

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 002**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2008 PCT/PT2008/000043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2009 WO09054743**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2008 E 08842368 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2214636**

54 Título: **Formas de dosificación oral que comprenden acetato de licarbazepina**

30 Prioridad:

**26.10.2007 US 982790 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.03.2017**

73 Titular/es:

**BIAL - PORTELA & CA., S.A. (100.0%)  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**VASCONCELOS, TEÓFILO CARDOSO DE;  
SANTOS LIMA, RICARDO JORGE DOS y  
CAMPOS COSTA, RUI CERDEIRA DE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 607 002 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).

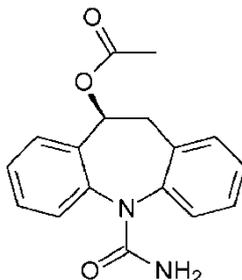
**DESCRIPCIÓN**

Formas de dosificación oral que comprenden acetato de licarbazepina

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas y a procedimientos para su preparación. Más específicamente, la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen acetato de eslicarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina es un bloqueante de los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC) adecuados para su uso como anticonvulsivo, por ejemplo, en el tratamiento de la epilepsia, trastornos afectivos y el dolor neuropático.



10 (S)-(-)-10-Acetoxy-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (acetato de eslicarbazepina)

Esta molécula está estructuralmente relacionada con la carbamazepina y la oxcarbazepina, pero se ha diseñado específicamente para reducir la producción de metabolitos tóxicos (tales como epóxidos) y para evitar la impureza enantiomérica y la producción innecesaria de enantiómeros o diastereoisómeros de los metabolitos y los conjugados, sin perder actividad farmacológica. Comparte con la carbamazepina y la oxcarbazepina el núcleo de dibenzazepina que lleva el sustituto de 5-carboxamida, pero difiere en la posición 10,11. Esta variación molecular da lugar a diferencias en el metabolismo, de modo que se evita la formación de metabolitos tóxicos de epóxido, tales como carbamazepina-10,11 epóxido.

En el documento US 2006/252745 se divulga una de composición farmacéutica y un procedimiento de tratamiento que comprende acetato de eslicarbazepina.

20 En el documento WO 2005/092290 se divulgan comprimidos disgregantes que comprenden licarbazepina.

B. Hancock, Pharmaceutical Technology, 2003, 64-80 divulga las densidades de diversas formulaciones farmacéuticas sólidas y productos intermedios.

**Sumario de la invención**

25 En términos generales, la presente invención se refiere a un procedimiento de granulación húmeda para la preparación de gránulos que comprenden acetato de eslicarbazepina y una preparación farmacéutica que comprende los gránulos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" se utiliza de forma intercambiable con el término "formulación" y se pretende hacer referencia a la forma de dosificación oral final, tal como un comprimido o cápsula.

30 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina en combinación con un aglutinante y un disgregante, en la que el acetato de eslicarbazepina y parte del disgregante están presentes en gránulos preparados mediante granulación en húmedo, y la parte restante del disgregante es extragranular y en la que la preparación tiene una densidad aparente de al menos 0,3 g/ml.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de una preparación farmacéutica, y, opcionalmente, una forma de dosificación oral, que comprende un aglutinante y un disgregante, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

- mezclar acetato de eslicarbazepina con parte de la cantidad total de aglutinante y parte del disgregante;
- proporcionar un líquido de granulación;
- 40 - disolver o dispersar la proporción restante de la cantidad total del aglutinante en el líquido de granulación;
- granular la mezcla de la etapa de mezclado usando el líquido de granulación producido en la etapa de disolución o dispersión para producir gránulos;
- poner en contacto los gránulos con la parte restante del disgregante para formar una preparación que tiene una densidad aparente de al menos 0,3 g/ml, y

- opcionalmente formar una forma de dosificación oral.

La presente invención tiene como resultado un gran aumento de la densidad aparente: de aproximadamente 0,28 g/ml en el API antes de la granulación, por ejemplo, aproximadamente 0,6 g/ml en la mezcla de fármaco y los excipientes (es decir, la preparación) antes de formar la formulación final, por ejemplo, mediante compresión para formar un comprimido o por llenado de cápsulas. La presente invención proporciona una preparación farmacéutica, en la que la preparación comprende acetato de eslicarbazepina, en combinación con un aglutinante y un disgregante, en la que la densidad aparente de la preparación es al menos aproximadamente 0,3 g/ml. En la preparación de acetato de eslicarbazepina y parte del disgregante están presentes, preferentemente, en gránulos, mientras que la parte restante del disgregante es extragranular. La preparación puede comprender además lubricante extragranular. Otros excipientes también pueden estar presentes como se describe en la descripción detallada que se expone más adelante.

Preferentemente, la preparación se forma en una forma de dosificación oral, por ejemplo, por compresión para formar un comprimido.

Preferentemente, la densidad aparente de la preparación es al menos aproximadamente 0,35 g/ml, más preferentemente de aproximadamente 0,40 g/ml, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,45 g/ml, aún más preferentemente de aproximadamente 0,50 g/ml, todavía más preferentemente de aproximadamente 0,55 g/ml. Lo más preferentemente, la densidad aparente de la preparación es al menos aproximadamente 0,60 g/ml.

La preparación se puede utilizar para formar una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede estar en forma de una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o cápsula.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una formulación de cápsula, comprendiendo dicha formulación una preparación como se ha descrito anteriormente contenida en una cápsula. La presente invención también proporciona una formulación de comprimido, comprendiendo dicha formulación una preparación como se ha descrito anteriormente comprimida en una forma de comprimido.

Como resultado de la mejora de la densidad aparente, los inventores han logrado reducir el tamaño y la densidad aparente de formulaciones de comprimidos, tales como comprimidos. De acuerdo con un otro aspecto de la divulgación, se proporciona una formulación comprimido, preferentemente un comprimido, en la que la formulación comprende acetato de eslicarbazepina, en combinación con un aglutinante y un disgregante, en la que la formulación tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 g/ml.

