

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 084**

51 Int. Cl.:

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2007 E 07842475 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2061458**

54 Título: **Composiciones de topiramato y métodos para su uso**

30 Prioridad:

15.09.2006 US 844875 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2015

73 Titular/es:

**REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA
(100.0%)
1000 WESTGATE DRIVE, SUITE 160
ST. PAUL, MINNESOTA 55114-8658, US**

72 Inventor/es:

CLOYD, JAMES C.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 084 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

Composiciones de topiramato y métodos para su uso

5 Solicitud(es) relacionada(s)

Este documento de patente reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud estadounidense con número de serie 60/844.875, presentada el 15 de septiembre de 2006.

10 Declaración de apoyo del gobierno

El gobierno de los EE.UU. financió el trabajo relacionado con este documento de patente (subvención de los NIH NS-16308-26). El gobierno puede tener ciertos derechos en este documento de patente.

15 Antecedentes

El topiramato (sulfamato de 2,3:4,5-di-O-isopropiliden-β-D-fructopiranos) es un compuesto bien conocido que es un fármaco anticonvulsivo usado para tratar epilepsia tanto en niños como adultos. También está aprobado para el tratamiento de migrañas. Sin embargo, aunque están disponibles formulaciones orales de topiramato, se necesitan formulaciones de topiramato inyectables (por ejemplo, intravenosas (i.v.) o intramusculares (i.m.)).

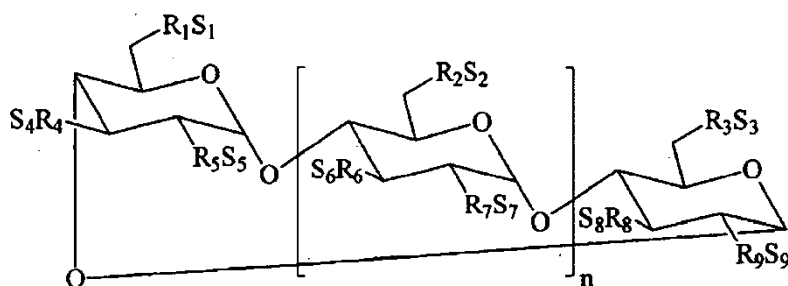
Hay también una necesidad de composiciones y métodos para proporcionar neuroprotección y para tratar convulsiones neonatales.

25 El documento WO 2006/009403 da a conocer formulaciones de liberación sostenida de topiramato. El documento WO 2005/053612 da a conocer formulaciones micelares inversas para la administración de topiramato.

Sumario de determinadas realizaciones de la invención

30 Tal como se describe en el presente documento, se han desarrollado composiciones adecuadas para administración por inyección que incluyen topiramato y una ciclodextrina. Estas composiciones inyectables son útiles, por ejemplo, para tratar poblaciones de pacientes para los que las composiciones orales de topiramato no son apropiadas. Por ejemplo, las composiciones orales de topiramato pueden no ser apropiadas porque un paciente puede ser demasiado joven, no puede tragar, está sometiéndose a cirugía GI, está incapacitado o tiene un trastorno que bloquea la absorción. Además, las composiciones inyectables de topiramato serían útiles para tratar estados en los que los pacientes necesitan lograr rápidamente una concentración aumentada de topiramato. Estas composiciones inyectables también proporcionan una dosificación más controlada que las composiciones orales.

40 Por consiguiente, determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones que comprenden topiramato, o una sal del mismo, y compuesto de fórmula I:



I

en la que:

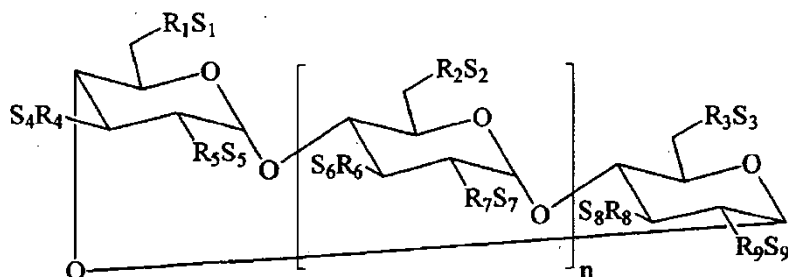
45 n es 4, 5 ó 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻; y

50 S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, H o un catión farmacéuticamente aceptable; y

en la que la composición es adecuada para administración por inyección a un paciente.

Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones preparadas combinando topiramato, o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula I:



I

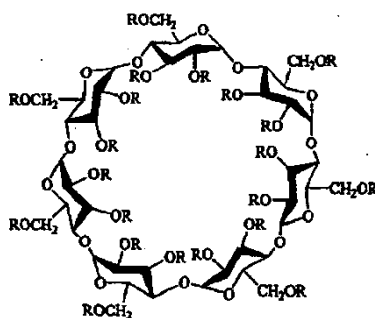
- 5 en la que:
 n es 4, 5 ó 6;
- 10 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquilen C_2-C_6)- SO_3^- , en el que al menos uno de R_1 y R_2 es independientemente un grupo -O-(C_2-C_6)- SO_3^- ; y
- $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ y S_9 son cada uno, independientemente, H o un catión farmacéuticamente aceptable; y
- 15 en la que la composición es adecuada para administración por inyección a un paciente.

En algunas realizaciones de la invención, al menos uno de R_1 y R_2 es independientemente un grupo -O-(alquilen C_2-C_6)- SO_3^- que es un grupo -O-(CH_2) $_m$ SO_3^- , en el que m es de 2 a 6.

