

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 468**

51 Int. Cl.:

A01N 43/62 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2009 PCT/US2009/002820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2009 WO09137067**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009 E 09743054 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2285219**

54 Título: **Formulaciones de liberación controlada de alprazolam**

30 Prioridad:

08.05.2008 US 51522 P

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

09.10.2018

73 Titular/es:

SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1550 East Gude Drive

Rockville, MD 20850, US

72 Inventor/es:

VIEIRA, MICHAEL, L. y

BHATT, PADMANABH, P.

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 685 468 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de liberación controlada de alprazolam

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES DE PATENTE RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. solicitud 61/051.522, presentada el 08-05-2008.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El alprazolam es un agente ansiolítico de la clase de benzodiazepinas. El nombre químico del alprazolam es 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-alfa][1,4]benzodiazepina. Usado principalmente para el alivio a corto plazo de ansiedad y tensión nerviosa de leve a moderada, el alprazolam es también eficaz en el tratamiento de depresión de actividad o ataques de pánico.

[0003] El alprazolam está disponible como un comprimido oral de liberación inmediata (p.ej., XANAX®) así como un comprimido de liberación prolongada (p.ej., XANAX XR®). Los comprimidos de liberación inmediata XANAX contienen 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de alprazolam y están indicados para la gestión de trastorno de ansiedad y para el tratamiento de trastorno de pánico (con o sin agorafobia). Los comprimidos de liberación prolongada XANAX XR contienen 0,5 mg, 1 mg, 2 mg o 3 mg de alprazolam y están indicados para el tratamiento de trastorno de pánico (con o sin agorafobia). XANAX XR es un comprimido de liberación prolongada basado en hipromelosa.

[0004] El producto de liberación inmediata produce niveles eficaces de fármaco en la circulación sistémica, pero tiene que administrarse múltiples veces al día (p.ej., hasta tres a cuatro veces al día) para mantener la eficacia. El comprimido de liberación prolongada, dosificado una vez al día, produce un perfil de concentración plasmática del fármaco sostenido con una biodisponibilidad relativa del 100 % en comparación con el comprimido de liberación inmediata XANAX. Aunque tiene un 100 % de biodisponibilidad relativa, el producto XANAX XR tiene dos defectos en que 1) se reseña por los pacientes que la duración del efecto no es suficientemente larga y por tanto la medicación tiene que dosificarse dos veces al día en ciertas poblaciones de pacientes y 2) los pacientes reseñan que hay falta de eficacia del producto inmediatamente después de la administración.

[0005] Por tanto, sigue existiendo la necesidad de una formulación de alprazolam que aborde los déficits del producto XANAX XR actual. Adicionalmente, existe la necesidad de una formulación de alprazolam que tenga el potencial de controlar mejor las fluctuaciones en la concentración plasmática del fármaco en estado estacionario (es decir, la diferencia entre los valores de punto máximo a punto mínimo) suministrando el fármaco usando una combinación de tasas de liberación. Un mejor control de las fluctuaciones de la concentración plasmática de fármaco puede dar como resultado menos eventos adversos en comparación con las terapias farmacológicas de alprazolam de liberación inmediata y liberación prolongada actualmente disponibles.

[0006] El documento US 2006/0204578A1 divulga un dispositivo osmótico de liberación controlada dual. El documento CA 2.635.313 divulga un comprimido multicapa con combinación de liberación triple.

45 BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0007] La invención actual proporciona una formulación de liberación controlada de alprazolam para administración oral una vez al día de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz inmediatamente después de la administración, así como durante un periodo de tiempo de al menos 24 horas después de la administración. Esta formulación de una vez al día de alprazolam comprende al menos un componente de liberación inmediata (IR) y al menos un componente de liberación prolongada (XR) que comprende un material de control de liberación. El componente de IR de la formulación es tal que al menos un 90 % del agente activo contenido en él se libera al cabo de 30 min de administración. El componente de XR de la formulación novedosa libera alprazolam in vivo de manera sostenida, y puede personalizarse para ajustarse a un perfil de liberación predeterminado específico. En una realización, se libera el 80 % de la cantidad total de alprazolam en 10 a 24 horas.

[0008] La invención actual proporciona adicionalmente formas de dosificación para administración una vez al día de la formulación de liberación controlada, así como un procedimiento de tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y ansiedad asociada a otros trastornos del SNC usando esta formulación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009] La **Fig. 1** presenta los perfiles de disolución de las perlas de liberación prolongada XR1, XR2, XR3, XR4, y una perla de liberación inmediata IR.

DEFINICIONES

[0010] Con los fines de esta invención, el término "alprazolam" incluye alprazolam o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como cualquier forma cristalina y no cristalina y cualquier polimorfo o polimorfos.

[0011] Una "formulación de liberación inmediata" hace referencia a una formulación que libera más de o igual a aproximadamente un 80 % del agente farmacéutico en menos de o igual a aproximadamente 1 hora.

[0012] "Liberación sostenida" o "liberación prolongada" o "liberación controlada" se define en la presente memoria como la liberación de un agente farmacéutico de manera continua durante un periodo extendido de tiempo.

[0013] Se entiende por "periodo extendido de tiempo" un periodo continuo de tiempo de más de aproximadamente 1 hora, preferiblemente de más de aproximadamente 4 horas, más preferiblemente de más de aproximadamente 8 horas, más preferiblemente de más de aproximadamente 12 horas, aún más preferiblemente de más de aproximadamente 16 horas hasta más de aproximadamente 24 horas.

[0014] Como se usa en la presente memoria, a menos que se señale otra cosa, "tasa de liberación" de un fármaco hace referencia a la cantidad de fármaco liberado de una forma de dosificación por unidad de tiempo, p.ej. miligramos de fármaco liberado por hora (mg/h) o a un porcentaje de la dosis de fármaco total liberado por hora. Las tasas de liberación de fármaco para las formas de dosificación se miden típicamente in vitro, es decir, se mide la cantidad de fármaco liberado de la forma de dosificación por unidad de tiempo en un laboratorio en condiciones apropiadas y en un fluido adecuado. Se hace referencia al momento en que se ha liberado un porcentaje especificado del fármaco en una forma de dosificación a partir de dicha forma de dosificación como el valor de "Tx", donde "x" es el porcentaje de fármaco que se ha liberado.