Preferentemente, la densidad aparente de la formulación es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,4 g/ml, más preferentemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,3 g/ml, lo más preferentemente de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 g/ml.

Preferentemente, la formulación está compuesta por gránulos, en la que el acetato de licarbazepina es intragranular. Preferentemente, la formulación también comprende un disgregante y un aglutinante. Más preferentemente, parte del disgregante está presente en los gránulos y la parte restante es extragranular. Otros excipientes también pueden estar presentes como se describe en la descripción detallada que se expone más adelante.

También se ha descubierto que el uso de un procedimiento de granulación para producir la preparación o composición farmacéutica, en lugar de un procedimiento de compresión directa, da lugar a mejores propiedades de flujo y capacidad de compresión del acetato licarbazepina. Ambos procedimientos, la granulación en húmedo y en seco, mejoraron la capacidad de compresión. Sin embargo, inesperadamente, cuando el procedimiento de granulación se incrementó hasta una escala industrial, la capacidad de flujo del acetato licarbazepina no fue satisfactoria cuando se utiliza el procedimiento de granulación en seco; solo el procedimiento de granulación en húmedo mejoró la capacidad de flujo.

Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento de granulación en húmedo para la preparación o composición farmacéutica, preferentemente una forma de dosificación oral.

Aunque el procedimiento de granulación en húmedo es eficaz para resolver los problemas de fluidez asociados con la compresión directa, puede haber problemas con la unión cuando el procedimiento se escala hasta una escala industrial. Se ha descubierto que estos problemas pueden resolverse mediante el uso de un procedimiento de granulación en húmedo, en el que parte del aglutinante se mezcla con el acetato de licarbazepina, por ejemplo en forma de polvo, y la parte restante está presente en el líquido de granulación.

El procedimiento de la presente invención comprende las etapas de: mezclar acetato de eslicarbazepina, con parte de la cantidad total de aglutinante y una parte del disgregante; proporcionar un líquido de granulación; disolver o dispersar la porción restante de la cantidad total del aglutinante en el líquido de granulación; granular la mezcla de la etapa de mezclado con el líquido de granulación producido en la etapa de disolución o dispersión para producir gránulos; poner en contacto los gránulos con la parte restante del disgregante para formar una preparación que tiene una densidad aparente de al menos 0,3 g/ml y, opcionalmente, formar una forma de dosificación oral.

El procedimiento puede comprender una etapa adicional que implica poner en contacto los gránulos con uno o más excipientes adecuados, por ejemplo, antes de formar la forma de dosificación oral.

5 Preferentemente, el acetato de eslicarbazepina se mezcla con aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso (con respecto al peso total de la composición) de aglutinante, más preferentemente, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso de aglutinante, incluso más preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 % en peso de aglutinante, lo más preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 % en peso de aglutinante, mientras que el resto del aglutinante se disuelve o dispersa en el líquido de granulación, por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso del peso total del aglutinante puede estar presente en el líquido de granulación.

10 Preferentemente, el aglutinante mezclado con el acetato de eslicarbazepina está en forma de un polvo, preferentemente un polvo seco. Un polvo seco tal como se utiliza en el presente documento tiene un contenido de líquido (por ejemplo, agua) de menos de aproximadamente 15 %.

15 Preferentemente, los uno o más excipientes adecuados incluyen un disgregante. Preferentemente, los uno o más excipientes adecuados incluyen un lubricante. Excipientes adicionales pueden incluir uno o más de diluyente/carga, agente de deslizamiento, edulcorante y aromatizante.

En una realización más preferente, una porción del disgregante se mezcla con el acetato de eslicarbazepina antes de la etapa de granulación y la parte restante se pone en contacto con los gránulos antes de formar la forma de dosificación.

20 Cuando se va a usar un edulcorante, es preferente que el edulcorante se mezcle con el acetato de eslicarbazepina, antes de mezclar con el líquido de granulación (es decir, se pretende que el edulcorante sea intragranular).

Cuando se va a usar un agente aromatizante, es preferente que el agente aromatizante se mezcle con los gránulos de acetato de eslicarbazepina formados en la etapa de granulación (es decir, se pretende que el agente aromatizante sea extragranular).

25 Entre los líquidos de granulación adecuados se incluyen agua, un alcohol inferior tal como etanol o una mezcla de los mismos.

Preferentemente, el procedimiento implica además una etapa de secado, en particular, los gránulos se pueden secar después de la etapa de granulación. A la etapa de secado también puede seguirla una etapa de tamizado, en la que los gránulos se tamizan, por ejemplo, por tamaño o forma.

30 Preferentemente, la forma de dosificación oral es un comprimido. En esta realización, la formación de la forma de dosificación oral implica la compresión de la mezcla de gránulos y excipiente(s).

De forma alternativa, la forma de dosificación oral es una forma capsular y la etapa de formación implica el llenado de una cápsula adecuada con los gránulos y/o excipientes.

### **Descripción detallada de la invención**

35 En términos de propiedades físicas, el acetato de eslicarbazepina muestra marcadas diferencias con la carbamazepina y la oxcarbazepina, lo que da lugar a diferentes retos para el químico galeno. Por ejemplo, la oxcarbazepina, la carbamazepina y el acetato de eslicarbazepina tienen diferentes formas de cristal y, de hecho, cada uno de carbamazepina y oxcarbazepina muestran varias formas cristalinas diferentes. Los fármacos con diferentes formas cristalinas presentan diferencias en la disolución, el tamaño de partícula, la densidad aparente y las propiedades de flujo, todas las características que influyen en el procedimiento de formulación. Por ejemplo, las diferencias en la forma de cristal de los fármacos y del tamaño de las partículas de fármaco afectan a la solubilidad relativa y las velocidades de disolución de los fármacos, de modo que suponen nuevos retos para el químico de formulación, particularmente en términos de la disgregación de la formulación. La forma del cristal y el tamaño de las partículas también afectan a la capacidad de cohesión de las partículas que, a su vez, afecta a la formación de comprimidos y la unión de partículas durante la granulación.

