



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 450**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06250124 .2**

96 Fecha de presentación : **11.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1815850**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54

Título: **Formulación de liberación controlada de ácido valproico y sus derivados.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73

Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

72

Inventor/es: **Shterman, Nava;**
Ari-Pardo, Limor;
Zilberman, Rina y
Triger-Messer, Yonit

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 317 450 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

Formulación de liberación controlada de ácido valproico y sus derivados.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas. Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación que comprende ácido valproico, a una sal, éster, o amida del mismo farmacéuticamente aceptable o a divalproex sódico, en una formulación de comprimido de liberación controlada.

10 **Antecedentes de la invención**

El ácido 2-propilpentanoico, más conocido frecuentemente como ácido valproico (VPA), su amida, valpromida (VPO) y determinadas sales y ésteres del ácido son eficaces en el tratamiento de enfermedades epilépticas o como agentes antipsicóticos. Meade, patente US nº 4.988.731, describe un oligómero que tiene una relación molar 1:1 de valproato sódico y ácido valproico que contiene 4 unidades, y Meade, patente US nº 5.212.326, describe una forma sólida estable, no higroscópica de ácido valproico que comprende un oligómero que tiene una relación molar 1:1 de valproato sódico y ácido valproico y que contiene cuatro a seis unidades. Divalproex sódico (divalproato ácido de sodio) es útil en la profilaxis de cefaleas en adultos y puede utilizarse en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.

Sin embargo, a pesar de su eficacia en el tratamiento de la epilepsia, el ácido valproico se ha demostrado que presenta una vida media de eliminación que es aparentemente más corta que otros agentes epilépticos utilizados habitualmente. Se han descrito vidas medias del fármaco de entre seis y diecisiete horas en adultos y entre cuatro y catorce horas en niños. Esto puede conducir a fluctuaciones sustanciales en la concentración del fármaco en el plasma, especialmente en la administración prolongada. Para mantener concentraciones en el plasma razonablemente estables, quizás sea necesario recurrir a la dosificación frecuente y el inconveniente resultante para el paciente con frecuencia da como resultado una reducción del cumplimiento en el régimen de dosificación recetado. Además, las concentraciones del fármaco en el plasma muy fluctuantes pueden producir la administración de cantidades de fármaco inferiores a las terapéuticas en un régimen de dosificación conservador, o cantidades demasiado grandes para el paciente concreto en un régimen de dosificación agresivo.

Para superar este inconveniente se han desarrollado formulaciones de ácido valproico que mantienen concentraciones en el plasma más constantes de fármaco tras la administración. El objetivo final es el desarrollo de una formulación que proporcione concentraciones estables en el plasma en un régimen de dosificación diario. Los esfuerzos para cumplir este objetivo están comprendidos generalmente en una de entre dos categorías: (a) encontrar una forma de ingrediente activo que se libere más lentamente en el cuerpo metabólicamente, y (b) encontrar una formulación que administre el fármaco por un mecanismo de liberación mantenida o controlada.

La patente US nº 4.369.172 (Schor, *et al.*) describe, por ejemplo, una composición terapéutica de liberación prolongada a base de mezclas de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y/o carboximetilcelulosa sódica. Schor *et al.* proporcionan una lista larga de agentes terapéuticos que sugieren que pueden incorporarse en la formulación incluyendo el valproato sódico.

La patente US nº 4.913.906 (Friedman *et al.*) parece describir una forma de dosificación de liberación controlada de ácido valproico, su amida, o una de sus sales o ésteres en combinación con un polímero sintético o natural, conformado como comprimido bajo presión elevada.

La patente US nº 5.009.897 (Brinker, *et al.*), describe gránulos, adecuados para ser elaborados en comprimidos, gránulos que comprenden un núcleo de divalproex sódico y un recubrimiento de una mezcla de un polímero y celulosa microcristalina.

La patente US nº 5.019.398 (Daste) describe un comprimido de liberación mantenida de divalproex sódico en una matriz de hidroxipropilmetilcelulosa y gel de sílice hidratado.

La patente US nº 5.055.306 (Barry *et al.*) describe una formulación granular de liberación mantenida dispersable en agua adecuada para su utilización en una variedad de agentes terapéuticos. Los gránulos comprenden un núcleo que comprende el ingrediente activo y por lo menos un excipiente, y un recubrimiento hinchable en agua e insoluble en agua que comprende un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo y un derivado de celulosa hidroxilada soluble en agua. Las patentes sugieren una lista de agentes terapéuticos que pueden utilizarse en la formulación de la invención, incluyendo el valproato sódico.

La patente US nº 5.169.642 (Brinkler, *et al.*) parece describir una forma farmacéutica de liberación mantenida que comprende gránulos de divalproex sódico o amidas o ésteres de ácido valproico recubiertos con una composición de liberación mantenida que comprende etilcelulosa o un éster metil metacrílico, un plastificante, un agente despegador y un agente polimérico con viscosidad de liberación lenta.

La patente US nº 5.185.159 (Aubert, *et al.*) describe una formulación de ácido valproico y valproato sódico que se prepara asimismo sin la utilización de aglutinante o disolvente de granulación. La formulación contiene opcionalmente sílice precipitada como agente antiadherente o despegador.

La patente US nº 5.589.191 (Exigua, *et al.*) describe una formulación en comprimido de valproato sódico de liberación lenta en la que los comprimidos están recubiertos con etilcelulosa que contiene anhídrido del ácido silícico.

La solicitud PCT publicada WO 94/27587 (Ayer, *et al.*) describe un procedimiento para el control de la epilepsia mediante liberación de una composición terapéutica de ácido valproico o un derivado en combinación con un poli(óxido de alquileno).

Bialer, *et al.*, "Metabolism of Antiepileptic Drugs", págs. 143-151, R. H. Levy, ed., Raven Press, Nueva York, 1984; *Int. J. Pharmaceutics*, 20: 53-63 (1984); y *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 6: 401-411 (1985); e Israel J. Med. Sci., 20: 46-49 (1995) describen la evaluación farmacocinética de varias formulaciones de ácido valproico de liberación mantenida.