- 20 En algunas realizaciones de la invención, el catión farmacéuticamente aceptable es de H, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un ion amonio o un catión de amina.

Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones que comprenden topiramato, o una sal del mismo, y una ciclodextrina tal como un compuesto de fórmula III:

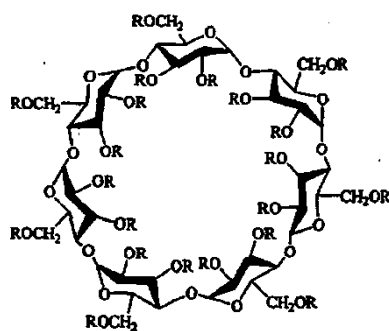
25



III

en la que $R=(H)_{21-x}$ o $-(CH_2)_4-SO_3Na)_x$, y $x=6,0-7,1$.

- 30 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones preparadas combinando topiramato, o una sal del mismo, y una ciclodextrina tal como un compuesto de fórmula III:



III

en la que $R=(H)_{21-x}$ o $-(CH_2)_4-SO_3Na)_x$, y $x=6,0-7,1$.

- 5 En algunas realizaciones de la invención, la composición de la invención comprende además un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones de la invención, la composición comprende además un portador farmacéuticamente aceptable adicional.

- 10 La composición es adecuada para administración por inyección a un paciente. En algunas realizaciones de la invención, la composición es adecuada para administración intravenosa o intramuscular a un paciente.

- 15 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones para su uso en métodos para administrar topiramato a un paciente, que comprenden administrar una composición de la invención al paciente. En algunas realizaciones de la invención, el paciente es un paciente que necesita tratamiento con topiramato. En algunas realizaciones de la invención, la composición se administra por vía intravenosa al paciente.

- 20 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar a un paciente que tiene o corre el riesgo de desarrollar un estado susceptible de tratamiento con topiramato que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención (por ejemplo, por vía intravenosa) al paciente para tratar el estado.

- 25 En algunas realizaciones de la invención, el estado se selecciona de epilepsia, estado epiléptico, estado epiléptico que no responde al tratamiento, ludopatía, migrañas, drogodependencia, alcoholismo, dependencia de cocaína, dependencia de nicotina, síndrome metabólico X, diabetes mellitus, tipo 2, vómitos, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social generalizada que no responde al tratamiento, síndrome de Tourette, discinesia inducida por levodopa en enfermedad de Parkinson, POS que no responde al tratamiento, síndrome de Prader-Willi, esclerosis múltiple, síndrome de Lennox-Gastaut, trastorno bipolar, obesidad, trastorno de estrés posttraumático, cefaleas en racimos, cefaleas intensas y estados provocados por exposición a agentes neurotóxicos de guerra química tales como gas sarín.

- 35 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones para su uso en métodos para proporcionar neuroprotección en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención (por ejemplo, por vía intravenosa) al paciente. En algunas realizaciones de la invención, la neuroprotección es necesaria durante una cirugía.

- 40 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan una composición para su uso en métodos para tratar anoxia en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención (por ejemplo, por vía intravenosa) al paciente.

- 45 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar convulsiones en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención (por ejemplo, por vía intravenosa) al paciente.

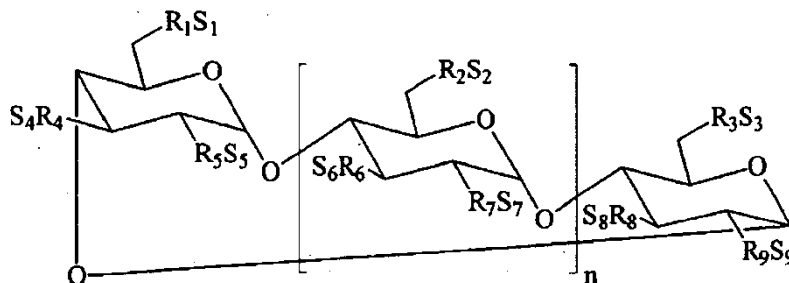
- Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones para su uso en métodos para la carga en un paciente para lograr una concentración de topiramato eficaz, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención (por ejemplo, por vía intravenosa) al paciente.

- 50 En algunas realizaciones de la invención, la terapia con topiramato oral para el paciente se ha interrumpido.

En algunas realizaciones de la invención, el paciente es un paciente neonatal. En algunas realizaciones de la invención, el paciente es un paciente pediátrico. En algunas realizaciones de la invención, el paciente es un paciente adulto. En algunas realizaciones de la invención, el paciente es un paciente geriátrico.

Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones de la invención para su uso en diagnóstico o tratamiento médico. Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan el uso del topiramato, o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula I:

5



I

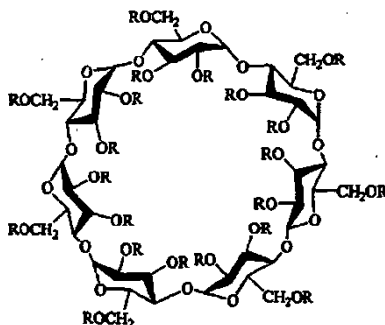
en la que:

10 n es 4, 5 o 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻; y

15 S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable, para preparar un medicamento útil para tratar un estado susceptible de tratamiento con topiramato en un animal; y en la que el medicamento es adecuado para administración por inyección a un paciente.

