(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 708 375**

(51) Int. CI.:

A61K 31/55 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2006 E 12150783 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2444090**

(54) Título: **Nueva formulación parenteral de carbamazepina**

(30) Prioridad:

30.09.2005 US 722692 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2019

(73) Titular/es:

LUNDBECK PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
6 Parkway North, Suite 400
Deerfield, IL 60015, US

(72) Inventor/es:

CLOYD, JAMES;
BIRNBAUM, ANGELA y
LEPPIK, ILO

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Nueva formulación parenteral de carbamazepina

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº. 60/722.284 presentada el 30 de septiembre de 2005.

Antecedentes de la invención

La carbamazepina, o 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, es un agente antiepiléptico ampliamente utilizado. Está disponible en los Estados Unidos como la marca Tegretol.RTM. comprimidos masticables de 100 mg, comprimidos de 200 mg y una suspensión de 100 mg/5 ml, destinada a la administración oral como un tratamiento para la epilepsia o como un analgésico específico para la neuralgia del trigémino. Otros nombres de marca incluyen Equetro, Carbatrol, Tegretol XR y Epitol. Versiones genéricas de estas formas de dosificación oral también están disponibles. Las formas de dosificación incluyen Carbatrol disponible en cantidades de 100, 200, y 300 mg; y Tegretol XR, disponible en cantidades de 100, 200, y 400 mg.

Como se muestra en la Tabla 1, los niveles de dosis de mantenimiento recomendadas en adultos y niños mayores de 12 años de edad son de 800-1200 mg diarios, aunque hasta 2400 mg al día se han utilizado en adultos. En los niños de 6 a 12 años de edad, el nivel de dosis de mantenimiento es por lo general de 20 a 30 mg/kg/día y en niños menores de 6 años de edad el nivel de dosis de mantenimiento es por lo general de 10 a 20 mg/kg/día.

Tabla 1. Dosificación aprobada de formas de dosificación orales de carbamazepina.

Edad	Dosis diaria de mantenimiento recomendada	Frecuencia de dosificación (para formulaciones de liberación inmediata)
< 6 años	10-20 mg/kg	2-4 dosis/día
6-12 años	20-30 mg/kg dosis máxima 1000 mg	2-4 dosis/día
Niños > 12 años	400-1200 mg 1600-2400 mg	2-4 dosis/día
Adultos-epilepsia	800-1200 mg algunos pacientes requieren 1600-2400 mg	3-4 dosis divididas
Adultos-neuralgia del trigémino	400-800 mg dosis máxima 1200 mg	2 dosis/día
Adultos-trastorno bipolar	No se han estudiado dosis mayores de 1600 mg	2 dosis/día Nota: sólo está aprobado para el trastorno bipolar con Equetro, una formulación de liberación prolongada

En las crisis parciales complejas (lóbulo temporal, psicomotricidad), la carbamazepina es un fármaco anticonvulsivo ampliamente utilizado. También es de probada eficacia en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal). La carbamazepina también se ha utilizado en el tratamiento de convulsiones parciales simples (focales o jacksonianas) y en pacientes con patrones de ataques mixtos que incluyen las convulsiones anteriores, u otras convulsiones parciales o generalizadas. No se utiliza en el tratamiento de las crisis de ausencia (petit mal).

Además de su probada eficacia, la carbamazepina tiene, en muchos aspectos, un perfil más favorable en términos de la incidencia y gravedad de los efectos secundarios que otros anticonvulsivos. Así, la carbamazepina es menos sedante y causa menos deterioro de la función intelectual que otros fármacos antiepilépticos, tales como el fenobarbital, primidona y fenitoína. Además, la carbamazepina no precipita la hipertrofia gingival, el hirsutismo, acné u otros efectos no deseados asociados con la fenitoína. Estos atributos han contribuido a hacer de la carbamazepina el fármaco de elección para las mujeres y los niños.

El uso de la carbamazepina se complica debido a una absorción incompleta, lenta y variable; unión extensa a las proteínas; y la inducción de su propio metabolismo. De Spina E Capítulo 21 en Antiepileptic Drugs 5ª edición. Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2002 páginas 236-246 y las referencias citadas en el mismo. La biodisponibilidad absoluta (el porcentaje de la dosis que llega al torrente sanguíneo) para los comprimidos de liberación inmediata y comprimidos de liberación prolongada ha sido previamente estimada en un intervalo de 75-85% aunque la ausencia de una formulación intravenosa ha impedido el estudio sistemático de la medida de y la variabilidad entre los pacientes de la absorción.

El documento de patente de Estados Unidos Nº 5.231.089 de Bodor menciona la falta de una formulación inyectable para la carbamazepina, señalando que, por tanto, no ha habido información exacta relativa a la biodisponibilidad absoluta del fármaco. Además, la falta de una formulación inyectable para la carbamazepina significa que no hay ningún método para proporcionar terapia emergente de carbamazepina a un paciente con necesidad de la misma, como ocurre cuando los pacientes son sometidos a cirugía, tienen ciertas enfermedades gastrointestinales, están inconscientes o tienen convulsiones que impidan la administración de medicamentos por vía oral, o que requieren un rápido restablecimiento de los niveles plasmáticos de estado de equilibrio.

La ausencia de una formulación intravenosa pone a los pacientes tratados con carbamazepina (a veces denominada aquí como CBZ) en situación de riesgo médico sustancial. Interrumpir repentinamente el tratamiento con CBZ por cualquier razón, puede exponer a una persona a emergencias convulsivas potencialmente mortales. La única alternativa es dar al paciente un medicamento diferente que esté disponible como una formulación intravenosa. La exposición a nuevos medicamentos expone al paciente a reacciones adversas y eficacia desconocida.

Las ciclodextrinas, a veces referidas como dextrinas de Schardinger, se aislaron primero por Villiers en 1891 como un digerido de Bacillus amylobacter en almidón de patata. Los fundamentos de la química de ciclodextrina fueron establecidos por Schardinger en el período 1903-1911. Hasta 1970, sin embargo, sólo pequeñas cantidades de ciclodextrinas se podían producir en el laboratorio y el alto coste de producción impedía el uso de ciclodextrinas en la industria. En los últimos años, se han alcanzado importantes mejoras en la producción y purificación de ciclodextrinas y las ciclodextrinas han llegado a ser mucho menos costosas, haciendo de ese modo la aplicación industrial de ciclodextrinas posible.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con grupos hidroxilo en la superficie exterior y una cavidad vacía en el centro. Su superficie exterior es hidrófila, y por lo tanto son normalmente solubles en agua, pero la cavidad tiene un carácter lipófilo. Las ciclodextrinas más comunes son la ciclodextrina alfa, ciclodextrina beta y ciclodextrina gamma, que constan de 6, 7 y 8 unidades de glucosa unidas alfa-1,4-, respectivamente. El número de estas unidades determina el tamaño de la cavidad.

Las ciclodextrinas son capaces de formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas hidrófobas absorbiendo una molécula completa (una "molécula huésped"), o alguna parte de ella, dentro de la cavidad vacía. La estabilidad del complejo resultante depende de lo bien que la molécula huésped se ajuste a la cavidad de la ciclodextrina. Derivados de ciclodextrina comunes se forman por alquilación (por ejemplo, metil-y-etil-beta-ciclodextrina) o hidroxialquilación de los derivados hidroxietilo de ciclodextrina alfa, beta, y gamma) o por sustitución de los grupos hidroxilo primarios con sacáridos (por ejemplo, glucosil- y maltosil- beta-ciclodextrina). Hidroxipropil-beta-ciclodextrina y su preparación por adición de óxido de propileno a la ciclodextrina beta, e hidroxietil-beta-ciclodextrina y su preparación por adición de óxido de etileno a la ciclodextrina beta, se describieron en una patente de Gramera et al. (documento de patente de Estados Unidos Nº 3.459.731, emitida en agosto de 1969) hace más de 35 años.

Aunque las ciclodextrinas se han utilizado para aumentar la solubilidad, velocidad de disolución y/o la estabilidad de un gran número de compuestos, también se sabe que hay muchos fármacos para los que la formación de complejos de ciclodextrina, o bien no es posible o no reporta ventajas. Véase J. Szejtli, Cyclodextrins in Drug Formulations: Part II, Pharmaceutical Technology, 24-38 Agosto de 1991. A pesar de esta potencial utilidad farmacéutica, ciertas ciclodextrinas tienen limitaciones.

Las ciclodextrinas y sus derivados son en su mayoría sólidos cristalinos. La concentración de algunas ciclodextrinas en el tejido renal es seguida de la formación de cristales causando daño necrótico a las células. A pesar de la formación de complejos de clatrato solubles en agua, los complejos de fármaco con ciclodextrinas cristalinas en general han tenido utilidad limitada en la administración sublingual o tópica.

Los documentos de patente de Estados Unidos Nºs. 5.134.127 y 5.376.645, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia, se dirigen a nuevos derivados de ciclodextrina, en particular derivados de sulfoalquilciclodextrina, que superan las limitaciones de otras ciclodextrinas. En particular, los derivados de sulfoalquilciclodextrina descritos en ellos muestran menor nefrotoxicidad mientras que muestran una gran solubilidad acuosa.

La presente invención se basa, entre otras cosas, en la determinación de que los complejos de inclusión estables de la carbamazepina con ciclodextrinas son muy solubles en agua en relación con el fármaco no complejado. Sorprendentemente e inesperadamente, los complejos de inclusión carbamazepina-ciclodextrina de la invención

resultan en una formulación inyectable que proporciona beneficios y ventajas significativas sobre otras formulaciones de carbamazepina. Por ejemplo, los complejos de inclusión carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención son completamente biodisponibles, proporcionando 100% de la dosis en el torrente sanguíneo de una manera consistente y predecible lo que no es el caso con formas de dosificación oral sólidas. También, a diferencia de las formas de dosificación oral sólidas, los complejos de inclusión carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención se pueden administrar a un paciente que sufre un ataque epiléptico generalizado agudo tónico-clónico u otro ataque epiléptico agudo a través de una vía periférica en lugar de por vía oral. Los complejos de inclusión carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención satisfacen una necesidad médica significativa no satisfecha de una formulación inyectable estable de carbamazepina que supere las limitaciones de las formulaciones orales poco solubles y de absorción variable.