45 El acetato de licarbazepina es ópticamente activo, que existe en dos formas enantioméricas. En esta memoria descriptiva, la expresión "acetato de licarbazepina" abarca los isómeros R y S individuales, la mezcla racémica de los isómeros, así como las mezclas no racémicas de los isómeros R y S en cualquier proporción. En esta memoria descriptiva "acetato de R-licarbazepina" significa el isómero R en forma sustancialmente pura, es decir, de una pureza de al menos aproximadamente 90 %, preferentemente de una pureza de al menos aproximadamente 95 %, más preferentemente de una pureza de al menos aproximadamente 98 % y, lo más preferentemente, de una pureza de al menos aproximadamente 99 %. En esta memoria descriptiva "acetato de eslicarbazepina" o "acetato de -licarbazepina" significa el isómero S en forma sustancialmente pura, es decir, de una pureza de al menos aproximadamente 90 %, preferentemente de una pureza de al menos aproximadamente 95 %, más preferentemente de una pureza de al menos aproximadamente 98 % y, lo más preferentemente, de una pureza de al menos aproximadamente 99 %.

Ciertas propiedades físicas del acetato de licarbazepina causan problemas para su formulación en gran escala, en particular para la formación de una formulación de comprimido, que es preferente por razones de facilidad de administración y control de la dosificación. El compuesto tiene una densidad aparente extremadamente baja (menor que aproximadamente 0,3 g/ml). Esta densidad aparente baja significa que el compuesto muestra una capacidad de flujo escasa y puede, por lo tanto, ser difícil de manipular, especialmente a escala industrial. Además, el compuesto puede ser difícil de comprimir y da lugar a tamaños muy grandes de comprimidos. Los comprimidos también pueden mostrar una disolución muy escasa.

Los inventores fueron capaces de mejorar la disolución a escala de laboratorio mediante la adición de un disgregante antes de la granulación del acetato de eslicarbazepina. Sin embargo, sorprendentemente descubrieron que cuando se añadió parte del disgregante a la mezcla después de la granulación, la disolución mejoró.

Con el fin de reducir el tamaño del comprimido, la cantidad de carga puede reducirse o eliminarse. Las sustancias que actúan como cargas a menudo tienen efectos adicionales, tales como la unión, lo que puede conducir a una unión no satisfactoria y a las consiguientes propiedades tecnológicas malas, tales como la dureza o la friabilidad.

Los aglutinantes generalmente funcionan de manera más eficaz cuando se utilizan como líquidos o dispersiones. Sin embargo, los inventores han descubierto que los problemas descritos anteriormente podrían resolverse mediante la preparación del comprimido usando un procedimiento de granulación en húmedo, en particular, uno en que parte del aglutinante se disuelve o dispersa en el líquido de granulación, y el resto del aglutinante se añade como un polvo con el acetato de licarbazepina. Sorprendentemente, la densidad aparente del granulado producido a partir de esta mezcla fue más del doble que la del material farmacológico en n bruto antes de la granulación.

Además, se da a conocer en el presente documento que la inclusión de una parte del disgregante intragranular y parte extragranular mejoró la disolución.

#### Forma de dosificación

Preferentemente, la composición es una forma de dosificación oral, más preferentemente una forma de dosificación oral sólida tal como una cápsula o un comprimido. Preferentemente, la forma de dosificación oral sólida es un comprimido. El comprimido puede estar recubierto.

#### Disgregante

Un disgregante es una sustancia que ayuda a la degradación de la composición una vez ingerida. Preferentemente, el peso total de la composición está comprendido por aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70 % en peso de disgregante, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso de disgregante, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 % en peso de disgregante, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 % en peso.

Una parte de la cantidad total del disgregante está presente en los gránulos. Preferentemente, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso de la cantidad total del disgregante está presente en los gránulos. Más preferentemente, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 % en peso de la cantidad total del disgregante está presente en los gránulos. Más preferentemente, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 % en peso de la cantidad total del disgregante está presente en los gránulos. Más preferentemente, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55 % en peso de la cantidad total del disgregante está presente en los gránulos. Lo más preferentemente, de aproximadamente 50 % en peso de la cantidad total del disgregante está presente en los gránulos. La proporción restante del disgregante extragranular.

El disgregante está presente en los gránulos y es extragranular.

Los disgregantes adecuados incluyen ácido algínico (Kelacid™, Protacid™, Satialgine H8™), fosfato de calcio, tribásico (Tri-Cafos™, TRI-CAL WG™, TRI-TAB™), carboximetilcelulosa de calcio (ECG 505™, Nymcel ZSC™), carboximetilcelulosa de sodio (Akucell™, Aquasorb™, Blanose™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), dióxido de silicio coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™, Explocel™, Nymcel ZSX™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), crospovidona (Kollidon CL™, Kollidon CL-M™, Polyplasdone XL™, Polyplasdone XL-IO™), docusato de sodio, goma guar (Galactosol™, Meprogat™, Meyprodor™, Meyprofin™, Meyprogur™), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, silicato de aluminio magnesio (Carrisorb™, Gelsorb™, Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), metilcelulosa (Benecel™, Culminal MC™, Methocel™, Metolose™), celulosa microcristalina (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), povidona (Kollidon™, Plasdone™) alginato de sodio (Kelcosol™, Keltone™, Protanal™), almidón glicolato sódico (Explotab™, Primojel™, Vivastar P™), polacrilina de potasio (Amberlite IRP88™), celulosa microcristalina silicificada (ProSolv™), almidón (Aytex P™, Fluftex W™, Instant Pure-Cote™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) o almidón pregelatinizado (Instanstarch™, Lycatab C™, Lycatab PGS™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spreess B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™ y Unipure WG220™), o mezclas de los mismos.