[0015] Las tasas de liberación a las que se hace referencia en la presente memoria se determinan disponiendo la forma de dosificación para ensayar en un baño de medio de disolución apropiado. Se inyectan entonces alícuotas del medio, recogidas a intervalos prefijados, en un sistema cromatográfico ajustado con un detector apropiado para cuantificar las cantidades de fármaco liberado durante los intervalos de ensayo.

[0016] Como se usa en la presente memoria, a menos que se señale otra cosa, "liberación retardada" significa que no hay liberación del agente farmacéutico hasta un punto temporal en que empieza la liberación.

[0017] "C" designa la concentración del fármaco en plasma sanguíneo, o suero, de un sujeto y se expresa generalmente como masa por unidad de volumen, por ejemplo nanogramos por mililitro (ng/ml). Por conveniencia, puede hacerse referencia a esta concentración en la presente memoria como "concentración plasmática de fármaco", "concentración farmacológica plasmática" o "concentración plasmática", que se pretende que sea inclusiva de una concentración farmacológica medida en cualquier fluido o tejido corporal apropiado. La concentración farmacológica plasmática en cualquier momento después de la administración de fármaco se refiere como C_{tiempo} , como en C_{4h} o C_{9h} , etc.

[0018] La concentración farmacológica plasmática máxima durante el periodo de dosificación se refiere como $C_{\text{máx}}$, mientras que $C_{\text{mín}}$ hace referencia a la concentración farmacológica plasmática mínima durante el intervalo de dosificación; y C_{med} hace referencia a la concentración media durante el intervalo de dosificación.

[0019] El "grado de fluctuación" durante un periodo de dosificación se define como el cociente de $(C_{\text{máx}} - C_{\text{mín}}) / C_{\text{med}}$.

[0020] Los especialistas en la materia apreciarán que las concentraciones farmacológicas plasmáticas obtenidas en sujetos individuales variarán debido a la variabilidad entre pacientes en los muchos parámetros que afectan a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármaco. Por esta razón, a menos que se indique otra cosa, cuando se enumera una concentración farmacológica plasmática, el valor enumerado es el valor medio

calculado basándose en los valores obtenidos a partir de un grupo de sujetos ensayados.

[0021] El término "biodisponibilidad" hace referencia a la medida en que, y a veces a la tasa en que, el resto activo (fármaco o metabolito) entra en la circulación sistémica, obteniendo acceso así al sitio de acción.

5

[0022] "AUC" es el área bajo la curva de concentración farmacológica plasmática-tiempo y se considera que es la medida más fiable de biodisponibilidad. El AUC es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco intacto que alcanza la circulación sistémica.

10 **[0023]** Efecto secundario se define en la presente memoria como cualquier efecto secundario, habitualmente adverso, de un fármaco.

[0024] El término "perlas", como se usa en la presente memoria, incluye sin ninguna limitación sobre la naturaleza y tamaño de los mismos cualquier partícula, esfera, perla, gránulo, aglomerado, particulado o cualquier
15 unidad estructural que pueda incorporarse a una forma de dosificación oral.

[0025] Con los fines de esta solicitud, se aportan dos formulaciones en "cantidad equivalente" si producen un AUC dentro de 80 a 125 % entre sí durante el mismo periodo de tiempo.

20 **[0026]** A lo largo de esta solicitud, "administrado tid" significa que se administra 1/3 de la dosis diaria total de agente activo cada 8 horas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 **[0027]** La invención actual proporciona una formulación de liberación controlada de alprazolam para administración una vez al día a un sujeto mamífero de acuerdo con la reivindicación 1, cuya formulación libera alprazolam según un perfil de liberación predeterminado. En una realización, el perfil es tal que la concentración sanguínea del agente activo a las 24 horas después de una administración de dosis individual no es menor del 75 % de la C_{24IR} , donde C_{24IR} hace referencia a la concentración plasmática de fármaco obtenida a partir de la cantidad
30 equivalente de alprazolam administrado como formulación de liberación inmediata TID.

[0028] Como alternativa, el perfil de liberación predeterminado de la formulación de la invención es tal que la concentración plasmática máxima en estado estacionario ($C_{máx}$) de alprazolam no es mayor que la concentración plasmática máxima producida por la cantidad equivalente de alprazolam administrado como formulación de liberación inmediata TID, y la concentración plasmática mínima en estado estacionario ($C_{mín}$) no es menor del 75 %
35 de la concentración plasmática mínima producida por la cantidad equivalente de alprazolam administrado como formulación de liberación inmediata TID.

[0029] En otra realización, el perfil de liberación predeterminado proporciona una biodisponibilidad que es equivalente a la producida por la cantidad equivalente de alprazolam administrado como una formulación de liberación inmediata TID.
40

[0030] En aún otra realización, el perfil es tal que el grado de fluctuación está en el intervalo de 50 a 100 % del grado de fluctuación producido por la cantidad equivalente de alprazolam administrado como una formulación de liberación inmediata TID.
45

[0031] Las formulaciones de la invención actual se caracterizan por un nivel disminuido de efectos secundarios indeseables en comparación con la cantidad equivalente de alprazolam administrado como formulación de liberación inmediata TID. Los efectos secundarios que se reducen potencialmente incluyen sedación, somnolencia y mareo, entre otros.
50

[0032] Las formulaciones inventivas de la presente invención comprenden alprazolam, que puede estar en forma micronizada, y al menos un material de control de liberación. Debido a la presencia de un componente de liberación prolongada, la formulación proporciona una liberación de alprazolam prolongada al menos 2 horas más allá de la duración de liberación de XANAX XR. La formulación novedosa proporciona adicionalmente una elevación temprana y rápida de la concentración plasmática de alprazolam para proporcionar alivio a un paciente poco después de la administración del producto farmacológico, debido a la presencia de un componente de liberación inmediata. En algunas de las realizaciones, puede estar presente toda o parte de la cantidad de agente activo en forma micronizada para mejorar su solubilidad. Preferiblemente, al menos un 50 % del alprazolam está en forma de
55

partículas que son de menos de 10 micrómetros de tamaño. En la realización más preferida, al menos un 90 % del alprazolam está en forma de partículas que son de menos de 10 micrómetros de tamaño.

