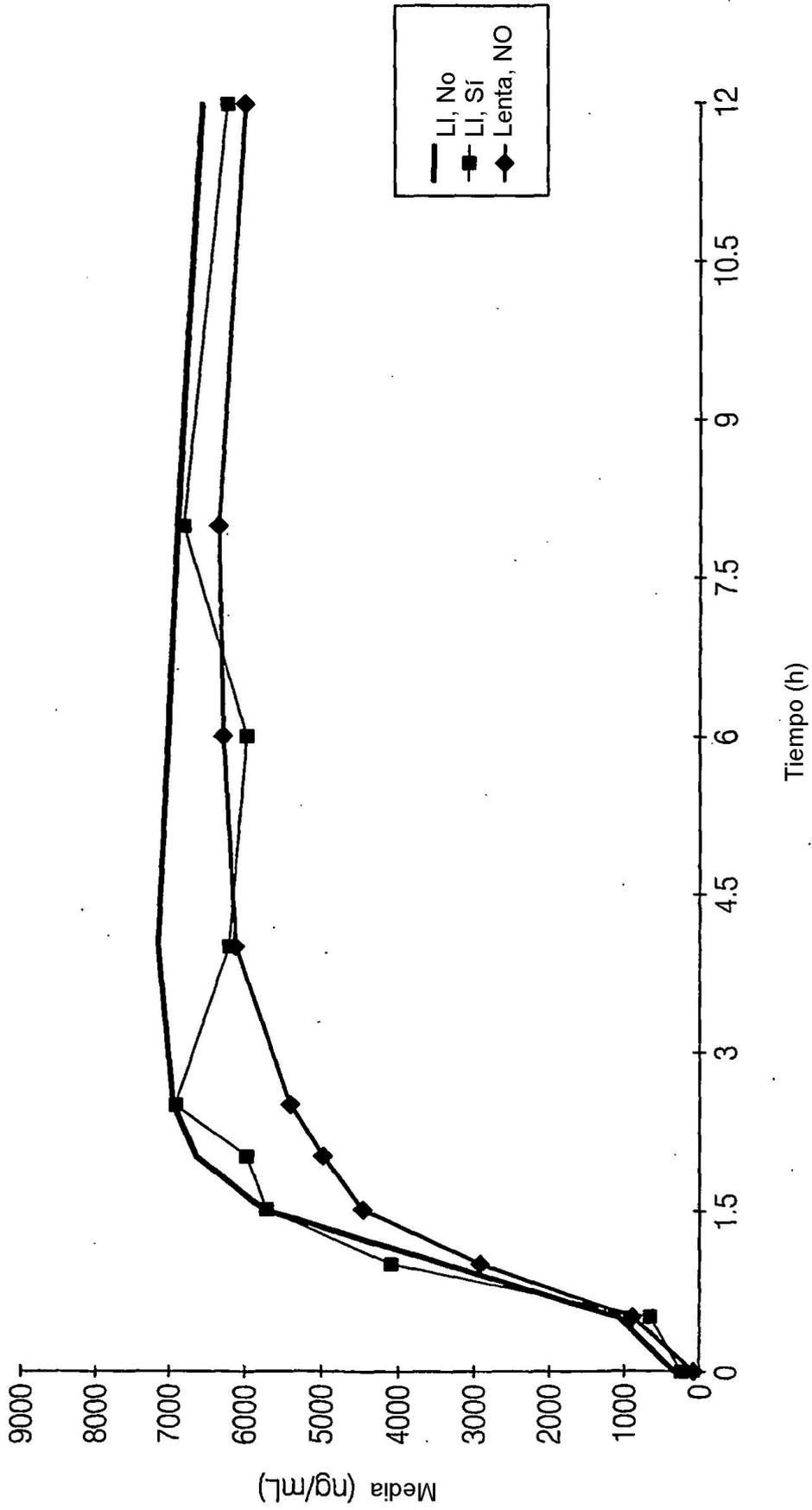


FIG. 3