

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 167**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2008 E 08788908 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2170285**

54 Título: **Proceso para la preparación de formulaciones sólidas de liberación controlada que contienen oxcarbazepina, y formulaciones que pueden ser obtenidas por dicho proceso**

30 Prioridad:

**25.07.2007 IT MI20071502**

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

**29.10.2014**

73 Titular/es:

**PRIME EUROPEAN THERAPEUTICALS S.P.A. IN  
FORMA ABBREVIATA EUTICALS S.P.A. (100.0%)  
Viale Bianca Maria 25  
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**SANSO', GIOVANNI;  
BANFI, ALDO;  
BERTOLINI, GIORGIO y  
SILVA, CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 515 167 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

Proceso para la preparación de formulaciones sólidas de liberación controlada que contienen oxcarbazepina, y formulaciones que pueden ser obtenidas por dicho proceso

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas orales sólidas de liberación controlada de oxcarbazepina, y las formulaciones farmacéuticas que pueden obtenerse mediante dicho proceso.

10

Introducción

Las formas farmacéuticas habituales que liberan inmediatamente el medicamento no sólo tienen la ventaja de una acción farmacológica inmediata, sino también algunos inconvenientes:

15

– grados variables de fluctuación de los niveles en sangre en el mismo individuo, con la posibilidad de una sobredosis terapéutica transitoria, cuando la concentración en plasma del ingrediente activo excede el nivel de toxicidad, seguido por un período de baja dosificación, durante el cual la concentración en plasma del ingrediente activo cae por debajo de la concentración mínima requerida para producir el efecto farmacológico;

20

– una frecuencia de administración superior a una vez al día, lo que implica un mayor riesgo de que el paciente no vaya a cumplir con la dosis, lo que afecta negativamente la eficacia del tratamiento.

En parte para superar estos inconvenientes, se han desarrollado formas farmacéuticas con liberación retardada del fármaco, que retrasan el tiempo necesario para alcanzar los niveles en plasma del ingrediente activo necesarios para lograr el efecto farmacológico deseado. Sin embargo, si el intervalo entre la administración y el tiempo cuando se alcanzan niveles activos en plasma es demasiado largo, estas formas no se pueden utilizar para obtener un efecto inmediato.

25

En consecuencia, para obtener un efecto farmacológico inmediato sin los inconvenientes mencionados anteriormente, y al mismo tiempo para mantener una acción farmacológica duradera, se debe usar una combinación de las características de las dos formas de liberación descritas anteriormente, para proporcionar al mismo tiempo:

30

– una rápida liberación del fármaco, a fin de obtener inmediatamente la concentración activa en sangre requerida para producir el efecto farmacológico;

35

– una reducción satisfactoria de las fluctuaciones en los niveles en sangre del ingrediente activo;

– una concentración en sangre que sea activa durante un período de tiempo suficientemente largo para cubrir todo el día con una dosis única, lo que permite una reducción en la frecuencia de la administración y facilita el pleno cumplimiento por parte del paciente.

Los principales factores que permiten la liberación de fármacos a partir de formas sólidas que deben ser regulados son:

40

– las características tecnológicas de la forma sólida, tales como dureza, tamaño, forma, etc., en el caso de tabletas;

– el perfil de tamaño de partícula del ingrediente activo, es decir, no sólo el intervalo de distribución de tamaños de partículas de los cristales del ingrediente activo, sino también las cantidades correspondientes;

45

– la forma cristalina;

– la composición en términos de excipientes y aceleradores o retardantes de disolución, en los distintos porcentajes;

– el recubrimiento de los gránulos o tabletas.

Un factor crucial para asegurar una biodisponibilidad constante entre las unidades farmacéuticas del mismo lote de fabricación y entre diferentes lotes es la distribución uniforme de los excipientes o del revestimiento, es decir, la técnica de mezcla o encapsulación utilizada, así como la tecnología de fabricación.

50

Como estos excipientes están presentes normalmente en pequeños porcentajes en comparación con el ingrediente activo, y por lo tanto no siempre es fácil de conseguir una distribución perfectamente uniforme, este factor es muy importante.

55

Estado del arte

Una cantidad de patentes relacionadas con las formulaciones de liberación controlada han tratado de lograr los objetivos descritos anteriormente.