[0033] De acuerdo con la invención, la formulación de una vez al día de alprazolam comprende al menos un componente de IR y al menos un componente de XR que comprende un material de control de liberación. El componente de IR de la formulación es tal que al menos un 90 % del agente activo contenido en él se libera al cabo de 30 minutos. Preferiblemente, el componente de IR es tal que al menos un 90 % del agente activo se libera al cabo de 15 minutos. La cantidad de componente de liberación inmediata en la formulación es de 0,5 a 35 %, preferiblemente de 0,5 a 20 % de la formulación completa

[0034] El material de control de liberación de la formulación de la presente invención se selecciona de entre etilcelulosa, poli(acetato de vinilo), poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) (es decir, Eudragit® RS, Eudragit® RL), poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) (es decir Eudragit® NE), celulosa acetato, celulosa acetato butirato, celulosa acetato propionato, metilcelulosa, ceras y combinaciones de los mismos.

[0035] Las formulaciones pueden comprender adicionalmente un material retardante de liberación, y excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales seleccionados de entre agentes humectantes y potenciadores de la solubilidad tales como docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, polietilenglicol, lecitina, poloxámero, polisorbatos, polioxietilenéteres y ésteres de sorbitán; agentes de relleno tales como celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, lactosa, dextrosa, manitol, xilitol, sacarosa, fructosa, sulfato de calcio, carbonato de calcio, celulosa en polvo, maltodextrina, lactilol, maltilol, isomaltitol, talco y almidón; aglutinantes tales como povidona, almidón, gelatina, maltodextrina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, poli(óxido de etileno), carboximetilcelulosa, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, solución de sacarosa, solución de dextrosa, dextrina, goma arábiga, ácido alginico, tragacanto y goma de algarrobo; disgregantes tales como carboximetilcelulosa de sodio reticulada, croscarmelosa, glicolato sódico de almidón y crospovidona, celulosa microcristalina, metilcelulosa, polacrilina de potasio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón, polisacáridos de soja; deslizantes tales como talco, almidón y dióxido de silicio coloidal y estearatos metálicos; lubricantes seleccionados de entre talco, estearilfumarato de sodio, aceites vegetales hidrogenados, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, poloxámero, ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, ceras y estearatos metálicos y agentes tamponadores y agentes moduladores del pH tales como hidróxido de aluminio, bicarbonato de amonio, carbonato de amonio, fosfato de amonio, arginina, acetato de calcio, ascorbato de calcio, acetato de magnesio, carbonato de magnesio, acetato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, fosfato de potasio dibásico, tartrato de potasio y sodio, citrato de potasio, citrato de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, ascorbato de sodio, carbonato de sodio, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido alginico, ácido glutámico, ácido sórbico y ácido succínico.

[0036] El material retardante de liberación usado en el recubrimiento retardante de liberación puede comprender también un polímero entérico, que puede seleccionarse de entre el grupo consistente en poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) (es decir Eudragit® FS), celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) (es decir, Eudragit® L y Eudragit® S), hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, poli(acetato ftalato de vinilo), goma laca y zeína.

[0037] El recubrimiento retardante de liberación proporciona típicamente un retardo de liberación de 0,5 a 4 horas, preferiblemente de 1 a 3 horas.

[0038] En una realización adicional de la invención, el componente de XR solo, o tanto el componente de XR como el componente de IR, están contenidos en al menos una población de perlas que comprenden un portador, un aglutinante y el agente activo, donde cada población de perlas se caracteriza por su propia tasa de liberación. Las formulaciones de esta realización pueden producirse mediante una variedad de procedimientos, bien conocidos en la materia. Por ejemplo, el material de control de liberación puede recubrirse sobre perlas que contienen alprazolam, como se muestra en el Ejemplo 3 no limitante siguiente. Las perlas recubiertas con material de control de liberación de esta realización pueden prepararse preparando en primer lugar las perlas de IR y recubriéndolas entonces con el polímero de control de liberación. Las perlas de IR se preparan por deposición de fármaco líquido o en polvo seco sobre sustratos inertes (núcleos) (p.ej., esferas de celulosa, dióxido de silicio, almidón y esferas de azúcar), granulación de compactación por rodillos y granulación en húmedo con extrusión y esferonización.

[0039] El proceso de deposición de fármaco incluye la preparación de una suspensión de alprazolam en forma micronizada o no micronizada junto con un aglutinante. El aglutinante puede ser hipromelosa (p.ej., METHOCEL™ E5 Premium LV), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, povidona, dextrina, maltodextrina, goma arábica, goma guar, carboximetilcelulosa, gelatina, almidón, alginato de sodio, solución de sacarosa, solución de dextrosa o combinaciones de los mismos. Los agentes humectantes pueden incluirse adicionalmente en la formulación para ayudar a la dispersión del fármaco en el medio acuoso. Los agentes humectantes pueden incluir, pero sin limitación, agentes tensioactivos iónicos y no iónicos tales como docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, polietilenglicol, lecitina, poloxámero, polisorbatos, polioxietiléneteres y ésteres de sorbitán. Se aplica la suspensión de fármaco al núcleo (p.ej., esferas de celulosa, dióxido de silicio, almidón o esferas de azúcar) en un procesador de lecho fluido. El núcleo preferido es esferas de azúcar.

[0040] La perla recubierta con fármaco resultante puede revestirse con un recubrimiento de película tal como recubrimiento basado en hipromelosa (p.ej., un sistema de recubrimiento de película Opadry) usando un procesador de lecho fluido para proteger la perla del desgaste de la capa de fármaco durante el procesamiento posterior, para minimizar la migración de la sustancia farmacológica a la película de control de liberación durante la aplicación del sistema de recubrimiento de control de liberación y para prevenir la agregación de las perlas en almacenamiento.