Los disgregantes preferidos son superdisgregantes, tales como croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio y glicolato de almidón de sodio. Un disgregante particularmente adecuado es croscarmelosa sódica. Cuando el disgregante es croscarmelosa de sodio, el peso total de la composición está comprendido, preferentemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso, lo más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 % en peso de disgregante.

#### Aglutinante

Un aglutinante es una sustancia que contiene los componentes de la composición juntos en la forma de una composición requerida.

Preferentemente, el peso total de la composición está comprendido por aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70 % en peso de aglutinante, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 14 % en peso, todavía más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 % en peso de aglutinante.

Los aglutinantes adecuados para su inclusión en la composición de la invención incluyen goma arábica, ácido alginico (Kelacid™, Protacid™, Satiagine H8™), carbómeros (Acritamer™, Carbopol™, Pemulen™, Ultrez™), carboximetilcelulosa de sodio (Akucell™, Aquasorb™, Blanose™, Finnfix™, Nymcel™, Tylose™), ceratonia (Meyprofleur™), aceite de semilla de algodón, dextrina (Avedex™, Caloreen™, Crystal Gum™, Primogran W™), dextrosa (Caridex™, Dextrofm™, Lycedex PF™, Roferose™, Tabfme D-100™), gelatina (Cryogel™, Instagel™, Solugel™), goma guar (Galactosol™, Meprogat™, Meyprodor™, Meyprofm™, Meyproguar™), aceite vegetal hidrogenado de tipo I (Akofine™, Lubritab™, Sterotex™, Dynasan P[omicron]O™, Softisan 154™, Hydrocote™, Lipovol™, HS-K™, Sterotex HM™), hidroxietilcelulosa (Alcoramnosan™, Cellosize™, Idroramnosan™, Liporamnosan™, Natrosol™, Tylose PHA™), hidroxietilmetilcelulosa (Culminal™, Tylopur MH™, Tylopur MHB™, Tylose MB™, Tylose MH™, Tylose MHB™), hidroxipropilcelulosa (Klucel™, Methocel™, Nisso HPC™), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hipromelosa (Benecel MHPC™, Methocel™, Metolose™, Pharmacoat™, Spectracel 6™, Spectracel 15™, Tylopur™), silicato de aluminio de magnesio (Carrisorb™, Gelsorb™, Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), maltodextrina (C\*Dry MD™, Glucidex™, Glucodry™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maltagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™) maltosa (Advantose 100™), methylcellulose (Benecel™, Culminal MC™, Methocel™, Metolose™), celulosa microcristalina (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), polidextrosa (Litesse™), óxido de polietileno (Polyox™), polimetacrilatos (Eastacryl 30D™, Eudragit™, Kollicoat MAE 30D™, Kollicoat MAE 30DP™), povidona (Kollidon™, Plasdone™), alginato de sodio (Kelcosol™, Keltone™, Protanal™), almidón (Aytex P™, Fluffex W™, Instant Pure-Cote™, Melojel™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), almidón pregelatinizado (Instastarch™, Lycatab C™, Lycatab PGS™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™, Unipure WG 220™), ácido esteárico (Crodacid™, Emersol Hystrene™, Industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), sacarosa y zeína, o mezclas de los mismos.

Los aglutinantes preferidos incluyen povidona, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, almidón de maíz pregelatinizado y gelatina. El aglutinante más preferido es povidona. Cuando el aglutinante es povidona, el peso total de la composición está compuesto preferentemente por aproximadamente 0,5 a aproximadamente 14 % en peso de aglutinante, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 % en peso de aglutinante.

#### Lubricante

La presencia de un lubricante es particularmente preferido cuando la composición es un comprimido, dado que los lubricantes mejoran el procedimiento de formación de comprimidos. Los lubricantes evitan la formación de grumos de los ingredientes de la composición y que se peguen a los orificios de los comprimidos o a la máquina de carga de cápsulas y mejoran la fluidez de la mezcla de composición. De acuerdo con ello, el peso total de la composición puede también preferentemente estar compuesto por aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso de lubricante, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 % en peso de lubricante.

Los lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio (HyQual™), monoestearato de glicerina (Capmul GMS-50™, Cutina GMS™, Imwitor™ 191 y 900, Kessco GMS5™ Lipo GMS™ 410, 450 y 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Protachem GMS-450™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin™ 503 y 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO™), palmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO 5™), aceite de ricino hidrogenado (Castorwax™, Castorwax MP 70™, Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, Fanco™, Simulsol 1293™), aceite vegetal hidrogenado de tipo I (Akofine™, Lubritab™, Sterotex™, Dynasan P60™, Softisan 154™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, triglicéridos de cadena media (Captex 300™, Captex 355™, Crodamol GTC/C™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, Miglyol 812™, Myritol™, Neobee M5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), poloxámero (Lutrol™, Monolan™, Pluronic™, Synperonic™), polietilenglicol (Carbowax™, Carbowax Sentry™, Lipo™, Lipoxol™, Lutrol E™, Pluriol

5 E™), benzoato de sodio (Antimol™), cloruro de sodio (Alberger™), lauril sulfato de sodio (Elfan 240™, Texapon KI 2P™), estearil fumarato de sodio (Pruv™), ácido esteárico (Crodacid E570™, Emersol™, Hystrene™, Industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), talco (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), estearato de sacarosa (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) y estearato de cinc (HyQual™), o mezclas de los mismos.

Los lubricantes preferidos incluyen estearato de magnesio y/o lauril sulfato sódico. En una realización más preferente, el lubricante es estearato de magnesio.

#### Deslizante

10 Los deslizantes mejoran la fluidez de la composición. La composición puede comprender también un deslizante. Preferentemente, el peso total de la composición está compuesto por aproximadamente 0 a aproximadamente 10 % en peso del deslizante.

