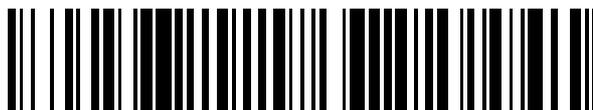


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 655**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007** **E 07868979 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013** **EP 2061431**

54 Título: **Formulaciones de liberación inmediata potenciadas de topiramato**

30 Prioridad:

**04.12.2006 US 872497 P**

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

**12.09.2013**

73 Titular/es:

**SUPERMUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1550 EAST GUDE DRIVE  
ROCKVILLE, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, LIKAN;  
BHATT, PADMANABH P. y  
WANG, HUA**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro**

**ES 2 422 655 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de liberación inmediata potenciadas de topiramato.

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El topiramato es un monosacárido sustituido por sulfamato que, con el nombre comercial TOPAMAX® (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ, Estados Unidos), ha sido aprobado para su uso como agente antiepiléptico, como terapia adyuvante para pacientes con crisis de inicio parcial o crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas primarias, y para la prevención de migraña. Véase en general, el documento Physician's Desk Reference, 60ª ed., 2538-2447 (2006); véase también, la Patente de Estados Unidos N° 4.513.006.

Para el tratamiento de epilepsia, la dosis recomendada de Topamax® es de 400 mg/día en una o más dosis (Physician's Desk Reference, 60ª ed., 2538-2447 (2006)). Para el tratamiento de epilepsia en adultos, el tratamiento se inicia con una dosis de 25-50 mg/día, con la dosis valorada en incrementos de 25-50 mg a intervalos semanales hasta la dosis recomendada o eficaz. El Topamax® es una formulación de liberación inmediata. Los efectos adversos asociados con la administración de Topamax® incluyen, aunque no se limitan a, somnolencia, mareos, ataxia, trastornos del habla y problemas del habla relacionados, ralentización psicomotriz, visión anormal, dificultad con la memoria, parestesia, diplopía, cálculos renales (piedras en el riñón), insuficiencia hepática, pancreatitis, acidosis tubular renal, miopía aguda y glaucoma de cierre angular secundario (Physician's Desk Reference, 10ª ed., 2538-2447 (2006)).

El topiramato es un polvo cristalino blanco que es soluble en soluciones alcalinas que contienen hidróxido sódico o fosfato sódico, soluble en acetona, dimetilsulfóxido y etanol. Sin embargo, la solubilidad de topiramato en agua a temperatura ambiente es solamente de aproximadamente 9,8 mg/ml.

El topiramato ha sido investigado para su uso como agente antiobesidad, agente rebajante de la presión arterial y estabilizante del estado de ánimo, incluyendo el uso como antimánico, antidepresivo y para el tratamiento de trastorno por estrés postraumático, migrañas (Rev Neurol, 16-31 de agosto de 2006; 43(4): 193-6), cefalea de racimo y dolor neuropático. Véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 6.191.117; 6.201.010; 5.753.693; 5.998.380; 6.319.903; 5.935.933; y 5.760.007. Sin embargo, el tiempo que tarda el topiramato en alcanzar niveles en plasma máximos (es decir, aproximadamente dos horas) puede ser demasiado lento para su uso eficaz en el tratamiento de algunas afecciones, tales como dolor neuropático o migraña. Además, la relativamente baja solubilidad acuosa del compuesto hace difícil proporcionar una forma de dosificación, que puede ser necesaria para el tratamiento eficaz de muchas afecciones, y que puede permitir una reducción de los efectos adversos asociados con niveles máximos en plasma del fármaco. Por lo tanto, se necesitan nuevas formas altamente solubles y biodisponibles de topiramato para aumentar la seguridad y eficacia del compuesto.

El documento US 2006/0233892 A1 desvela una composición de topiramato para el tratamiento de dolores de cabeza, que comprende una dosificación diaria de una combinación de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg de un sulfamato en combinación con uno o más de partenolida, magnesio y riboflavina.

El documento WO 2006/009403 A1 desvela una preparación de topiramato de liberación sostenida producida usando gránulos dobles obtenidos mediante un proceso que comprende las etapas de granular topiramato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usando un dispersante sólido mediante un método de dispersión en sólido (primera granulación) y granular adicionalmente los gránulos resultantes usando un material que prolonga la liberación mediante un proceso de granulación en seco o en húmedo (segunda granulación).

El documento US 2005/0191343 A1 desvela una composición en forma de una micela inversa, que comprende una fase continua que continúa con uno o más tensioactivos, una fase hidrófila, y uno o más agentes terapéuticos hidrófobos biológicamente activos, en la que dichos uno o más tensioactivos se seleccionan entre tensioactivos no iónicos o combinaciones de tensioactivos no iónicos e iónicos.

El documento WO 02/43731 A2 desvela un método para tratar o controlar trastornos neurogenéticos en un individuo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un agente anticonvulsivo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El documento WO 02/03984A2 desvela un método para tratar o prevenir el desarrollo de diabetes mellitus de tipo II en mamíferos aquejados de dicha afección.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato de acuerdo con la reivindicación 1.

En una realización de la invención, la formulación comprende topiramato y al menos un agente complejante

En otra realización de la invención, la formulación comprende topiramato y al menos un agente potenciador seleccionado entre el grupo constituido por agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.

En otra realización más, la invención proporciona una formulación de liberación inmediata potenciada que comprende topiramato como ingrediente activo, al menos un agente complejante y al menos un agente potenciador.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que contiene una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato. En una realización, dicha forma de dosificación es una forma de dosificación oral que puede seleccionarse entre un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, un polvo, una perla, una solución, una goma de mascar, pepitas y una forma de dosificación que se disgrega por vía oral.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato de acuerdo con la reivindicación independiente 1 para su uso en un método de tratamiento de una afección patológica en un sujeto mamífero, administrando a dicho sujeto dicha formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato. En una realización, esta afección es una afección aguda. En una realización adicional, dicha afección es una migraña.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra los perfiles de disolución de Topamax®, perlas IR de topiramato, y perlas de liberación inmediata potenciadas de topiramato.

La figura 2 muestra perfiles farmacocinéticos medios ( $n = 16$ ) para las formulaciones de liberación inmediata.

La figura 3 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones de topiramato potenciadas que contienen ciclodextrina.

La figura 4 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones de topiramato potenciadas no complejadas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Para los fines de esta solicitud, el término "topiramato" incluye topiramato o cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables o derivados del mismo, y el término "ciclodextrinas" incluye derivados de ciclodextrina.

Una "formulación de liberación inmediata" se refiere a una formulación que libera más de o igual a aproximadamente el 80% del agente farmacéutico en menos de o igual a aproximadamente 1 hora.

Para los fines de esta solicitud, un "agente potenciador" (un potenciador), se define como cualquier ingrediente no farmacéuticamente activo que mejora la eficacia y el potencial terapéutico de una formulación.

La expresión "formulación de liberación inmediata potenciada" (EIR) tal como se usa en el presente documento describe una formulación de liberación inmediata mejorada en términos de eficacia y potencial terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "velocidad de liberación" o "velocidad de liberación" de un fármaco se refiere a la cantidad de fármaco liberado desde una forma de dosificación por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos de fármaco liberados por hora (mg/h) o un porcentaje de una dosis de fármaco total liberado por hora. Las velocidades de liberación de fármaco para formas de dosificación se miden típicamente como una velocidad de liberación de fármaco *in vitro*, es decir, una cantidad de fármaco liberado desde la forma de dosificación por unidad de tiempo medida en condiciones apropiadas y en un fluido adecuado. El tiempo en el que un porcentaje especificado del fármaco en una forma de dosificación ha sido liberado de dicha forma de dosificación se denomina como el valor "Tx", donde "x" es el porcentaje de fármaco que ha sido liberado.