[0041] Se usan las perlas de IR preparadas como se describe anteriormente como sustratos para la preparación de una serie de poblaciones de perlas de XR. Los sistemas de recubrimiento de control de liberación evaluados incluían etilcelulosa en forma de dispersiones acuosas (Surelease® Clear y Aquacoat® ECD) y en un sistema disolvente orgánico, poli(acetato de vinilo) (Kollicoat® SR 30D), Eudragit® RS 30D y Eudragit® RL 30D (poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo)) y Eudragit® NE 30 D (poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo)). Los polímeros de control de liberación adicionales adecuados para la preparación de perlas de liberación prolongada incluían celulosa acetato, celulosa acetato butirato, celulosa acetato propionato, metilcelulosa y ceras (p.ej., cera carnauba, cera microcristalina).

[0042] Para modular el perfil de liberación de la perla recubierta con polímero de control de liberación, puede añadirse un excipiente hidrosoluble al sistema de recubrimiento de polímero para servir como formador de poros, aumentando por tanto la permeabilidad de la membrana de control de liberación. La hipromelosa (METHCEL™ E5 Premium LV) es el formador de poros de elección para los sistemas de recubrimiento de etilcelulosa y poli(acetato de vinilo), mientras que la povidona (Kollidon K30) es el formador de poros de elección para los sistemas Eudragit®. El nivel típico de formador de poros usado, expresado como un porcentaje de los sólidos funcionales totales, en el sistema de recubrimiento de control de liberación, está en el intervalo de 5 a 15 %.

[0043] Otros compuestos hidrosolubles pueden servir también como agentes formadores de poros, tales como los polímeros: gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilalcohol y Eudragit® E (poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetilo))-co-metacrilato de metilo) y los sistemas de recubrimiento de película comercialmente disponibles tales como productos Opadry u Opadry II, sales inorgánicas (p.ej., cloruro de sodio y potasio), ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos.

[0044] Como alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden producirse incorporando el material de control de liberación en las perlas que contienen alprazolam, formando por tanto perlas de matriz de XR, como se muestra en el Ejemplo 5. Los materiales de control de liberación útiles para esta solicitud pueden seleccionarse de entre el grupo consistente en etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, derivados de ácido acrílico (p.ej., homopolímero de carbómero de tipo A NF y homopolímero de carbómero de tipo B NF), poli(óxido de etileno), carragenano, tragacanto, goma xantana, ácido algínico (y sales del mismo), poli(acetato de vinilo), ceras, aceites vegetales hidrogenados, copolímero de ácido metacrílico de tipo A NF (Eudragit® L100), copolímero de ácido metacrílico de tipo B NF (Eudragit® S 100), copolímero de ácido metacrílico de tipo C NF (Eudragit® L100 55), copolímero de metacrilato de amonio de tipo A NF (Eudragit® RL 100), copolímero de metacrilato de amonio de tipo B NF (Eudragit® RS 100), poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) (es decir, Eudragit® NE y Eudragit® NM); poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-ácido metacrílico) (es decir, Eudragit® FS), poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetilo))-co-metacrilato de metilo) (es decir, Eudragit® E), Compritol 888 ATO (behenato de glicerilo), Precirol ATO 5 (palmitoestearato de glicerilo) y ésteres de PEG-glicerilo tales como Gelucire 50/13. Estos compuestos se usan en la formulación en una cantidad de 5 a 50 %, preferiblemente entre 10 y 40 % en peso del componente de XR.

[0045] Las perlas de matriz de XR pueden recubrirse adicionalmente con una capa del material de control de liberación, que puede ser el mismo o diferente del incorporado a las perlas de matriz de XR.

[0046] Se determina la cantidad específica de cada población de perlas en la formulación según el perfil de liberación predeterminado y la tasa de liberación característica de cada población de perlas. Esta tasa de liberación está influida por factores tales como la cantidad de agente activo, la naturaleza y cantidad del material de control de liberación y la cantidad de algunos excipientes, tales como formadores de poros en el caso de recubrimientos de control de liberación.

[0047] En otra realización de la invención, la formulación está en forma de un comprimido multicapa que comprende al menos una capa que contiene el componente de IR, y al menos una capa que contiene el componente de XR. La capa que contiene XR puede presentarse como capa de IR recubierta con el material de control de liberación. Como alternativa, la capa que contiene XR puede comprender el agente activo entremezclado con el material de control de liberación. Tal comprimido multicapa puede comprender varias capas que contienen IR y/o varias capas que contienen XR, así como un recubrimiento retardante de liberación opcional sobre algunas de las capas, abriendo por tanto la posibilidad de una variedad de perfiles de liberación personalizados.

[0048] En aún otra realización de la invención, es una formulación de una vez al día de alprazolam una formulación osmótica que comprende al menos un núcleo osmótico, que es un núcleo monocapa o un núcleo multicapa. El fármaco puede incorporarse a una o más capas del núcleo multicapa. El componente de IR puede estar presente como capa de acabado (p.ej., cubierta de película basada en hipromelosa) que comprende el agente activo.

[0049] La cantidad total de alprazolam en la formulación varía entre 0,25 mg y 10 mg.

[0050] Puede usarse cualquier forma de alprazolam, tal como solvatos (incluyendo hidratos), sales farmacéuticamente aceptables, formas cristalinas y no cristalinas, isómeros ópticos y diversos polimorfos, en las formulaciones de la presente invención sin ninguna limitación. En una realización de la invención, el alprazolam usado es un polimorfo cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en al menos los ángulos de difracción 2-teta de 9,56, 19,11 y 24,22. En otra realización de la invención, se usa otra forma polimórfica caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en al menos los ángulos de difracción 2-teta de 13,14, 18,42 y 20,18.