Compendio de la invención

En un aspecto, la presente invención contempla un complejo de inclusión carbamazepina-ciclodextrina útil para la administración parenteral de carbamazepina que comprende una carbamazepina en complejo con una ciclodextrina modificada. La ciclodextrina modificada preferida es la sulfobutiléter-7-beta-ciclodextrina. El complejo de inclusión preferiblemente tiene una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml de carbamazepina, y más preferiblemente una concentración de aproximadamente 10 mg/ml de carbamazepina.

La presente invención, proporciona un complejo de inclusión carbamazepina-ciclodextrina útil para la administración parenteral de la carbamazepina en el que la dosificación es de 65% a 75% de la dosis oral de mantenimiento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un complejo de inclusión carbamazepina-ciclodextrina útil para la administración parenteral de carbamazepina que tiene una semivida de aproximadamente 8 a aproximadamente 65 horas, y más preferiblemente que tiene una semivida de aproximadamente 24 horas.

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona un complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina útil para la administración parenteral de carbamazepina que tiene un intervalo de dosificación intravenosa de cada cuatro a doce horas, más preferiblemente que tiene un intervalo de dosificación intravenosa de cada seis horas, y aún más preferiblemente que tiene un intervalo de dosificación intravenosa de cada ocho horas.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de administración de un complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina útil para la administración parenteral de carbamazepina que comprende:

1) proporcionar un complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina; y

2) la infusión del complejo por vía intravenosa a un paciente en necesidad del mismo cada cuatro a doce horas.

Preferiblemente, el período de infusión se produce durante aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos, más preferiblemente durante 30 minutos y aún más preferiblemente durante 5 minutos. Preferiblemente, la infusión se realiza cada seis horas, o en otro aspecto, cada ocho horas.

La presente invención proporciona un método de preparación de un complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina mediante la mezcla de una ciclodextrina modificada y de la carbamazepina en un fluido fisiológicamente aceptable para formar un complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina. En otro aspecto, el método incluye además la etapa de esterilizar el complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina. Preferiblemente, el fluido fisiológicamente aceptable es isotónico. La ciclodextrina modificada es sulfobutiléter-7-beta-ciclodextrina.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la solubilidad de fase de la carbamazepina como una función de la concentración de ciclodextrina a temperatura ambiente del laboratorio. La figura 1A representa los datos de solubilidad compilados. La figura 1B representa los datos de solubilidad promediados.

La figura 2 muestra la superposición DSC/TGA de Carbamazepina Orgamol Nº de lote 899954.

La figura 3 muestra la superposición DSC/TGA de Carbamazepina Spectrum Nº de lote SA0491.

La figura 4 muestra los perfiles de concentración-tiempo en plasma observados y predichos después de la administración intravenosa de 100 mg de carbamazepina utilizando un modelo de PK de 3 compartimientos.

La figura 5 muestra los perfiles plasmáticos de concentración-tiempo simulados de carbamazepina siguiendo diferentes duraciones de la infusión. La dosis media IV = 150 mg, la dosis promedia IV ajustada suponiendo que F = 0,7. Los parámetros del modelo son los valores típicos de los parámetros del modelo de tres compartimientos.

La figura 6 muestra el efecto de la duración de la infusión en la Cmax,ss después de la administración IV de la carbamazepina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un complejo de inclusión carbamazepina-ciclodextrina útil para la administración parenteral de la carbamazepina.

Como se usa en este documento, al término "parenteral" se le da su significado ordinario y habitual en el campo de las rutas farmacéuticas de administración de fármacos. Según el manual de estándar de datos de investigación del Center for Drug Evaluation de la Food and Drug Administration (Elemento de datos CDER Número C-DRG-00301; datos Nombre del elemento: Ruta de Administración) "parenteral" se refiere a la administración por inyección, infusión o implantación. Inyección e infusión incluyen la administración en vena (por vía intravenosa), en una arteria (intraarterial), en un músculo (intramuscular), bajo la piel (subcutánea), y en el peritoneo (intraperitoneal). También se contempla la administración intrapulmonar (administración dentro de los pulmones o sus bronquios) y nasal (la administración en la nariz o por medio de la nariz). Cualquier ruta de administración apropiada expuesta en el documento de la Administración de Alimentos y Fármacos antes mencionado se incluye específicamente dentro del alcance de la presente invención, y nada en este documento se interpretará como que limita de ninguna manera aquellas rutas de administración que serían útiles en relación con el complejo de inclusión carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención.

Un fluido fisiológicamente aceptable incluye agua isotónica estéril, lactato de Ringer, D5W (dextrosa al 5 % en agua), suero fisiológico, y fluidos similares adecuados para la administración parenteral.

Después de que se prepara una mezcla de la ciclodextrina modificada y la carbamazepina, la mezcla se puede esterilizar. La esterilización puede ser mediante métodos bien conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica, tales como por tratamiento en autoclave o por filtración estéril, tal como el paso a través de un filtro de 0,22 micras. Después de la esterilización, el complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina se puede envasar directamente en ampollas estériles, recipientes para fluidos adecuados para la administración intravenosa, o el complejo se puede liofilizar para su almacenamiento prolongado de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

El complejo de inclusión-carbamazepina-ciclodextrina se puede preparar de manera que la concentración de carbamazepina varíe de 1 mg/ml a 50 mg/ml, más preferiblemente de 1 mg/ml a 10 mg/ml, y más preferiblemente sea de aproximadamente 10 mg/ml. Las variaciones en la concentración de carbamazepina en el complejo de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención se llevan convencionalmente a cabo mediante la variación de la cantidad de carbamazepina utilizada en la preparación del complejo de inclusión, tal como se describe en este documento en otra parte.

El complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina se puede administrar parenteralmente en una dosis única de hasta 1600 mg, o preferiblemente hasta 500 mg, más preferiblemente en dosis divididas de 20 a 500 mg, y lo más preferible en dosis divididas de 75 a 400 mg. La dosificación depende de la indicación del paciente que está siendo tratado, así como de las interacciones con otros medicamentos que el paciente pueda estar tomando, y otras consideraciones clínicas bien dentro de la experiencia del médico que le atienda.

El complejo de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención tiene una biodisponibilidad de 100% y una semivida de aproximadamente 24 horas. Las concentraciones plasmáticas resultantes después de la administración intravenosa son razonablemente predecibles con cada 1 mg/kg de dosis produciendo un aumento en la concentración de CBZ de 0,75 ± 0,2 mg/l. Dada una biodisponibilidad oral media de 65-75%, la dosis inicial IV de reemplazo será de 65-75% de la dosis de mantenimiento de un paciente, aunque algunos ajustes en las dosis IV posteriores puedan ser necesarios dependiendo de la biodisponibilidad oral real de CBZ del paciente. Se selecciona este régimen de dosificación con el fin de asegurarse de que las concentraciones mínimas de CBZ se mantienen dentro del rango terapéutico, mientras que se reduce al mínimo el riesgo de eventos adversos asociados con las concentraciones elevadas de CBZ al final de la infusión.

El complejo de inclusión carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención tiene preferiblemente ciertos parámetros farmacocinéticos estadísticamente similares a los de las formas de dosificación de CBZ orales. Los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica conocen bien estos conceptos, que se explican más detalladamente en la Guía para la Industria de “Food and Drug Adminstration”, titulada " Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence", de enero de 2001 (ver www.fda.gov/cder/guidance/3616fnl.htm).

La dosis total diaria intravenosa (IV) se puede administrar como cuatro dosis iguales cada seis horas, en infusión durante un máximo de 60 minutos, o preferiblemente durante 30 minutos, o más preferiblemente durante 15 minutos. Como es bien conocido en la técnica, la duración de la infusión y el intervalo de dosificación se pueden ajustar dependiendo de consideraciones clínicas dentro de la experiencia del médico que atienda. Por ejemplo, en una situación en la que se desea un rápido retorno a los niveles de estado de equilibrio de CBZ, la duración de la infusión puede ser tan corta como de 2-5 minutos mediante presión intravenosa o la administración en bolo IV a un paciente con necesidad del mismo. En otras formas de realización, la dosis total diaria IV puede administrarse como tres dosis iguales cada ocho horas, infundidas durante hasta 60 minutos, o preferentemente durante 30 minutos, o más preferiblemente durante 15 minutos. En otras realizaciones, la administración puede ser continua o puede ser

administrada mediante un dispositivo controlado por el paciente que permite una dosificación controlada en función de sus necesidades. Otros programas de dosificación son bien conocidos en la técnica, y se pueden determinar fácilmente por los farmacéuticos y médicos expertos en la técnica en base a consideraciones de, por ejemplo, la edad del paciente, indicación, dosis dividida y dosis diaria total.

En otras realizaciones, los complejos de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención se pueden administrar por vía rectal, oral o nasal en aquellos pacientes que, o bien no pueden tolerar la administración parenteral o que son tan jóvenes que la administración parenteral no es práctica. Además, aquellos pacientes que pueden recibir la formulación de la presente invención a través de una vía enteral obtendrán los beneficios de una biodisponibilidad sustancialmente completa en comparación con presentes formas de dosificación oral. La administración entérica no requiere un cambio en la formulación de la presente invención, ya que los complejos de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina pueden ser administrados directamente por vía entérica. Formulaciones de enmascaramiento del sabor, bien conocidas en la técnica, se pueden utilizar para modificar formulaciones diseñadas para ser administradas por vía oral a fin de eliminar cualquier sabor desagradable. El enmascaramiento del sabor está, sin embargo, relacionado con el cumplimiento del paciente más que con la eficacia de la presente invención en la administración entérica.