20 Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan el uso de topiramato, o una sal del mismo, y una ciclodextrina tal como un compuesto de fórmula III:



III

25 en la que R=(H)_{21-x} o -(CH₂)₄-SO₃Na)_x, y x=6,0-7,1 para preparar un medicamento útil para tratar un estado susceptible de tratamiento con topiramato en un animal.

Determinadas realizaciones de la presente invención proporcionan el uso de una composición de la invención para preparar un medicamento útil para tratar un estado susceptible de tratamiento con topiramato en un animal.

30 El medicamento es adecuado para administración por inyección (por ejemplo, intravenosa) a un paciente.

Breve descripción de las figuras

35 La figura 1 representa un cromatograma de la inyección de un patrón de topiramato.

La figura 2 representa un cromatograma de la inyección de un patrón de topiramato.

La figura 3 representa los resultados de un estudio de solubilidad y demuestra que el topiramato se solubiliza bien por la ciclodextrina CAPTISOL® en agua.

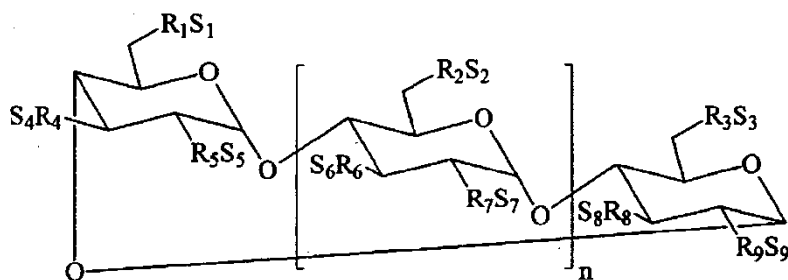
40 La figura 4 representa los resultados de un estudio de solubilidad y demuestra que el topiramato se solubiliza bien por la ciclodextrina CAPTISOL® en agua.

La figura 5 representa un cromatograma para el análisis de la muestra de solubilidad usando la ciclodextrina CAPTISOL® al 40% p/v.

5 Descripción detallada

Se han desarrollado composiciones para administración por inyección (por ejemplo, i.v.) de topiramato y una ciclodextrina.

- 10 En determinadas realizaciones, la composición de la invención comprende topiramato y un sulfoalquil éter-ciclodextrina de fórmula I:



I

- 15 en la que:

n es 4, 5 ó 6;

- 20 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son cada uno, independientemente, $-O-$ o un grupo $-O-(\text{alquilen } C_2-C_6)-SO_3^-$, en el que al menos uno de R_1 y R_2 es independientemente un grupo $-O-(\text{alquilen } C_2-C_6)-SO_3^-$, preferiblemente un grupo $-O-(CH_2)_mSO_3^-$, en el que m es de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4, (por ejemplo, $-OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ o $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$); y

- 25 $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ y S_9 son cada uno, independientemente, H o un catión farmacéuticamente aceptable que incluye, por ejemplo, iones de metales alcalinos (por ejemplo, Li^+, Na^+, K^+), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca^{+2}, Mg^{+2}), amonio y cationes de amina tales como los cationes de alquilaminas (C_1-C_6), piperidina, pirazina, alcanolamina (C_1-C_6) y cicloalcanolamina (C_4-C_8); y en la que la composición es adecuada para administración por inyección a un paciente.

- 30 En determinadas realizaciones de la invención, la ciclodextrina es un derivado de sulfoalquil éter-ciclodextrina descrito en las patentes estadounidenses n.ºs 5.134.127 ó 5.376.645.

- 35 En determinadas realizaciones de la invención, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de un estado susceptible de tratamiento con topiramato, que incluye, por ejemplo, el tratamiento de epilepsia, convulsiones (por ejemplo, convulsiones neonatales), estado epiléptico que no responde al tratamiento, ludopatía, migrañas, drogodependencia, alcoholismo; dependencia de cocaína, dependencia de nicotina, síndrome metabólico X; diabetes mellitus, tipo 2, vómitos, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social generalizada que no responde al tratamiento, síndrome de Tourette, discinesia inducida por levodopa en enfermedad de Parkinson, POS que no responde al tratamiento, síndrome de Prader-Willi, esclerosis múltiple, síndrome de Lennox-Gastaut, trastorno bipolar, obesidad, trastorno de estrés postraumático, cefaleas en racimos, cefaleas intensas, anoxia (por ejemplo, anoxia neonatal), y para cualquier estado que pueda tratarse con topiramato (por ejemplo, para pacientes que no pueden tomar una composición oral de topiramato).

- 45 Las composiciones de la invención son útiles para proporcionar neuroprotección para un paciente (por ejemplo, durante una cirugía, por ejemplo, durante cirugía neonatal o pediátrica, por ejemplo, durante cirugía cardíaca o durante un accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico o coma).

- 50 En determinadas realizaciones, las composiciones son útiles para proteger tejido cerebral cerca de una zona de accidente cerebrovascular isquémico (la penumbra). Las composiciones pueden administrarse, por ejemplo, en el plazo de unas pocas horas tras un accidente cerebrovascular para proteger el tejido cerebral en penumbra de la lesión.

Las composiciones de la invención también son útiles como contramedida para agentes neurotóxicos de guerra química tales como gas sarín.

Las composiciones de la invención también son útiles como tratamiento alternativo para un paciente, por ejemplo, como tratamiento puente durante un periodo de tiempo en el que un paciente no puede tratarse con una formulación oral de topiramato.

5 Las composiciones de la invención también son útiles para tratar a un paciente que necesita rápidamente lograr o volver a lograr concentraciones de topiramato en plasma aumentadas, por ejemplo, cuando esas concentraciones han disminuido como resultado de no tomar una formulación oral de topiramato.