[0051] Las formulaciones de la presente invención pueden presentarse en una forma de dosificación seleccionada de entre un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, una pastilla para chupar, un saquito, un sello, una bolsita, polvo o polvo para espolvorear. En una realización, dicha forma de dosificación se selecciona de entre una cápsula, un comprimido por compresión, polvo para espolvorear o polvo que contienen la formulación de la presente invención en forma de al menos una población de perlas.

[0052] En otra realización, la forma de dosificación puede ser un comprimido multicapa donde al menos un componente de IR está en forma de una capa de IR, y al menos un componente de XR está en forma de una capa de IR recubierta con el material de control de liberación. Otra realización del comprimido multicapa puede ser un comprimido en un comprimido que comprende al menos una capa de XR rodeada por al menos una capa de IR.

[0053] Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención, pero la invención no está limitada en modo alguno a estos ejemplos específicos. Un especialista en la materia encontrará en estos ejemplos solo un medio para implementar la presente invención. Además, aunque los presentes ejemplos se han presentado en el contexto de ratas por conveniencia experimental, los procedimientos y reactivos descritos en la presente memoria pueden traducirse fácilmente a aplicación humana por un especialista en la materia a partir de las enseñanzas divulgadas a continuación.

50 EJEMPLOS

EJEMPLO 1. Formulaciones multiperla de liberación controlada de alprazolam

[0054] Se simuló curvas de concentración plasmática frente al tiempo para las formulaciones de alprazolam que contienen poblaciones de perlas de liberación prolongada y liberación inmediata usando WinNonlin versión 5.0.1 basándose en los datos farmacocinéticos obtenidos a partir de un estudio *in vivo* realizado en sujetos sanos que evalúan varias formulaciones de alprazolam y datos de disolución para las poblaciones de perlas separadas. Se muestran los datos de disolución en la **Figura 1**. Los datos se proyectan a un estado estacionario (EE) con un intervalo de dosificación de 24 h para las composiciones de liberación controlada usando el principio de

superposición lineal (WinNonlin). Se seleccionaron las poblaciones de liberación prolongada XR1, XR2, XR3 y XR4 de tal modo que, para la disolución in vitro,

para XR1, $4 \text{ h} \leq T_{60\%} \leq 6 \text{ h}$

para XR2, $11 \text{ h} \leq T_{60\%} \leq 14 \text{ h}$

5 para XR3, $5,5 \text{ h} < T_{60\%} \leq 7 \text{ h}$

para XR4, $9 \text{ h} < T_{60\%} \leq 11 \text{ h}$, y al menos una de las condiciones seleccionadas de entre el siguiente grupo era cierta:

1. en estado estacionario in vivo,

10 para XR1, $1,10C_{IRm\acute{a}x} \geq C_{XR1m\acute{a}x} \geq 0,80C_{IRm\acute{a}x}$

para XR2, $0,90C_{IRm\acute{a}x} \geq C_{XR2m\acute{a}x} \geq 0,60C_{IRm\acute{a}x}$

para XR3, $1,10C_{IRm\acute{a}x} \geq C_{XR3m\acute{a}x} \geq 0,80C_{IRm\acute{a}x}$

para XR4, $0,90C_{IRm\acute{a}x} \geq C_{XR4m\acute{a}x} \geq 0,60C_{IRm\acute{a}x}$

15 2. en estado estacionario in vivo,

La C_{min} de XR1, XR2, XR3 y XR4 es al menos un 75 % de la $C_{IRm\acute{i}n}$

3. para una dosis inicial individual in vivo,

para XR1, $8 \text{ h} \leq T_{m\acute{a}x} \leq 14 \text{ h}$

20 para XR2, $T_{m\acute{a}x} \geq 16 \text{ h}$

para XR3, $10 \text{ h} \leq T_{m\acute{a}x} \leq 18$

para XR4, $T_{m\acute{a}x} \geq 16 \text{ h}$,

donde $C_{IRm\acute{a}x}$ y $C_{IRm\acute{i}n}$ hacen referencia a la concentración de fármaco obtenido a partir de la cantidad equivalente de alprazolam administrado en forma de una formulación de liberación inmediata TID.

25

[0055] Se resumen los resultados de la simulación farmacocinética para las siete formulaciones ejemplares en la **Tabla 1** siguiente. Se seleccionaron estas formulaciones solo como ejemplos, y en modo alguno limitan el intervalo, composiciones o propiedades de las formulaciones cubiertas por la presente invención.

30

Tabla 1. Composición y datos farmacocinéticos de formulaciones multiperla

	Forma n1	Forma n2	Forma n3	Forma n4	Forma n5	Forma n6	Forma n7
% de XR1	0	0	0	11	0	0	9
% de XR2	0	0	0	0	28	44	0
% de XR3	0	44	28	0	28	0	29
% de XR4	89	44	61	78	33	50	53
% de IR	11	12	11	11	11	6	9
BA rel. (%) EE	1,00	1,01	1,04	1,02	1,03	0,98	0,99
Grad. de fluctuación, EE	16,9	22,6	20,3	20,2	21,8	16,8	22,5

[0056]

Tabla 2.

Se presentan los perfiles de disolución de formulaciones multiperla de liberación controlada en la

35

Tabla 2. Perfiles de disolución para formulaciones de liberación controlada

	Forma n1	Forma n2	Forma n3	Forma n4	Forma n5	Forma n6	Forma n7
t ₂₅	3,5	3	3,2	3	2	3,5	2,5
t ₅₀	8	6	6,5	7	5,5	8	5,5
t ₇₅	12	10	10,5	12	11	14	10
t ₈₀	14	11	12	14	13	16	12

[0057]

Las poblaciones de liberación prolongada XR1-XR4 pueden prepararse partiendo de perlas de IR mediante procedimientos representados en los ejemplos no limitantes 2-4 siguientes. Por tanto, la población XR1 se ejemplifica por las perlas B3 o B5 (Ejemplo 4); la población XR2 se ejemplifica por las perlas B1, B2 o B7 (Ejemplo 3); la población XR3 se ejemplifica por las perlas B4 o B6 (Ejemplo 4) y la población XR4 se ejemplifica por las perlas B8 (Ejemplo 4).

