

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 719**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007** **E 11165824 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2363113**

54 Título: **Formulaciones de topiramato de liberación inmediata mejoradas**

30 Prioridad:

04.12.2006 US 872497 P

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

07.12.2017

73 Titular/es:

SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1550 East Gude Drive
Rockville, MD 20850, US

72 Inventor/es:

LIANG, LIKAN;
BHATT, PADMANABH y
WANG, HUA

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 645 719 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de topiramato de liberación inmediata mejoradas

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0001] El topiramato es un monosacárido sustituido con sulfamato que se ha aprobado bajo el nombre de TOPAMAX® (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ, U.S.A.) para utilizar como un agente antiepiléptico, como una terapia adyuvante para pacientes con ataques epilépticos de inicio parcial o ataques epilépticos tónicos-clónicos primarios generalizados y para la prevención de la migraña. Véase, en general, Physician's Desk Reference, 60ª ed., 2538-2447 (2006); véase también la patente de Estados Unidos No. 4,513,006.

15 [0002] Para el tratamiento de la epilepsia, la dosis recomendada de Topamax® es de 400 mg/día en una o más dosis (Physician's Desk Reference, 60ª ed., 2538-2447 (2006)). Para el tratamiento de la epilepsia en adultos, el tratamiento se inicia con una dosis de 25-50 mg/día, con la dosis ajustada en incrementos de 25-50 mg a intervalos semanales a la dosis recomendada o eficaz. Topamax® es una formulación de liberación inmediata. Los efectos adversos asociados con la administración de Topamax® incluyen, pero no se limitan a, somnolencia, mareos, ataxia, trastornos del habla y problemas del habla relacionados, entecimiento psicomotor, visión anormal, dificultad con la memoria, parestesias, diplopía, cálculos renales (piedras en los riñones), insuficiencia hepática, pancreatitis, acidosis tubular renal, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario (Physician's Desk Reference, 10ª ed., 2538-2447 (2006)).

25 [0003] El topiramato es un polvo cristalino blanco que es soluble en soluciones alcalinas que contienen hidróxido de sodio o fosfato de sodio, es soluble en acetona, dimetilsulfóxido y etanol. Sin embargo, la solubilidad del topiramato en agua a temperatura ambiente es de sólo 9,8 mg/ml.

30 [0004] El topiramato se ha investigado para el uso como un agente contra la obesidad, un agente para bajar la presión arterial, y un estabilizador del estado de ánimo, incluyendo el uso como un antimaníaco, antidepresivo, y para el tratamiento del trastorno de estrés post-traumático, migrañas (Rev Neurol . 2006 Ago 16-31; 43 (4): 193-6), dolores de cabeza en racimo y dolor neuropático. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nos. 6.191.117; 6.201.010; 5.753.693; 5.998.380; 6.319.903; 5.935.933; y 5.760.007. Sin embargo, el tiempo que tarda el topiramato en alcanzar los niveles plasmáticos máximos (es decir, alrededor de dos horas) puede ser demasiado lento para su uso efectivo en el tratamiento de algunas afecciones, tales como dolor neuropático o migraña. Además, la solubilidad acuosa relativamente baja del compuesto hace que sea difícil proporcionar una forma de dosificación, que puede ser necesaria para el tratamiento eficaz de muchas afecciones, y que puede permitir una reducción de los efectos adversos asociados con los niveles máximos en plasma del fármaco. Por lo tanto, se necesitan nuevas formas altamente solubles y biodisponibles de topiramato con el fin de aumentar la seguridad y la eficacia del compuesto.

40 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

45 [0005] En una realización, la presente invención proporciona una nueva formulación de liberación inmediata mejorada de topiramato para una administración oral a un sujeto mamífero, en el que al menos el 80% del compuesto activo se disuelve en un período de tiempo de no más de 30 minutos. La formulación comprende topiramato como principio activo y al menos un agente seleccionado de agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos.

[0006] En una realización de la invención, la formulación comprende topiramato y al menos un agente complejante.

50 [0007] En otra realización de la invención, la formulación comprende topiramato y al menos un agente potenciador seleccionado del grupo que consiste en agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de la enzima, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.

55 [0008] En aún otra realización, la invención proporciona una formulación de liberación inmediata mejorada que comprende topiramato como principio activo, al menos un agente complejante y al menos un agente potenciador.