10 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir dispersiones o disoluciones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el/los principio(s) activo(s) que están adaptados para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables o infundibles. La formulación puede proporcionarse como una disolución madre, que se diluye con una composición de portador líquido tal como dextrosa, solución salina, plasma o solución de Ringer con lactato para su administración a un paciente. La formulación puede proporcionarse a una concentración de topiramato que es adecuada para su administración sin dilución. El vehículo o portador líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La formulación puede incluir además un conservante, un agente de solubilización, un antioxidante, un agente tamponante, un agente acidificante, un agente potenciador de la complejación, solución salina, dextrosa, un adyuvante de liofilización (por ejemplo, agentes de carga o agentes estabilizantes), un electrolito, otro agente terapéutico, un agente alcalinizante, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, un agente antibacteriano (por ejemplo, parabenos o timerosal) o una combinación de los mismos. La absorción prolongada de las composiciones inyectables (por ejemplo, mediante inyección i.m.) puede provocarse mediante el uso en las composiciones de agentes que retardan o modifican la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio, vehículos oleaginosos, formas de sal menos solubles o poloxámeros (copolímeros de bloque). Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir dispersiones o disoluciones acuosas estériles o polvos estériles de topiramato que están adaptados para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables o infundibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. La forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo o portador líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, sulfoalquil-ciclodextrina en agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos.

Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el/los compuesto(s) activo(s) es un disolvente apropiado con los otros componentes opcionales enumerados en el presente documento, seguido opcionalmente por esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado por pulverización, secado a vacío y las técnicas de secado por congelación, que producen un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional presente en las disoluciones previamente esterilizadas por filtración.

45 La concentración de topiramato es, normalmente, por ejemplo, de 5-100 mg/ml, 5-50 mg/ml, 10-20 mg/ml. En algunas realizaciones de la invención, la ciclodextrina, tal como un compuesto de fórmula III, está presente a una concentración de 1-700 mg/ml.

50 Tal como se usan en el presente documento los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” incluyen administrar la composición antes de la aparición de síntomas clínicos de una condición/estado patológico para prevenir el desarrollo de cualquier síntoma, así como administrar la composición tras la aparición de uno o más síntomas clínicos de una condición/estado patológico para reducir o eliminar cualquier síntoma, aspecto o característica de este tipo de la condición/estado patológico. No es necesario que tal tratamiento sea absoluto para que sea útil.

55 Las composiciones, en determinadas realizaciones, pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o en un recipiente a partir del que se mide una dosis. Tal como se usa en el presente documento el término “forma de dosificación unitaria” se refiere a una composición que contiene una cantidad específica de un fármaco, cuya totalidad va a administrarse como una única dosis. Se distingue de un suministro de una cantidad de múltiples dosis de un medicamento, por ejemplo, un frasco de medicamento, a partir del que tiene que medirse una dosis.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” pretende significar animales de sangre caliente tales como mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, ganado bovino, vacas, ovejas y seres humanos.

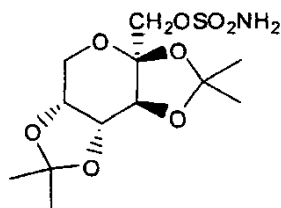
65 En determinadas realizaciones de la invención, tratamiento puede incluir múltiples dosis, por ejemplo, dosis que se producen a lo largo de días, semanas o años.

Las composiciones también pueden incluir al menos un agente terapéutico adicional.

En determinadas realizaciones de la invención, las composiciones de la invención pueden administrarse a pacientes neonatales, pediátricos, adultos o geriátricos. Los pacientes neonatales tienen aproximadamente 0-30 días de edad. Los pacientes pediátricos tienen aproximadamente hasta 17 años de edad. Los pacientes adultos tienen al menos aproximadamente 18 años de edad. Los pacientes geriátricos tienen al menos aproximadamente 65 años de edad.

Topiramato

Las composiciones de la invención incluyen topiramato (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.949.518, 6.906.099, 6.699.840, 6.696.091, 6.559.293, 6.503.884, 5.952.187, 5.258.402 y 4.513.006). Se conocen en la técnica métodos para preparar topiramato. El topiramato se designa químicamente como sulfamato de 2,3,4,5-di-O-isopropilideno-β-D-fructopiranososa y tiene la siguiente fórmula II:

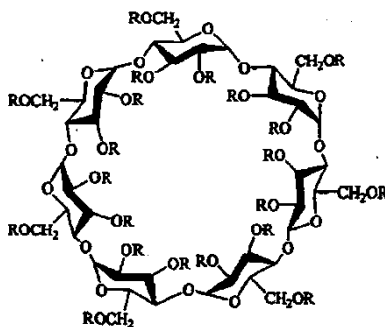


II.

La ciclodextrina

Las composiciones de la invención también incluyen una molécula de ciclodextrina (por ejemplo, un sulfobutil éter-β-ciclodextrina tal como CAPTISOL®, véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.133.248, 5.874.418, 6.046.177, 5.376.645, 5.134.127, 7.034.013, 6.869.939, el documento WO 2005/117911 y el número de MSDS CAP-001). Se conocen en la técnica métodos para preparar una sulfobutil éter-β-ciclodextrina. Las composiciones que contienen el sulfoalquil éter-ciclodextrina tendrán una solubilidad, estabilidad y/o biodisponibilidad de topiramato mejoradas.