40

EJEMPLO 2. Preparación de perlas de liberación inmediata

[0058] Se preparó una suspensión de alprazolam micronizado y aglutinante hipromelosa (p.ej., METHOCEL™ E5 Premium LV). Se aplicó la suspensión de fármaco a núcleos de esferas de azúcar NF en un procesador de lecho fluido. Se revistieron las perlas que contienen fármaco resultante con una película de un sistema de recubrimiento de película Opadry usando un procesador de lecho fluido.

5

[0059] Se proporcionan ejemplos de tres formulaciones de perla de liberación inmediata en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Perlas de IR de alprazolam- carga de fármaco de 0,5 % p/p, 1 % p/p y 2,0 % p/p

	IRLP- 0,5 % p/p	IRHP- 1,0 % p/p	IRHP- 2,0 % p/p
Concentración (etiqueta) % (p/p)	0,5	1,0	2,0
Componente^a	Cantidad (g)	Cantidad (g)	Cantidad (g)
Alprazolam, USP (micronizado)	10,91	120,00	240,00
Esferas de azúcar NF (malla 30/35)	2012,5	10932	10812
Hipromelosa (tipo 2910), USP (METHOCEL™ E5 Premium LV)	41,56	227,64	227,64
Opadry II White (33G28523)	132	720,00	720
Agua estéril para irrigación, USP ^b	1245,1	7498,4	9092,6
a. Se preparan la dispersión de deposición de fármaco y las formulaciones de cubierta de película a un 20 % de exceso para aplicar la cantidad diana por lote			
b. Retirado durante el procesamiento			

10 **EJEMPLO 3.** Preparación de perlas de liberación prolongada: perla recubierta

[0060] Se desarrollaron una serie de formulaciones de perla de liberación prolongada. Las perlas del Ejemplo 2 servían como sustrato para la preparación de perla de liberación prolongada. Las perlas de IR se recubrieron con sistemas de recubrimiento de control de liberación tales como Eudragit® NE 30 D (poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de etilo)).

15

[0061] Para modular el perfil de liberación de las perlas de liberación prolongada (XR), se añadió un excipiente hidrosoluble al sistema de recubrimiento polimérico para servir como formador de poros, aumentando así la permeabilidad de la membrana de liberación prolongada. La povidona (Kollidon K30) era el formador de poros de elección para el sistema Eudragit®.

20

[0062] Se proporcionan ejemplos de dos formulaciones de perla de liberación prolongada (XR) (B1 y B2) en la **Tabla 4**.

25 **Tabla 4. Perlas de liberación prolongada de alprazolam representativas- carga de fármaco de 1,72 % p/p y 1,68 % p/p**

	B1	B2
Concentración (etiqueta) % (p/p)	1,72	1,68
Componente^a	Cantidad (g)	Cantidad (g)
Aglomerados de IRHP (2,0 % p/p)	1894,3	1851,0
Eudragit® NE 30 D ^b	414,63	482,88
Povidona, USP (K30) (Kollidon 30)	13,82	16,10
Talco, USP	167,53	188,00
Agua estéril para irrigación, USP ^c	760,15	885,28
a. Se preparan las formulaciones de recubrimiento de liberación prolongada a un 20 % en exceso para aplicar la cantidad diana por lote		
b. El nivel de uso de Eudragit® NE 30D está basado en un valor de ensayo de sólidos de 30,4 % p/p.		
c. Retirado durante el procesamiento		

EJEMPLO 4. Perlas de liberación prolongada con recubrimiento retardante de liberación

30 **[0063]** Se produjeron perlas de liberación prolongada con recubrimiento retardante de liberación recubriendo las perlas de liberación prolongada preparadas por el proceso del Ejemplo 3 con Eudragit® FS 30 D (poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico)) como sistema de recubrimiento entérico.

[0064] Se proporciona una formulación representativa de tales perlas, B4, en la **Tabla 6** sobre la base de

perlas B3 (Tabla 5).

Tabla 5. Perlas B3 de liberación prolongada de alprazolam- carga de fármaco 0,4 p/p

	Perlas B3
Concentración (etiqueta) % (p/p)	0,4
Componente ^a	Cantidad (g)
Aglomerados IRLP (0,5 % p/p)	1780,9
Eudragit® NE 30 Db	596,63
Povidona, USP (K30) (Kollidon 30)	19,79
Talco, USP	212,23
Agua estéril para irrigación, USP ^c	1088,3
a. Las formulaciones de recubrimiento de liberación prolongada se preparan a un 20 % en exceso para aplicar la cantidad diana por lote	
b. El nivel de uso de Eudragit® NE 30D está basado en un valor de ensayo de sólidos de 30,4 % p/p	
c. Retirado durante el procesamiento	

5 **Tabla 6. Perlas B4 de liberación prolongada de alprazolam con el recubrimiento de liberación retardada- carga de fármaco 0,32 p/p**

	Perlas B4
Concentración (etiqueta) % (p/p)	0,32
Componente ^a	Cantidad (g)
Perlas XR3 (0,4 % en p/p)	1754,4
Eudragit® FS 30 D ^b	1032,0
Citrato de trietilo, NF	15,48
Talco, USP	120,54
Agua estéril para irrigación, USP ^c	887,51
a. Se prepara la formulación de recubrimiento entérico a un 20 % de exceso para aplicar la cantidad diana por lote.	
b. El nivel de uso de Eudragit® FS 30 D está basado en un valor de ensayo de sólidos del 30,3 % p/p.	
c. Retirado durante el procesamiento	

[0065] Se presentan ejemplos adicionales de perlas de liberación prolongada con el recubrimiento retardante de liberación (B6 y B8) en la Tabla 8 sobre la base de perlas de liberación prolongada (B5 y B7) (Tabla 7).