Los complejos de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención se pueden administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento con CBZ. A la palabra "mamífero" se le da su significado ordinario y habitual en la técnica, e incluye seres humanos. En consecuencia, los complejos de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina de la presente invención se pueden utilizar en aplicaciones veterinarias así como en el tratamiento de condiciones humanas. Con respecto al tratamiento de seres humanos, los complejos de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención están particularmente bien adaptados para la administración pediátrica, debido a que la presente formulación no requiere una ruta oral de administración.

Los complejos de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención se pueden usar para cualquier indicación para la cual se utiliza CBZ. Por ejemplo, CBZ está indicada para los trastornos convulsivos, tales como las convulsiones parciales con síntomas complejos (psicomotores, epilepsia del lóbulo temporal), convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal), patrones de convulsiones mixtos u otras convulsiones parciales o generalizadas. CBZ también está indicada para la neuralgia del trigémino (tic doloroso) tal como el tratamiento del dolor asociado con la verdadera neuralgia del trigémino y los trastornos bipolares. CBZ es también beneficiosa en la neuralgia glosofaríngea. Otros usos incluyen el tratamiento de la diabetes insípida neurogénica; ciertos trastornos psiquiátricos, incluyendo la enfermedad esquizoafectiva, depresión, agitación, trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, la esquizofrenia resistente, y el síndrome de descontrol asociado con la disfunción del sistema límbico; abstinencia del alcohol; fibromialgia; neuropatía; estado epilipticus; y trastornos de convulsiones refractarias.

Mientras que los complejos de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina de la presente invención proporcionan una toxicidad reducida y 100% de biodisponibilidad, en comparación con otras formulaciones de carbamazepina parenterales tales como una formulación de PEG-400. Por otra parte, los complejos de la presente invención son menos nefrotóxicos mientras que proporcionan solubilidades similares y velocidades de disolución similares a los complejos de carbamazepina-ciclodextrina.

Detalles adicionales de las formas de realización preferidas de la presente invención se ilustran en los siguientes ejemplos, que se entienden como no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación del complejo de inclusión de carbamazepina-ciclodextrina.

Se disolvió 450 gramos de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en 2,0 l de agua desionizada para generar una solución del 22,5% p/v. Se añadió a esta solución 20 gramos de carbamazepina marcada con ^{13}C y ^{15}N (CBZ) [comprada en Cambridge Isotop Laboratories (CIL), 50 Frontage Road, Andover, Massachusetts 01810]. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente (20-25º C). Después de 24 horas, la solución se esterilizó por filtración a través de un filtro estéril de 0,22 micras Durapore en un recipiente estéril. Ampollas previamente esterilizadas fueron entonces llenadas y selladas en un flujo de nitrógeno. Las ampollas llenas se almacenaron a de 2-8° C. El complejo de inclusión resultante tenía una concentración de CBZ de aproximadamente 10 mg/ml.

Ejemplo 2 - Pruebas de estabilidad

Se colocaron las ampollas que contenían 10,1 mg/ml de complejo de inclusión de ciclodextrina-carbamazepina en estudios de estabilidad a temperatura ambiente y se tomaron muestras cada seis meses. CBZ se detectó por HPLC usando detección UV a 215 nm. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Estabilidad de la solución intravenosa de carbamazepina con marcaje estable			
Fecha de la prueba	Concentración inicial en el vial	% recuperado	Producto de degradación de CBZ: iminostilbina
31/05/05	10,1 mg/ml	104,65%	No detectado
10/11/04	10,1 mg/ml	97,07%	No detectado
2/5/04	10,1 mg/ml	96,67%	No detectado

Ejemplo 3 - Farmacocinética de carbamazepina intravenosa y oral en pacientes en tratamiento de mantenimiento

Se colocaron catéteres permanentes en los brazos de los sujetos de prueba. Se infundió después una dosis única de 100 mg de carbamazepina con marcaje estable (no radioactivo) (SL-CBZ) durante 10 minutos. Al final de la infusión, se administró la dosis de CBZ de la mañana habitual del sujeto por vía oral, menos 100 mg. Se monitorizaron la presión arterial, frecuencia y ritmo cardíaco y las molestias en el lugar de la infusión durante la infusión y durante una hora después de la infusión. Se recogió una sola muestra de sangre antes de la infusión y 12 muestras fueron recolectadas durante las siguientes 96 horas. Se separó el plasma de la sangre y se analizó, utilizando un ensayo de LC-MS, para CBZ y CBZ-epóxido, un metabolito activo, y el metabolito glucuronizado que es inactivo. Se midió la CBZ no unida después de la ultrafiltración. Se analizaron los datos de concentración-tiempo de CBZ utilizando un enfoque no-compartimental con el software farmacocinético, WinNonlin.

Se utilizó un ensayo de LC-MS validado para SL-CBZ, CBZ y sus respectivos metabolitos epóxidos. Carbamazepina-d_{10} (CBZ-d_{10}, C/D/N Isótopos, Quebec, Canadá) fue utilizada como patrón interno. CBZ se ensayó de forma similar a la descrita por Osterloh y Bertilsson. (Osterloh J, Bertilsson L. The absence of isotopic effect during the elimination of deuterium labeled carbamazepine in the rat. *Life Sci*. 1978;23:83-7) Para obtener un estándar del glucurónido de CBZ, se aisló de la orina de pacientes en monoterapia con CBZ usando un procedimiento similar al publicado anteriormente. Sinz MW, Remmel RP. Analysis of lamotrigine and lamotrigine 2-N-glucuronide in guinea pig blood and urine by reversed-phase ion-pairing liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1991;571:217-30. Una parte alícuota de 0,5 ml de plasma del paciente y 10 microlitros de patrón interno se añadió al plasma en blanco y se extrajo con 3 volúmenes de acetato de etilo. Después de agitación y centrifugación, la capa orgánica se separó y se evaporó bajo gas nitrógeno hasta sequedad. Cada muestra se disolvió de nuevo con la adición de 25 microlitros de acetato de etilo. Se midieron las muestras de plasma para CBZ no unida y CBZ total, glucurónido de CBZ y CBZ-E por LCMS. El fármaco no unido se separó de la fracción unida por ultrafiltración. La fase móvil consiste en 50% de tampón de acetato de amonio 0,05 M, pH 4,7, y 50% de MeOH a un caudal de 0,4 ml/min, en una columna de fase inversa C-18. Para la monitorización de iones (SIM), se midieron las señales en m/z 237 (CBZ), 239 ($^{13}C^{15}N_2$-CBZ), 253 (CBZ-epóxido), 255 ($^{13}C^{15}N_2$-CBZ-epóxido) y 247 (CBZ-d_{10}) con un software de Hewlett-Packard Chem-Station® basado en el PC. El límite inferior de detección es de 0,05 microgramos/ml para CBZ. El método de LC-MS ha sido validado para la determinación de [13C, 15N]-carbamazepina, carbamazepina y sus metabolitos 10,11-epóxido en el plasma humano. En un rango de concentración de 1,5 a 12 microgramos/ml el coeficiente de variación fue ≤ 5%.

La Tabla 3 proporciona los parámetros farmacocinéticos de 76 sujetos. El intervalo de dosis oral diaria de CBZ varió de 100 mg a 2.400 mg para los sujetos en este estudio. Como se puede ver, la biodisponibilidad absoluta de la CBZ oral durante terapia de mantenimiento se centra a aproximadamente 70-75% con 30 de los 56 sujetos con una biodisponibilidad por debajo del 70%. La variabilidad de la biodisponibilidad es también considerable con un rango entre 0,35 y 1,65. La biodisponibilidad muy variable podría ser indicativa de una liberación retardada del fármaco a partir de las diversas formulaciones orales de liberación inmediata y extendida de CBZ o de la absorción continuada de una forma de dosificación de liberación prolongada en un intervalo de dosificación posterior. El volumen de distribución en estado de equilibrio (VSS) es 1,24 ± 0,439 l/kg. Este es un valor previamente desconocido (debido a la falta de una formulación IV) que permite ahora una dosificación precisa de una formulación IV para alcanzar una concentración plasmática de CBZ específica como puede ser necesario al iniciar el tratamiento en pacientes cuya terapia oral se ha interrumpido durante 12 o más horas.

Otra observación de importancia clínica es la prolongada semivida de eliminación de CBZ en condiciones de estado de equilibrio. El valor medio se determinó que era 25,8 horas (rango 8,79 a 64,6 horas), en contraste con el rango reportado de 12 a 17 horas en el prospecto de Tegretol® y Carbatrol®. La explicación más probable de esta diferencia es el uso de una solución de CBZ SL-IV en el presente estudio que permitió la caracterización rigurosa de la eliminación durante de 2-3 semividas mientras que los sujetos continuaron tomando sus dosis de CBZ orales como prescritas. Las semividas extendidas observadas en los sujetos adultos limitarán la fluctuación de las concentraciones de CBZ después de la administración IV cada seis horas, reduciendo aún más el riesgo de concentraciones sub-terapéuticas de CBZ.

Tabla 3. Resumen de la farmacocinética de la carbamazepina

	Edad (años)	Peso corporal (kg)	F	T1/2 (hr)	AUC_{ss}(po) (µg·hr/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/ml)	VSS (l/kg)	CL (l/hr/kg	CLSS/F (l/hr/kg)
N	76	76	70	76	70	76	76	76	70
Media (DE)	46,9 (15,7)	81,7 (17,7)	0,742 (0,29)	25,8 (11,2)	89,5 (29,3)	38,2 (15,3)	1,24 (0,439)	0,040 (0,015)	0,045 (0,024)
Min	19,0	48,0	0,348	8,79	28,5	14,9	0,612	0,013	0,0087
Mediana	45,0	82,0	0,670	24,6	87,2	36,5	1,13	0,036	0,041
Máxima	87,0	151	1,65	64,6	168	94,5	3,17	0,089	0,122

Nota: Los valores de F, AUC_{ss} po, y CLss/F incluyeron solo 70 sujetos debido a que 6 sujetos recibieron sólo la dosis IV de mañana de CBZ. El rango de dosis oral diaria de CBZ varió de 100 mg a 2400 mg.