La ciclodextrina CAPTISOL® es una ciclodextrina modificada. La ciclodextrina CAPTISOL® es un derivado de beta-ciclodextrina polianiónico con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipófila por un grupo espaciador de butil éter, o sulfobutil éter (SBE). Se ha mostrado que la ciclodextrina CAPTISOL® es segura cuando se administra por vía parenteral, por vía oral y por medio de inhalación y no presenta la nefrotoxicidad asociada con beta-ciclodextrina. En relación con beta-ciclodextrina, la ciclodextrina CAPTISOL® proporciona características de complejación comparables o mayores y solubilidad en agua superior que supera los 90 gramos/100 ml, una mejora de 50 veces. La ciclodextrina CAPTISOL® tiene la siguiente fórmula III:



III

en la que $R=(H)_{21-x}$ o $(-(CH_2)_4-SO_3Na)_x$, y $x=6,0-7,1$.

En algunas realizaciones de la invención, la razón en moles de ciclodextrina con respecto a topiramato es de aproximadamente 0,01 a 1,4.

La invención se ilustrará ahora mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo 1 - Estudio de solubilidad de fase de topiramato

Se realizó un estudio de solubilidad de fase con la ciclodextrina CAPTISOL® y topiramato para evaluar el grado de solubilización del fármaco por la ciclodextrina derivatizada. Se modificó un método de HPLC de la bibliografía y se mostró que era lineal a lo largo del intervalo de interés. En las figuras 1 y 2, se muestran los cromatogramas de la inyección de dos de los patrones de topiramato.

En las figuras 3 y 4, se ilustran los resultados del estudio de solubilidad y muestran que el topiramato se solubiliza bien por la ciclodextrina CAPTISOL® en agua. Se observa una solubilidad de fase lineal de tipo A y se calculó una constante de unión de 71 M^{-1} a partir de la ecuación: $K_{1:1} = \text{pendiente}/S_0(1-\text{pendiente})$, en la que S_0 es la solubilidad intrínseca del fármaco y "pendiente" es la pendiente del gráfico molar de la solubilidad del fármaco frente al contenido en ciclodextrina. La magnitud de la constante de unión calculada es baja debido a que el fármaco es razonablemente soluble en agua en ausencia de ciclodextrina (solubilidad intrínseca de 7,86 mg/ml). En la figura 5, se facilita un cromatograma para el análisis de la muestra de solubilidad usando la ciclodextrina® CAPTISOL al 40% p/v.

15 Métodos:

Se prepararon disoluciones que contenían cantidades crecientes de sulfobutil éter-b-ciclodextrina de la marca CAPTISOL® disuelta y se añadieron a viales de vidrio pequeños. Se añadió topiramato sólido en exceso a cada vial y se taparon los viales, se agitaron con vórtex y se colocaron en agitación constante durante cinco días a temperatura ambiente (~23-25°C). Si algún vial mostró disolución completa del fármaco añadido, se añadió fármaco adicional y se devolvió el vial al modo de agitación.

Tras el periodo de equilibrado de múltiples días, se centrifugaron los viales (dos veces a 693 x g, 25°C) y se tomaron alícuotas de las disoluciones de sobrenadante transparente. Se diluyeron las alícuotas 1:3 (1:5,67 para disoluciones de ciclodextrina CAPTISOL® al 40%) con fase móvil y se analizaron mediante HPLC para determinar el contenido en topiramato.

Materiales:

30 Topiramato: Lote n.º LL-001-009-III-01 (Divi's Laboratories Ltd, Ameerpet, Hyderabad 500016, India).

La ciclodextrina CAPTISOL®: Lote n.º 17CX01.HQ00009 (CyDex, Inc. Lenexa, Ks).

Cromatografía:

35 *Condiciones cromatográficas*

HPLC:	Dionex
Detección:	Detector de índice de refracción
Columna:	SB-Fenilo (5 µm) 250 mm x 4,6 mm
Temperatura de la columna:	35°C
Fase móvil:	MeOH:agua 40:60
Velocidad de flujo:	1,0 ml/min isocrático
Tiempo de ejecución:	30 minutos
Disolvente de muestra:	Fase móvil
Volumen de inyección:	50 µl
Tiempo de retención:	~12,5 minutos

Preparación de la fase móvil

40 Se combinaron 400 ml de metanol y 600 ml de agua, se mezclaron bien y se filtraron.

Disoluciones patrón

45 1-Disolución de TPM10: Se pesaron ~250 mg de TPM en un matraz aforado de 25 ml, se enrasó con fase móvil y se mezcló bien.

2-Disolución de TPM5: Se transfirieron 5 ml de disolución de TPM10 a un matraz volumétrico de 10 ml y se enrasó con fase móvil.

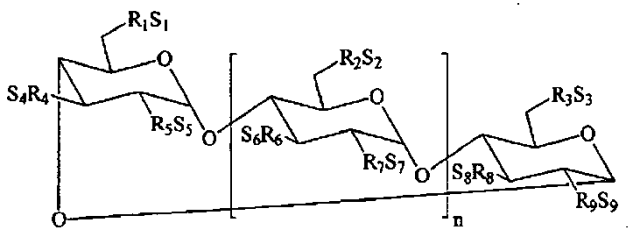
50

3-Disolución de TPM1: Se transfirió 1 ml de disolución de TPM10 a un matraz volumétrico de 10 ml y se enrasó con fase móvil.