60

Las formulaciones orales sólidas de las especialidades actualmente en el mercado que contienen oxcarbazepina deben

5 tomarse durante o después de las comidas, con líquido, para facilitar la absorción en el estómago, de acuerdo con las instrucciones en las etiquetas y en los folletos informativos. Estas formulaciones proporcionan una liberación inmediata completa y una dosis alta, que oscila entre 300 y 600 mg por unidad de dosis. Efectos secundarios tales como las náuseas y el vómito pueden ser evitados no tomado el medicamento con el estómago vacío.

Se han patentado recientemente formulaciones de liberación controlada que contienen oxcarbazepina que, al tiempo que mantienen una liberación completa inmediata, también se puede tomar con el estómago vacío.

10 Si se compara la relación entre las AUC de los pacientes con el estómago lleno y con el estómago vacío, estos valores caen en un intervalo entre 0,8 y 1,25 después de una sola dosis.

Del mismo modo, si se compara la relación entre los valores de  $C_{max}$  de pacientes con el estómago lleno y con el estómago vacío, cae en un intervalo entre 0,7 y 1,43 después de una sola dosis.

15 Estas formulaciones se caracterizan por un contenido de oxcarbazepina entre 300 y 600 mg por unidad de dosis, administradas una vez al día, y una tasa de disolución *in vitro* de al menos el 90% después de 30 minutos.

20 Las formas orales sólidas de oxcarbazepina más recientemente patentadas se componen de mezclas con una amplia variedad de composiciones, todas obtenidas por mezcla de los ingredientes en estado sólido; tabletas, recubiertas de diversas formas, que liberan el fármaco antiepiléptico se obtienen a partir de dichas formas por compresión directa o granulación y posterior prensado en una prensa de tabletas.

25 Por lo tanto el documento WO 95/29665 proporciona una forma farmacéutica oral sólida para el tratamiento de la epilepsia, en forma de tabletas, en la que la liberación del fármaco se controla con base en las leyes de la ósmosis, difusión, bioerosión y el intercambio de iones, con una biodisponibilidad específica. Las tabletas se preparan mezclando y granulando el ingrediente activo con excipientes adecuados, y luego recubriendo las tabletas obtenidas.

30 El documento WO 98/35681 proporciona una forma de liberación controlada de oxcarbazepina en la que el ingrediente activo se microniza, se mezcla con excipientes adecuados, se granula en seco o en húmedo, y se comprime. Luego se recubren las tabletas con una película para obtener la liberación controlada del fármaco.

35 El documento WO 01/32183 divulga una forma de tableta en la que el ingrediente activo se libera en un tiempo muy corto (90% en 30 minutos *in vitro*) para prevenir los trastornos gástricos. Una vez más, se consigue el objetivo mezclando el ingrediente activo en el estado sólido con excipientes adecuados, y dándole a la tableta obtenida un revestimiento particular. En la práctica, sin embargo, esta formulación tiene el efecto secundario de provocar vómito cuando se administra a pacientes con el estómago lleno o que han comido recientemente.

40 El documento US005472714A divulga un proceso para la obtención de tabletas de doble capa en el que se evita la formación de un producto de descomposición.

El documento WO 2007/029093 A divulga un método de dispersión de oxcarbazepina en una solución que comprende una dispersión polimérica, que luego se granula.

45 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas orales sólidas de liberación controlada de oxcarbazepina, que comprende:

- 50 a) disolver oxcarbazepina y mezclas de mono, di y triglicéridos en un disolvente orgánico miscible en agua: etanol, metanol, dioxano, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo;  
b) añadir una suspensión acuosa de excipientes insolubles en agua a la solución obtenida en a) y separar el precipitado húmedo;  
c) añadir cualquiera de los excipientes solubles en agua al precipitado húmedo obtenido en b), y granular la mezcla resultante;  
55 d) comprimir o distribuir el granulado obtenido en c) en la forma de administración farmacéutica.

La invención también se refiere a las formulaciones de oxcarbazepina que pueden ser obtenidas por dicho proceso.

60 En otro aspecto de la misma, la invención se refiere también a coacervados de oxcarbazepina obtenidos por precipitación de la oxcarbazepina de un disolvente miscible en agua con una suspensión acuosa de excipientes insolubles en agua.