Las velocidades de liberación a las que se hace referencia en el presente documento se determinan colocando una forma de dosificación a ensayar en un medio en un baño de disolución apropiado: Alícuotas del medio, recogidas a intervalos preestablecidos, se inyectan a continuación en un sistema cromatográfico equipado con un detector apropiado para cuantificar las cantidades de fármaco liberadas durante los intervalos de ensayo.

"C" denota la concentración de fármaco en el plasma, o el suero sanguíneo, de un sujeto, y se expresa generalmente como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro. Por conveniencia, esta concentración puede denominarse en el presente documento como "concentración en plasma de fármaco", "concentración de fármaco en plasma" o "concentración en plasma" que pretende ser inclusiva de una concentración de fármaco medida en cualquier fluido o tejido corporal apropiado. La concentración de fármaco en plasma en cualquier momento después de la administración del fármaco se denomina como  $C_{\text{tiempo}}$ , como en  $C_{9h}$  o  $C_{4h}$  etc.

La concentración máxima de fármaco en plasma durante el periodo de dosificación se denomina como  $C_{max}$ , mientras que  $C_{min}$  se refiere a la concentración mínima de fármaco en plasma sanguíneo al final de un intervalo de dosificación; y  $C_{ave}$  se refiere a una concentración promedio durante el intervalo de dosificación.

5 Los expertos en la materia apreciarán que las concentraciones de fármaco en plasma sanguíneo obtenidas en sujetos individuales variarán debido a la variabilidad entre pacientes en los muchos parámetros que afectan a la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Por esta razón, a menos que se indique otra cosa, cuando se enumera una concentración en plasma de fármaco, el valor enumerado es el valor medio calculado en base a valores obtenidos de un grupo de sujetos ensayados.

10 El término "biodisponibilidad" se refiere a un grado en el que - y a veces la velocidad a la que - la especie activa (fármaco o metabolito) entra en la circulación sistémica, obteniendo de este modo acceso al sitio de acción.

Un efecto secundario se define en el presente documento como un efecto secundario y habitualmente adverso de un fármaco.

15 El término "perlas", tal como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación alguna a la naturaleza, el modo de distribución del fármaco, y tamaño de las mismas, cualesquiera partículas, esferas, perlas, gránulos, pildoritas, particulados o cualesquiera unidades estructurales que puedan incorporarse en una forma de dosificación oral.

El término "cápsula" tal como se usa en el presente documento se refiere al recinto farmacéuticamente inactivo diseñado para contener al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

20 La presente invención proporciona una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato de acuerdo con la reivindicación 1, para administración oral a un sujeto mamífero, en la que al menos el 80% de un compuesto activo se disuelve en un periodo de tiempo de no más de 30 minutos. Preferentemente, al menos el 50% del compuesto activo se libera en un periodo de tiempo de no más de 10 minutos, y al menos el 25% se disuelve en un periodo de tiempo de no más de 5 minutos después de la administración oral. En la realización más preferida de la presente invención, al menos el 30% del compuesto activo se libera en un periodo de tiempo de no más de 5 minutos. La formulación comprende topiramato como un ingrediente activo y al menos un agente seleccionado entre agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos.

25 En una realización de la invención, la formulación comprende topiramato y al menos un agente complejante. El agente complejante, sin ninguna limitación sobre él, puede seleccionarse entre benzoatos, hidroxibenzoatos, aminas, amidas o poliaminas, tales como polivinilpirrolidonas, clorhidrato de piridoxina, nicotinamida, poliaminas, por ejemplo polivinilaminas y polialilaminas, polietileniminas, polivinilpiridina y polilisina, oligo- y polisacáridos tales como ciclodextrinas y sus derivados, aminopolisacáridos tal como quitosán, polianiones tales como NAFION®, oxa- y tia-éteres corona, polioxoalquilenos o polisiloxanos.

30 En una realización ejemplar, la invención comprende un complejo de topiramato altamente soluble con una ciclodextrina que se selecciona entre un grupo constituido por hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina y alfa-ciclodextrina, o su derivado. Las ciclodextrinas se han usado para mejora de la solubilidad de fármacos debido a su fuerte tendencia a interactuar y formar complejos de inclusión con los fármacos (US 4727064).

La relación de ciclodextrina con respecto a topiramato en la nueva formulación de liberación inmediata potenciada es, preferentemente, menor de 20:1 y, más preferentemente, menor de 5:1.

35 El agente complejante preferido para esta realización es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD). La HPBCD tiene una estructura molecular circular "cerrada". El oxígeno glucosídico que forma el enlace entre los monómeros de glucosa adyacentes y los átomos de hidrógeno que revisten la cavidad de la ciclodextrina otorga una densidad electrónica y un carácter hidrófobo a la cavidad. Los compuestos orgánicos interactúan con las paredes de la cavidad para formar complejos de inclusión. Los grupos hidroxilo y los grupos hidroxipropilo están en el exterior de la molécula e interactúan con agua para proporcionar solubilidad acuosa aumentada de los complejos preparados con HPBCD.

40 Los métodos de preparación de complejos altamente solubles de agentes farmacéuticamente activos, incluyendo topiramato, con ciclodextrinas se describen en la técnica e implican típicamente mezclar o amasar el fármaco y la ciclodextrina juntas en presencia de agua y/o un disolvente orgánico, o añadir un exceso del agente farmacéutico a la solución de la ciclodextrina (por ejemplo Patentes de Estados Unidos Números 4727064 y 5707975, y Publicación USPTO N° 20060105045). Por lo tanto, el complejo de topiramato y ciclodextrina altamente soluble puede prepararse mezclando topiramato y ciclodextrina juntas en presencia de agua y, opcionalmente, un disolvente orgánico. La concentración de ciclodextrina es, preferentemente, alta para facilitar la formación de complejo topiramato-potenciador. En el caso en el que el agente complejante es hidroxipropil-beta-ciclodextrina, el topiramato y la HPBCD se mezclan de tal manera que, durante la etapa de complejación, la concentración de HPBCD es mayor del 2%, preferentemente mayor del 20% y, más preferentemente, mayor de al menos aproximadamente el 40%, mientras que la cantidad de topiramato se determina mediante una relación deseada de HPBCD con respecto a

topiramato. Para complejación parcial de topiramato, la relación en peso es, preferentemente, menor de 20:1 y, más preferentemente, menos de 5:1. La relación tiene que ser mayor para la completa complejación de topiramato. El tiempo de mezclado de la solución del complejo es de aproximadamente una hora a aproximadamente 48 horas y, preferentemente, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 24 horas.

5 Un método de preparación alternativo comprende una adición creciente de topiramato y ciclodextrina a una dispersión saturada de topiramato. La cantidad inicial de polvo de hidroxipropil-beta-ciclodextrina se añade a la dispersión saturada de topiramato. La adición de HPBCD da como resultado la reducción de la viscosidad de la dispersión. Una vez que la dispersión se vuelve significativamente menos viscosa, se añade más topiramato seguido por el espolvoreo de más hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Las etapas de adición de fármaco e hidroxipropil-beta-ciclodextrina se repiten, y la solución/dispersión se mezcla durante 12-18 horas. La solución puede secarse mediante los métodos descritos en la presente invención en cualquier punto durante este proceso, produciendo de este modo una formulación con una relación predeterminada de topiramato complejo/sin complejar. Debe observarse que, debido a la naturaleza del proceso, el topiramato no disuelto estará en forma de partículas muy finas del tamaño de, dependiendo de la fase del proceso, menos de 50 micrómetros, menos de 10 micrómetros o incluso menos de 5 micrómetros. Este reducido tamaño de las partículas no disueltas permite la mayor área de superficie y, por lo tanto, una disolución potenciada, además de la potenciación de la disolución y la solubilidad causada por la formación del complejo. Si se desea complejación completa de topiramato, la solución de complejo de topiramato-HPBCD saturado se separa del topiramato no disuelto mediante un método de separación apropiado, tal como filtración y centrifugado, y después del secado posterior proporciona topiramato completamente complejo. Para los fines de esta invención, sin embargo, se prefieren formulaciones con la relación en peso de HPBCD/topiramato de 3:2.