El presente estudio utilizó la formulación 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina como agente solubilizante del fármaco de SL-CBZ. Los datos farmacocinéticos obtenidos en este estudio, aunque no diseñados específicamente para determinar un reemplazo completo del régimen IV de dosificación, pueden ayudar a establecer la dosis diana para este estudio. Los resultados del presente estudio demuestran una amplia gama de valores de biodisponibilidad de CBZ entre los sujetos, varios de los cuales tenían valores de biodisponibilidad calculados superiores al 100%. Como resultado, se ha elegido un valor de biodisponibilidad de 70% para su uso cuando se tratan pacientes en este estudio secuencial. Este valor es similar al valor de la mediana de F (67%) determinada a partir de los sujetos a los que se administró IV CBZ en el presente estudio (n = 76). La justificación para el uso del valor de la mediana de la biodisponibilidad para la corrección de la dosis para la administración IV de CBZ en el estudio actual asume que la verdadera biodisponibilidad en los sujetos no debe ser mayor del 100%, especialmente en niveles de dosificación en estado de equilibrio. El valor del 70% se encuentra entre el valor de la media de F de 75% y el valor verdadero de la mediana de orden de rango de 67%, y permite un ajuste de dosis IV calculable apropiado. El sujeto típico debería entonces recibir una dosis diaria IV que es el 70% de la dosis oral diaria de ese individuo. Esto puede producir concentraciones plasmáticas de CBZ de la dosis IV que son comparables a las concentraciones resultantes de la administración oral en la mayoría de los sujetos. Por lo tanto, los resultados del presente estudio proporcionan seguridad y tolerabilidad iniciales de una combinación carbamazepina-ciclodextrina en sujetos junto con el suministro de datos que pueden ser utilizados para calcular la dosis apropiada y el intervalo de dosificación para la terapia de reemplazo IV.

Ejemplo 4 - Preparación de la solución estándar de CBZ

Equipo

Sistemas de Shimadzu HPLC con inyector automático, bombas, desgasificadores, detector UV, horno de columna, controladores del sistema, y el sistema Shimadzu Class VP Software

Microbalanza de Cahn

Balanza analítica Shimadzu AY-120

Medidor de pH, Orion pH/ISE Modelo # 420 A

Vórtex Labnet VX100

Centrífuga de Eppendorf 5415 D

Sonicador de Fisher Scientific FS30

Agitador de LabQuake

Materiales

Material	Fabricante	Nº de lote
Carbamazepina	Spectrum	SA0491
Carbamazepina	Orgamol	899954

Cavitron 82004	Cargill	H3M134P
Captisol	Cydex	CY03A020535
Acetonitrilo	Fisher	031168
Agua purificada		

Preparación de la solución estándar de CBZ (0,05 mg/ml)

Se pesan 5 mg de CBZ y se colocan en un matraz aforado de 100 ml. Se rellena el volumen con acetonitrilo acuoso al 60%.

Preparación de los vehículos de ciclodextrina

Se prepararon las soluciones de ciclodextrina peso/volumen por ciento mediante la adición de la cantidad apropiada de ciclodextrina a un matraz y llenando hasta el volumen total deseado (10 ml) con agua, como se muestra en la siguiente Tabla 4:

Tabla 4

Cantidad de ciclodextrina (g)	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0
% de ciclodextrina en agua (p/v)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	70	80	90

En los ensayos iniciales, los matraces fueron cilindros graduados. En ensayos posteriores, la ciclodextrina se disolvió primero en un pequeño volumen de agua, se transfirió cuantitativamente a un matraz aforado y después se llevó a volumen con agua.

Preparación de muestras para la solubilidad de fase

Se añadió un exceso de carbamazepina a cada tubo eppendorf. Se añadieron vehículos apropiados a cada tubo y los volúmenes finales fueron 1 ml.

Ejemplo 5 – Solubilidad de fase

La solubilidad de CBZ se determinó a temperaturas ambiente del laboratorio en varias concentraciones de Captisol acuoso y Cavitron acuoso (nombres de marca de ciclodextrinas modificadas útiles en la presente invención). La sustancia de fármaco se añadió a un tubo de microcentrífuga y se añadió el vehículo apropiado. Periódicamente, las muestras fueron centrifugadas y luego se retiró una alícuota del sobrenadante, se diluyó como fuera necesario y se ensayó por HPLC para determinar la concentración. La solubilidad de fase se evaluó por lo menos tres veces durante cada experimento para asegurarse de que la mezcla había alcanzado el equilibrio. En general, los datos de determinación de la concentración al principio (obtenidos aproximadamente 2 horas después de mezclar la CBZ y el vehículo) se omitieron porque CBZ parecía formar soluciones sobresaturadas inicialmente antes del equilibrio. Las solubilidades presentadas en la Tabla 5 son la media de dos o tres determinaciones de concentración obtenidas durante el curso de tiempo respectivo.

Tabla 5. Datos de solubilidad de fase para CBZ en presencia de concentraciones de ciclodextrina variables

Ciclodextrina	Captisol						Cavitron					
Fuente de CBZ	Spectrum	Orgamol	Orgamol				Spectrum	Orgamol	Orgamol			
Conc. de ciclodextrina (p/v %)	Conc. de CBZ medida (mg/ml)			Media	DE	% DER	Conc. de CBZ medida (mg/ml)			Media	DE	% DER
0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,0	0,3	0,2	0,2	0,2	0,0	13,3
5	2,4	2,2	2,4	2,3	0,1	4,9	3,8	2,7	3,0	3,2	0,6	18,0
10	6,2	4,1	4,6	5,0	1,1	22,1	4,1	5,4	5,6	5,0	0,8	16,2
15	6,9	6,4	7,7	7,0	0,7	9,4	12,3	8,2	8,4	9,6	2,3	24,0
20	9,4	9,2	10,3	9,6	0,6	6,1	16,4	10,9	11,1	12,8	3,1	24,4

25	11,8	11,4	12,3	11,8	0,5	3,8	14,8	14,0	14,3	14,4	0,4	2,8
30	14,6	13,5	15,2	14,4	0,9	6,0	17,9	15,9	16,2	16,7	1,1	6,5
35	16,3	15,9	18,4	16,9	1,3	8,0	20,7	18,1	19,9	19,6	1,3	6,8
40	19,3	18,3	20,8	19,5	1,3	6,5	23,2	22,5	22,0	22,6	0,6	2,7
45	21,8	20,6	22,5	21,6	1,0	4,4	27,3	25,5	25,7	26,2	1,0	3,8
50	26,6	22,5	24,8	24,6	2,1	8,3	31,6	27,8	28,0	29,1	2,1	7,3

La Figura 1A muestra una representación gráfica de los datos de solubilidad presentados. A partir de estos datos, parece que la solubilidad de CBZ en la mayoría de las concentraciones de ciclodextrina mejora marginalmente con Cavitron, en comparación con Captisol. La Figura 1B muestra los datos de solubilidad promediados con las desviaciones estándar asociadas. Esta última figura también proporciona las líneas de tendencia de los datos promediados.

Constante de unión

Suponiendo unas formas de complejo de 1:1, la constante de unión $K_{1:1}$ se puede calcular, de acuerdo con la relación:

$K_{1:1}$ = pendiente/[S_0(1-pendiente)]

donde S_0 es la solubilidad intrínseca. Los datos de solubilidad de fase se expresaron en términos de molaridad y las ecuaciones de las líneas fueron:

Captisol: $y = 0,4379\ x + 0,0008$ $r^2 = 0,9989$

Cavitron: $y = 0,3515\ x + 0,0008$ $r^2 = 0,9954$

A partir de estas ecuaciones, se encontró que las constantes de unión de Captisol : CBZ y Cavitron : CBZ eran 974 y 677 M^{-1}, respectivamente. Estas asociaciones relativamente débiles están dentro del intervalo (100 – 20.000 M^{-1}) que se observa comúnmente con los complejos de fármaco-ciclodextrina (*Crit. Rev. Ther. Drugs Carrier Systems*, **14** (1): 1-104, 1997). Stella et al. Simulated drug release from cyclodextrins upon dilution (*Advanced Drug Del. Rev*. **36**, 3-16, 1999) y se ha sugerido que si los complejos se diluyen 100 veces en ausencia de cualquier agente competidor endógeno, aproximadamente el 30% del fármaco se mantendrá complejado, y si se diluyen 1.000 veces, aproximadamente el 5% del fármaco se mantendrá complejado.

El volumen de distribución mínimo de un fármaco administrado por vía intravenosa se basa en el volumen de plasma, que es aproximadamente el 5% del peso corporal. Por lo tanto, en un sujeto de 70 kg, el volumen de plasma es de aproximadamente 3,5 l. Alternativamente, se podría suponer que el volumen de distribución es el del agua extracelular, lo que representa aproximadamente el 30% del peso corporal total, en cuyo caso el volumen de distribución sería de unos 21 l.

La Tabla 6 muestra las diluciones teóricas que resultarían de una formulación de 25 mg/ml administrada a diferentes volúmenes de dosis. Estos cálculos no asumen que cualquier compuesto endógeno puede desplazar a CBZ, y por lo tanto pueden ser considerados como estimaciones muy conservadoras. Si se administrara una dosis de 20 ml, la dilución variaría de 175 -1.050-veces. Sobre la base de las simulaciones de los efectos de dilución, parece que el 70-95% de la CBZ se disociará inmediatamente del complejo de inclusión en la sangre si se asume que no hay ninguna interacción de los agentes endógenos.