5 Aunque en la memoria descriptiva anterior se ha descrito esta invención en relación con determinadas realizaciones de la misma, y se han expuesto muchos detalles para fines de ilustración, resultará evidente para los expertos en la técnica que la invención es susceptible de realizaciones adicionales y que determinados detalles descritos en el presente documento pueden variarse considerablemente sin apartarse de los principios básicos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende topiramato, o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula I:



en la que:

n es 4, 5 ó 6;

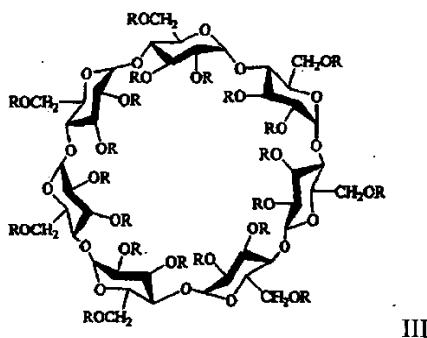
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻; y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, H o un catión farmacéuticamente aceptable; y

en la que la composición es adecuada para administración por inyección a un paciente.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R₁ y R₂ es independientemente un grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻ que es un grupo -O-(CH₂)_mSO₃⁻, en el que m es de 2 a 6, y el catión farmacéuticamente aceptable es de H, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un ion amonio o un catión de amina.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula III:



en la que R=(H)_{21-x} o -(CH₂)₄-SO₃Na)_x, en el que x = 6,0-7,1.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición comprende además un agente terapéutico adicional y/o un portador farmacéuticamente aceptable.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el topiramato está presente en la composición a una concentración de 5-100 mg/ml, y/o en la que el compuesto de fórmula I está presente en la composición a una concentración de 1-700 mg/ml.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el topiramato está presente en la composición a una concentración de 5-50 mg/ml.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el topiramato está presente en la composición a una concentración de 10-20 mg/ml.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición es adecuada para administración intravenosa a un paciente.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para administrar topiramato a un paciente.

10. Cantidad eficaz de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene o corre el riesgo de desarrollar un estado susceptible de tratamiento con topiramato, en la que la composición se administra por vía intravenosa al paciente para tratar el estado, y en la que el estado se selecciona de epilepsia, estado epiléptico, estado epiléptico que no responde al tratamiento, ludopatía, migrañas, drogodependencia, alcoholismo; dependencia de cocaína, dependencia de nicotina, síndrome metabólico X; diabetes mellitus, tipo 2, vómitos, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social generalizada que no responde al tratamiento, síndrome de Tourette, discinesia inducida por levodopa en enfermedad de Parkinson, POS que no responde al tratamiento, síndrome de Prader-Willi, esclerosis múltiple, síndrome de Lennox-Gastaut, trastorno bipolar, obesidad, trastorno de estrés postraumático, cefaleas en racimos, cefaleas intensas y estados provocados por exposición a un agente neurotóxico de guerra química.
11. Cantidad eficaz de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en proporcionar neuroprotección en un paciente, en la que la composición se administra por vía intravenosa al paciente.
12. Cantidad eficaz de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso según la reivindicación 11, en la que la neuroprotección se necesita durante una cirugía.
13. Cantidad eficaz de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento de anoxia en un paciente, para su uso en el tratamiento de convulsiones en un paciente, para su uso en el tratamiento de un accidente cerebrovascular en un paciente y/o para su uso en la carga de un paciente para lograr una concentración de topiramato eficaz, en la que la composición se administra por vía intravenosa al paciente.
14. Cantidad eficaz de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso según la reivindicación 13, en la carga de un paciente para lograr una concentración de topiramato eficaz, en la que la terapia con topiramato oral para el paciente se ha interrumpido.
15. Cantidad eficaz de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9-14, en la que el paciente es un paciente neonatal, un paciente pediátrico, un paciente adulto y/o un paciente geriátrico.
16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en diagnóstico o tratamiento médico.