En otra realización de la invención, la nueva formulación comprende topiramato y al menos un agente potenciador seleccionado entre un grupo constituido por agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glucoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos, aunque no limitantes de estos compuestos son Vitamina E TPGS, aminoácidos tales como ácido glutámico y glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas tales como maltodextrina, Cremophor RH40 (oxiesterato de glicerol-poli-etilenglicol), Gelucire 50/13 (palmitoesterato de PEG-32 glicerilo), lauril sulfato sódico, Tween 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), alcohol bencilico, Span 20 (monolaurato de sorbitán), Poloxamer 407, polietilenglicoles, tales como PEG3350; polivinilpirrolidonas tales como PVP K25, alcoholes polivinílicos, polialcoholes, ácido oleico, Capmul GMO (monooleato de glicerilo), benzoato sódico, alcohol cetílico, estearato de sacarosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, caboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, celulosa microcristalina, bicarbonato sódico, citrato cálcico, docusato sódico y mentol, entre otros. Los potenciadores pueden combinarse para conseguir múltiples efectos de potenciación, por ejemplo, potenciación de solubilidad combinada con potenciación de permeabilidad e inhibición de p-glucoproteína, o para proporcionar un efecto sinérgico para conseguir una mayor y más eficaz potenciación. Por ejemplo, pueden combinarse glicéridos poliglicolizados (diferentes grados de Gelucire) con lauril sulfato sódico para conseguir una mayor potenciación de la solubilidad así como una disolución más rápida de topiramato.

En otra realización más, la invención proporciona una formulación de liberación inmediata potenciada que comprende topiramato como ingrediente activo, al menos un agente complejante y al menos un agente potenciador. El grado de complejación de topiramato en la formulación puede variar considerablemente del 0,1% hasta el 100%.

En la tabla 1 se representan datos comparativos para la potenciación de la solubilidad de topiramato mediante agentes complejantes y potenciadores.

Tabla 1. Potenciación de la solubilidad de topiramato

Agente potenciador/complejante	Relación de potenciación
HPBCD al 4%	1,72
HPBCD al 2%	1,54
Vitamina E TPGS al 4%	1,51
HPBCD al 4% + Meglumina al 0,48%	1,46
Vitamina E TPGS al 2%	1,41
Cremophor RH40 al 2%	11,33
Gelucire 50/13 al 2%	1,3

SLS al 0,5%	1,3
Vitamina E TPGS al 2% + SLS al 0,2%	1,28
Tween 80 al 1%	1,26
Gelucire 50/13 al 1%	1,22
Alcohol bencílico al 0,15%	1,17
Cremophor RH al 2% + Span 20 al 0,2%	1,16
Poloxamer 407 al 1%	1,16
PEG 3350 al 1%	1,16
PVP K25 al 0,6%	1,16
Ácido oleico al 0,5%	1,15
SLS al 1%	1,14
Capmul GMO al 1% + SLS al 0,2%	1,14
Benzoato sódico al 0,6%	1,14
Alcohol cetílico al 0,6%	1,14
Estearato de sacarosa al 0,5%	1,14
Gelucire 50/13 al 1%	1,12
Capmul MCM al 1% + SLS al 0,2%	1,11
HPMC al 0,2%	1,08
NaHCO <sub>3</sub> al 2%	1,06
Docusato sódico al 0,24%	1,06
PEG 3350 al 2%	1,05
Mentol al 0,24%	11,04
Control	1

5 En una realización adicional de la invención, al menos parte (es decir más del 0,01%, preferentemente, al menos cierto porcentaje) del ingrediente activo pueden estar presentes en la formulación en una forma de partículas micronizadas con el tamaño de 1  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo, la formulación puede prepararse de tal manera que la mayoría de las partículas micronizadas tengan menos de 50  $\mu\text{m}$  de tamaño, o menos de 10  $\mu\text{m}$  de tamaño, o menos de 5  $\mu\text{m}$  de tamaño. Además, uno o más de los agentes complejantes, potenciadores o combinaciones de los mismos puede estar presente en las formulaciones abarcadas por esta realización. Dichos potenciadores se seleccionan entre agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, tales como tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos o combinaciones de los mismos; estabilizantes que incluyen antioxidantes, conservantes, agentes tamponantes, bases y otros conocidos en la técnica; inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glucoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos o cualesquiera combinaciones de los mismos. Preferentemente, dicho potenciador es un potenciador de solubilidad o un potenciador de disolución.

10 15 En una realización de la presente invención, al menos parte de la formulación EIR de topiramato está contenida en al menos una población de perlas.

En una realización adicional, el ingrediente activo *per se* está contenido en al menos una población de perlas. El topiramato contenido en las perlas puede complejarse con una ciclodextrina, tal como se ha descrito anteriormente.

5 Las perlas que contienen topiramato pueden comprender adicionalmente al menos un agente potenciador seleccionado entre el grupo constituido por agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glucoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.

10 En una realización alternativa, al menos un agente potenciador puede estar contenido en al menos una población de perlas que no tiene ningún compuesto activo. Esta disposición es beneficiosa en casos en los que el agente potenciador, es decir, un potenciador de permeabilidad, no muestra las propiedades de disolución óptimas y puede afectar negativamente a la disolución de topiramato. En esta realización, el topiramato o su complejo con un agente complejante, puede estar contenido en una población diferente de perlas o puede estar en forma de polvo.

15 Las perlas de liberación inmediata potenciadas de topiramato pueden prepararse usando procesos adecuados para la fabricación de perlas, tales como recubrimiento con una suspensión, dispersión o solución de topiramato, sobre un vehículo inerte, o mediante compactación con rodillo, granulación, extrusión/esferonización, o recubrimiento en polvo, y no están limitadas por los ejemplos mencionados en el presente documento. Los vehículos inertes útiles en la presente invención pueden seleccionarse entre, aunque no se limitan a, un grupo que comprende esferas de celulosa, dióxido de silicio, esferas de almidón y azúcar. El vehículo inerte está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 99% en peso y, preferentemente, en una cantidad de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 98% en peso.

20 A modo de ejemplo no limitante, se prepararon perlas de liberación inmediata potenciadas que contienen topiramato recubriendo con una dispersión de topiramato a un vehículo inerte tal como esferas de azúcar. La dispersión de topiramato, además de topiramato en forma micronizada o en forma no micronizada, puede contener uno o más agentes complejantes o potenciadores, agua y opcionalmente un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico.

25 Cuando una formulación se potencia con agentes complejantes, dichos agentes pueden mezclarse en primer lugar con topiramato y un disolvente adecuado tal como agua para formar el complejo tal como se ha descrito anteriormente. El complejo que contiene topiramato se mezcla a continuación con una solución aglutinante preparada por separado para proporcionar la dispersión de recubrimiento. La dispersión de recubrimiento se pulveriza a continuación sobre el vehículo inerte tal como esferas de azúcar usando un procesador de lecho fluido. Opcionalmente, las perlas de la presente invención pueden recubrirse adicionalmente con un sobrerrecubrimiento. El sobrerrecubrimiento puede ser un recubrimiento de barrera contra la humedad, un recubrimiento de protección, un recubrimiento sellante, un recubrimiento enmascarador del sabor, un recubrimiento aromático, un recubrimiento pulido, un recubrimiento de color o cualquier otro recubrimiento cosmético que no interfiere en la liberación del compuesto activo o el agente potenciador. Los materiales de recubrimiento adecuados para dicho sobrerrecubrimiento se conocen en la técnica, e incluyen, aunque no se limitan a, polímeros celulósicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y celulosa microcristalina, o combinaciones de los mismos (por ejemplo diversos materiales de recubrimiento de Opadry®).

30 35 Las formulaciones EIR de topiramato de la presente invención pueden prepararse en una forma de dosificación oral, o en cualquier otra forma de dosificación representada por los ejemplos no limitantes de aerosoles, pulverizados, inyecciones, supositorios o parches. La forma de dosificación oral puede seleccionarse entre un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, un polvo, una perla, una solución, una goma de mascar y pepitas.