Descripción detallada de la invención

- 5 El propósito de la invención es producir formas de liberación controlada (acelerada o retardada) orales sólidas de oxcarbazepina que garantizan la máxima uniformidad de la dispersión del fármaco en matrices adecuadas, y en consecuencia, una biodisponibilidad constante y eficacia terapéutica.
- 10 El propósito de la invención se logra mediante un proceso que, a diferencia de los procesos convencionales que implican molienda / micronización y mezcla mecánica del ingrediente activo con los excipientes, implica la coprecipitación a partir de soluciones que contienen el ingrediente activo y algunos excipientes disueltos o presentes en suspensión en la solución, como el paso final de la síntesis del ingrediente activo.
- 15 Dicha solución / suspensión se añade a un disolvente en el que tanto el ingrediente activo como los excipientes son insolubles, tal como agua, bajo condiciones controladas adecuadas para obtener un coprecipitado o coacervado microcristalino (sin necesidad de micronizaciones sucesivas) que tiene una composición de ingrediente activo / excipiente bien definida, uniforme, reproducible, en la que el ingrediente activo mantiene su tipo cristalino y tiene una distribución de tamaño de partícula predeterminada. Dichas condiciones controladas se refieren a los parámetros volumen y velocidad de agitación, tiempo y temperatura, y son fácilmente controlables y reproducibles.
- 20 Otros ingredientes insolubles pueden ser añadidos al disolvente de precipitación; permanecerán en suspensión y se incorporarán de manera uniforme en el precipitado.
- Ejemplos de dichos excipientes e ingredientes que son insolubles tanto en el disolvente orgánico como en agua, el disolvente de precipitación, son, por ejemplo:
- 25 Polisacáridos: celulosa microcristalina y derivados de la misma tales como metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, y fibras de piña.  
Compuestos inorgánicos tales como talco, dióxido de silicio coloidal, fosfato de calcio y fosfato de magnesio.  
Proteína de la leche, proteínas de soja y gelatina.
- 30 Ingredientes solubles en el disolvente orgánico e insolubles en agua, por ejemplo, son mezclas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos hidrogenados, ceras, alcoholes y ácidos orgánicos con un alto peso molecular (> C10).
- El precipitado se separa por centrifugación y / o filtración, se seca bajo condiciones adecuadas y se granula.
- 35 En esta última etapa, mientras el producto está húmedo, se pueden añadir excipientes y adyuvantes solubles en agua de liberación rápida o retardada del ingrediente activo y amalgamar mediante mezcla. Dichos adyuvantes se disuelven en el agua de imbibición, y se pueden distribuir por lo tanto de una manera perfectamente uniforme. Ejemplos de dichos excipientes son:
- 40 Mono, di y oligosacáridos: manitol, xilitol, polietilenglicoles, carboximetilcelulosa sódica, maltodextrinas de diferentes pesos moleculares, goma guar, agar agar y mezclas de los mismos.  
Tensoactivos aniónicos tales como sales de sodio, potasio o magnesio, n-dodecil sulfatos, n-tetradecil sulfatos, n-hexadecil sulfatos, n-octadecil sulfatos, sulfatos de alquil-éter, tales como sales de sodio, potasio o magnesio de n-dodeciloietil sulfatos, n-tetradeciloietil sulfatos, n-hexadeciloietil sulfatos y n-octadeciloietil sulfatos.
- 45 Otros tensoactivos no iónicos son las sales de sodio, potasio o magnesio de alcanosulfonatos: n-dodecanosulfonato, n-tetradecanosulfonato, hexadecanosulfonato, y n-octadecanosulfonato.
- 50 Tensoactivos no iónicos: ésteres de ácidos grasos con alcoholes polihidroxilados tales como monolaurato, monooleato, monoestearato, monopalmitato, triestearato y trioleato de sorbitán polioxitileno. Ésteres de ácidos grasos con glicoles de polioxitileno 400, 2000. Los copolímeros en bloque de óxido de etileno / propileno, tales como Pluronic y Synperonic.
- Polímeros tales como povidona lineal y entrecruzada, alcoholes de polivinilo.
- 55 El resultado final será un producto a granel listo para ser granulado e introducido en bolsitas o cápsulas de gelatina o, utilizando la técnica de compresión directa, para formar tabletas, después de la adición de una pequeña cantidad de lubricantes si es necesario.
- 60 Su composición uniforme reproducible, distribución de tamaño de partículas y tipo cristalino garantizan la biodisponibilidad constante y eficacia farmacológica y terapéutica del producto a través del tiempo.

Otro factor importante es que la dilución del ingrediente activo en excipientes inertes puede promover la estabilidad del ingrediente activo.

5 Los ingredientes utilizados serán seleccionados entre aquellos capaces de modular la liberación inmediata o retardada del fármaco, o ambas acciones en dos granulados, que se obtienen por separado y luego se mezclan en las proporciones correctas en la forma farmacéutica.