10

Tabla 7. Formulaciones de aglomerado B5- 0,84 % p/p y B7- 1,68 % p/p

	B5	B7
Concentración (etiqueta) % (p/p)	0,84	1,68
Componente^a	Cantidad (g)	Cantidad (g)
IRHP- 1,0 % p/p	4856,6	NA
IRHP- 2,0 % p/p	NA	4880,0
Eudragit® NE 30 D ^b	1310,1	1273,1
Povidona, USP (K 30) (Kollidon 30)	43,67	42,46
Talco, USP	506,75	495,66
Agua estéril para irrigación, USP ^c	600,50	885,28
NA= No aplicable		
a. Se preparan las formulaciones de recubrimiento de liberación prolongada a un 20 % de exceso para aplicar la cantidad diana por lote.		
b. El nivel de uso de Eudragit® NE 30 D está basado en un valor de ensayo de sólidos de 30 % p/p.		
c. Retirado durante el procesamiento		

Tabla 8. Formulaciones de aglomerado B6- 0,67 % p/p y B8- 1,34 % p/p

	B6- 0,67 % p/p	B8- 1,34 % p/p
Concentración (etiqueta) % (p/p)	0,67	1,34
Componente^a	Cantidad (g)	Cantidad (g)
XR5- 0,84 % p/p	4777,9	NA
XR7- 1,34 % p/p	NA	4777,9
Eudragit® FS 30D ^b	2838,5	2838,5

Citrato de trietilo, NF	42,14	42,14
Talco, USP	328,4	328,4
Agua estéril para irrigación, USP ^c	2459,1	2459,1
NA= No aplicable a. Se preparan las formulaciones de recubrimiento de liberación prolongada a un 20 % de exceso para aplicar la cantidad diana por lote. b. El nivel de uso de Eudragit® NE 30 D está basado en un valor de ensayo de sólidos de 30 % p/p. c. Retirado durante el procesamiento		

EJEMPLO 5. Preparación de perlas de liberación prolongada: perla de matriz

[0066] Se fabrica la perla de matriz de liberación prolongada mediante el proceso de compactación por rodillo o extrusión/esferonización. Se proporciona un ejemplo de formulación de perla de matriz por extrusión/esferonización en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Perlas de matriz de alprazolam- carga de fármaco de 1,70 p/p

	Perlas de matriz de liberación prolongada
Concentración (etiqueta) %	1,70
Componente ^a	Cantidad (g)
Alprazolam, USP (micronizado)	17,0
Copolímero de metacrilato de amonio de tipo B Ph. Eur.	300,0
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 101)	450,0
Maltodextrina, NF (Maltrin M150)	198,0
Talco, USP	20,0
Povidona, USP (Kollidon 30)	15,0
Agua estéril para irrigación, USP ^c	C.S.

10 EJEMPLO 6. Formulación de comprimido bicapa de liberación prolongada/liberación inmediata (XR/IR)

[0067] Se fabrica un comprimido bicapa de liberación prolongada/liberación inmediata (XR/IR) mediante el proceso que comprende las siguientes etapas:

1. Granulación de liberación inmediata:

15 Se criban en primer lugar los excipientes en bruto, tales como maltodextrina, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y croscarmelosa, a través de un tamiz de malla 40 y se combinan entonces en seco en un granulador de alto cizallamiento (granulador vertical Glatt-Powrex). Se dispersa la povidona y se disuelve en una cantidad suficiente de agua para granular la mezcla de los excipientes secos. Se añade entonces el alprazolam micronizado a la solución de povidona y se dispersa. Se añade la dispersión resultante a los excipientes secos con

20 granulación en el granulador de alto cizallamiento. Se seca la granulación resultante en una estufa o secador de lecho fluido (Glatt GPCG-1) y se criba entonces para obtener una distribución de tamaño de partícula óptima. Se combinan entonces los gránulos con dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio en un mezclador adecuado (p.ej., un mezclador Patterson Kelly de doble carcasa).
2. Granulación de liberación prolongada

25 De forma similar, se criban en primer lugar los excipientes en bruto a través de un tamiz de malla 40. Se combinan en seco poli(óxido de etileno), copolímero de ácido metacrílico de tipo A, maltodextrina y celulosa microcristalina en un granulador de alto cizallamiento (granulador vertical Glatt-Powrex). Se dispersa la povidona y se disuelve en una cantidad suficiente de mezcla de agua y alcohol para granular la mezcla de los excipientes secos. Se añade entonces el alprazolam micronizado a la solución de povidona y se dispersa. Se añade la dispersión resultante a los

30 excipientes secos con granulación en el granulador de alto cizallamiento. Se seca la granulación resultante en una estufa o secador de lecho fluido (Glatt GPCG-1) y se criba entonces para obtener una distribución de tamaño de partícula óptimo. Se combinan entonces los gránulos con el dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio en un mezclador adecuado (p.ej., un mezclador Patterson Kelly de doble carcasa).
3. Compresión de comprimido bicapa

35 Se comprimen simultáneamente las granulaciones de liberación inmediata y liberación prolongada en un comprimido bicapa usando una prensa de comprimidos giratoria bicapa (Kilian S250 ZS) y herramientas apropiadas.

[0068] Se presenta la composición del comprimido bicapa en la Tabla 10.

Tabla 10. Formulación de comprimido bicapa de liberación prolongada/liberación inmediata (XR/IR)

Capa de liberación inmediata		
Componente	Uso (%)	Uso (g)
Alprazolam, USP (micronizado)	0,2	2
Maltodextrina, NF (Maltrin M150)	20	200
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 101)	42	420
Almidón pregelatinizado, NF	15	150
Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	15	150
Povidona, USP (Kollidon 30)	5	50
Talco, USP	1	10
Dióxido de silicio coloidal, NF (CAB-O-SIL M5P)	0,8	8
Estearato de magnesio	1	10
Agua purificada, USP*	NA	C.S.
Total	100	1000
*retirado durante el procesamiento		
Capa de liberación prolongada		
Componente	Uso (%)	Uso (g)
Alprazolam, USP (micronizado)	0,8 %	8
Poli(óxido de etileno), NF (Polyox WSR 301)	25	250
Copolímero de ácido metacrílico de tipo C, NF (Eudragit L100-55)	25	250
Maltodextrina, NF (Maltrin M150)	20	200
Povidona, USP (Kollidon 30)	5	50
Talco, USP	1	10
Dióxido de silicio coloidal, NF (CAB-O-SIL M5P)	1	10
Estearato de magnesio	1	10
Alcohol, USP*	NA	CS
Agua purificada, USP*	NA	CS
Total	100	1000
*retirado durante el procesamiento		