La patente US nº 6.419.953 (Qiu *et al.*) parece describir un comprimido con matriz hidrófila adecuado para la administración diaria de compuestos de valproato tal como divalproex sódico, con hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad entre aproximadamente 20 por ciento en peso y aproximadamente 40 por ciento en peso.

La patente US nº 6.528.090 (Qiu *et al.*) describe según se afirma una formulación oral adecuada de liberación controlada para la administración diaria de compuestos de valproato, con un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de la formulación.

Continúa, sin embargo, resultando necesaria una formulación de liberación mantenida de ácido valproico que mantenga de manera eficaz las concentraciones de fármaco en el plasma a niveles más constantes.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una formulación de dosificación del comprimido de liberación controlada que comprende

- a) de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de compuesto de ácido valproico seleccionado de entre ácido valproico o una sal, éster o amida del mismo farmacéuticamente aceptable tal como Divalproex sódico, y
- b) por lo menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, cada uno en una cantidad comprendida entre 10% y 16% del peso del comprimido. Preferentemente la formulación de liberación controlada comprende de dos a cuatro polímeros, más preferentemente 2 polímeros. Preferentemente, la formulación de liberación controlada comprende entre aproximadamente el 45 y aproximadamente el 55% de un compuesto de ácido valproico. Además, los polímeros se seleccionan preferentemente de entre el grupo constituido por hidromelosa (hidroxipropil metilcelulosa HPMC), hidroxietil celulosa y óxido de polietileno.

En otro aspecto la presente invención proporciona también una forma de dosificación de comprimido de liberación controlada que comprende un compuesto de ácido valproico y por lo menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, cada uno en una cantidad comprendida entre el 10% y el 16% en peso del comprimido, que presentan un perfil de disolución en un tampón acuoso a 37°C y pH 5,5 de

- a) no más de aproximadamente 30% del valproato total se libera durante o en las 3 horas de medición en dicho aparato;
- b) entre aproximadamente 35% y aproximadamente 70% de valproato total se libera durante o en las 9 horas de medición en dicho aparato;
- c) entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 95% de valproato total se libera durante o en las 12 horas de medición en dicho aparato, y;
- d) no menos del 75% del valproato total se libera durante o en las 18 horas de medición en dicho aparato.

Además, se proporciona un procedimiento de preparación de una composición granular adecuado para la preparación de comprimidos en una forma de dosificación de comprimido de liberación controlada que comprende las etapas siguientes:

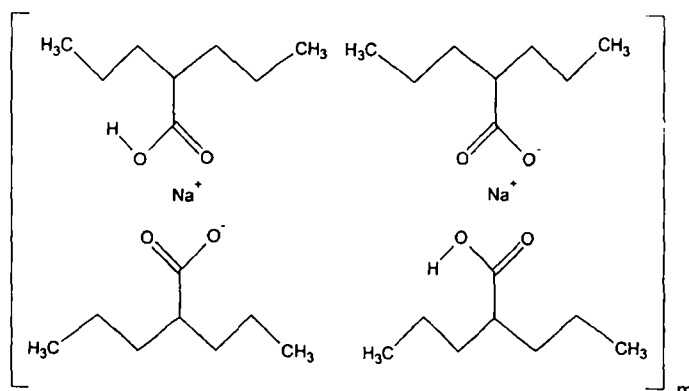
- a) combinar en seco una mezcla de polímeros que comprende un compuesto de ácido valproico tal como divalproex sódico, por lo menos dos, preferentemente dos a cuatro y más preferentemente dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, preferentemente hipromelosa e hidroxietilcelulosa, y un aglutinante, preferentemente almidón pregelatinizado;
- b) granular en húmedo con una solución hidroalcohólica, una mezcla de un alcohol y agua, con el fin de formar una mezcla homogénea.
- c) secar y dimensionar el granulado húmedo;
- d) recubrir la superficie del granulado seco con una dispersión que contiene un polímero hidrófilo, preferentemente hipromelosa y talco, con agua purificada;
- e) secar el granulado recubierto;
- f) añadir opcionalmente un fluidificante, preferentemente dióxido de silicio y tamizar el granulado recubierto;
- g) opcionalmente mezclar en seco el granulado recubierto con una carga, preferentemente celulosa microcristalina y un lubricante preferentemente ácido esteárico;
- h) comprimir los gránulos mezclados en comprimidos; e
- i) opcionalmente recubrir los comprimidos con un recubrimiento cosmético en el que cada polímero hidrófilo en las etapas a) y d) está en una cantidad comprendida entre el 10% y el 16% del peso del comprimido.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones “liberación mantenida”, “liberación prolongada” y “liberación controlada” tal como se aplica a las formulaciones de fármaco tienen los significados atribuidos a ellos en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 18ª ed., pág. 1677, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1990). Los sistemas farmacéuticos de liberación mantenida incluyen cualquier sistema de administración de fármacos que consiga la liberación lenta del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado e incluyen sistemas de liberación tanto prolongada como controlada. Si dicho sistema de liberación mantenida es eficaz para mantener sustancialmente constante las concentraciones del fármaco en la sangre o en el tejido diana, se considera un sistema de administración de fármacos de liberación controlada. Si, sin embargo, un sistema de liberación de fármacos prolonga la duración de la acción de un fármaco más de lo que se consigue mediante la liberación convencional, sin referencia a si consigue concentraciones de fármaco sustancialmente constantes en la sangre o en el tejido, se considera un sistema de liberación prolongada.

Las formulaciones de la presente invención proporcionan una formulación de liberación controlada para los compuestos de ácido valproico. La expresión “ácido valproico” significa que comprende el compuesto ácido 2-propilpentanoico de por sí, y sus sales farmacéuticamente aceptables y los compuestos que se metabolizan fácilmente *in vivo* para producir ácido valproico, tal como la amida del ácido valproico (valpromida), así como otras amidas y ésteres del ácido farmacéuticamente aceptables. Una forma particularmente preferida de ácido valproico para las composiciones de la presente invención es el complejo formado entre el ácido 2-propilpentanoico y su sal sódica (2:1), denominada comúnmente “divalproex sódico”.