Dichas proporciones entre las formas de liberación inmediata y retardada están preferiblemente entre 30 y 50%; el porcentaje puede ser elegido con base en los ensayos de biodisponibilidad.

10 Se efectúa así una liberación controlada programada.

De acuerdo con la invención, los excipientes se seleccionan entre los siguientes grupos:

- 15
- emulsionantes, es decir, adyuvantes de la humectabilidad y la dispersión en agua del ingrediente activo;
  - inhibidores de la formación de formas hidratadas de oxcarbazepina que son difíciles de disolver;
  - adyuvantes de compresión con las propiedades de aglutinación / desintegración de la tableta o granulado;
  - aglutinantes con propiedades que retrasan la liberación del ingrediente activo.

20 Los ejemplos de emulsionantes incluyen:

Tensoactivos aniónicos: sales de sodio, potasio o magnesio, n-dodecil sulfatos, n-tetradecil sulfatos, n-hexadecil sulfatos, n-octadecil sulfatos, sulfatos de alquil-éter tales como sales de sodio, potasio o magnesio de n-dodeciloietil sulfatos, n-tetradeciloietil sulfatos, n-hexadeciloietil sulfatos y n-octadeciloietil sulfatos.

25 Otros tensoactivos son sales de sodio, potasio o magnesio de alcanosulfonatos: n-dodecanosulfonato, n-tetradecanosulfonato, hexadecanosulfonato, y n-octadecanosulfonato.

30 Tensoactivos no iónicos: ésteres de ácidos grasos con alcoholes polihidroxilados tales como monolaurato, monooleato, monoestearato, monopalmitato, triestearato, trioleato de sorbitán polioietileno, ésteres de ácidos grasos con glicoles de polioietileno 400, 2000, y copolímeros en bloque de etileno / óxido de propileno, tales como Pluronic y Synperonic.

35 Los ejemplos de inhibidores de la formación de formas hidratadas incluyen copolímeros en bloque de óxido de etileno / propileno tales como Pluronic y Synperonic, mezclas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos hidrogenados, ceras, alcoholes y ácidos orgánicos con un alto peso molecular (> C10), y poliglicoles con un peso molecular de 2000 a 4000.

Ejemplos de adyuvantes de compresión son mono, di y polisacáridos: lactosa, sacarosa, xilitol, maltosa, maltitol, maltodextrinas, agar-agar, celulosa microcristalina y derivados de la misma, tales como metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, fibras vegetales, compuestos inorgánicos tales como dióxido de silicio coloidal, fosfato de calcio, fosfato de magnesio, proteínas de varios tipos, tales como proteínas de la leche y de la soja, y gelatina vegetal.

40 Ejemplos de aglutinantes con propiedades retardantes incluyen carboximetilcelulosa sódica, goma guar, agar-agar y mezclas de los mismos.

45 Mezclas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos hidrogenados, ceras, alcoholes y ácidos orgánicos con un alto peso molecular (> C10), metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, fibras vegetales, y proteínas de varios tipos: leche, soja y gelatina vegetal.

50 De acuerdo con la invención, son posibles todas las combinaciones en las que el ingrediente activo se mezcla con los otros ingredientes de acuerdo a los siguientes principios:

- la oxcarbazepina se disuelve en dimetilformamida o en un disolvente miscible con agua;
- los componentes solubles en dichos disolventes pero insoluble en agua, tales como mezclas de mono, di y triglicéridos, se disuelven junto con oxcarbazepina;
- los componentes insolubles tanto en disolventes orgánicos como en agua se suspenden en agua y coprecipitan con oxcarbazepina para obtener un coacervado;
- los ingredientes solubles en agua se añaden al precipitado húmedo y se mezclan a fondo con él, de manera que se disuelvan en el agua presente en el coprecipitado y produzcan un granulado húmedo, en el que todos los ingredientes se distribuyen con la máxima uniformidad.

60 Dicha distribución uniforme del ingrediente / ingredientes activos garantiza una biodisponibilidad constante.

Los ejemplos a continuación describen los procesos utilizados, de acuerdo con las características fisicoquímicas, para obtener coprecipitados o coacervados entre el ingrediente activo y los otros ingredientes que modulan la liberación del fármaco en la forma deseada.