Tabla 6. Grado teórico de la dilución para una formulación de 25 mg/ml de CBZ

Dosis de CBZ, mg	200	500	800
Volumen total de la dosis, ml	8	20	32
	Grado de la dilución		
Volumen del plasma, 3.500 ml	438	175	109
Volumen extracelular, 21.000 ml	2.625	1.050	656

Método de Preparación del vehículo

Los datos de solubilidad de fase de la primera serie de ensayos realizados utilizando las dos ciclodextrinas parecen ser más altos que todos los experimentos de solubilidad de fase posteriores (datos no mostrados). En este primer ensayo, las soluciones de ciclodextrina se prepararon pesando la cantidad apropiada de ciclodextrina y añadiéndola a un cilindro graduado y mezclando para disolver el sólido. En todos los ensayos posteriores, se añadió la cantidad apropiada de ciclodextrina a un vial, se disolvió, se transfirió cuantitativamente a un matraz aforado, se llenó el volumen con agua y se mezcló. Este segundo método de preparación del vehículo es más preciso y aparentemente influyó significativamente en los datos de solubilidad de fase resultantes. Sin embargo, es muy difícil preparar las soluciones de ciclodextrina volumétricamente.

Efecto de enfriamiento de soluciones saturadas a 2-8º C

Las soluciones de CBZ/ciclodextrina saturadas se colocaron en un refrigerador de 2 –8º C y se registró su apariencia en diversos momentos. A las 24 horas, todas las soluciones mostraban un precipitado.

Ejemplo 6 - Análisis Térmico

Se sabe que CBZ existe en al menos cuatro estados polimórficos diferentes (*J. Pharm Sci.* **90**, 1106 - 1114, 1990). En un momento de este estudio, se sospechó que la variabilidad en los datos de solubilidad podría ser debida a diferencias polimórficas. Se realizaron análisis térmicos mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) en la CBZ de Spectrum y la CBZ de Orgamol para determinar si había diferentes polimorfos presentes en cada producto. La Tabla 7 resume las condiciones experimentales y los datos térmicos.

Tabla 7. Transiciones térmicas obtenidas para CBZ de dos fabricantes

	Análisis termogravimétrico Escalón 10ºC/min de 25ºC a 400ºC		Calorimetría diferencial de barrido Escalón 5º C/min de 25ºC a 300ºC						
Lote/grupo fabricante	Peso Inicial (mg)	Pérdida Peso %	Peso Muestra (mg)	Inicio Pico 1 (º C)	Pico 1 (º C)	ΔH Pico 1 (J/g)	Inicio Pico 2 (º C)	Pico 2 (º C)	ΔH Pico 2 (J/g)
Orgamol 899954	9,687	87,25	3,246	161,92	165,25	14,03	183,22	185,70	117,2
Spectrum SA0491	5,351	100,1	4,510	157,7	164,38	10,62	189,53	190,25	127,3

Ejemplo 7 - Determinación del intervalo de dosificación apropiado

El factor más relevante en la consideración del ajuste de la dosis administrada por vía intravenosa para CBZ es que los centros de tratamiento mantengan las concentraciones plasmáticas de CBZ por encima del umbral terapéutico. Después de la administración de 100 mg de CBZ IV, las concentraciones plasmáticas observadas siguieron un decaimiento tri-exponencial que indica una distribución muy rápida a los tejidos seguido de una eliminación más lenta del fármaco fuera del cuerpo. Se predijeron las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de CBZ IV utilizando el método de superposición. Las concentraciones plasmáticas después de una sola dosis IV de CBZ se escalaron hasta condiciones de equilibrio, asumiendo una farmacocinética lineal, utilizando una relación de acumulación, una F media de 0,7, y corrigiendo para la dosis (véanse las ecuaciones 1 y 2). Como resultado, este cálculo permite una comparación de las concentraciones plasmáticas mínimas en estado de equilibrio tras la administración oral (C_0) e IV ($C_{6\ horas}$) de CBZ respectivamente asumiendo un intervalo de dosificación de una vez cada seis horas para la formulación IV.

Ecuación 1:

$$F = \frac{AUC_{\tau,SS}(Oral)}{AUC_{0-\infty}(IV)} \times \frac{Dosis(IV)}{Dosis(Oral)}$$

Ecuación 2:

$$C_{p,ss}(IV) = C_{p,SD}(t)(IV) + \frac{Int \cdot \exp^{-\lambda_z \cdot T} \cdot \exp^{-\lambda_z \cdot t}}{1 - \exp^{-\lambda_z \cdot T}} \cdot \left(\frac{D_{po} \cdot F}{D_{IV} \cdot 4} \right)$$

Donde $C_{p,SS}$ *(IV)* es la concentración plasmática (C) en estado de equilibrio para la administración IV; $C_{p,SD}$ es la concentración plasmática después de una sola dosis; *Int* es la intersección con y resultante de la regresión lineal de la fase de eliminación; λ_z es la constante de la tasa de eliminación terminal; D_{po} es la dosis diaria total oral; D_{IV} es la dosis única IV; *F* es la biodisponibilidad absoluta; *T* es el intervalo de dosificación; y *t* es el tiempo de cada concentración observada.

La media de la concentración plasmática de CBZ oral observada en estado de equilibrio (C_0) después de la dosificación dos veces al día fue de 8,98 mg/ml (n = 62 sujetos evaluables) (véase la tabla 8, "Comparación estadística de concentraciones mínimas de carbamazepina en estado de equilibrio después de dosificación oral BID o dosificación Q6 IV basada en F media = 0,70"). La concentración plasmática media en estado de equilibrio en el punto de tiempo de 6 horas después de la administración IV de CBZ se predijo sería 8,04 µg/ml. Se encontró que la comparación estadística de estos dos valores valle después de la administración oral y IV de CBZ no fue estadísticamente diferente (α = 0,10, p = 0,1931). Por lo tanto, la frecuencia de dosificación de cada seis horas después de la administración IV de CBZ esbozada resulta adecuada para mantener las concentraciones plasmáticas por encima de este umbral y es comparable a los valores mínimos después de la administración oral. Análisis de los mismos parámetros en el punto de tiempo de 12 horas, después de la dosis, indica que los valores mínimos fueron significativamente diferentes lo que sugiere que un régimen de dosificación IV de cada 12 horas no sería factible para asegurar que la concentración plasmática de CBZ no cae por debajo del rango terapéutico.

Tabla 8. Comparación estadística de concentraciones mínimas de carbamazepina en estado de equilibrio después de dosificación oral BID o dosificación Q6 IV basada en F media = 0,70

Concentración de carbamazepina	N	Media	Diferencia entre las medias	DE para la diferencia entre las medias	IC 90% para la diferencia entre las medias	Valor de p
C_0 (sólo oral)	62	8,98	0,09456	0,7158	(-0,254, 2,15)	0,1931
C_{6hr} (sólo IV – F media)	62	8,04				

Ejemplo 8 - Valores máximos y mínimos de concentración de CBZ previstos durante la administración intravenosa: sujetos en el extremo de la biodisponibilidad de la carbamazepina

Se realizó un análisis de subgrupo de los datos de los sujetos (n = 47), incluyendo sólo los sujetos que tomaban las formulaciones de liberación prolongada (ER) de CBZ dos veces al día (como se indica en la etiqueta del producto), para comparar las exposiciones máximas y mínimas predichas de CBZ en estado de equilibrio después de la administración vía infusión IV a las observadas tras la administración oral. Los perfiles de concentración-tiempo de CBZ después de la administración IV serán diferentes de la administración oral en la mayor medida para los sujetos de los productos ER, ya que estos productos proporcionan un control dependiente de la formulación del perfil de concentración-tiempo. Los sujetos en formulaciones de liberación prolongada experimentan la menor fluctuación en las concentraciones y mantendrán concentraciones mínimas relativas más altas en comparación con cualquier producto de liberación no prolongada. Por lo tanto, el análisis de este subgrupo da una valoración conservadora de las diferencias potenciales en las exposiciones máximas y mínimas después de la administración IV.

Este análisis incluyó cálculos de predicción de los valores de C_{max}, C_{min} y AUC_{SS} de CBZ para sujetos que se predecía estaban en estado de equilibrio en la terapia IV. Con el fin de predecir las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de CBZ IV, se implementó el mismo procedimiento para el escalado de las concentraciones plasmáticas de CBZ que se describió anteriormente utilizando las ecuaciones 1 y 2. Se asumió farmacocinética lineal y las concentraciones en plasma después de una dosis única de 100 mg de CBZ IV fueron escaladas hasta condiciones de estado de equilibrio utilizando una relación de acumulación (determinada utilizando la constante de la tasa de eliminación terminal de cada individuo), y suponiendo una F media de 0,7 para el cálculo de la dosis IV administrada.

Después del escalado de las concentraciones plasmáticas de CBZ hasta el estado de equilibrio, se preparó un resumen estadístico de los parámetros farmacocinéticos para comparar el intervalo de valores de C_{max}, C_{min} y AUC de CBZ entre la formulación oral (observada) e IV de CBZ asumiendo una biodisponibilidad (F) de 0,7 (véase la tabla

9, "Resumen estadístico de la predicción de los parámetros en estado de equilibrio después de la administración de carbamazepina oral o IV"). Los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio para las formulaciones oral e IV se obtuvieron a partir de los datos dentro del intervalo de dosificación de 12 horas después de la administración de los productos de liberación prolongada (Carbatrol® y TegretolXR®) o el intervalo de 6 horas después de la dosificación del producto IV, respectivamente.