El divalproex sódico puede representarse mediante la estructura siguiente, en la que m es un número entero de dos a seis:



ES 2 317 450 T3

Los procedimientos para las síntesis del ácido valproico se describen en Oberreit, *Ber.* 29, 1998 (1896) y Keil, *Z. Physiol. Chem.* 282, 137 (1947). Su actividad como compuesto antiepiléptico se describe en la Physician Desk Reference, 52ª edición, página 421 (1998). Durante la ingestión oral en el aparato digestivo, el resto ácido se disocia para formar un resto de carboxilato (es decir, un ión valproato). La sal sódica del ácido valproico es conocida también en la técnica como agente antiepiléptico. Se conoce también como valproato sódico y se describe con detalle en el The Merck Index, 12ª edición, página 1691 (1996). Pueden encontrarse además descripciones en la Physician Desk Reference, 52ª edición, página 417 (1998).

El divalproex sódico es eficaz como agente antiepiléptico y se utiliza también para la migraña y los trastornos bipolares. Los procedimientos para su preparación pueden encontrarse en la patente US nº 4.988.731 y nº 5.212.326. Como el ácido valproico, se disocia también aparentemente en el aparato digestivo para formar un ión valproato.

Además, tal como se utiliza en la presente memoria:

- a) cualquier referencia a “compuestos de ácido valproico” debe considerarse que incluye un compuesto que se disocia en el aparato digestivo, o en un medio de disolución *in vitro*, para producir un ión valproato que incluye, pero no se limita a, ácido valproico, la sal sódica de valproato, divalproex sódico, cualquiera de las diversas sales de ácido valproico descritas anteriormente y cualquiera de los fármacos de ácido valproico descritos anteriormente. El divalproex sódico es el compuesto de valproato más preferido de la presente invención.
- b) “C_{máx}” significa la concentración máxima en el plasma de ión valproato, producida por ingestión de la composición de la invención.
- c) “AUC” tal como se utiliza en la presente memoria, significa el área bajo la curva concentración en el plasma-tiempo, calculada por la regla trapezoidal durante el intervalo completo de 24 horas para todas las formulaciones.
- d) “Farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza en la presente memoria, significa las sales, polímeros y excipientes que son adecuados, dentro del alcance del criterio médico razonable, para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin la toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, en el mantenimiento con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su utilización deseada en el tratamiento y la profilaxis de varios trastornos.

Además, se utilizan con frecuencia perfiles de disolución *in vitro* en la preparación de productos farmacéuticos. Sirven como dispositivos para control de calidad para asegurar que lotes diferentes que tienen el mismo perfil de disolución y de este modo producen respuestas biológicas comparables.

Se proporciona una nueva forma farmacéutica del compuesto de ácido valproico que posee ventajas significativas sobre las formulaciones de liberación mantenida de la técnica anterior. Estas formulaciones proporcionan una liberación de orden sustancialmente cero (0) de valproato, minimizando la variación entre las concentraciones de valproato máxima y mínima en el plasma. Todas las formulaciones de la presente invención comprenden un sistema de matriz que contiene por lo menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, cada uno en una cantidad comprendida entre el 10 y el 16% del peso del comprimido y pueden comprender además un recubrimiento de superficie de matriz granulado.

En un sistema matricial, el fármaco o el ingrediente farmacéutico activo se dispersa de manera homogénea en un polímero junto con excipientes convencionales. Esta mezcla puede comprimirse a presión para producir un comprimido. El fármaco se libera de este comprimido por difusión y erosión. Se describen sistemas matriciales con detalle en (1) Handbook of pharmaceutical controlled release technology, ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, N.Y. (2000), y (2) Treatise on controlled drug delivery, fundamentals, optimization, applications, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, N.Y. (1992).

El perfil farmacocinético mejorado, descritas con más detalle a continuación, pueden obtenerse mediante la administración de una formulación matricial de un compuesto de ácido valproico que comprende por lo menos dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico. En una forma de realización, la forma farmacéutica de liberación controlada según la invención comprende:

- a) un compuesto de ácido valproico, presente en una cantidad suficiente para proporcionar la dosis diaria requerida de valproato, y
- b) por lo menos dos, preferentemente dos a cuatro y más preferentemente dos, polímeros hidrófilos, en la que cada polímero está comprendido en una cantidad entre el 10% y el 16% del peso del comprimido.

ES 2 317 450 T3

En otra forma de realización de la presente invención se proporciona una formulación de liberación controlada que comprende:

- a) un compuesto de ácido valproico, presente en una cantidad suficiente para proporcionar la dosis diaria requerida de valproato,
- b) un granulado de matriz farmacéutico que comprende por lo menos dos, preferentemente dos a cuatro y más dos, preferentemente polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, y
- c) un recubrimiento de granulado en la superficie del granulado de matriz farmacéutica que comprende un polímero, preferentemente un polímero hidrófilo, en el que la cantidad de cada tipo de polímero en la formulación está comprendida entre el 1% y el 16% del peso de la composición.

En las formas de realización preferidas este granulado recubierto en la superficie se prensa en un núcleo que puede estar opcionalmente recubierto, preferentemente con una capa de cosmético. En dicha forma de realización, la formulación puede tomar la forma de un núcleo recubierto o de muchos núcleos recubiertos que pueden opcionalmente estar prensados en un comprimido o ser administrado, por ejemplo en una cápsula.

Preferentemente el compuesto de ácido valproico es el divalproex sódico. La cantidad de compuesto de ácido valproico suficiente para proporcionar la dosis diaria requerida de valproato está comprendida entre aproximadamente 40% y aproximadamente 80% en peso de la forma farmacéutica. Más preferentemente, la forma farmacéutica de liberación controlada de la presente invención comprende aproximadamente del 45% a aproximadamente el 60% en peso del compuesto de ácido valproico, todavía más preferentemente de aproximadamente 45% al 55% del compuesto de ácido valproico.