5 Ejemplo 1

Se disuelven 1.200 g de oxcarbazepina a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno en 12 litros de dimetilformamida que contiene 120 g de una mezcla de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos vegetales que tienen cadenas de 18 átomos de carbono, previamente disuelto en dimetilformamida.

10 La solución se diluye rápidamente bajo agitación enérgica en 60 litros de agua que contiene 120 g de celulosa microcristalina, a una temperatura entre 0° y 8°C. El precipitado resultante es microcristalino, con un intervalo de distribución de tamaño de partícula de menos de 50 micras, y se separa por centrifugación. Los rendimientos son prácticamente cuantitativos.

15 Se añaden 120 g de manitol al precipitado húmedo.

20 Se pesa luego el precipitado húmedo, se estima la cantidad residual de agua, y se distribuye el precipitado en estantes para el secado al vacío.

Cuando se ha reducido la humedad hasta aproximadamente el 20% del contenido de partida, se granula el producto para obtener un tamaño de partícula entre 200 y 300 micras, y se seca completamente.

25 Se mezcla luego completamente el producto con 20 g de talco y 20 g de estearato de magnesio y se comprime para producir tabletas que pesan 400 mg con una línea de ruptura, que contiene 300 mg de ingrediente activo. Alternativamente, se comprime para producir tabletas oblongas que pesan 800 mg con una línea de ruptura, que contiene 600 mg de ingrediente activo.

30 Ejemplo 2

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se reemplazan los 120 g de manitol por 120 g de xilitol.

35 Ejemplo 3

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se reemplazan 30 g de los 120 g de manitol por 30 g de polietilenglicol 4000.

40 Ejemplo 4

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se reemplazan 120 g de manitol por 105 g de xilitol y 15 g de sal sódica de carboximetilcelulosa.

45 Ejemplo 5

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se reemplazan 120 g de manitol por 120 g de maltodextrina con un peso molecular de 25.000.

50 Ejemplo 6

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que la mezcla de 120 g de mono, di y triglicéridos se compone de ácidos grasos vegetales que tienen cadenas con 6 átomos de carbono.

55 Ejemplo 7

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que la mezcla de 120 g de mono, di y triglicéridos se compone de ácidos grasos vegetales que tienen cadenas con 12 átomos de carbono.

60 Ejemplo 8

Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se reemplazan 120 g de manitol por 100 g de

polietilenglicol 4000 y 20 g de monooleato de polioxietileno sorbitán 60.

Ejemplo 9

- 5 Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se reemplazan 120 g de manitol por 100 g de polietilenglicol 4000 y 20 g de monooleato de sorbitán polioxietileno 80.

Ejemplo 10

- 10 Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la diferencia de que se reemplazan 120 g de manitol por 120 g de agar-agar.

Reivindicaciones

- 5
1. Un proceso para la preparación de formulaciones farmacéuticas orales sólidas de liberación controlada de oxcarbazepina, que comprende:
- 10
- a) disolver oxcarbazepina y mezclas de mono, di y triglicéridos en un disolvente orgánico miscible en agua: etanol, metanol, dioxano, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo;
- b) añadir una suspensión acuosa de excipientes insolubles en agua a la solución obtenida en a) y separar el precipitado húmedo;
- 15
- c) añadir cualquiera de los excipientes solubles en agua al precipitado húmedo obtenido en b), y granular la mezcla resultante;
- d) comprimir o distribuir el granulado obtenido en c) en la forma de administración farmacéutica.
2. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la etapa b) se realiza a una temperatura entre 0 y 8°C.
3. El proceso como se reivindica en la reivindicación 2, en el que el coprecipitado microcristalino obtenido tiene una distribución promedio de tamaño de partícula de aproximadamente 50 µm.
- 20
4. El proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que el disolvente orgánico miscible con agua es dimetilformamida.
5. El proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que los excipientes insolubles en agua se seleccionan a partir de celulosa microcristalina y derivados de la misma, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, fibras de piña, talco, dióxido de silicio coloidal, fosfato de calcio, fosfato de magnesio, proteína de la leche, proteínas de soja y gelatina.
- 25
6. El proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que los excipientes solubles en agua que se añaden en la etapa c) se seleccionan a partir de manitol, xilitol, maltodextrinas, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicoles, agar-agar y mezclas de los mismos.
- 30
7. Las composiciones farmacéuticas que pueden ser obtenidas por el proceso como se reivindica en 1 - 6.
8. Las composiciones como se reivindican en la reivindicación 7, en la forma de cápsulas, tabletas, y granulados en bolsitas.
- 35