40 45 En una realización de la invención, la forma de dosificación es una forma de dosificación que se disgrega por vía oral (ODDF). Estas formas de dosificación, tales como comprimidos o perlas de disgregación rápida, disolución rápida o fusión rápida, pueden tomarse de forma convencional en cualquier situación y proporcionan un rápido inicio de acción deseado para algunas afecciones, tales como migraña. La incorporación de la formulación de liberación inmediata potenciada de la presente invención en la forma de dosificación que se disgrega por vía oral permite un beneficio combinado del rápido inicio de acción, disolución del fármaco más rápida y una mejor absorción.

50 Las formas de dosificación que se disgregan por vía oral pueden prepararse mediante diversos métodos, tales como moldeo, liofilización, extrusión, compresión directa, secado por pulverización y sublimación. La elección del método depende de las propiedades deseadas y el tamaño de las unidades de la forma de dosificación final. En general, las formas de dosificación constituidas por unidades de tamaño más pequeño consiguen disgregación y disolución más rápidas del ingrediente activo debido al área de superficie potenciada.

55 La ODDF de la presente invención puede contener excipientes típicos bien conocidos en la técnica, incluyendo aunque sin limitarse a materiales altamente solubles, agentes expansores de volumen, agentes humectantes, agentes antiadhesión, agentes enmascaradores del sabor, agentes tamponantes, disgregantes, lubricantes, fluidificantes, agentes aromatizantes, edulcorantes y agentes colorantes. Los materiales altamente solubles útiles en la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, aminoácidos tales como ácido glutámico y glicina, carbohidratos tales como manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, tales

como maltodextrina; polietilenglicoles, polialcoholes, alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas, y sales tales como, bicarbonato sódico y citrato cálcico.

Los disgregantes útiles en la práctica de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, caboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa sustituida, celulosa microcristalina y disgregantes mezclados.

En otra realización de la invención, la forma de dosificación es una cápsula. La formulación de liberación inmediata potenciada puede estar contenida en la cápsula en forma de un polvo, en forma de al menos una población de perlas, o como una mezcla de ambas. Además de la formulación EIR de topiramato, la cápsula puede contener ingredientes farmacéuticos adicionales formulados para liberación inmediata o sostenida (prolongada). En una realización, dicho ingrediente farmacéutico adicional puede ser una formulación de liberación prolongada de topiramato. En la otra realización, dichos agentes farmacéuticamente activos adicionales, sin plantearles ninguna limitación, pueden estar representados por compuestos analgésicos y antiinflamatorios tales como inhibidores de COX-2, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos narcóticos, tales como opiáceos y morfínomiméticos, fármacos sintéticos con propiedades narcóticas tales como tramadol; anticonvulsivos tales como ácido valproico o sus derivados, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y larnotrigina; agentes anorexígenos o antiobesidad tales como sibutramina u otro, orlistat u otros inhibidores de lipasa pancreática, dictilpropión, fluoxetina, bupropión, anfetamina, metanfetamina, sertralina, zonisamida y metformina, así como medicamentos asociados con el aumento de peso, tales como derivados de sulfonilurea, insulina y tiazolidindionas, cuyo efecto de aumento de peso es atemperado por el topiramato; agentes antihipertensores tales como diuréticos, antiadrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, antagonistas de aldosterona, vasodilatadores, fármacos adrenérgicos que actúan a nivel central y bloqueantes neuronales adrenérgicos; estabilizantes del estado de ánimo tales como diversas formas/sales de litio, ácidos grasos omega-3 u otros conocidos en la técnica, fármacos para el tratamiento o la prevención de migrañas, tales como derivados de cornezuelo o triptanos, o cualquier otro ingrediente farmacéutico o nutracéutico que pueden combinarse de forma segura y beneficiosa con topiramato.

En otra realización más de la invención, la cápsula comprende una primera cantidad de la formulación EIR de topiramato encapsulada dentro de dicha cápsula, y una segunda cantidad de la formulación EIR de topiramato recubriendo como una capa la superficie externa de la cápsula. Esta forma de dosificación también puede proporcionar un rápido inicio de acción en los casos en los que se desea dicho inicio. A este rápido inicio, sin embargo, le seguirá una liberación de la partes restante de la formulación. La cápsula recubierta EIR de la presente invención puede prepararse recubriendo cápsulas con una formulación que contiene topiramato y una solución o dispersión que contiene un agente complejante/potenciador en una máquina de recubrimiento apropiada tal como un recubridor de lecho fluido o de bombo. En el caso de una dispersión, al menos parte del topiramato no disuelto puede estar en forma micronizada con el tamaño de partícula de menos de 10  $\mu\text{m}$  a menos de 100  $\mu\text{m}$ .

La forma de dosificación "compuesta" descrita anteriormente puede usarse sin limitación alguna para ingredientes farmacéuticos diferentes de topiramato. En general, está constituida por una cápsula que comprende una primera formulación farmacéutica encerrada en su interior, y una capa de una segunda formulación farmacéutica que recubre la superficie externa de la cápsula. En una realización, la primera formulación farmacéutica y la segunda formulación farmacéutica comprenden el mismo ingrediente activo. Preferentemente, la segunda formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata que proporciona un inicio de acción inmediato de un ingrediente activo. La primera formulación farmacéutica contenida dentro de la cápsula puede ser una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación retardada, una formulación de liberación sostenida, una formulación de liberación prolongada o una combinación de las mismas, dependiendo de los parámetros de liberación deseados y de las indicaciones terapéuticas para la forma de dosificación.

En una realización adicional de la presente invención, la formulación EIR de topiramato se administra como un polvo. El tamaño de partícula del polvo puede estar controlado mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como liofilización por pulverización, secado por pulverización, secado por congelación, secado con fluido supercrítico, y demás. La formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato puede prepararse en partículas muy finas, tales como de menos de 10 micrómetros o menos de 5 micrómetros, mediante un método apropiado, tal como liofilización por pulverización. Las partículas finas de topiramato de liberación inmediata potenciado son adecuadas para nebulización para administración al pulmón, con solubilidad y biodisponibilidad de topiramato potenciadas proporcionadas por el agente complejante y/o los potenciadores. Dicho polvo también puede reconstituirse para formar una solución que puede usarse para administrar dosis de topiramato mediante diversas vías de administración, tales como por vía nasal, por vía oral, por vía parenteral o mediante el pulverizado pulmonar.

Es también un objeto de la presente invención presentar una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una afección patológica en un sujeto mamífero, administrando a dicho sujeto dicha formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato. Las afecciones patológicas que pueden tratarse mediante el método incluyen afecciones neurológicas, afecciones psiquiátricas, diabetes y trastornos relacionados, afecciones cardiovasculares, obesidad y cualquier otra afección o trastorno que pueda ser tratado o prevenido mediante la administración de topiramato.

Las afecciones neurológicas que pueden tratarse o prevenirse mediante una formulación de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, epilepsia, migraña, temblor esencial, síndrome de miembros inquietos, cefalea en racimo, neuralgia, dolor neuropático, síndrome de Tourette, espasmos infantiles, hipoxia isquemia perinatal y daños relacionados, trastornos neurodegenerativos crónicos, neurodegeneración aguda y ELA.

5 Los trastornos psiquiátricos que pueden tratarse o prevenirse mediante una formulación de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, trastorno bipolar, demencia, depresión, psicosis, manía, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, TDAH, trastornos del control de impulsos, trastorno de personalidad fronteriza, adicción y autismo.