15 Los deslizantes adecuados incluyen fosfato de calcio tribásico (Tri-Cafos™, TRI-CAL™, TRI-TAB™), calcium silicato de calcio, celulosa, en polvo (Arbocel™, Elcema™, Sanacel™, Solka-Floc™), dióxido de silicio coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón (Aytex P™, Fluftex W™, Instant Pure-Cote™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) y talco (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), o mezclas de los mismos.

Los deslizantes preferidos son dióxido de silicio coloidal y/o talco.

#### Diluyente/Carga

20 El término "carga" y el término "diluyente" se usan indistintamente en el presente documento. Se sabe que, en general, el término "carga" se utiliza en el contexto de formulaciones capsulares y el término "diluyente" en formulaciones de comprimidos. Las cargas llenan el tamaño de una composición, lo que las hace prácticas de producir y cómodas para que el consumidor las use.

25 La composición puede comprender un diluyente/carga, que puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 70 % en peso del peso total de la composición.

30 Cuando están presentes en la composición, las cargas adecuadas incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio (Barcroft™, Cal-Carb™, CalciPure™, Destab™, MagGran™, Millicarb™, Pharma-Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), fosfato de calcio, dibásico anhidro (A-TAB™, Di-Cafos A-N™, Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), fosfato de calcio, dihidrato dibásico (Cafos™, Calipharm™, Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™), fosfato de calcio tribásico (Tri-Cafos™, TRI-CAL WG™, TRI-TAB™), sulfato de calcio (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™, USG Terra Alba™), celulosa en polvo (Arbocel™, Elcema™, Sanacel™, Solka-Floc™), celulosa microcristalina silicificada (ProSolv™), acetato de celulosa, azúcar compresible (Di-Pac™), azúcar glas, dextranos (Candex™, Emdex™), dextrina (Avedex™, Caloreen™, Crystal Gum™, Primogran W™), dextrosa (Caridex™, Dextrofin™, Lycadex PF™, Roferose™, Tab fine D-100™), fructosa (Advantose™, Fructamyl™, Fructofin™, Krystar™), caolín (Lion™, Sim 90™), lactitol (Finlac ACX™, Finlac DC™, Finlac MCX™), lactosa (Aero Flo 20™, Aero Flo 65™, Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohale™, Lactopress™, Microfine™, Microtose™, Pharamtose™, Prisma Lac™, Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), carbonato de magnesio, óxido de magnesio (MagGran MO™), maltodextrina (C\*Dry MD™, Glucidex™, Glucodry™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maltagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), maltose (Advantose 100™), manitol (Mannogem™, Pearlitol™), celulosa microcristalina (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), polidextrosa (Litesse™), simeticona (Dow Corning Q7- 2243 LVA™, Cow Corning Q7-2587™, Sentry Simethicone™), alginato de sodio (Kelcosol™, Keltone™, Protanal™), cloruro de sodio (Alberger™), sorbitol (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbifin™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), almidón (Aytex P™, Fluftex W™, Instant Pure-Cote™, Melojel™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), almidón pregelatinizado (Instastarch™, Lycatab C™, Lycatab PGS™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™, Unipure WG220™), sacarosa, trehalosa y xilitol (Klinit™, Xylifm™, Xylitab™, Xylisorb™, Xylitol™), o mezclas de los mismos.

El diluyente/carga se selecciona, preferentemente, de fosfato de calcio, dihidrato dibásico, celulosa microcristalina o lactosa. De forma alternativa, se puede utilizar cualquier diluyente/carga adecuado.

#### Aromatizante/edulcorante

55 En una realización, la composición incluye, además, un aromatizante y/o un edulcorante, cada uno de los cuales puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % en peso del peso total de la composición.

5 La presencia de estos excipientes es particularmente deseable en las composiciones pediátricas. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen chocolate, chicle, cacao, café, aromatizante de fruta (tal como cereza silvestre, plátano, uva, melocotón y frambuesa), aceite de menta, aceite de menta verde, aceite de naranja, aroma de menta, aroma de anís, aroma de miel, aroma de vainilla, aroma de té y aroma de verbena, y diversos ácidos frutales, tales como ácido cítrico, ácido ascórbico y ácido tartárico, o mezclas de los mismos.

Se ha descubierto que el aroma de frambuesa y el aroma de plátano dan productos particularmente agradables al paladar. Cuando el agente aromatizante es aroma de plátano, el peso total de la composición está comprendido por aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 % en peso del agente aromatizante.

10 Preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 % en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 % en peso de la cantidad total del agente aromatizante está presente extragranular. La proporción restante del agente aromatizante es intragranular. Preferentemente todo o la mayor parte (al menos aproximadamente 50 % en peso) del agente aromatizante es extragranular.

15 El agente o agentes edulcorantes adecuados se seleccionan de gluconato, aspartamo, ciclamato, sacarina sódica, xilitol y maltitol, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el agente edulcorante es aspartamo o sacarina sódica. Cuando el agente edulcorante es sacarina sódica, el peso total de la composición está comprendido por aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso del agente edulcorante.

20 Preferentemente, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 % en peso de la cantidad total del agente edulcorante es intragranular. Más preferentemente, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 % en peso de la cantidad total del agente edulcorante es intragranular. Lo más preferentemente, de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 % en peso de la cantidad total del agente edulcorante está presente intragranular. La proporción restante del agente edulcorante es extragranular. Preferentemente todo o la mayor parte (al menos aproximadamente 50 % en peso) del agente edulcorante es intragranular.

#### Agente humectante

25 Un agente humectante es un excipiente que disminuye el ángulo de contacto de una partícula sólida en un medio líquido, lo que mejora la solubilidad y la disolución del fármaco en formulaciones sólidas.

La composición puede opcionalmente comprender además un agente humectante. Sin embargo, en una realización preferente, la composición no contiene ningún agente humectante. En particular, la composición no incluye ningún laurilsulfato de sodio.