Tabla 9. Resumen estadístico de la predicción de los parámetros en estado de equilibrio después de la administración de carbamazepina oral o IV

Parámetro PK	N	Media ± DE (µg/ml)	Mínima (µg/ml)	percentil 5 (µg/ml)	Mediana (µg/ml)	percentil 95 (µg/ml)	Máxima (µg/ml)
IV C_{max}ss (media F=0,7)	47	11,75 ± 7,90	3,17	4,80	9,93	24,14	47,0
IV C_{min}ss (media F=0,7)	47	8,63 ± 6,85	1,65	2,48	6,50	18,64	41,04
IV AUC_{ss} (media F=0,7)	47	121,83 ± 90,93	26,88	43,10	93,69	257,16	551,11
C_{max}ss* oral	47	9,92 ± 2,99	2,89	4,98	9,81	14,60	17,10
C_{min}ss oral	47	9,32 ± 2,93	2,89	4,32	9,44	14,55	16,69
AUC_{ss} oral	47	96,79 ± 28,08	28,48	50,11	96,01	145,51	167,58
*C_{max}ss oral estimada está basada en la concentración más alta observada, y puede no ser indicativa del verdadero valor de C_{max}ss de los sujetos debido a un muestreo modesto; este estudio no fue diseñado para evaluar la C_{max}ss de CBZ oral							

Las concentraciones de CBZ de estado de equilibrio escaladas se predijeron sobre la base de una sola dosis IV de 100 mg infundida durante 10 minutos. La media del valor de C_{max} IV en estado de equilibrio fue de 11,75 µg/ml, un nivel plasmático que es más alto comparado con la media del valor de C_{max} oral en estado de equilibrio (véase la Tabla 9). Dado el amplio intervalo de los valores de biodisponibilidad de los sujetos individuales (valores F) (véase la tabla 3), los sujetos que tomaron altas dosis de CBZ oral y los sujetos en el extremo inferior de la biodisponibilidad pueden experimentar concentraciones plasmáticas máximas de CBZ que son superiores al intervalo terapéutico reportado para este compuesto (véase la Tabla 9). Los sujetos que tomaron altas dosis de CBZ oral combinado con una baja biodisponibilidad inherente podrían estar en mayor riesgo de efectos adversos debido a los elevados niveles plasmáticos de CBZ. El ajuste de la dosis al 70% sería el estándar en todos los sujetos administrados con terapia de sustitución de CBZ IV a fin de asegurar que la mayoría de los sujetos permanecen por encima del umbral terapéutico mínimo (valle) evitando de este modo las convulsiones. Si la verdadera biodisponibilidad de un sujeto es menor que el valor de F utilizado para la dosificación, se producirá la acumulación del fármaco cuando el complejo de inclusión se administre por vía intravenosa.

Ejemplo 9 - Modelado y simulación para evaluar el efecto de la duración de la infusión en Cmax,ss después de la administración intravenosa de carbamazepina

La biodisponibilidad de CBZ es muy variable entre los sujetos y factores de complicación, tales como formulaciones con diferentes velocidades de liberación, dosis e intervalos de dosificación se añaden a un perfil farmacocinético ya complejo. La exposición sistémica después de la administración IV de CBZ no variará entre los sujetos en la medida en que la exposición sistémica varía después de la administración oral, ya que las características de la formulación y la biodisponibilidad se excluyen como fuentes de variabilidad después de la administración IV. Los ajustes de la dosis en sujetos en terapia de reemplazo IV de CBZ deben proteger contra los bajos niveles de concentración plasmática que posiblemente lleven a un mayor riesgo de aparición de convulsiones. Al mismo tiempo, efectos del aumento transitorio de la exposición a CBZ pueden ocurrir en algunos sujetos en el extremo muy bajo de la biodisponibilidad oral o volumen de distribución.

Las curvas de concentración-tiempo de CBZ IV escaladas de los datos farmacocinéticos de los sujetos dosificados durante 10 minutos revelan que la distribución de frecuencias de los valores de C_{max} es desigual con una cola

asimétrica en el extremo alto de los valores de C_{max}. Con un valor medio de biodisponibilidad para la población asignado a 70% (como es apropiado para la dosificación en la presente invención), el valor medio de C_{max} de la población fue de 11,75 µg/ml con un valor de mediana de 9,93 µg/ml. El valor de C_{max} del percentil 95 fue 24,14 µg/ml con un intervalo de valores de C_{max} de 3,17 µg/ml a 47,00 µg/ml (véase la tabla 9, "Resumen estadístico de la predicción de los parámetros en estado de equilibrio después de la administración de carbamazepina oral o IV").

Para evaluar el efecto de la duración de la infusión en $C_{max,ss}$ se llevó a cabo modelado y simulación utilizando las concentraciones plasmáticas observadas después de la administración de CBZ IV en la dosis única de 100 mg. Sobre la base de diversas curvas de diagnóstico que evaluaban la bondad de ajuste del modelo de PK, las concentraciones plasmáticas de CBZ se describieron mejor por un modelo de tres compartimientos, que muestra una fase de distribución de tejido muy rápida indicativa de tejidos muy perfundidos tales como el hígado, pulmón y cerebro, una segunda fase de distribución indicativa de penetración en tejidos más profundos tal como el tejido adiposo, y una fase de eliminación más prolongada (Figura 4). Los resultados de los modelos revelaron que la media t1/2 (α) y media t1/2 (β) fueron rápidas (aproximadamente 2 minutos y aproximadamente 65 minutos, respectivamente), lo que indica que los niveles plasmáticos elevados de CBZ serán de corta duración una vez que la infusión se detenga. La media t1/2 terminal (γ) de la población media es de aproximadamente 28 horas, que es comparable con el valor basado en el análisis no compartimental (Tabla 3). Suponiendo que la farmacocinética es lineal y estacionaria, utilizando los parámetros predichos de cada sujeto a partir del modelo de PK, se realizaron simulaciones en el estado de equilibrio para determinar el efecto de la duración de la infusión en la $C_{max,ss}$ de CBZ, (Figura 5). Los resultados mostraron una disminución en la media de $C_{max,ss}$ cuando la duración de la infusión aumentó (en base a una dosis media IV de 150 mg cuando se administra en condiciones de estado de equilibrio). El valor medio de $C_{max,ss}$, modelada después de 60 minutos de infusión fue de 10,68 µg/ml en comparación con 10,04 µg/ml después de una infusión de 30 minutos en comparación con 11,69 µg/ml después de una infusión de 15 minutos. Sólo hubo una disminución aproximada del 13% en el valor medio de $C_{max,ss}$ cuando la duración de la infusión se aumentó de 15 minutos a 1 hora.

En particular, la concentración máxima, del valor típico de la simulación (dosis 150 mg IV) mostrada en la Figura 5 es comparable, pero difiere ligeramente de la $C_{max,ss}$ IV escalada, observada, presentada en la Tabla 9 (aproximadamente 9,50 µg/ml y 11,75 µg/ml, respectivamente). La predicción dependiente del modelo (Figura 6) captura con más precisión el punto de tiempo de la concentración real máxima, mientras que el valor observado escalado (Tabla 9) depende del momento de la recolección. La mediana del tiempo (máximo) transcurrido entre el final de la infusión y el siguiente momento de la recolección fue de 5,3 (38,0) minutos. Con una t1/2 (α) de 2,2 minutos, ocurrirá una considerable caída de la concentración durante este tiempo. Para toda la población, la mediana real del tiempo (máximo) hasta observar $C_{max,ss}$ después del final de la infusión fue de 5,8 (240) minutos. Además, todas las infusiones modeladas fueron precisamente de 15 minutos de duración. Si la duración real de la infusión fuera superior a 15 minutos, $C_{max,ss}$ sería menor de lo predicho por el modelo. Por último, el valor típico de predicción modelado en la figura 5 utilizó el conjunto de los parámetros del modelo de cada individuo y una dosis típica (150 mg, el promedio de la dosis IV ajustada suponiendo F = 0,70), donde los valores observados escalados se basan en el intervalo de las dosis individuales junto con la aplicación del método de superposición en cada concentración observada. Como se muestra en la Figura 6, los valores medios de $C_{max,ss}$ son similares con una infusión de 30 minutos y de 60 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de carbamazepina sulfobutiléter-7-beta-ciclodextrina para uso en el tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno convulsivo, y en donde la composición se administra como una infusión parenteral, como un reemplazo de la carbamazepina oral en una dosis de aproximadamente 65 a 75% de la dosis de mantenimiento oral del ser humano.

2. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el trastorno de convulsiones se selecciona entre convulsiones parciales con síntomas complejos, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, patrones de convulsiones mixtas, estatus epilepticus y trastorno de convulsiones refractarias.