10 Las formulaciones de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento y la prevención de diabetes y trastornos relacionados, tales como diabetes mellitus de tipo II, retinopatía diabética, tolerancia a la glucosa oral alterada, lesiones cutáneas diabéticas, neuropatía diabética, Síndrome X y niveles elevados de glucosa en sangre; trastornos oculares, incluyendo aunque sin limitarse a glaucoma y degeneración macular; trastornos cardiovasculares representados aunque sin limitarse a presión arterial elevada y lípidos elevados; obesidad; asma; trastornos autoinmunitarios; apnea del sueño y trastornos del sueño. Las formulaciones también pueden usarse para inducir pérdida de peso o promover la cicatrización de heridas o para cualquier otra afección, no especificada anteriormente, en la que esté indicado el uso de topiramato.

20 El método se usa ventajosamente para un tratamiento en solitario o complementario de las afecciones donde un rápido inicio de acción es esencial. Estas afecciones pueden estar representadas por ataques de dolor, glaucoma de ángulo cerrado agudo, neurodegeneración aguda, apnea del sueño y trastornos del sueño, niveles elevados de glucosa en sangre que implican tratamiento con insulina, una emergencia hipertensiva, un ataque de asma y un acceso súbito de síndrome de abstinencia asociado con el tratamiento de una adicción o el abandono del tabaco, entre otros. En una realización de la invención, dicha afección es una migraña. La formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato puede administrarse como un tratamiento en solitario para los ataques agudos de migraña o como un tratamiento complementario para los episodios irrumpivos de migraña para sujetos que estén recibiendo el tratamiento a largo plazo con un medicamento preventivo de migraña. Dicho medicamento preventivo de migraña es preferentemente una formulación de liberación prolongada de topiramato.

#### EJEMPLOS

Ejemplo 1. Método de preparación de complejo de topiramato con hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

30 Aproximadamente la mitad de la cantidad total pretendida de topiramato se añadió al agua con mezclado constante seguido por espolvoreo de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en la dispersión. Una vez que la dispersión se volvió significativamente menos viscosa, se añadió más sustancia de fármaco seguida por espolvoreo de más hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Las etapas de adición de fármaco e hidroxipropil-beta-ciclodextrina se repitieron, y la dispersión se mezcló durante 12-18 horas. Por separado, un aglutinante tal como hidroxipropilmetilcelulosa se disolvió en agua. La dispersión de topiramato - hidroxipropil-beta-ciclodextrina anterior y la solución de hidroxipropilmetilcelulosa se mezclaron conjuntamente durante de 15 a 30 minutos y la mezcla se cribó a través de una tamiz de malla 80.

Ejemplo 2. Perlas de complejo de topiramato-hidroxipropil-beta-ciclodextrina

La dispersión del ejemplo 1 se pulverizó sobre esferas de azúcar usando un procesador de lecho fluido para producir las perlas de liberación inmediata potenciadas. Los perfiles de disolución de las diferentes formulaciones potenciadas de topiramato pueden verse en la figura 3. La composición de las perlas se representa en la tabla 2.

40 Tabla 2. Composiciones de perlas de topiramato de liberación inmediata potenciadas con hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Componente	Porcentaje (p/p) en perlas			
	EIR-1 (HPBCD:Fármaco = 3:2)*	EIR-2 (HPBCD:Fármaco = 3:2)*	EIR-3 (HPBCD:Fármaco = 1:1)*	EIR-4 (HPBCD:Fármaco = 1:2)*
Topiramato	25,0	3,3	28,9	33,3
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	37,5	4,95	28,9	16,7
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,1	0,41	2,4	4,2
Esferas de azúcar	34,4	91,34	39,8	45,8
* HPBCD:Fármaco - Relación de hidroxipropil-beta-ciclodextrina con respecto al fármaco				

## Ejemplo 3. Polvos de topiramato EIR

5 La solución/dispersión/suspensión de topiramato EIR se preparó con o sin el uso de un aglutinante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los parámetros del proceso, tales como la relación de topiramato con respecto a los agentes complejantes y/o potenciadores, la relación de topiramato con respecto a los medios y disolventes, y el tamaño de partícula de topiramato inicial estaban controlados de tal manera que las partículas de topiramato no disueltas en la dispersión/suspensión tenían un tamaño de menos de 10  $\mu\text{m}$  a menos de 100  $\mu\text{m}$ . La solución/dispersión/suspensión de topiramato EIR se convirtió a continuación en forma de polvo mediante un método de secado apropiado tal como secado por pulverización, liofilización, liofilización por pulverización, pulverización sobre un vehículo en polvo y secado, evaporación, secado simple tal como secado en tambor, secado dieléctrico tal como secado por radiofrecuencia o microondas o secado con fluido supercrítico.

## (a) Secado por pulverización

15 El secado por pulverización puede llevarse a cabo en un secador por pulverización adecuado, tal como un secador por pulverización fluidizada o un secador por pulverización de fases múltiples. Específicamente, la solución/dispersión/suspensión de topiramato EIR se pulverizó en un lecho fluido y se secó con aire calentado. A continuación se recogió el polvo. Opcionalmente, el polvo puede tamizarse para retirar grandes aglomerados.

## (b) Liofilización

La liofilización puede llevarse a cabo en un liofilizador adecuado. Específicamente, la solución/dispersión/suspensión de topiramato EIR se congeló y se secó a presión reducida.

## 20 (c) Pulverización sobre un vehículo en polvo

25 La solución/dispersión/suspensión de topiramato EIR puede pulverizarse sobre un vehículo en polvo, tal como un polvo de azúcar, u otros polvos excipientes farmacéuticamente aceptables, y secarse. Específicamente, la solución/dispersión/suspensión de topiramato EIR se pulverizó sobre un polvo tal como manosa o una mezcla de manosa y lauril sulfato sódico y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en un lecho fluido y se secó con aire calentado. Una vez completada la pulverización, la mezcla de granulación se secó adicionalmente para retirar disolventes residuales. El polvo de granulación se tamizó a continuación para retirar grandes aglomerados.

30 Como alternativa, la solución/dispersión/suspensión de topiramato EIR se pulverizó sobre un vehículo en polvo, tal como manosa o una mezcla de manosa y lauril sulfato sódico y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en un granulador. Después de la pulverización, los gránulos se secaron mediante un método de secado apropiado, tal como secado en lecho fluido o secado al horno. Los granulados secos se tamizaron para retirar grandes partículas.

## Ejemplo 4. Perlas de topiramato EIR que contienen potenciadores no complejantes.

35 El topiramato se dispersó en una solución aglutinante tal como solución de hidroxipropilmetilcelulosa que contenía una cantidad apropiada de potenciador o potenciadores tales como combinación de succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS) y lauril sulfato sódico, aceite de ricino polioxihidrogenado (diferentes grados de Cremophor RH), glicéridos poliglicolizados (diferentes grados de Gelucire), glicéridos poliglicolizados combinados con lauril sulfato sódico, o combinaciones de los mismos. La dispersión resultante se pulverizó sobre un vehículo inerte tal como esferas de azúcar usando un procesador de lecho fluido para conseguir una carga de fármaco deseada (tabla 3). Los perfiles de disolución de estas formulaciones se presentan en la figura 4.

Tabla 3. Composiciones de perlas de topiramato de liberación inmediata potenciadas

Componente	Porcentaje (p/p) en las perlas		
	EIR-5	EIR-6	EIR-7
Topiramato	36,8	37,9	36,4
Lauril sulfato sódico	0,7	0,5	-
Succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000	7,3	-	-
Aceite de ricino polioxihidrogenado (Cremophor RH40)	-	-	9,1
Glicéridos poliglicolizados (Gelucire 50/13)	-	4,7	-

Hidroxiopropilmetilcelulosa	4,6	4,8	4,5
Esferas de azúcar	50,6	52,1	50,0

## Ejemplo 5. Perlas de topiramato EIR que contienen partículas micronizadas

Topiramato micronizado o no micronizado se dispersa en una solución con o sin calentamiento, que opcionalmente contiene agentes potenciadores de disolución tales como manosa, maltosa, manitol, lactosa, maltodextrina y almidón glicotato sódico, y que opcionalmente contiene uno o más potenciadores adicionales tales como PEG3350, lauril sulfato sódico, docusato sódico, monooleato de polioxietilensorbitán y poloxámeros, con parámetros del proceso tales que las partículas de topiramato que quedan sin disolver tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 30 micrómetros. Un dispositivo de reducción del tamaño de partícula, tal como un homogeneizador, también puede usarse para reducir el tamaño de partícula de topiramato no disuelto (tabla 4).