30 Cuando está presente en la composición, los agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, ésteres de alquilo de polioxietileno (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (también conocido como polisorbatos) (por ejemplo, TWEEN™), polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, fosfatos, lauril sulfato de sodio, poloxámero, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (también conocida como PVP), y loxapol (también conocido como superinona o tritón), y combinaciones de los mismos

40 En general, los excipientes mezclados con el acetato de eslicarbazepina antes de la granulación son intragranulares y pueden incluir uno o más de diluyente/carga, disgregante, edulcorante, agente aromatizante y, aglutinante. Los excipientes que están en contacto con los gránulos antes de formar la forma de dosificación oral (es decir, se añaden después de la granulación) son, en general, extragranulares e incluyen uno o más de carga/diluyente, disgregante, lubricante, aromatizante, edulcorante y deslizante. De esta manera, los excipientes pueden ser extragranulares y/o intragranulares.

#### Densidad

50 Preferentemente, la densidad aparente de la preparación es al menos aproximadamente 0,35 g/ml, más preferentemente de al menos aproximadamente 0,40 g/ml, incluso más preferentemente de al menos aproximadamente 0,45 g/ml, aún más preferentemente de al menos aproximadamente 0,50 g/ml, todavía más preferentemente de al menos aproximadamente 0,55 g/ml. Lo más preferentemente, la densidad aparente de la preparación es al menos aproximadamente 0,60 g/ml.

55 Los procedimientos adecuados para la determinación de la densidad aparente de la preparación serán bien conocidos por el químico experto, por ejemplo, la edición de la Farmacopea Europea 6, Ensayo 2,9.15 "volumen aparente", páginas 285-286, EDQM, 2007, o USP 31, vol. 1 Ensayo <616> página 231-232, La Convención de Farmacopea de los Estados Unidos, 2008. La densidad aparente de una formulación de comprimido se mide en términos de masa y volumen de la formulación y está bien dentro de las capacidades del experto en la materia.

Un procedimiento adecuado se describe a continuación:

**Aparato**

- aparato de sedimentación capaz de producir en 1 minuto  $250 \pm 15$  tomas desde una altura de  $3 \pm 0,2$  mm. El soporte para el probeta graduado con su sujeción, tiene una masa de  $450 \pm 5$  g
- 5 - un probeta graduado de 250 ml (intervalos de 2 ml) con una masa de  $220 \pm 40$  g

**Procedimiento**

10 En una probeta seca, introducir sin compactar, 100,0 g (mg) de la sustancia problema. Asegurar la probeta en su sujeción. Leer el volumen aparente no asentado ( $V_0$ ) al milímetro más cercano. Realizar 10, 500 y 1250 repeticiones y leer los volúmenes correspondientes,  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  al milímetro más cercano. Si la diferencia entre  $V_{500}$  y  $V_{1250}$  es mayor de 2 ml, llevar a cabo otras 1.250 repeticiones.

De forma alternativa, si no es posible seleccionar 100 g, seleccionar una muestra de ensayo de cualquier masa pero con un volumen entre 50 ml y 250 ml, medir su volumen aparente,  $V_0$  como se ha descrito anteriormente y pesar la muestra y especificar la masa en la expresión de los resultados.

La densidad aparente se puede determinar entonces en g/ml utilizando la siguiente fórmula:

15 La densidad aparente se puede determinar entonces en g/ml utilizando la siguiente fórmula:  

$$m/V_0$$

en la que  $m$  es la masa en gramos y  $V_0$  el volumen aparente no asentado

20 Las características y realizaciones preferentes de cada aspecto de la invención son como para cada uno de los demás aspectos *mutatis mutandis*, a menos que el contexto exija lo contrario. Por ejemplo, la mayoría de las características preferentes son aplicables a las formas de dosificación tanto en comprimidos como en cápsulas.

**Ejemplos**

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplos de composiciones que se pueden preparar a partir de una preparación farmacéutica de la presente invención

25 **Ejemplo 1**

Acetato de eslicarbazepina	55-60 %
Diluyente	30-40 %
Aglutinante	4-6 %
Disgregante	6-8 %
Lubricante	0,5-1,5 %

**Ejemplo 2**

Acetato de eslicarbazepina	70-75 %
Diluyente	12-16 %
Aglutinante	4-6 %
Disgregante	5-7 %
Lubricante 1	0,5-1,5 %
Lubricante 2	0,5-1,5 %

**Ejemplo 3**

Acetato de eslicarbazepina	82-89 %
Aglutinante	7-9 %
Disgregante	5-7 %
Aromatizante	0,4-0,6 %
Edulcorante	0,6-0,9 %
Lubricante	0,5-1,5 %

**Ejemplo 4**

Acetato de eslicarbazepina	82-89 %
Aglutinante	5-8 %
Disgregante	5-8 %
Lubricante	1-3 %

5 Ejemplos específicos que se pueden preparar a partir de una preparación farmacéutica de la presente invención

**Ejemplo 5- Formulación de granulación en húmedo (i)**

Acetato de eslicarbazepina (intragranular)	5-70 % en peso
Emcompress® (intragranular)	20-85 % en peso
Povidona	1-10 % en peso
Croscarmelosa de sodio (½ intra-/ ½ extragranular)	1-10 % en peso
Etanol 96 %	c. ad.
Estearato de magnesio (extragranular)	0,1-2,5 % en peso

**Ejemplo 6- Formulación de granulación en húmedo (ii)**

Acetato de eslicarbazepina (intragranular)	65-85 % en peso
Emcompress® (intragranular)	10-30 % en peso
Povidona (½ polvo/½ dispersión)	1-10 % en peso
Croscarmelosa de sodio (½ intra-/ ½ extragranular)	1-10 % en peso
Etanol 96 %	c. ad.
Estearato de magnesio (extragranular)	0,1-2,5 % en peso
Laurilsulfato sódico (extragranular)	0,1-2,5 % en peso