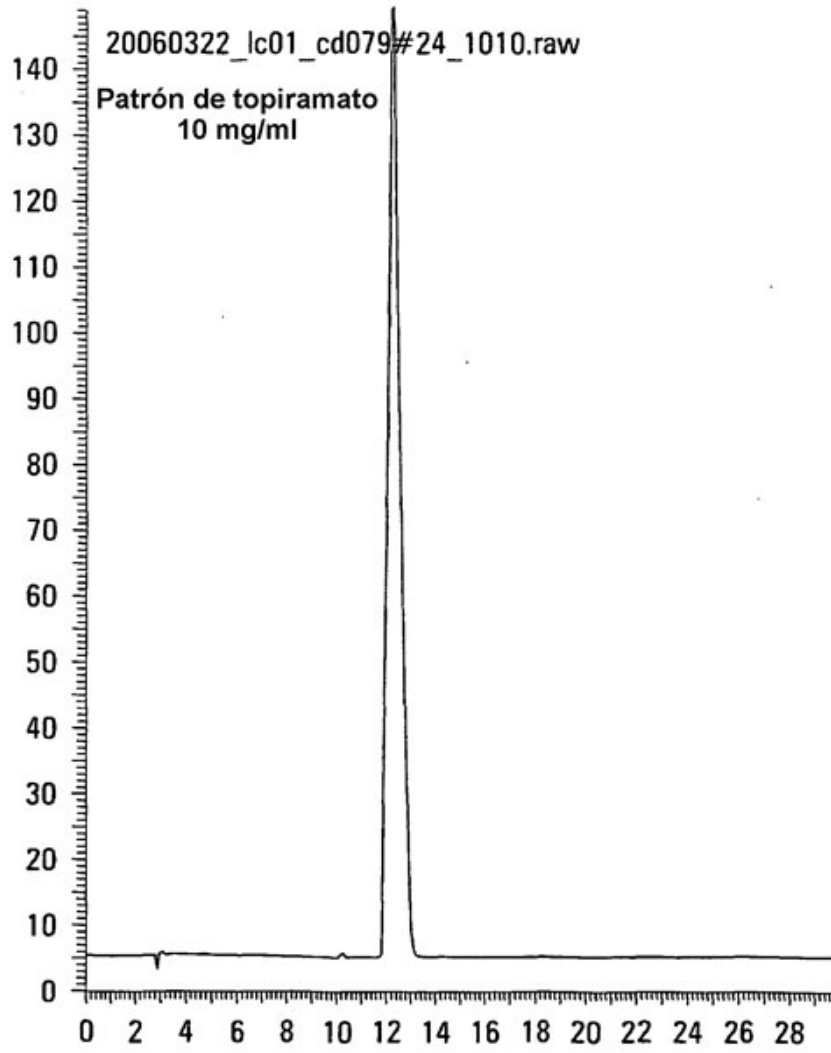


Fig. 1

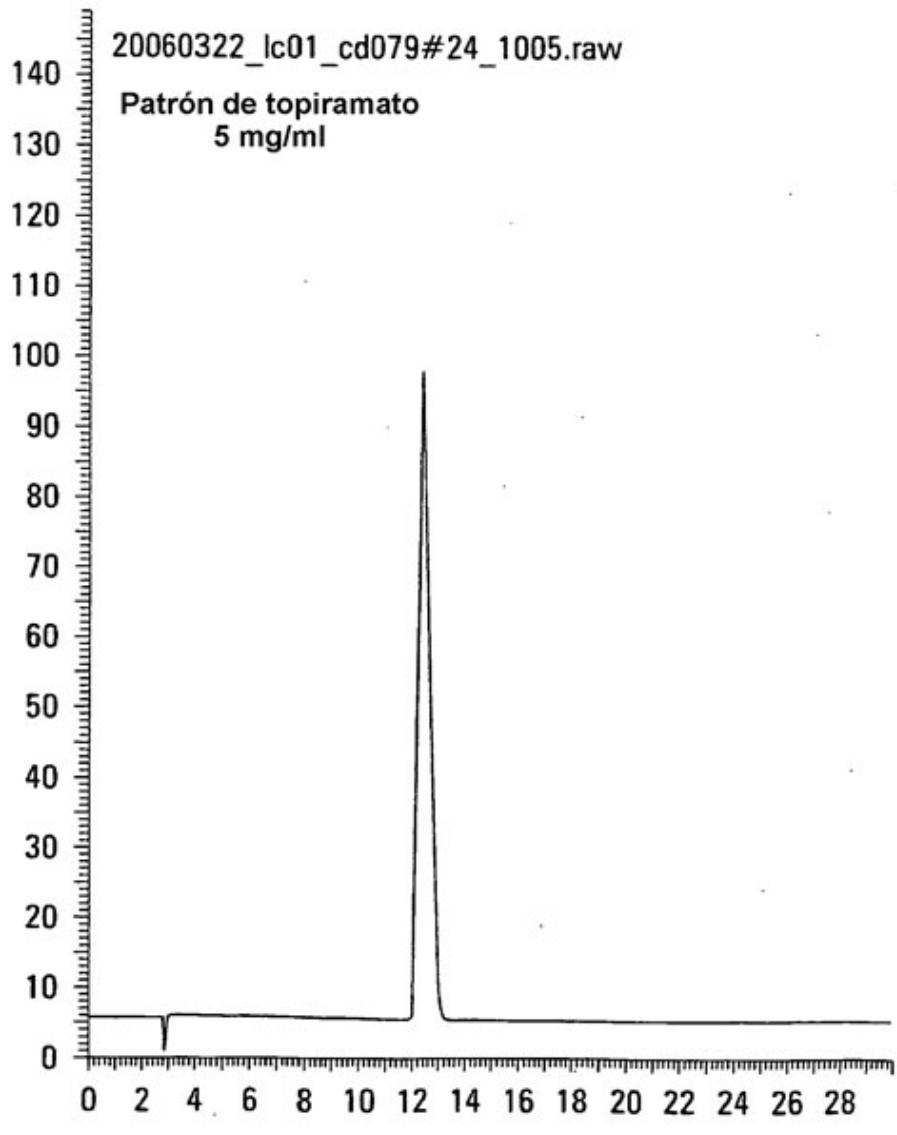


Fig. 2

Fig. 3

Diagrama de solubilidad de fase para topiramato en disoluciones de Captisol (unidades de mg/ml)