Los polímeros hidrófilos para su utilización en formas de dosificación de liberación controlada se seleccionan de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC, tal como por ejemplo Methocel K100, Methocel E15 y Pharmacoat 606), hidroxietilcelulosa (HEC, tal como por ejemplo Natrosol® 250M), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo (tal como por ejemplo Kollicoat SR 30, una dispersión acuosa de acetato de polivinilo estabilizada con polivinilpirrolidina y lauril sulfato sódico), polisacáridos (tal como alginato, goma xantana, etc.), copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, y derivados de los mismos. Preferentemente los polímeros hidrófilos se seleccionan de entre hipromelosa, hidroxietilcelulosa, óxido de polietileno y kollicoat. Todavía más preferentemente, los polímeros hidrófilos son hipromelosa e hidroxietilcelulosa. Los compuestos de hipromelosa preferidos incluyen el Methocel K100, Methocel E15 y Pharmacoat 606 disponibles en el mercado. Una hidroxietilcelulosa disponible en el mercado preferida es Natrosol® 250M.

La cantidad de cada polímero en la formulación de dosificación de la presente invención oscila entre el 10% y el 16% en peso de la forma farmacéutica. Todavía más preferentemente, la cantidad de cada polímero está comprendida entre aproximadamente el 12% y aproximadamente el 16% en peso de la forma farmacéutica.

La formulación de dosificación de comprimido de liberación controlada de la presente invención puede comprender además un polímero hidrófobo tal como por ejemplo etilcelulosa. Las etilcelulosas preferidas disponibles en el mercado incluyen Ethocel Premiun 7 cps y Ethocel Premiun 100 cps.

La composición de la invención también incluye por lo general excipientes farmacéuticamente aceptables. Como es bien conocido por los expertos en la materia, los excipientes farmacéuticos se incorporan de forma rutinaria en las formas farmacéuticas sólidas. Esto se hace para facilitar el procedimiento de preparación así como para mejorar el rendimiento de la forma farmacéutica. Los excipientes corrientes incluyen diluyentes o agentes de relleno, lubricantes, aglutinantes, etc. Dichos excipientes se utilizan de forma rutinaria en las formas farmacéuticas de la presente invención.

Se añaden diluyentes o cargas con el fin de aumentar la masa de una dosis individual hasta un tamaño adecuado para la compresión del comprimido. Los diluyentes adecuados incluyen azúcar en polvo, fosfato cálcico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, caolín, cloruro sódico, almidón anhídrido, sorbitol, etc.

Se incorporan lubricantes en una formulación por varias razones. Reducen la fricción entre la pared de la granulación y del troquel la durante la compresión y la expulsión. Esto impide que se pegue el granulado a los troqueles y moldes del comprimido, facilita su expulsión de los moldes del comprimido, etc. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen el talco, lauril-sulfato sódico, ácido esteárico, aceite vegetal, estearato cálcico, estearato de cinc, estearato de magnesio, estearil-fumarato sódico, etc.

Se incorporan también por lo general fluidificantes en la formulación. Un fluidificante mejora las características del fluido de la granulación. Los ejemplos de fluidificantes adecuados incluyen el talco, dióxido de silicio y almidón de maíz.

ES 2 317 450 T3

Pueden incorporarse aglutinantes en la formulación. Se utilizan por lo general aglutinantes si la preparación de la forma farmacéutica utiliza una etapa de granulación. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen polivinilpirrolidina, polividona, goma xantana, gomas de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gelatina, almidón y almidón pregelatinizado. Asimismo, los aglutinantes son a menudo los mismos polímeros que los polímeros utilizados para controlar la liberación del ingrediente activo en la formulación.

Otros excipientes que pueden incorporarse en la formulación incluyen conservantes, antioxidantes o cualquier otro excipiente utilizado frecuentemente en la industria farmacéutica, etc. El recubrimiento del comprimido opcional es preferentemente cosmético y puede prepararse, por ejemplo, a partir de polvos disponibles en el mercado para recubrir suspensiones a base de hipromelosa o alcohol polivinílico, junto con polietilenglicol y otros colorantes, etc.

En otra forma de realización de la presente invención se proporciona una forma farmacéutica con núcleo de comprimido de liberación controlada que comprende entre aproximadamente 47 y aproximadamente 50% en peso de un compuesto de ácido valproico; aproximadamente del 13 al 16% en peso de hipromelosa; aproximadamente del 13 al 15% en peso de hidroxietilcelulosa; aproximadamente del 8 al 9% en peso de almidón pregelatinizado; aproximadamente del 4 al 10% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente del 3 al 4% en peso de dióxido de silicio y aproximadamente del 1 al 2% en peso de ácido esteárico; todos los porcentajes están referidos al peso total de la forma farmacéutica del comprimido.

Una formulación de liberación controlada particularmente preferida de la invención se describe en la Tabla 1 a continuación, en la que todos los porcentajes en peso se proporcionan sobre la base del peso total de la forma farmacéutica.