60 [0009] Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que contiene una formulación de liberación inmediata mejorada de topiramato. En una realización, dicha forma de dosificación es una forma de dosificación oral que puede seleccionarse de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una pastilla, una bolsa, un polvo, una microesfera, una solución, una goma, un medio de aspersión y una forma de dosificación de disgregación oral.

65 [0010] También es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento de tratamiento de una afección patológica en un sujeto mamífero mediante la administración a dicho sujeto de una formulación de

liberación inmediata de topiramato mejorada. En una realización, esta afección es una afección aguda. En una realización adicional, dicha afección es una migraña.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011]

La figura 1 muestra los perfiles de disolución de Topamax®, microesferas IR de topiramato, y microesferas de liberación inmediata mejorada de topiramato.

La figura 2 muestra los perfiles farmacocinéticos promedio ($n = 16$) para las formulaciones de liberación inmediata.

La figura 3 muestra los perfiles de disolución de formulaciones de topiramato mejoradas que contienen ciclodextrina.

La figura 4 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones mejoradas no complejadas de topiramato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0012] Para los fines de esta solicitud, el término "topiramato" incluye topiramato o cualquier sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y el término "ciclodextrinas" incluye derivados de ciclodextrina.

[0013] Una "formulación de liberación inmediata" se refiere a una formulación que libera más que o igual a aproximadamente el 80% del agente farmacéutico en menos de o igual a aproximadamente 1 hora.

[0014] Para los fines de esta solicitud, un "agente potenciador" (un potenciador), se define como cualquier principio no farmacéuticamente activo que mejora la eficacia y el potencial terapéutico de una formulación.

[0015] El término "formulación de liberación inmediata mejorada" (EIR), tal como se usa en el presente documento, describe una formulación de liberación inmediata mejorada en términos de eficacia y potencial terapéutico.

[0016] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "velocidad de liberación" de un fármaco se refiere a la cantidad de fármaco liberado a partir de una forma de dosificación por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos de fármaco liberados por hora (mg/h) o un porcentaje de una dosis total de fármaco liberada por hora. Las velocidades de liberación de fármaco para formas de dosificación se miden típicamente como una velocidad in vitro de liberación del fármaco, es decir, una cantidad de fármaco liberado a partir de la forma de dosificación por unidad de tiempo medida en condiciones apropiadas y en un fluido adecuado. El momento en que un porcentaje especificado del fármaco dentro de una forma de dosificación ha sido liberado de dicha forma de dosificación se refiere como el valor "Tx", donde "x" es el porcentaje de fármaco que ha sido liberado.

[0017] Las velocidades de liberación a las que se hace referencia en el presente documento se determinan mediante la colocación de una forma de dosificación a ensayar en un medio en un baño de disolución apropiado. Las alícuotas del medio, recogidas a intervalos preestablecidos, se inyectan a continuación en un sistema cromatográfico equipado con un detector apropiado para cuantificar las cantidades de fármaco liberado durante los intervalos de prueba.

[0018] "C" indica la concentración de fármaco en el plasma sanguíneo o suero, de un sujeto, y se expresa generalmente como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro. Por conveniencia, esta concentración puede ser denominada en el presente documento como "concentración de fármaco en plasma", "concentración plasmática del fármaco" o "concentración en plasma", que pretende incluir una concentración de fármaco medida en cualquier fluido corporal o tejido apropiado. La concentración de fármaco en plasma en cualquier momento después de la administración del fármaco se refiere como C_{tiempo} , como en $C_{9\text{ h}}$ o $C_{4\text{ h}}$, etc.

[0019] La concentración máxima de fármaco en plasma durante el periodo de dosificación se refiere como C_{max} , mientras que C_{min} se refiere a la concentración de fármaco en plasma sanguíneo mínima al final de un intervalo de dosificación; y C_{pro} se refiere a una concentración promedio durante el intervalo de dosificación.

[0020] Los expertos en la materia entenderán que las concentraciones de fármaco en plasma sanguíneo obtenidas en sujetos individuales variarán debido a la variabilidad entre pacientes en los muchos parámetros que afectan a la absorción del fármaco, distribución, metabolismo y excreción. Por esta razón, a menos que se indique otra cosa, cuando se menciona una concentración plasmática de fármaco, el valor indicado es el valor promedio calculado sobre la base de valores obtenidos a partir de un grupo de sujetos analizados.