Tabla 4. Tamaño de partícula de topiramato

	EIR-9	EIR-14
Tamaño de partícula de topiramato no disuelto (D90) en la dispersión	3 micrómetros	6 micrómetros

La dispersión de topiramato resultante se pulveriza a continuación sobre vehículos inertes tales como esferas de azúcar en un procesador de recubrimiento tal como un procesador de lecho fluido. Las formulaciones obtenidas se representan en la tabla 5:

Tabla 5. Perlas de topiramato EIR que contienen partículas micronizadas

	Porcentaje (p/p) en las perlas						
	EIR-8	EIR-9	EIR-10	EIR-11	EIR-12	EIR-13	EIR-14
Topiramato	3,2	26,0	25,0	3,2	26,0	26,0	26,0
Manosa	0,4	5,0	3,3	2,0	10,0	10,0	10,0
Maltrin 250	-	-	1,0	1,0	-	-	-
PEG3350	1,0	15,0	-	-	-	10,0	-
Lauril sulfato sódico	-	-	-	-	0,5	-	-
Docusato sódico	-	-	-	-	-	-	0,5
Hidroxiopropil-beta-ciclodextrina	-	-	37,5	-	-	-	-
Succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000	-	-	-	-	2,00	-	-
Aceite de ricino polioxilhidrogenado (Cremophor RH40)	-	-	-	-	-	2,0	-
Esferas de azúcar	95,4	54,0	33,2	93,8	61,5	52,0	63,5

## Ejemplo 6. Comprimidos y pildoritas de topiramato de liberación inmediata potenciadas que se disgregan por vía oral

Polvos o gránulos de topiramato EIR, tal como se han descrito en ejemplos anteriores, se mezclan con excipientes adicionales tales como materiales altamente solubles, disgregantes, cargas, aglutinantes, agentes humectantes, lubricantes, agentes antiadhesión, agentes enmascaradores del sabor, aromatizantes, colorantes, agentes tamponantes, y potenciadores adicionales, y se preparan en comprimidos usando una prensa de comprimidos, o en pildoritas usando un compactador de rodillo. Algunos de los excipientes, tales como excipientes altamente solubles, pueden granularse previamente con otro excipiente antes de mezclarlos con el resto de los componentes en la composición. Las composiciones del comprimido resultante pueden encontrarse en la tabla 6.

Tabla 6. Composiciones comprimidos de topiramato de liberación inmediata potenciados que se disgregan por vía oral

Componente	Porcentaje (p/p) en los comprimidos		
	EIR-15	EIR-16	EIR-17
Topiramato	12,0*	10,8*	12,0**
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	24,0*	16,3*	-
PEG3350	-	-	7,0**
Manosa	55,0	-	74,5
Manitol	5,8	-	5,8**
Lactosa/almidón (Star Lac)	-	69,5	-
Croscarmelosa sódica	2,5	2,1	-
Dióxido de silicio (AEROSIL)	-	0,5	-
Lauril sulfato sódico	-	0,3	-
Estearato de magnesio	0,7	0,5	0,7
*Como complejo pre-formado			
**Como gránulos pre-formados o mezcla secada por pulverización			

## Ejemplo 7. Cápsulas de topiramato de inicio rápido

5 La formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato se aplica a la superficie externa de una cápsula, que puede contener, además, una formulación de liberación inmediata o de liberación prolongada de topiramato, o una combinación de dichas formulaciones de topiramato. Específicamente, polvo o perlas que contienen topiramato se cargan en una cápsula. Opcionalmente, la cápsula está recubierta con un recubrimiento de control de la liberación tal como polímeros metacrílicos (Eudragit L30D-55 o Eudragit FS 30 D), un sobrerrecubrimiento tal como polímeros celulósicos (Opadry), o ambos. Una cantidad apropiada de solución o dispersión o suspensión de complejo de topiramato, por ejemplo, equivalente a 25 mg de topiramato, recubre a continuación la superficie de la cápsula resultante.

10 Una realización preferida se refiere al uso de una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato de acuerdo con la reivindicación 1 en un método de tratamiento o prevención de una afección patológica en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de liberación inmediata potenciada (EIR) de topiramato que comprende topiramato y al menos un agente seleccionado entre un grupo constituido por agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos, al menos el 80% de topiramato se disuelve en un periodo de tiempo de no más de 30 minutos:

en la que, preferentemente, al menos el 30% del compuesto activo se disuelve en no más de 5 minutos;

20 en la que preferentemente dicho agente complejante se selecciona entre un grupo constituido por ciclodextrinas, benzoatos, hidroxibenzoatos, polivinilpirrolidonas, piridoxina HCl, nicotinamida, poliaminas, poliamidas, polietileniminas, polivinilpiridina, polilisina, aminopolisacáridos, quitosán, polianiones, oxa- y tia- éteres corona, polioxalquilenos y polisiloxanos;

25 en la que, preferentemente, dicho agente complejante es una ciclodextrina seleccionada entre un grupo constituido por hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina y alfa-ciclodextrina, o un derivado de ciclodextrina;

30 en la que, preferentemente, dicho agente potenciador se selecciona entre un grupo constituido por agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glucoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos;

en la que, preferentemente, dicho agente potenciador se selecciona entre un grupo constituido por Vitamina E, TPGS, ácido glutámico, glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa,

5 dextrinas, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, palmitoestearato de PEG-32 glicerilo, lauril sulfato sódico, monooleato de polioxietilensorbitán, alcohol bencílico, monolaurato de sorbitán, Poloxamer 407, polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, polialcoholes, alcoholes polivinílicos, ácido oleico, monooleato de glicerilo, benzoato sódico, alcohol cetílico, estearato de sacarosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, caboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, celulosa microcristalina, bicarbonato sódico, citrato cálcico, docusato sódico y mentol;

10 en la que, preferentemente, dicha formulación se administra por vía oral en una forma de dosificación seleccionada entre un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, una perla, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, un polvo, una solución, una goma de mascar, pepitas y una forma de dosificación que se disgrega por vía oral;

en la que, preferentemente, dicha formulación se administra como la forma de dosificación que se disgrega por vía oral;

en la que, preferentemente, dicha formulación se administra en una dosis total de 0,5 a 3000 mg;

en la que, preferentemente, al menos parte de dicho ingrediente activo está en forma de partículas micronizadas;

15 en la que, preferentemente, dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

20 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la forma de dosificación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato que comprende topiramato y al menos un agente seleccionado entre un grupo constituido por agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos, en la que al menos el 80% del topiramato se disuelve en un periodo de tiempo de no más de 30 minutos:

en la que, preferentemente, al menos el 30% del compuesto activo se libera en el periodo de tiempo de no más de 5 minutos;

25 en la que, preferentemente, dicho agente complejante es una ciclodextrina seleccionada entre un grupo que comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina y alfa-ciclodextrina, o un derivado de ciclodextrina;

30 en la que, preferentemente, dicho agente potenciador se selecciona entre un grupo que comprende agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glucoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos;

en la que, preferentemente, dicha formulación se administra en una forma de dosificación seleccionada entre un aerosol, un pulverizado, una inyección, un supositorio y un parche;

en la que, preferentemente, dicha formulación se administra por vía oral;

35 en la que, preferentemente, la forma de dosificación se selecciona entre un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, una perla, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, un polvo, una solución, una goma de mascar, pepitas y una forma de dosificación que se disgrega por vía oral;

en la que, preferentemente, dicha forma de dosificación que se disgrega por vía oral es un comprimido de disolución rápida o un comprimido de disgregación rápida;

en la que, preferentemente, dicho comprimido se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