TABLA 1

Formulación de liberación controlada preferida de la invención (núcleo del comprimido sin recubrir)

Ingrediente	Formulación (mg)	(%) de comprimido
NÚCLEO:		
Divalproex sódico	538,2	47,1-50,6
Almidón	91,8	8,0-8,6
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K-100M)	90,0-150,0	8,0-13,1
Hidroxietilcelulosa NF	150,0	13,1-14,1
RECUBRIMIENTO DE SUPERFICIE:		
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E-15)	24,0-84,0	2,2-7,4
Talco extrafino	28,0	2,5-2,6
MEZCLADO EN SECO:		
Dióxido de silicio (Syloid 244)	40,0	3,5-3,8
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	50,0	4,6-8,8
Ácido esteárico NF	20,0	1,8-1,9
Total	1064,0-1142,0	100

En otra forma de realización de la presente invención se proporciona una formulación de dosificación del comprimido de liberación controlada que comprende por lo menos dos, preferentemente dos a cuatro y más preferentemente dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, cada uno en una cantidad comprendida entre el 10% y el 16% del peso del comprimido en la formulación que tiene un perfil de disolución de a) no más de aproximadamente el 30% del compuesto de ácido valproico total se libera durante o en tres horas; b) de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 70% de compuesto de ácido valproico total se libera durante o en 9 horas; c) de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 95% de compuesto de ácido valproico total se libera durante o en 12 horas; y d) no menos del 75% del compuesto de ácido valproico total se libera durante o en 18 horas. El perfil de disolución de la forma farmacéutica del comprimido de liberación controlada de la presente invención está en un aparato USP tipo II a 100 rpm, a una temperatura de 37°C, en una etapa ácida de 500 ml de HCl 0,1 N durante 45 minutos, seguido de una etapa básica de 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con lauril-sulfato sódico (SLS) 75 mM pH 5,5.

Todavía en otra forma de realización de la presente invención se proporciona una formulación de dosificación de comprimido de liberación controlada que comprende un compuesto de ácido valproico y por lo menos dos, preferentemente dos a cuatro y más preferentemente dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido

por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, cada uno en una cantidad comprendida entre el 10% y el 16% del peso del comprimido, presentando la formulación un perfil farmacocinético relativo en un mamífero en comparación con el perfil farmacocinético de Depakote ER (formulación de Divalproex sódico de liberación prolongada disponible en el mercado) de a) un valor medio de AUC comprendido en el intervalo entre aproximadamente 85% y aproximadamente 120% en el que el valor de AUC observado para Depakote ER está situado en el 100%, y b) un valor de $C_{\text{máx}}$ comprendido en el intervalo entre aproximadamente el 90% y aproximadamente el 160% en el que el valor de $C_{\text{máx}}$ observado para el Depakote ER se sitúa en el 100%, en el que la formulación de dosificación del comprimido de liberación controlada se administra a un mamífero que no está en ayunas. Además, en un mamífero en ayunas el valor de AUC está comprendido entre aproximadamente el 90 y aproximadamente 130 y el valor de $C_{\text{máx}}$ está comprendido entre aproximadamente 100 y aproximadamente 160. En este perfil farmacocinético los parámetros de AUC y $C_{\text{máx}}$ se presentan como 100 veces la relación del valor observado para la formulación de dosificación de la presente invención frente al valor observado para Depakote ER. Preferentemente, los valores para los parámetros farmacocinéticos de las formas de dosificación de la presente invención satisfacen el criterio de 0,80-1,25 para la equivalencia con Depakote ER. Las formulaciones de dosificación de la presente invención que comprenden un compuesto de ácido valproico y por lo menos dos, preferentemente polímeros hidrófilos en una cantidad inferior al 20%, preferentemente inferior al 16%, por consiguiente tienen una farmacocinética comparable en comparación con la formulación Depakote ER disponible en el mercado y son preferentemente bioequivalentes.

Las formulaciones de liberación controlada se preparan generalmente utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la materia. Por lo general, se preparan mezclando en seco el polímero, la carga, el compuesto de ácido valproico y otros excipientes, preferentemente hidrófilos, seguido de granulación de la mezcla utilizando una solución hidroalcohólica (mezcla de alcohol y agua) hasta que se obtiene la granulación apropiada. La granulación se realiza por procedimientos conocidos en la técnica. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluido, se tamizan y se muelen hasta un tamaño apropiado, y pueden recubrirse posteriormente en la superficie con una dispersión que contiene un polímero hidrófilo. Las cargas y los agentes lubricantes se mezclan con la granulación seca para obtener la formulación final.

Más específicamente, puede prepararse una formulación de dosificación de comprimido de liberación controlada que comprende un compuesto de ácido valproico y por lo menos dos polímeros hidrófilos como en el ejemplo siguiente. El procedimiento para preparar una composición granular adecuada para el prensado en una forma farmacéutica de comprimidos de liberación controlada comprende las etapas siguientes:

- 1) mezclado en seco de una mezcla de polímeros que comprende un compuesto de ácido valproico tal como divalproex sódico, y por lo menos dos, preferentemente dos a cuatro y más preferentemente dos polímeros hidrófilos seleccionados de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), óxido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de polisacárido y ácido metacrílico y copolímeros de anhídrido maleico y éter metil vinílico, preferentemente hipromelosa e hidroxietilcelulosa, y un aglutinante, preferentemente almidón pregelatinizado;
- 2) granulación en húmedo con una solución hidroalcohólica, mezcla de alcohol y agua, con el fin de formar una mezcla homogénea;
- 3) secado y dimensionado del granulado húmedo;
- 4) recubrimiento de la superficie del granulado seco con una dispersión que contiene diluyentes y un polímero hidrófilo, más preferentemente hipromelosa, y talco, con agua purificada;
- 5) secado del granulado recubierto;
- 6) adición de un fluidificante, preferentemente dióxido de silicio y tamizado del granulado recubierto;
- 7) mezclado en seco del granulado recubierto con una carga, preferentemente celulosa microcristalina y un lubricante preferentemente ácido esteárico;
- 8) compresión de los gránulos mezclados en comprimidos; y
- 9) opcionalmente recubrimiento de los comprimidos con una capa cosmética en la que cada polímero hidrófilo en las etapas es 1) y 4) está en una cantidad comprendida entre el 10% y el 16% del peso del comprimido.

Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos, píldoras o el granulado puede rellenarse en cápsulas. Los comprimidos pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica y que contienen una cantidad terapéuticamente útil del compuesto de ácido valproico y dichos excipientes son necesarios para formar el comprimido por dichas técnicas. Los comprimidos y píldoras pueden además prepararse con recubrimientos entéricos y otros recubrimientos de liberación controlada para la protección ácida, facilitando la capa-

cidad de deglución, etc. El recubrimiento puede colorearse con un colorante farmacéuticamente aceptado. La cantidad de colorantes y otros excipientes en el líquido de recubrimiento puede oscilar y no deberá impactar el rendimiento de los comprimidos de liberación prolongada. El líquido de recubrimiento generalmente comprende polímeros formadores de película tales como hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, ésteres o éteres de celulosa tales como acetato de celulosa o etilcelulosa, un polímero acrílico o una mezcla de polímeros. La solución de recubrimiento es generalmente una solución acuosa o una solución de disolvente orgánico que comprende además plastificante por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de sorbitán, ácido ascórbico, colorantes tales como dióxido de titanio, colorantes o lacas farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones de la invención proporcionan concentraciones sustancialmente a nivel en el plasma de ácido valproico comprendidas dentro del intervalo terapéutico del fármaco durante un periodo que permite la administración una vez al día.

Los ejemplos siguientes se proporcionan con el fin de ilustrar con mayor detalle la invención. Estos ejemplos no deberían considerarse limitativos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Formulaciones de Divalproex sódico

Se prepararon comprimidos que contienen un núcleo de comprimido de 538 mg de divalproex sódico, almidón y varios polímeros. Las composiciones del comprimido se presentan en la Tabla 2.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 2: Formulaciones de Divalproex sódico de liberación controlada (mg/comprimido)

Materiales	Núcleo										
	K-30965	K-32752	K-33429	K-33861	K-34999	K-35000	K-35002	K-35003	K-35689	K-36139	K-36143
Divalproex sódico	538,2	538,2	538,2	538,2	538,2	538,2	538,2	538,2	538,2	538,2	538,2
Almidón 1500	55,0	90,0	149,8	89,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8
Polyox WSR N-12K	90,0		150,0								
Polyox WSR 301	110,0										
Hipromelosa (Methocel K-15M CR)		150,0	150,0	150,0	90,0	90,0	150,0	150,0	90,0	90,0	150,0
Hipromelosa (Methocel K-100M CR)											
Ethocel Premium 7 cps	30,8			100,0							
Hidroxiethylcelulosa (Natrosol® 250 M)		150,0		150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0
Fosfato cálcico dibásico	40,0										
Recubrimiento de superficie											
Hipromelosa 6 cps (Pharmacoat 606)					56,0						24,0
Hipromelosa (Methocel E-15 CR)					56,0				56,0	84,0	2,40
Etilcelulosa (Ethocel Premium 7 cps)							56,0				
Etilcelulosa (Ethocel Premium 100 cps)								56,0			
Sebacato de dibutilo							7,0	7,0			
PEG 400							7,0	7,0			
Kollicoat SR 30D		46,0	50,0	40,0							
TEC		17,3	18,75	15,0							
Talco		15,6	16,25	13,0	28,0	28,0			28,0	28,0	28,0
Mezclado en seco											
Sylold	60,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
Avicel PH-102	70,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	100,0	50,0
Estearato de magnesio	10,0										
Ácido esteárico		20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Recubrimiento del comprimido											
Talco			7,8								
Pharmacoat 606			7,8								
Kollicoat SR 30D			31,2								
PEG 6000			3,2								
Etilcelulosa (Ethocel Prem. 7 cps)				3,0							
TEC				13,5							
Talco				3,0							
Opadry 31F32870 amarillo	25,0	35,0	-	10,5							
Opadry II 85F27675 gris				29,0					30,0		
Total	1.029,0	1.152,1	1.233,0	1.265,0	1.064,0	1.064,0	1.110,0	1.110,0	1.094,0	1.142,0	1092,0

Tabla 2: (Continuación)

Materiales	K-30965	K-32752	K-33429	K-33861	K-34999	K-35000	K-35002	K-35003	K-35689	K-36139	K-36143
% de hidroxietilcelulosa (HEC) vs. peso del comprimido		13,02		11,86	14,10	14,10	13,51	13,51	13,71	13,1	13,7
% de hipromelosa (HPMC) vs. peso del comprimido		13,02	12,16	11,86	13,72	13,72	13,51	13,51	13,35	15,2	15,9
% de Polyox vs. peso del comprimido	19,40		12,16								
% de Kollicoat SR 30D		4,00	6,58	3,16							
% de etilcelulosa	3,00			8,14			5,06	5,06			

ES 2 317 450 T3

Ejemplo 2

Preparación de una formulación de Divalproex sódico de liberación controlada

5 Este ejemplo ilustra la preparación de una forma farmacéutica preferida de la invención en una escala de 2.500 comprimidos.

10 Se molió Divalproex sódico a través de un comolino Quadro equipado con un tamiz de 0,187 pulgadas de abertura. Se cargaron 2,691 kg de fármaco molido directamente en un mezclador y se mezclaron con 230 g de almidón NF, 225 g de Methocel K-100M (Hipromelosa NF) y 35 g de Natrosol® 250 M (hidroxietilcelulosa NF) durante 4 minutos. Esta mezcla se granuló utilizando 150 g de alcohol USP al 95% durante 1 minuto y una mezcla de 25 g de agua purificada y 25 g de alcohol al 95% durante otros 30 segundos y se secó a continuación. Los gránulos secos se molieron a través de un tamiz de 1 mm de apertura. Los gránulos se recubrieron a continuación en el granulado en un secador de lecho fluidizado utilizando una suspensión preparada a partir de 1.350 g de agua purificada y 280 g de Methocel E-15 (Hipromelosa 15 cps NF) y 140 g de talco. Los gránulos recubiertos se mezclaron con 100 g de dióxido de silicio (Syloid 244) y 125 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 102) en un mezclador durante 10 minutos. Se añadieron 50 g de ácido esteárico y se mezclaron durante otros 5 minutos. La mezcla combinada se comprimió en núcleos de comprimidos de 1,00 gramos.