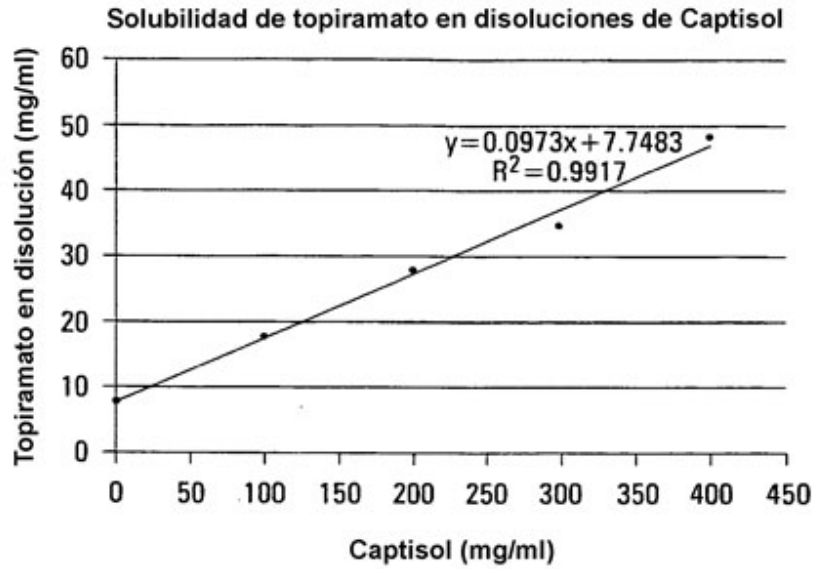
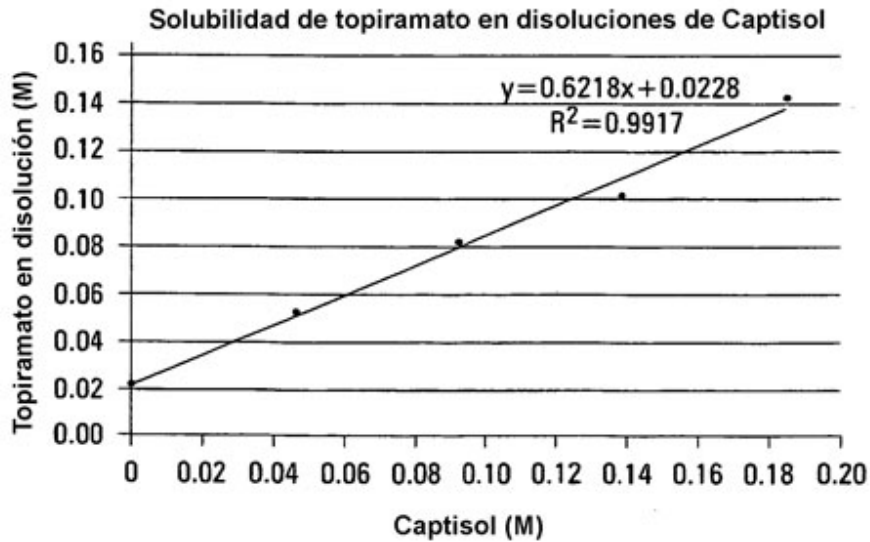


Fig. 4

Diagrama de solubilidad de fase para topiramato en disoluciones de Captisol (unidades molares)



Cromatograma de la muestra de topiramato en Captisol al 40% p/v.

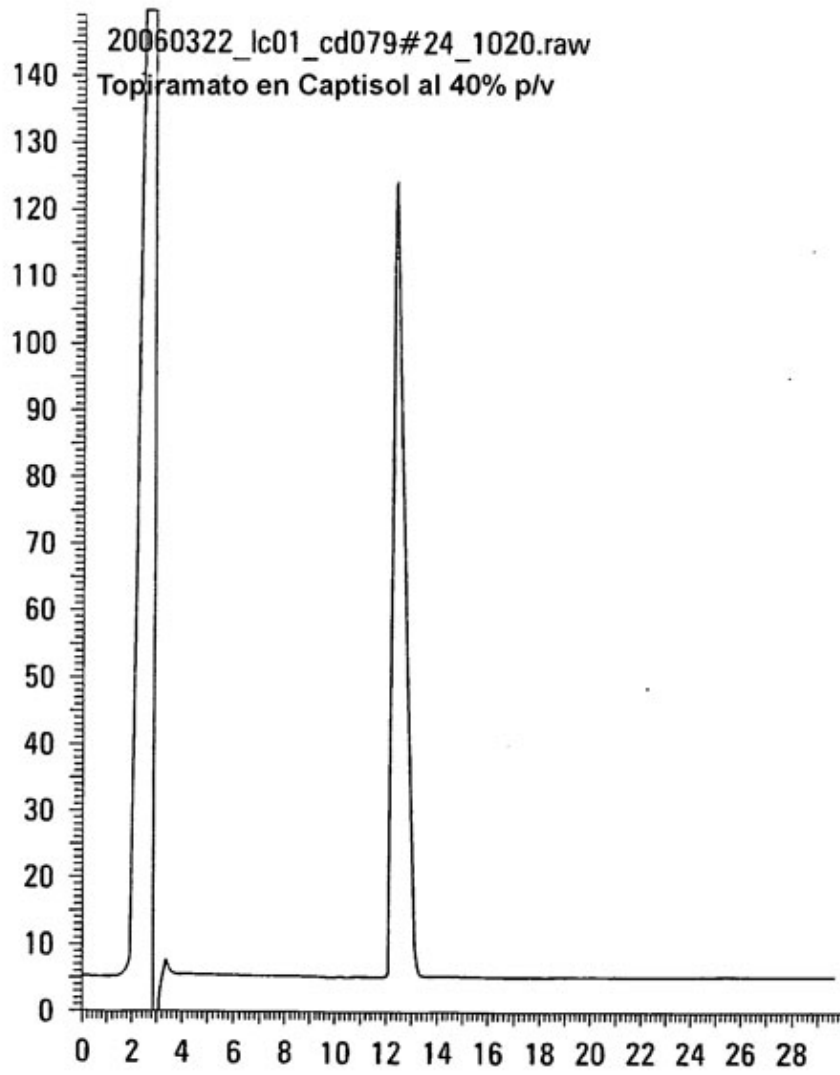


Fig. 5