[0021] El término "biodisponibilidad" se refiere al grado en el que, y en ocasiones la velocidad a la que, la especie activa (fármaco o metabolito) entra en la circulación sistémica, obteniendo con ello el acceso al sitio de acción.

[0022] Efecto secundario se define en el presente documento como un efecto secundario y normalmente adverso de un fármaco.

[0023] El término "microesferas", tal como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones sobre la naturaleza, el modo de la distribución del fármaco y el tamaño de los mismos, cualquier partícula, esfera, microesfera, gránulo, pélet, materia particulada o cualquier unidad estructural que pueden ser incorporada en una forma de dosificación oral.

[0024] El término "cápsula", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la carcasa farmacéuticamente inactiva destinada a contener al menos un principio farmacéuticamente activo.

[0025] La presente invención proporciona una formulación de liberación inmediata mejorada de topiramato para administración oral a un sujeto mamífero, en el que al menos el 80% de un compuesto activo se disuelve en un período de tiempo de no más de 30 minutos. Preferiblemente, al menos el 50% del compuesto activo se libera en un periodo de tiempo de no más de 10 minutos, y al menos el 25% se disuelve en un período de tiempo de no más de 5 minutos después de la administración oral. En la realización más preferida de la presente invención, al menos el 30% del compuesto activo se libera en un periodo de tiempo de no más de 5 minutos. La formulación comprende topiramato como principio activo y al menos un agente seleccionado de agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos.

[0026] En una realización de la invención, la formulación comprende topiramato y al menos un agente complejante. El agente complejante, sin ninguna limitación en adelante, se puede seleccionar de benzoatos, hidroxibenzoatos, aminas, amidas o poliaminas, tales como polivinilpirrolidonas, clorhidrato de piridoxina, nicotinamida, poliaminas, por ejemplo, aminas de polivinilo y polialilaminas, iminas de polietileno, polivinil piridina, y polilisina, oligosacáridos y polisacáridos, tales como ciclodextrinas y sus derivados, aminopolisacáridos, tales como quitosano, polianiones, tales como NAFION®, éteres oxacorona y tiacorona, polioxalquilenos o polisiloxanos.

[0027] En una realización de ejemplo, la invención comprende un complejo altamente soluble de topiramato con una ciclodextrina que se selecciona de un grupo que consiste en hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, y alfa-ciclodextrina, o su derivado. Las ciclodextrinas se han utilizado para mejorar la solubilidad del fármaco debido a su fuerte tendencia a interactuar y formar complejos de inclusión con los fármacos (US 4.727.064).

[0028] La relación de ciclodextrina a topiramato en la nueva formulación de liberación inmediata mejorada es preferiblemente menor que 20:1, y más preferiblemente menor que 5:1.

[0029] El agente complejante preferido para esta realización es la hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD). La HPBCD tiene una estructura molecular circular "cerrada". El oxígeno glicosídico forma el enlace entre los monómeros de glucosa adyacentes y los átomos de hidrógeno que recubren la cavidad de la ciclodextrina imparte una densidad de electrones y un carácter hidrófobo a la cavidad. Los compuestos orgánicos interactúan con las paredes de la cavidad para formar complejos de inclusión. Los grupos hidroxilo y los grupos hidroxipropilo están en el exterior de la molécula e interactúan con agua para proporcionar una mayor solubilidad acuosa de los complejos formados con HPBCD.

[0030] Los procedimientos de preparación de complejos altamente solubles de agentes farmacéuticamente activos, incluyendo topiramato, con ciclodextrinas se describen en la técnica y típicamente implican mezclar o amasar el fármaco y la ciclodextrina juntos en presencia de agua y/o un disolvente orgánico, o la adición de un exceso del agente farmacéutico a la solución de la ciclodextrina (por ejemplo, números de patente de EE.UU. 4727064 y 5707975, y la publicación de la USPTO No. 20060105045). Por lo tanto, el complejo altamente soluble de topiramato y ciclodextrina se puede preparar mezclando topiramato y la ciclodextrina juntos en presencia de agua y, opcionalmente, un disolvente orgánico. La concentración de ciclodextrina es preferiblemente alta para facilitar la formación del complejo de topiramato-potenciador. En el caso cuando el agente complejante es hidroxipropil-beta-ciclodextrina, el topiramato y la HPBCD se mezclan de tal manera que durante la etapa de complejación la concentración de HPBCD es mayor que 2%, preferiblemente mayor que 20%, y más preferiblemente mayor que al menos aproximadamente 40%, mientras que la cantidad de topiramato se determina mediante una relación deseada de HPBCD a topiramato. Para la complejación parcial de topiramato, la relación en peso es preferiblemente menor que 20:1, y más preferiblemente menor que 5:1. La relación tiene que ser mayor para la complejación completa de topiramato. El tiempo de mezcla de la solución del complejo es de aproximadamente una hora a aproximadamente 48 horas, y preferiblemente de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 24 horas.