Figura 1A

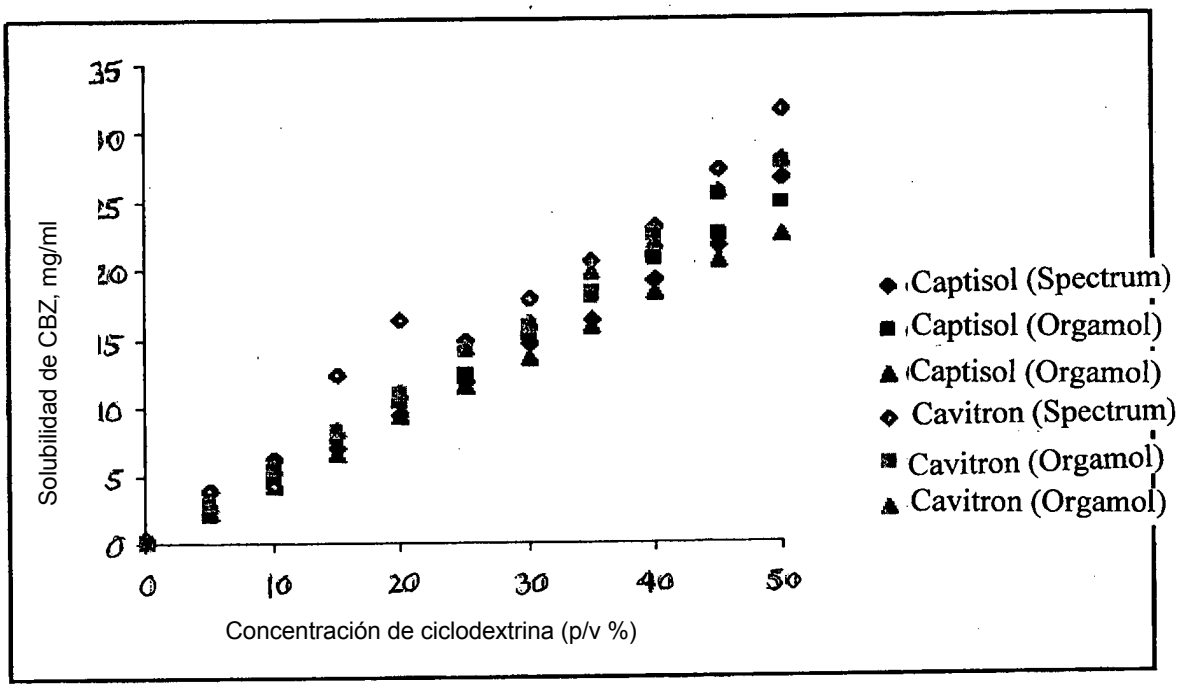


Figura 1B

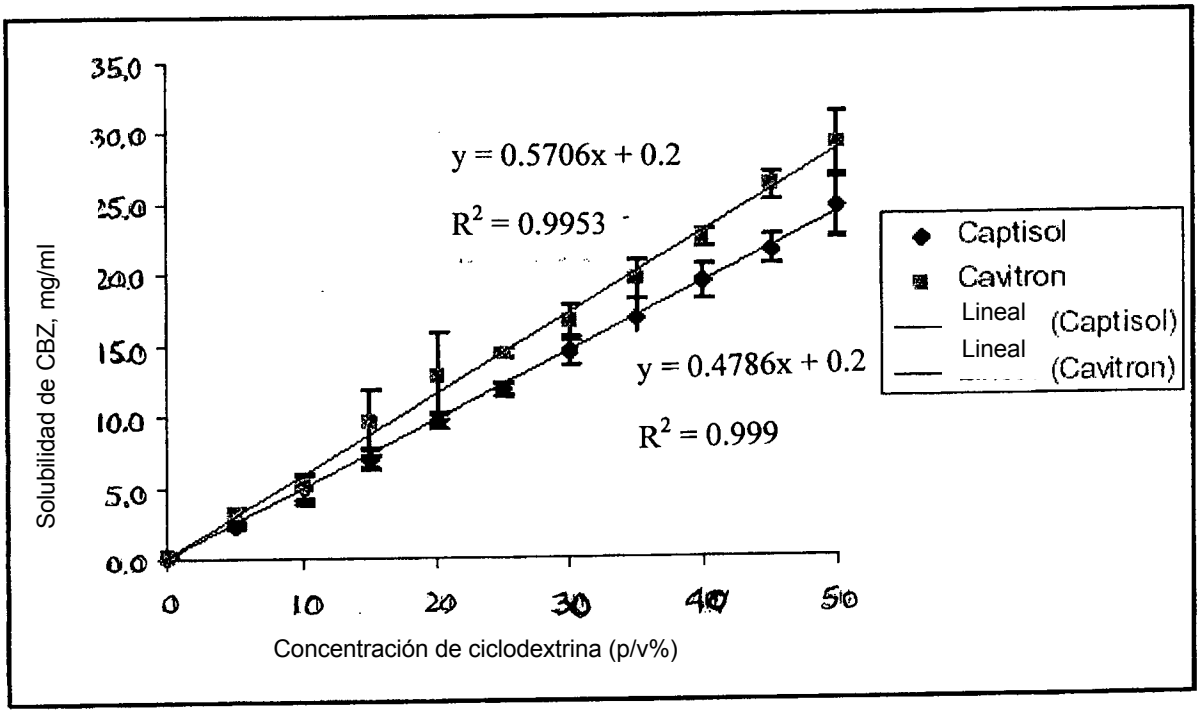


Figura 2

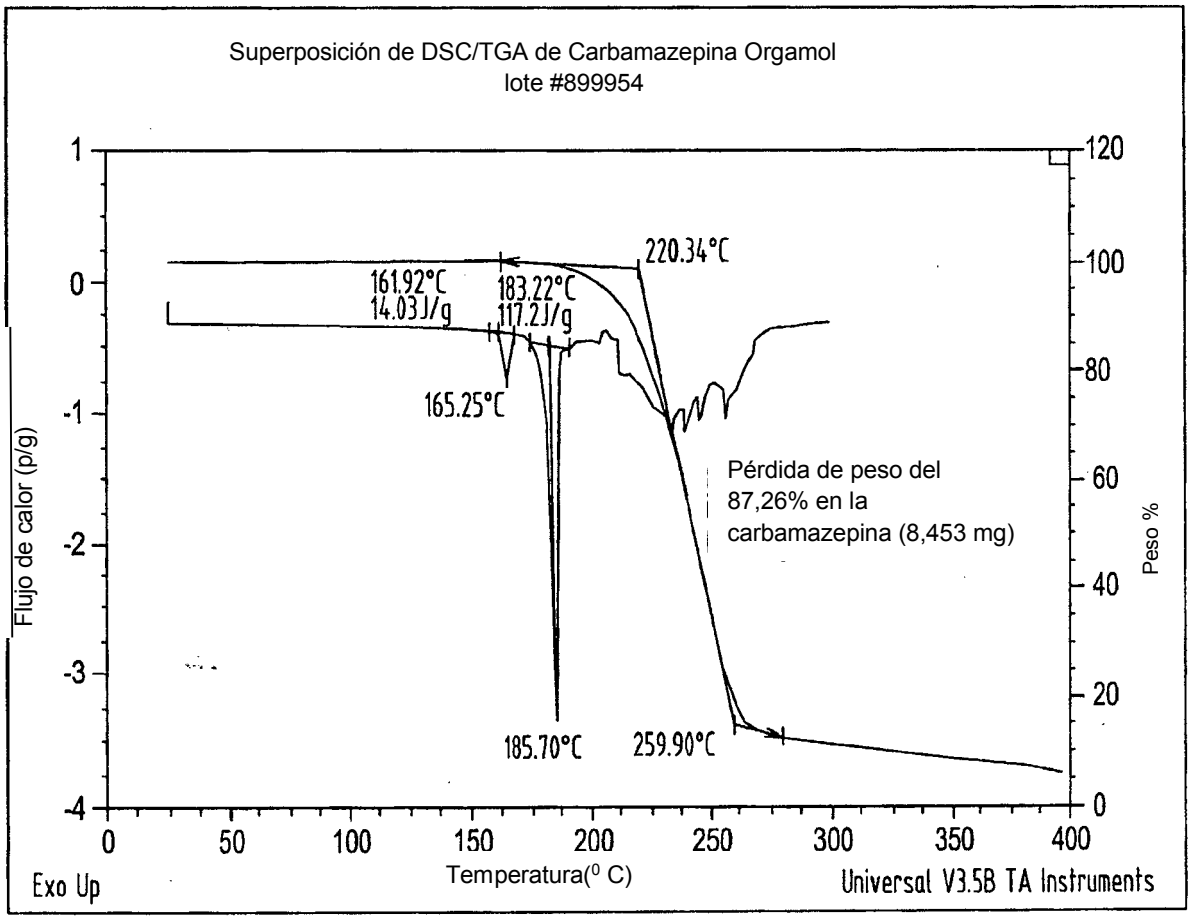

Superposición de DSC/TGA de Carbamazepina Orgamol
lote #899954
220.34°C
161.92°C
14.03J/g
183.22°C
117.2J/g
165.25°C
Pérdida de peso del
87,26% en la
carbamazepina (8,453 mg)
185.70°C
259.90°C
Flujo de calor (p/g)
Peso %
Temperatura(0 C)
Exo Up
Universal V3.5B TA Instruments