[0069] Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es susceptible de modificaciones adicionales y que esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso o alteración de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención e incluyendo desviaciones de la presente divulgación tales como entran en la práctica conocida o habitual de la técnica a la que pertenece la invención y como pueden aplicarse a los rasgos esenciales expuestos anteriormente en la presente memoria y como sigue en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de alprazolam para administración oral una vez al día a un sujeto mamífero, que comprende alprazolam como agente activo que se libera de la formulación según un perfil de liberación predeterminado, comprendiendo dicha formulación al menos una población de perlas que contienen alprazolam de liberación inmediata (IR) y al menos una población de perlas que contienen alprazolam de liberación prolongada (XR) que comprenden un material de control de liberación, donde al menos un 90 % del agente activo contenido en el componente de IR se libera in vivo al cabo de 30 minutos, donde el material de control de liberación contenido en el componente de XR se selecciona de entre un grupo consistente en etilcelulosa, poli(acetato de vinilo), poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-metacrilato de trimetilamonioetilo), poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo), celulosa acetato, celulosa acetato butirato, celulosa acetato butirato, metilcelulosa y ceras.
2. La formulación de la reivindicación 1, donde las perlas incluyen, sin ninguna limitación sobre la naturaleza y tamaño de las mismas, cualquier partícula, esfera, gránulo, aglomerado, partícula o cualquier unidad estructural que pueda incorporarse a una forma de dosificación oral.
3. La formulación de la reivindicación 1, donde al menos uno de los componentes de liberación inmediata (IR) o componentes de liberación prolongada (XR) comprende adicionalmente un recubrimiento retardante de la liberación.
4. La formulación de la reivindicación 3, donde dicho recubrimiento retardante de liberación comprende un polímero entérico seleccionado de entre un grupo consistente en poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico), celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato, (poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo)), hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, poli(acetato ftalato de vinilo), goma laca y zeína.
5. La formulación de la reivindicación 1, donde dicha formulación proporciona una concentración plasmática máxima en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) de alprazolam que no es mayor que la concentración plasmática máxima producida por la cantidad equivalente de alprazolam administrada como formulación de liberación inmediata TID, y una concentración plasmática mínima en estado estacionario ($C_{m\acute{i}n}$) que no es menor del 75 % de la concentración plasmática mínima producida por la cantidad equivalente de alprazolam administrada como formulación de liberación inmediata TID.
6. La formulación de la reivindicación 1, que comprende además al menos un excipiente seleccionado de entre el grupo consistente en agentes humectantes, agentes potenciadores de la solubilidad, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes antiadherencia y deslizantes.
7. La formulación de la reivindicación 1, donde al menos un 50 % del alprazolam está en forma de partículas que son de menos de 10 micrómetros de tamaño.
8. La formulación de la reivindicación 1, donde al menos un 90 % del alprazolam está en forma de partículas que son de menos de 10 micrómetros de tamaño.
9. La formulación de la reivindicación 1, donde al menos dicho componente de liberación prolongada está contenido en al menos una población de perlas que comprenden un portador, un aglutinante y el agente activo, y donde cada población de perlas se caracteriza por su propia tasa de liberación.
10. La formulación de la reivindicación 9, donde dicho material de control de liberación se incorpora a las perlas que contienen alprazolam; se recubre sobre las perlas que contienen alprazolam o ambas cosas.
11. La formulación de la reivindicación 9, donde se determina la cantidad específica de cada población de perlas según el perfil de liberación predeterminado.
12. La formulación de la reivindicación 1, donde el ingrediente activo se selecciona de un grupo consistente en alprazolam, solvatos de alprazolam, sales farmacéuticamente aceptables de alprazolam, formas cristalinas y no cristalinas de alprazolam, isómeros ópticos de alprazolam y polimorfos de alprazolam.
13. La formulación de la reivindicación 12, donde el alprazolam es un polimorfo cristalino que comprende o bien un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos picos en los ángulos de difracción 2-teta de 9,56,

19,11 y 24,22, o bien un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos picos en los ángulos de difracción 2-teta de 13,14, 18,42 y 20,18.

14. La formulación de la reivindicación 1, donde la cantidad total de alprazolam en la formulación es de 5 0,25 a 10 mg.

15. La formulación de la reivindicación 14, donde la cantidad de componente de liberación inmediata es de 0,5 % a 35 % de la cantidad total de ingrediente activo en la formulación.

10 16. La formulación de la reivindicación 1 en una forma de dosificación seleccionada de entre un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, una pastilla para chupar, un saquito, un sello, una bolsita o polvos para espolvorear.

17. La formulación de la reivindicación 16, donde dicha forma de dosificación es un comprimido multicapa 15 tal que al menos un componente de liberación inmediata (IR) esté en forma de una capa de liberación inmediata (IR) y al menos un componente de liberación prolongada (XR) esté en forma de una capa de liberación prolongada (XR) recubierta con el material de control de liberación.

18. La formulación de la reivindicación 16, donde dicha forma de dosificación es un comprimido multicapa 20 tal que al menos un componente de IR esté en forma de una capa de IR, y al menos un componente de XR esté en forma de una capa que comprende el agente activo entremezclado con el material de control de liberación.

19. La formulación de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una afección patológica en un 25 sujeto mamífero.

20. La formulación de la reivindicación 19 para uso en el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y ansiedad asociada a otros trastornos del SNC.

21. La formulación de la reivindicación 19, que produce un perfil de efectos secundarios mejorado en 30 comparación con el producido por la cantidad equivalente de alprazolam administrada en forma de una formulación de liberación inmediata TID.

Fig. 1. Perfiles de disolución de perlas de liberación prolongada y una perla de IR