40 1. preparar una solución o dispersión de topiramato con al menos uno de los agentes complejantes, agentes potenciadores o una combinación de los mismos;

2. secar el resultado de la etapa 1;

45 3. añadir al menos un agente seleccionado entre agentes expansores de volumen, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, fluidificantes, agentes humectantes, agentes antiadhesión, agentes tamponantes, agentes aromatizantes, edulcorante, agentes colorantes, materiales altamente solubles y combinaciones de los mismos al resultado de la etapa 2;

4. formar el resultado de la etapa 3 en un comprimido;

en la que, preferentemente, dicha formulación comprende un complejo de topiramato con hidroxipropil-beta-ciclodextrina;

- 5 en la que, preferentemente, dicha formulación comprende adicionalmente al menos un agente potenciador seleccionado entre un grupo constituido por agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glucoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos;
- en la que, preferentemente, la forma de dosificación es una cápsula;
- en la que, preferentemente, al menos parte de la formulación EIR de topiramato está contenida en dicha cápsula en forma de al menos una población de perlas;
- en la que, preferentemente, al menos parte de dicho ingrediente activo está en forma de partículas micronizadas;
- 10 en la que, preferentemente, dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente  $1\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $100\ \mu\text{m}$ .
- De acuerdo con una realización preferida de una forma de dosificación farmacéutica, la forma de dosificación comprende una cápsula que contiene una primera formulación farmacéutica encerrada en su interior, y una capa de una segunda formulación farmacéutica que recubre a una superficie externa de la cápsula:
- 15 en la que, preferentemente, la primera formulación farmacéutica y la segunda formulación farmacéutica comprenden el mismo ingrediente activo;
- en la que, preferentemente, la segunda formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata;
- en la que, preferentemente, la primera formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación retardada, una formulación de liberación sostenida, una formulación de liberación prolongada o una combinación de las mismas;
- 20 en la que, preferentemente, al menos la segunda formulación farmacéutica comprende topiramato como ingrediente activo;
- en la que, preferentemente, al menos parte de dicho ingrediente activo está en forma de partículas micronizadas;
- 25 en la que, preferentemente, dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente  $1\ \mu\text{m}$  a aproximadamente  $100\ \mu\text{m}$ .

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de liberación inmediata potenciada de topiramato para administración a un sujeto mamífero que comprende topiramato y al menos un agente seleccionado entre un grupo constituido por agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos, en la que al menos parte de dicha formulación está contenida en al menos una población de perlas que comprende un vehículo inerte y una capa que contiene topiramato que rodea a dicho vehículo, en la que al menos el 80% del topiramato se disuelve en un período de tiempo de no más de 30 minutos.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que al menos el 30% del topiramato se disuelve en no más de 5 minutos.
- 15 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho agente complejante se selecciona entre un grupo constituido por ciclodextrinas, benzoatos, hidroxibenzoatos, poliamidas, polivinilpirrolidonas, piridoxina HCl, nicotinamida, poliaminas, polietileniminas, polivinilpiridina, polilisina, aminopolisacáridos, quitosán, polianiones, oxatía-éteres corona, polioxiálquilenos y polisiloxanos.
- 20 4. La formulación de la reivindicación 3, en la que dicho agente complejante es la ciclodextrina seleccionada entre un grupo constituido por hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina y alfa-ciclodextrina, o su derivado.
- 25 5. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho agente potenciador se selecciona entre un grupo constituido por agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-gluco proteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.
- 30 6. La formulación de la reivindicación 5, en la que dicho agente potenciador se selecciona entre un grupo constituido por Vitamina E TPGS, ácido glutámico, glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, palmitoestearato de PEG-32 glicerilo, lauril sulfato sódico, monooleato de polioxietilensorbitán, alcohol bencilico, monolaurato de sorbitán, Poloxamer 407, polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, polialcoholes, alcoholes polivinílicos, ácido oleico, monooleato de glicerilo, benzoato sódico, alcohol cetílico, estearato de sacarosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, caboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, celulosa microcristalina, bicarbonato sódico, citrato cálcico, docusato sódico y mentol.
- 35 7. La formulación de la reivindicación 4, que comprende un complejo de topiramato e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
- 40 8. La formulación de la reivindicación 7, en la que un grado de complejación de topiramato es de aproximadamente el 100%.
- 45 9. La formulación de la reivindicación 1, en la que al menos parte del topiramato está en forma de partículas micronizadas.
10. La formulación de la reivindicación 9, en la que dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

11. La formulación de la reivindicación 1, en la que la cantidad de topiramato en la formulación es de 0,5 a 3000 mg.
- 5 12. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación se administra en una forma de dosificación seleccionada entre un aerosol, un pulverizado, una inyección, un supositorio y un parche.
13. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación se administra por vía oral.
- 10 14. La formulación de la reivindicación 13, en la que dicha formulación está en una forma de dosificación seleccionada entre un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, una perla, un trocisco, un sobrecito, una oblea, una bolsa, un polvo, una solución, una goma de mascar, pepitas y una forma de dosificación que se disgrega por vía oral.
- 15 15. La formulación de la reivindicación 14, en la que dicha forma de dosificación que se disgrega por vía oral es un comprimido de disgregación rápida o un comprimido de disolución rápida.
- 20 16. La formulación de la reivindicación 15, que comprende, además, al menos un agente seleccionado entre agentes expansores de volumen, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, fluidificantes, agentes aromatizantes, edulcorante, agentes colorantes, materiales altamente solubles y combinaciones de los mismos.
- 25 17. La formulación de la reivindicación 1, en la que dichas perlas contienen adicionalmente al menos un agente potenciador seleccionado entre un grupo constituido por agentes potenciadores de solubilidad, agentes potenciadores de disolución, agentes potenciadores de absorción, agentes potenciadores de penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glucoproteína, inhibidores de proteínas de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.
18. La formulación de la reivindicación 1, en la que al menos una población de perlas que contienen el agente potenciador no contiene topiramato.
- 30 19. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para su uso en un método de tratamiento o prevención de una afección patológica en un sujeto mamífero en la que dicha afección se selecciona entre un grupo constituido por epilepsia, migraña, temblor esencial, síndrome de miembros inquietos, cefalea en racimo, neuralgia, dolor neuropático, síndrome de Tourette, espasmos infantiles, hipoxia isquemia perinatal y daños relacionados, glaucoma; trastornos oculares, obesidad, pérdida de peso, diabetes mellitus de tipo II, retinopatía diabética, tolerancia a la glucosa oral alterada, lesiones cutáneas diabéticas, neuropatía diabética, niveles elevados de glucosa en sangre, síndrome X, presión arterial elevada, lípidos elevados, trastorno bipolar, demencia, depresión, psicosis, manía, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés posttraumático, TDAH, trastornos del control de impulsos, trastorno de personalidad fronteriza, adicción, autismo, asma, trastornos autoinmunitarios, trastornos neurodegenerativos crónicos, neurodegeneración aguda, ELA, apnea del sueño y trastornos del sueño.
- 35 40 20. La formulación de la reivindicación 19, en la que dicha afección se manifiesta de forma aguda.
21. La formulación de la reivindicación 20, en la que dicha afección es una migraña.
- 45 22. La formulación de la reivindicación 21, en la que dicha formulación EIR se administrará junto con una administración a largo plazo de un medicamento que previene la migraña.

23. La formulación de la reivindicación 22, en la que el medicamento que previene la migraña es una formulación de topiramato de liberación prolongada.
- 5 24. La formulación de la reivindicación 21, en la que dicha formulación se administrará al aparecer los primeros síntomas o señales de advertencia de un ataque de migraña.
25. La formulación de la reivindicación 14, en forma de una cápsula, en la que parte de la formulación está contenida dentro de la cápsula, y parte recubre como una capa una superficie externa de la cápsula.
- 10 26. La formulación de la reivindicación 14, en forma de una cápsula en la que un ingrediente farmacéuticamente activo adicional está encapsulado dentro de la cápsula.
- 15 27. La formulación de la reivindicación 26, en la que dicho ingrediente farmacéuticamente activo adicional es una formulación de liberación prolongada de topiramato.