Ejemplo 3

Pruebas de disolución con comprimidos de Divalproex sódico de liberación controlada

25 Se llevaron a cabo pruebas de disolución con las formulaciones del comprimido Divalproex sódico de liberación controlada. Estas pruebas de disolución *in vitro* se realizaron utilizando un aparato II descrito en el Formulario Nacional XVI de la Farmacopea XXI de Estados Unidos. Se realizó una prueba de disolución comparativa en el medio de liberación en las condiciones siguientes. Se disolvieron ER de Divalproex sódico en un aparato USP tipo II a 100 rpm a una temperatura de 37°C, en una etapa ácida de 500 ml de HCl 0,1 N durante 45 minutos, seguido de una etapa básica de 900 ml de tampón fosfato 0,05 M con lauril-sulfato sódico 75 mM (SLS) pH 5,5. Los periodos de muestreo en la etapa básica fueron a las 3, 9, 12 y 18 horas. Los resultados de la prueba de disolución se presentan en la Tabla 3.

35 TABLA 3

40 *Porcentaje de dosis marcada disuelta en una prueba de disolución comparativa en los periodos de muestreo indicados en horas*

Tiempo, horas	K-30965	K-32752	K-33429	K-33861	K-34999	K-35002	K-35989	K-36076
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,75	4	2	1	2	3	2	2	3
3,75	20	13	25	23	22	17	29	19
9,75	59	39	60	52	58	42	59	47
12,75	98	51	80	64	68	58	67	55
18,75	102	87	95	81	85	84	81	71
24,75					96	102		

55 Basándose en estos estudios de disolución, de los resultados que aparecen en la Tabla 3 anterior, se extraen las siguientes conclusiones: a) no más de aproximadamente el 30% del valproato total se libera durante o en las 3 horas de medición en dicho aparato; b) de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 70% del valproato total se libera durante o en las 9 horas de medición de dicho aparato; c) de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 95% del valproato total se libera durante o en las 12 horas de medición en dicho aparato, y; d) no menos del 75% del valproato total se libera durante o en las 18 horas de medición en dicho aparato.

Ejemplo 4

Estudio farmacocinético in vivo

En tres bioestudios *in vivo* se compararon las farmacocinéticas entre las formulaciones preferidas y un fármaco de referencia. La biodisponibilidad y la concentración en el plasma frente al perfil temporal del valproato procedente de formulaciones en comprimido de liberación controlada de Divalproex sódico (K-34999, K-35002 y K-35689 descritas en la Tabla 2) determinadas en condiciones de ayuno y sin ayuno se compararon con las de una formulación en comprimido de Divalproex sódico de liberación prolongada disponible en el mercado (Depakote ER) en las mismas condiciones en pacientes sanos (15 pacientes en un estudio no en ayunas y 13 en un estudio en ayunas).

Se obtuvieron parámetros farmacocinéticos para $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-24} tanto en el bioestudio en ayunas como sin ayuno (con alimento). Se obtuvieron análisis de la varianza (ANOVA) también para estos parámetros. En la Tabla 5 se resumen los resultados farmacocinéticos para cada formulación en comparación con la formulación de referencia.

TABLA 5

Farmacocinética comparativa de la formulación frente a la formulación de referencia

Formulación	Parámetro	100 × relación de medias geométricas	90% de CI en datos log transformados	Potencia de ANOVA para los datos log transformados	Valor P
K-34999 (en ayunas)	AUC	105	93,4 – 118	0,79234	0,4793
	$C_{\text{máx}}$	113	101 – 126	0,84891	0,0733
K-35002 (en ayunas)	AUC	115	102 – 130	0,79234	0,0500
	$C_{\text{máx}}$	140	126 – 157	0,84891	0,0001
K-35689 (en ayunas)	AUC	107	98 – 117		
	$C_{\text{máx}}$	121,6	113,7 – 129,9		
K-34999 (con alimento)	AUC	94	88,1 – 100	0,99828	0,1128
	$C_{\text{máx}}$	103	94,1 – 112	0,96475	0,6119
K-35002 (con alimento)	AUC	106	98,9 – 113	0,99754	0,1670
	$C_{\text{máx}}$	141	129 – 154	0,95639	0,0001
K-35689 (con alimento)	AUC	108	98,3 – 117,9		
	$C_{\text{máx}}$	117,5	110,6 – 124,8		

Los intervalos de confianza del 90% para los valores de AUC para las formulaciones de la prueba administradas en condiciones de ayuno y sin ayuno frente a los de ayuno y sin ayuno de referencia, satisfarían el criterio de bioequivalencia cuando los valores están comprendidos en el intervalo entre 0,80 y 1,25 veces el valor de referencia. Además, el intervalo de confianza del 90% para la relación de los valores centrales de $C_{\text{máx}}$ para las formulaciones de la prueba en regímenes de ayuno y no ayuno deberían ser satisfechos por el mismo criterio de bioequivalencia.

Las formulaciones de dosificación de comprimido de liberación controlada funcionan bien. Los regímenes de liberación controlada son similares o bioequivalentes al régimen de referencia con respecto a la amplitud de la absorción caracterizada por AUC. Los dos regímenes de la prueba no se diferenciaron estadísticamente de manera significativa del régimen de referencia con respecto a los valores $C_{\text{máx}}$ de los regímenes de liberación controlada en comparación con el régimen de referencia lo que sugiere que la formulación de dosificación de comprimido de liberación controlada proporciona liberación controlada de ácido valproico *in vivo* en condiciones de ayuno y sin ayuno.

Además, los resultados demuestran las características de liberación controlada de las formulaciones de la prueba y su similitud en la biodisponibilidad basadas en AUC cuando se comparan con la formulación de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de comprimido de liberaci3n controlada que comprende,

- a) un compuesto de 3cido valproico en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de la forma de dosificaci3n, y
- b) por lo menos dos pol3meros hidr3filos cada uno en una cantidad de 10% a 16% del peso del comprimido,

en la que el compuesto de 3cido valproico se selecciona de entre 3cido valproico, o una sal, 3ster o amida farmac3uticamente aceptable del mismo, y los pol3meros hidr3filos se seleccionan de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), 3xido de polietileno, polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, copol3meros de acetato de vinilo, polisac3ridos, copol3meros de 3cido metacr3lico y copol3meros de anh3rido maleico y 3ter metil vin3lico.