10 **Ejemplo 7- Formulación de granulación en húmedo (iii)**

Acetato de eslicarbazepina (intragranular)	65-85 % en peso
Emcompress® (intragranular)	5-30 % en peso
Celulosa microcristalina (intragranular)	5-70 % en peso

(continuación)

Povidona (100 % en polvo)	1-10 % en peso
Croscarmelosa de sodio (½ intra-/ ½ extragranular)	1-10 % en peso
Etanol 96 %	c. ad.
Estearato de magnesio (extragranular)	0,1-2,5 % en peso

**Ejemplo 8-Formulación con aromas y edulcorantes**

Acetato de eslicarbazepina (intragranular)	70-90 % en peso
Povidona (½ polvo/½ dispersión)	2-15 % en peso
Croscarmelosa de sodio (½ intra-/ ½ extragranular)	2-15 % en peso
Etanol 96 %	c. ad.
Estearato de magnesio (extragranular)	0,1-2,5 % en peso
Aroma de plátano (extragranular)	0,1-2,0 % en peso
Sacarina sódica (intragranular)	0,1-2,0 % en peso

**5 Ejemplo 9**

Acetato de eslicarbazepina (intragranular)	80-90 % en peso
Povidona (½ polvo/½ dispersión)	3-10 % en peso
Croscarmelosa de sodio (½ intra-/ ½ extragranular)	3-10 % en peso
Agua purificada	c. ad.
Estearato de magnesio (extragranular)	0,1-3,0 % en peso

Los comprimidos se hicieron tanto en escala pequeña como industrial como sigue.

**Escala pequeña/semi-industrial**

10 El acetato de eslicarbazepina se mezcló con la mitad del aglutinante, povidona, y la mitad del disgregante, croscarmelosa sódica, en un mezclador durante 10 minutos. La mitad restante de la povidona se dispersó en agua purificada. La mezcla de acetato de eslicarbazepina, povidona-disgregante se humidificó después con el agua purificada antes de la granulación (Ø1,6 mm). Los gránulos se secaron en un secador de bandeja con extracción a 50 °C hasta un contenido de humedad entre 1,0 y 3,0 %. Después se calibraron los gránulos. Los gránulos calibrados se añadieron a la otra mitad de la croscarmelosa sódica y se mezclaron durante 10 minutos en un mezclador. Se añadió el lubricante, estearato de magnesio, y la mezcla final se mezcló durante 5 minutos antes de la compresión en comprimidos.

**Escala industrial**

20 El acetato de eslicarbazepina, la mitad del aglutinante, la povidona y la mitad del disgregante, croscarmelosa sódica se añadieron a un mezclador/granulador de alto cizallamiento. La povidona restante se dispersa en el fluido de granulación (agua) y se añadió al granulador para granulación en húmedo. Los gránulos formados se descargaron y se secaron en un secador de lecho fluido a 66 °C hasta un contenido de humedad de entre 1,0 y 3,0 %. Los gránulos secados se calibraron después (Ø1,0 mm). Los gránulos calibrados se añadieron a la otra mitad de la croscarmelosa sódica y se mezclaron durante 10 minutos en un mezclador. Se añadió el lubricante, estearato de magnesio, y la mezcla final se mezcló durante 5 minutos antes de la compresión en comprimidos.

**25 Comparación de las características del comprimido después de la granulación húmeda y seca**

**Composición y procedimiento de fabricación para los experimentos de granulación húmeda y seca**

Materiales de partida	Cantidad (mg/comprimido)	Función	Procedimiento de fabricación
Acetato de eslicarbazepina	600,0	Principio activo	<p><b>Procedimiento de granulación húmeda</b></p> <p>Mezclar acetato de eslicarbazepina, Emcompress, povidona y ½ croscarmelosa sódica en un mezclador adecuado, durante 10 minutos a 25 r.p.m.</p> <p>Humedecer la mezcla con etanol. Granular. Secar (40 °C) y calibrar a través de un tamiz de Ø 1,0 mm.</p> <p>Añadir la croscarmelosa sódica restante y mezclar durante 10 minutos a 25 r.p.m.</p> <p>Añadir estearato de magnesio a la mezcla anterior y mezclar durante 5 minutos más a 25 r.p.m.</p> <p>Comprimir la mezcla final utilizando punzones oblongos.</p> <p><b>Procedimiento de granulación seca</b></p>
Emcompress®	300,0	Diluyente	
Povidona	50,0	Aglutinante	
Croscarmelosa sódica	70,0	Disgregante	
Estearato de magnesio	10,0	Lubricante	
<b>Peso del comprimido final</b>	<b>1030</b>		<p>Mezclar acetato de eslicarbazepina, Emcompress, povidona y ½ croscarmelosa sódica en un mezclador adecuado, durante 10 minutos a 25 r.p.m. Añadir ½ de estearato de magnesio a la mezcla y mezclar durante 5 minutos a 25 r.p.m.</p> <p>Comprimir la mezcla sin control del peso y la dureza de los comprimidos obtenidos. Romper los comprimidos en un granulador adecuado y pasar los gránulos obtenidos principalmente en un tamiz de Ø 1,6 mm y luego a través de un tamiz de Ø 1,0 mm.</p> <p>Añadir la croscarmelosa sódica restante y mezclar durante 10 minutos a 25 r.p.m. Añadir la segunda porción de estearato de magnesio y mezclar durante 5 minutos a 25 r.p.m.</p> <p>Comprimir la mezcla final utilizando punzones oblongos.</p>

**Resultados**

Lote	Húmedo	Seco	Procedimiento
Densidad aparente (g/ml)	0,49	0,58	Farmacopea europea, 6ª edn. ensayo 2,9.15 o USP 31 <616>
Índice de compresibilidad (%)	11,3	18,9	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,9.15 o USP 31 <616>
Caudal (g/s)	17	Sin flujo	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,90,16 o USP 31 <1174>
Resistencia	600	600	N/A
Peso promedio (mg)	1022	1021	Farmacopea europea, 6ª edn., 2,9.5
Espesor (mm)	5,7	6,2	El espesor de 10 comprimidos se midió con un calibre y se determinó el promedio
Friabilidad (%)	0,08	4 comprimidos rotos	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,9.7 o USP 31 <1216>
Dureza (Kp)	27,5	9,9	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,90,8 o USP 31 <1217>
Disolución 30' (%)	81,5	67,9	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,9.3 o USP 31 <711>; el aparato de paletas se usó a 100 rpm a pH 4,5

Estos resultados muestran las ventajas obtenidas mediante el uso de la granulación en húmedo en lugar de en seco, en particular en la capacidad de flujo, los campos de compresibilidad y las propiedades del comprimido.