Figura 1

Perfiles de disolución de formulaciones de liberación inmediata de topiramato

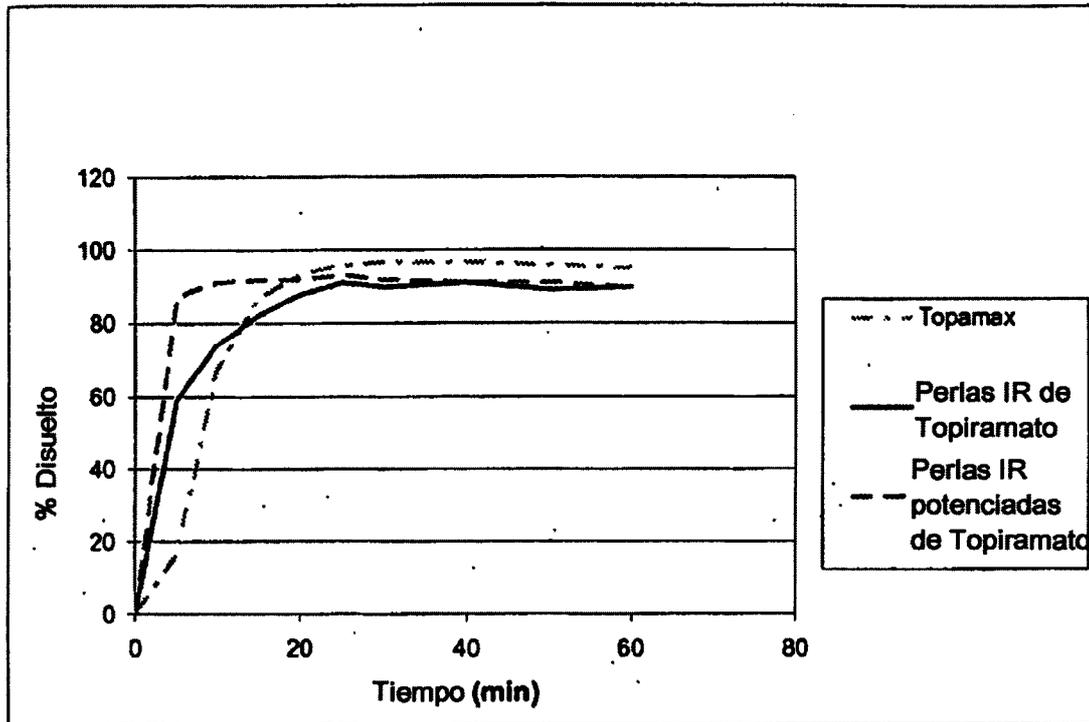


Figura 2

Perfiles PK medios (n=16) de las formulaciones de liberación inmediata

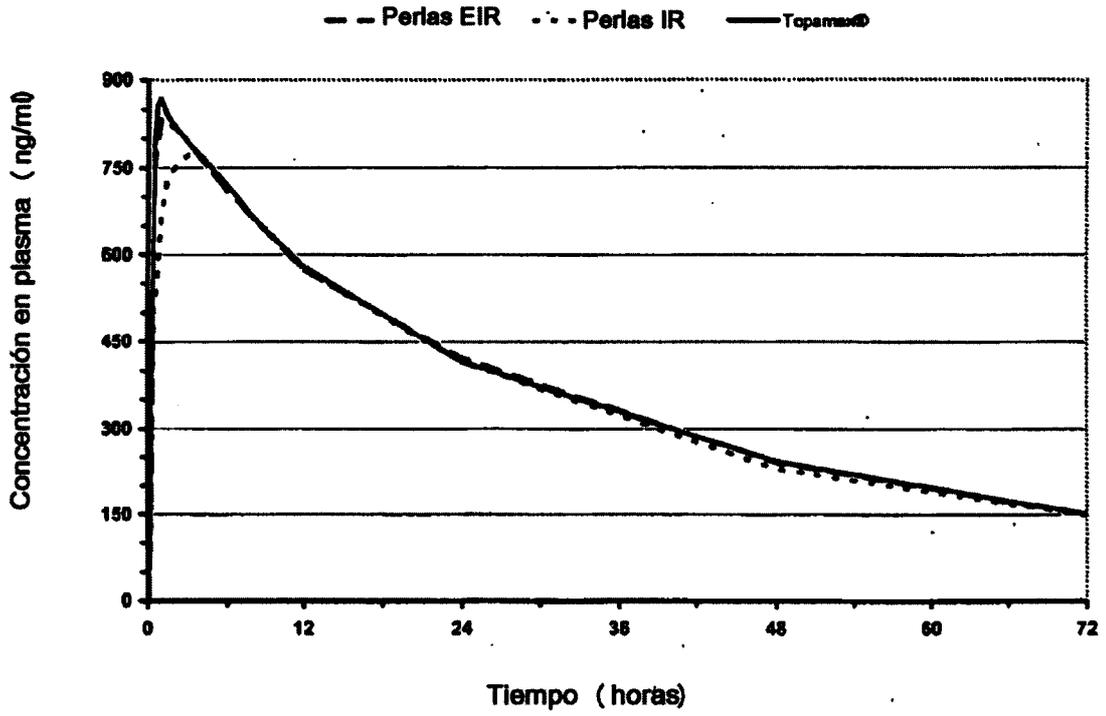


Figura 3

Perfiles de disolución de formulaciones potenciadas de topiramato que contienen ciclodextrina

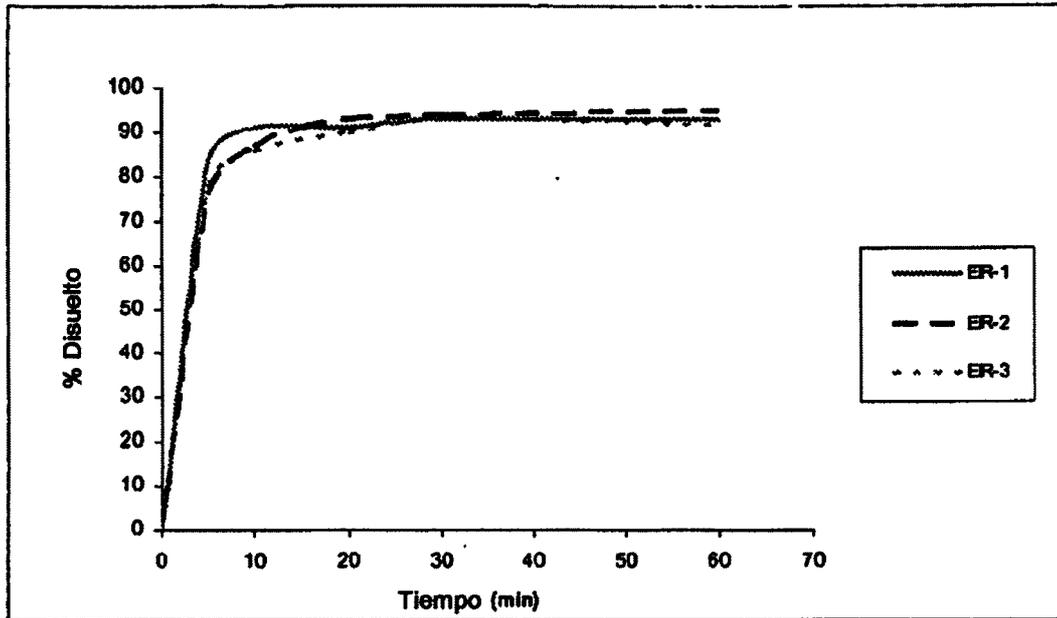


Figura 4

Perfiles de disolución de formulaciones potenciadas de topiramato no complejadas