2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el compuesto de 3cido valproico est3 en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 60%.

3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que el compuesto de 3cido valproico est3 en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%.

4. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de cada pol3mero hidr3filo es de aproximadamente 12% a aproximadamente 16% del peso del comprimido.

5. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los pol3meros hidr3filos se seleccionan de entre el grupo constituido por hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), hidroxietilcelulosa y 3xido de polietileno.

6. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los pol3meros hidr3filos se seleccionan de entre el grupo constituido por hipromelosa (HPMC) e hidroxietilcelulosa.

7. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los pol3meros hidr3filos se seleccionan de entre el grupo constituido por hipromelosa K100 (Methocel K100), hipromelosa E-15 (Methocel E-15) e hidroxietilcelulosa 250 (Natrosol® 250M).

8. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adem3s por lo menos un pol3mero adicional que es hidr3fobo.

9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 8, en la que por lo menos un pol3mero hidr3fobo es la etilcelulosa.

10. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulaci3n est3 en forma de un n3cleo recubierto, que comprende

- a) un granulado de matriz recubierto en superficie comprimido, y
- b) un recubrimiento sobre el n3cleo comprimido.

11. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 10, en la que el granulado de matriz recubierto en superficie comprende el compuesto de 3cido valproico y por lo menos dos pol3meros hidr3filos.

12. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en la que el recubrimiento en superficie del granulado de matriz recubierto en superficie comprende un pol3mero hidr3filo.

13. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 12, en la que el pol3mero hidr3filo es la hipromelosa.

14. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la formulaci3n de dosificaci3n comprende,

- a) aproximadamente de 47 a 50% en peso de un compuesto de 3cido valproico;
- b) aproximadamente de 13 a 16% en peso de hipromelosa;
- c) aproximadamente de 13 a 15% en peso de hidroxietilcelulosa;
- d) aproximadamente de 8 a 9% en peso de almid3n pregelatinizado;
- e) aproximadamente de 4 a 10% en peso de celulosa microcristalina;

ES 2 317 450 T3

f) aproximadamente de 3 a 4% en peso de dióxido de silicio, y

g) aproximadamente de 1 a 2% en peso de ácido esteárico.

15. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta un perfil de disolución en un tampón acuoso a 37°C y pH 5,5 de

a) no superior a aproximadamente 30% del compuesto de ácido valproico total se libera durante o en 3 horas;

b) de aproximadamente 40 a aproximadamente 70% del compuesto de ácido valproico total se libera durante o en 9 horas;

c) de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% del compuesto de ácido valproico total se libera durante o en 12 horas, y;

d) no inferior a 75% del compuesto de ácido valproico total se libera durante o en 18 horas.

16. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta un perfil farmacocinético relativo comparación con el perfil farmacocinético de los comprimidos de 500 mg de Divalproex sódico ER (Depakote ER) disponibles comercialmente cuando se dosifica en un mamífero de,

a) un valor medio de AUC comprendido en el intervalo entre aproximadamente 90% y aproximadamente 130%, en la que el valor de AUC medio observado para Depakote ER está establecido en el 100%, y

b) un valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ comprendido en el intervalo entre aproximadamente 100% y aproximadamente 160%, en la que el valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ observado para el Depakote ER está establecido en 100%,

en la que la formulación de dosificación de liberación controlada se administra a un mamífero en ayunas.

17. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta un perfil farmacocinético relativo en comparación con el perfil farmacocinético de los comprimidos de 500 mg de Divalproex sódico ER (Depakote ER) comercializados en un mamífero de,

a) un valor medio de AUC comprendido en el intervalo entre aproximadamente 85% y aproximadamente 120%, en la que el valor de AUC medio observado para Depakote ER está establecido en 100%, y

b) un valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ comprendido en el intervalo entre aproximadamente 90% y aproximadamente 160%, en la que el valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ observado para el Depakote ER está establecido en 100%,

en la que la formulación de dosificación de liberación controlada se administra a un mamífero que no está en ayunas.

18. Formulación según la reivindicación 16 ó 17, en la que el mamífero es un humano.

19. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de ácido valproico es el divalproex sódico.

20. Procedimiento de preparación de una composición granular adecuada para la compresión en comprimidos según la reivindicación 1, que comprende las etapas que consisten en:

a) combinar en seco una mezcla que comprende un compuesto de ácido valproico, dichos por lo menos dos polímeros hidrófilos, y un aglutinante;

b) granular en húmedo con una solución hidroalcohólica, una mezcla de un alcohol y agua, con el fin de formar una mezcla homogénea.

c) secar y dimensionar el granulado húmedo;

d) recubrir la superficie del granulado seco con una dispersión que contiene un polímero hidrófilo y talco, con agua purificada;

e) secar el granulado recubierto;

f) opcionalmente añadir un fluidificante y tamizar el granulado recubierto;

g) opcionalmente mezclar en seco el granulado recubierto con una carga y un lubricante,

h) comprimir los gránulos comprimidos; e

ES 2 317 450 T3

- i) opcionalmente recubrir los comprimidos con un recubrimiento cosmético en el que cada polímero hidrófilo en las etapas a) y d) está en una cantidad de 10 a 16% del peso del comprimido.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el compuesto de ácido valproico es el divalproex sódico, dichos por lo menos dos polímeros hidrófilos son la hipromelosa y la hidroxietilcelulosa, el aglutinante es el almidón pregelatinizado, el polímero hidrófilo para el recubrimiento de superficie es la hipromelosa.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el compuesto de ácido valproico es el divalproex sódico, dichos por lo menos dos polímeros hidrófilos son la hipromelosa y la hidroxietilcelulosa, el aglutinante es el almidón pregelatinizado, el polímero hidrófilo para el recubrimiento de superficie es la hipromelosa, el fluidificante es el dióxido de silicio, la carga es la celulosa microcristalina y el lubricante es el ácido esteárico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65