Figura 3

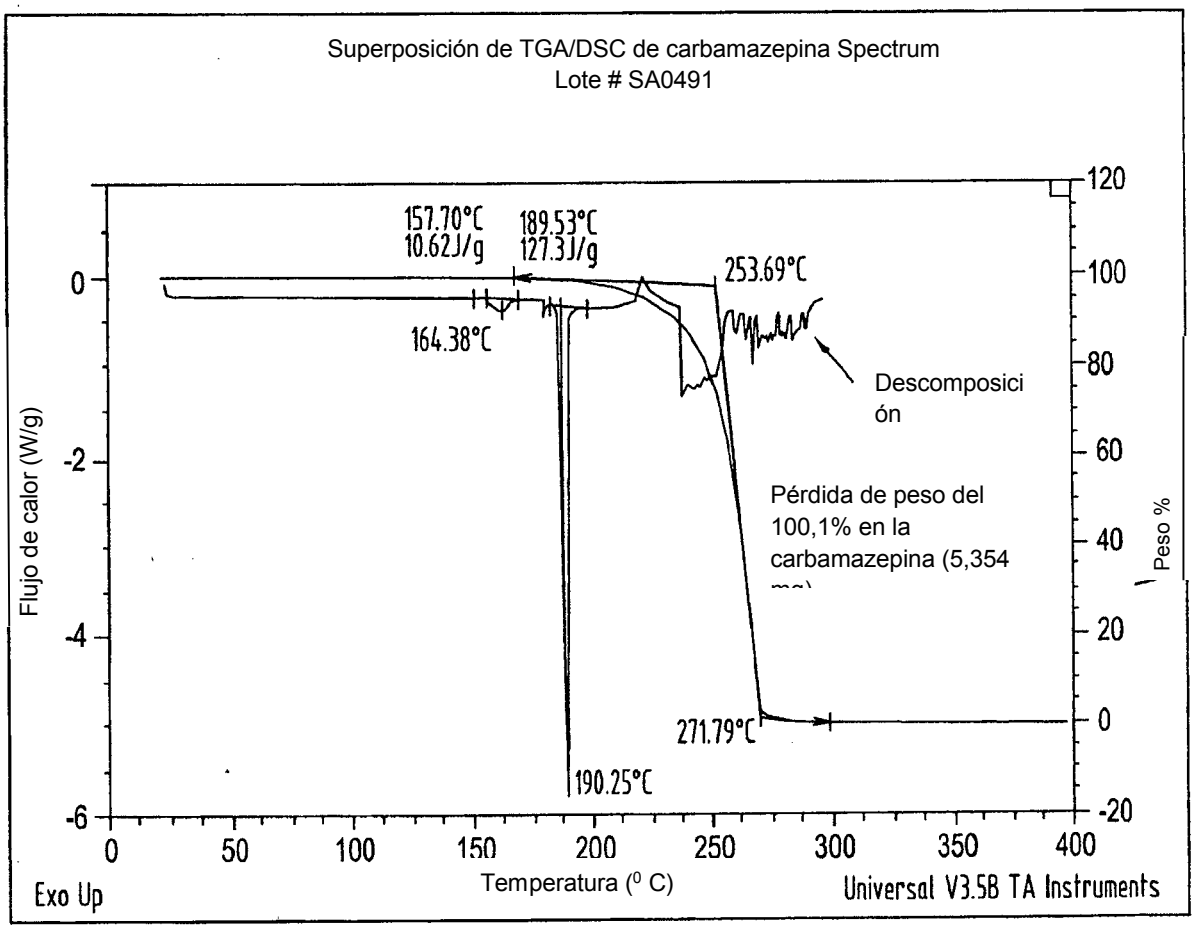
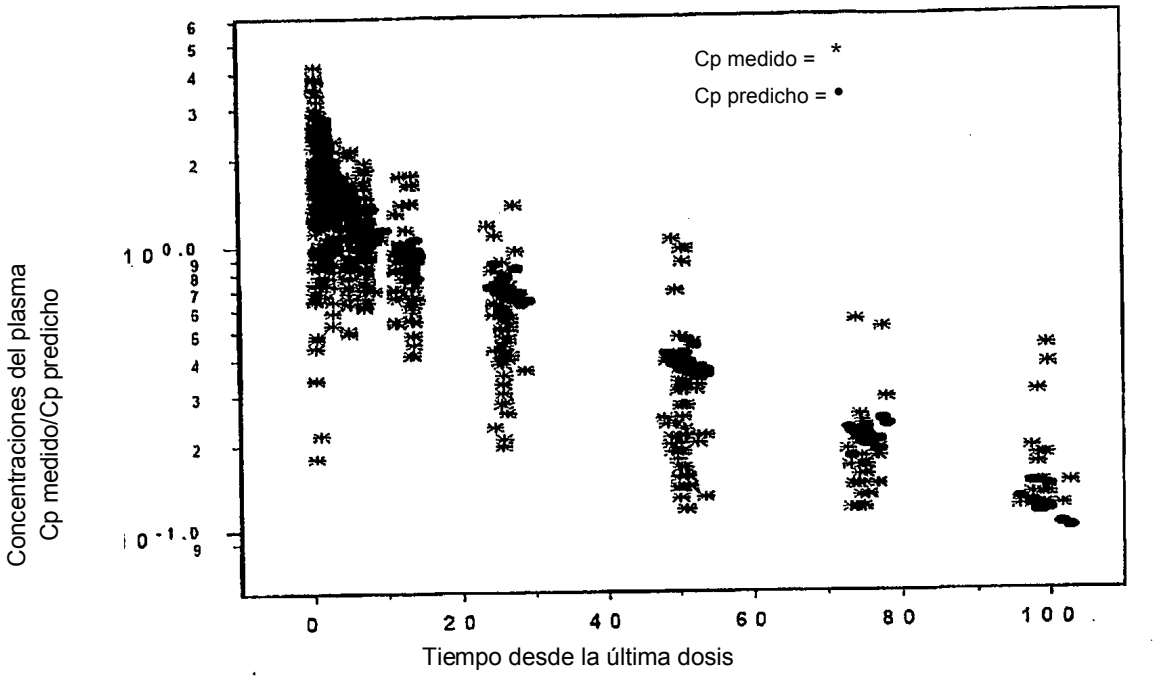

Superposición de TGA/DSC de carbamazepina Spectrum
Lote # SA0491
157.70°C
10.62J/g
189.53°C
127.3J/g
253.69°C
164.38°C
Descomposici
ón
Pérdida de peso del
100,1% en la
carbamazepina (5,354
271.79°C
190.25°C
Flujo de calor (W/g)
Peso %
Temperatura (° C)
Exo Up
Universal V3.5B TA Instruments

Figura 4



Tiempo desde la última dosis (minutos)

Figura 5

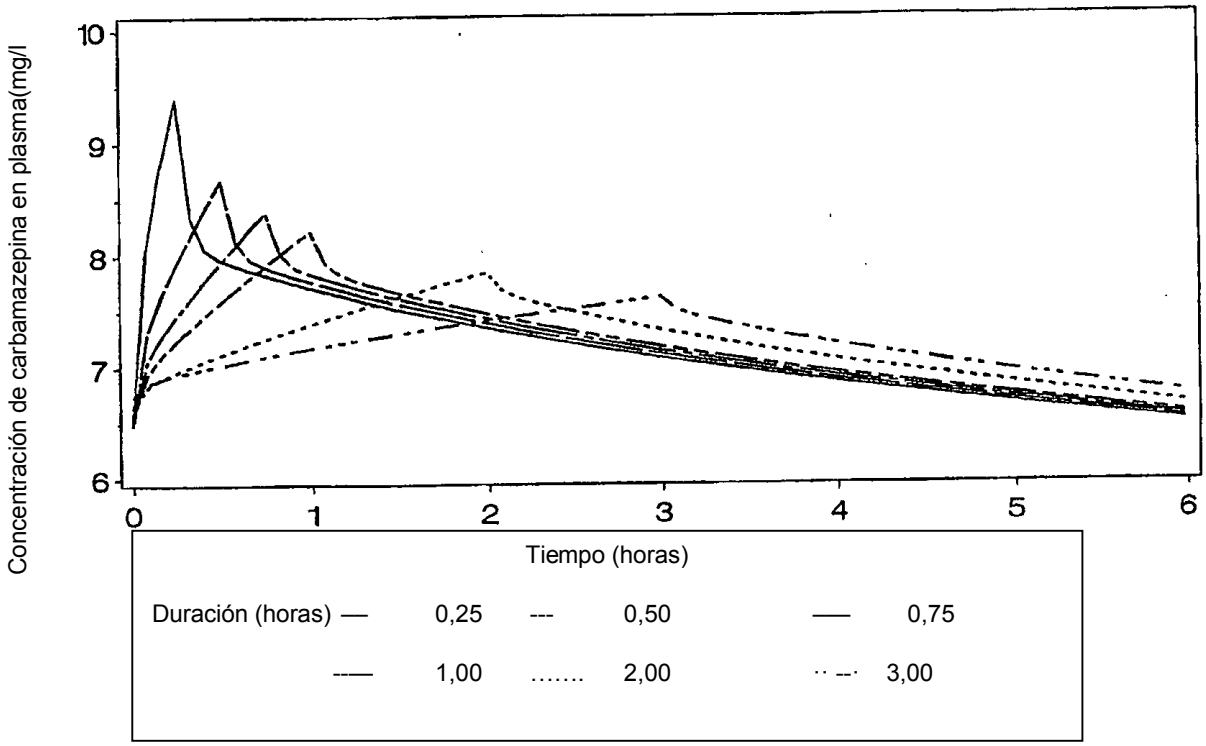
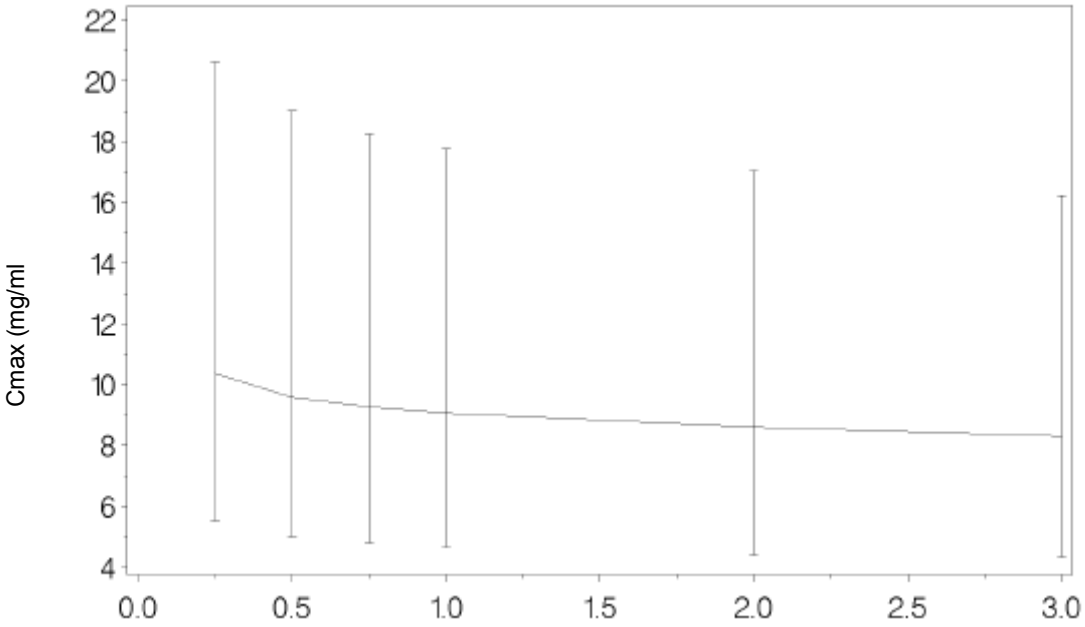

Concentración de carbamazepina en plasma(mg/l
10
9
8
7
6
0
1
2
3
4
5
6
Tiempo (horas)
Duración (horas) — 0,25 --- 0,50 —— 0,75
—— 1,00 ……. 2,00 ·· --· 3,00

Figura 6



Los guiones representan los percentiles 10 y 90 de la Cmax