**Efecto de la adición de aglutinante sobre las características de los gránulos a escala de laboratorio y a escala industria**

Lote	Escala de laboratorio	Escala de laboratorio	Escala de laboratorio	Escala industrial	Procedimientos
<b>Técnica de adición del aglutinante</b>	Seco	50 % seco +50 % disperso	100 % disperso	50 % seco +50 % disperso	N/A
<b>Densidad aparente (g/ml)</b>	0,53	0,54	0,54	0,61	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,9.15 o USP 31 <616>
<b>Índice de compresibilidad (%)</b>	6,2	6,7	7,1	6,3	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,9.15 o USP 31 <616>
<b>Proporción de Hausner</b>	1,18	1,15	1,17	1,13	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,9.15 o USP 31 <616>
<b>Caudal (g/ml)</b>	18,3	18,6	18,9	20,2	Farmacopea europea, 6ª edn. 2,90,16 o USP 31 <1174>
<b>Porosidad (%) ([1-(densidad aparente/densidad real)] x 100)</b>	61,9	61,3	61,3	56,1	La densidad aparente se determinó mediante el procedimiento de la farmacopea europea, 6ª edn., 2,9.15 o USP 31 <616>; La densidad real se determinó mediante el procedimiento de la farmacopea europea, 6ª edn., 2,9.23 o USP 31 <699> (picnometría gaseosa)

5

Estos resultados muestran que el procedimiento de adición del aglutinante, mientras que no tienen un efecto significativo a escala de laboratorio, mostraba grandes mejoras tanto en la fluidez y la densidad a escala industrial.

10 Con todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento, a menos que se defina lo contrario más adelante, se pretende que tengan el mismo significado que un experto versado en la materia entiende. Las referencias a técnicas empleadas en la presente memoria pretenden referirse a las técnicas como se entiende comúnmente en la técnica, incluyendo las variaciones de estas técnicas o sustituciones de técnicas equivalentes o desarrolladas más tarde que serían evidentes para un experto en la materia.

15 Como se usa en el presente documento, la mención de un intervalo numérico pretende dar a entender que las realizaciones pueden ponerse en práctica utilizando cualquiera de los valores dentro de ese intervalo, incluyendo los límites del intervalo. La variable puede tomar varios valores en el intervalo, incluyendo cualquier subintervalo de valores dentro del intervalo citado.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una preparación farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina en combinación con un aglutinante y un disgregante, en la que el acetato de eslicarbazepina y parte del disgregante están presentes en gránulos preparados por granulación en húmedo, y la parte restante del disgregante es extragranular y en la que la preparación tiene una densidad aparente de al menos 0,3 g/ml.
2. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la preparación tiene una densidad aparente de al menos 0,4 g/ml.
3. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además lubricante extragranular.
- 10 4. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el disgregante es croscarmelosa sódica.
5. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el aglutinante es povidona.
- 15 6. Una composición farmacéutica fabricada a partir de una preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la composición es un comprimido y tiene una densidad aparente de 0,5-1,5 g/ml.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el peso total de la composición está comprendido de 0,5-70 % en peso de disgregante.
- 20 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el peso total de la composición está comprendido de 0,5-70 % en peso de aglutinante.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el peso total de la composición está comprendido de 0,1-10 % en peso de lubricante.
- 25 11. Uso de una preparación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para formar una composición farmacéutica.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la composición farmacéutica es un comprimido o una cápsula.
13. Un procedimiento de preparación de una preparación farmacéutica, y, opcionalmente, una forma de dosificación oral, que comprende un aglutinante y un disgregante, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
  - 30 - mezclar acetato de eslicarbazepina con parte de la cantidad total de aglutinante y parte del disgregante;
  - proporcionar un líquido de granulación;
  - disolver o dispersar la proporción restante de la cantidad total del aglutinante en el líquido de granulación;
  - granular la mezcla de la etapa de mezclado usando el líquido de granulación producido en la etapa de disolución o dispersión para producir gránulos;
  - 35 - poner en contacto los gránulos con la parte restante del disgregante para formar una preparación que tiene una densidad aparente de al menos 0,3 g/ml, y
  - opcionalmente, formar una forma de dosificación oral.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el acetato de eslicarbazepina se mezcla con 20-80 % en peso de la cantidad total de aglutinante.
- 40 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que 30-70 % de la cantidad total de presente disgregante está en los gránulos.
16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que el líquido de granulación es agua, etanol o una mezcla de los mismos.
17. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que el procedimiento comprende además la etapa de secado de los gránulos.
- 45 18. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que la preparación se forma en una forma de dosificación oral.
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el peso total de la forma de dosificación oral está comprendido de 0,5-70 % en peso de disgregante.
20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el peso total de la forma de dosificación oral está

comprendido de 0,5-70 % en peso de aglutinante.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el peso total de la forma de dosificación oral está comprendido de 0,1-10 % en peso de lubricante.

5 22. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 21, en el que la forma de dosificación oral es un comprimido y la etapa de formación implica compresión.

23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el comprimido tiene una densidad aparente de 0,5-1,5 g/ml.

24. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 21, en el que la forma de dosificación oral es una forma capsular y la etapa de formación implica llenar una cápsula.