[0031] Un procedimiento alternativo de preparación comprende una adición incremental de topiramato y ciclodextrina a una dispersión saturada de topiramato. Se añade la cantidad inicial de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en polvo a la dispersión de topiramato saturada. La adición de la HPBCD se traduce en la reducción de la viscosidad de la dispersión. Una vez que la dispersión se vuelve significativamente menos viscosa, se añade más topiramato, seguido de la aspersión de más hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Las etapas de adición del fármaco e hidroxipropil-beta-ciclodextrina se repiten, y la solución/dispersión se mezcla durante 12-18 horas. La solución se puede secar mediante los procedimientos descritos en la presente invención en cualquier momento durante este proceso produciendo de este modo una formulación con una relación predeterminada de topiramato complejado/no complejado. Cabe señalar que, debido a la naturaleza del proceso, el topiramato no disuelto estará en forma de

partículas muy finas del tamaño de, dependiendo de la etapa del proceso, menos de 50 micras, menos de 10 micras, o incluso menos de 5 micras. Este tamaño reducido de las partículas no disueltas proporciona una mayor área superficial y así una disolución mejorada, además de la mejora de la disolución y la solubilidad causada por la formación del complejo. Si se desea la complejación completa de topiramato, la solución saturada de complejo de topiramato-HPBCD se separa del topiramato no disuelto por un procedimiento de separación apropiado, tal como filtración y centrifugación, y el posterior secado proporciona el topiramato completamente complejado. Para los fines de esta invención, sin embargo, las formulaciones con la relación en peso de HPBCD/topiramato de 3: 2 son preferentes.

[0032] En otra realización de la invención, la nueva formulación comprende topiramato y al menos un agente potenciador seleccionado de un grupo que consiste en agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de proteína de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos, pero no limitativos, de estos compuestos son la vitamina E TPGS, aminoácidos, tales como ácido glutámico y glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, tales como maltodextrina, Cremophor RH40 (oxiestearato de glicerol-polietilenglicol), Gelucire 50/13 (palmitoestearato de PEG-32 glicerilo), laurilsulfato de sodio, Tween 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), alcohol bencílico, Span 20 (monolaurato de sorbitán), Poloxámero 407, polietilenglicoles, tales como PEG3350; polivinilpirrolidonas, tales como PVP K25, polivinilalcoholes, polialcoholes, ácido oleico, Capmul GMO (monooleato de glicerilo), benzoato de sodio, alcohol cetílico, estearato de sacarosa, crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de celulosa sódica microcristalina, citrato de calcio, docusato de sodio, y mentol, entre otros. Los potenciadores se pueden combinar para lograr múltiples efectos de mejora, por ejemplo, mejora de la solubilidad en combinación con la mejora de la permeabilidad y la inhibición de la p-glicoproteína, o para proporcionar un efecto sinérgico para lograr una mayor y más eficiente mejora. Por ejemplo, los glicéridos poliglicolizados (diferentes grados de Gelucire) se pueden combinar con lauril sulfato de sodio para lograr la mejora de solubilidad superior, así como una disolución más rápida de topiramato.

[0033] En aún otra realización, la invención proporciona una formulación de liberación inmediata mejorada que comprende topiramato como principio activo, al menos un agente complejante y al menos un agente potenciador. El grado de formación de complejos de topiramato en la formulación puede variar considerablemente de un 0,1% a un máximo de 100%.

[0034] Los datos comparativos para la mejora de solubilidad de topiramato por complejación y agentes potenciadores están representados en la Tabla 1.

Tabla 1. Mejora de la solubilidad de topiramato

Agente potenciador/complejante	Relación de mejora
HPBCD al 4%	1,72
HPBCD al 2%	1,54
Vitamina E TPGS al 4%	1,51
HPBCD al 4% + Meglumina al 0,48%	1,46
Vitamina E TPGS al 2%	1,41
Cremophor RH40 al 2%	1,33
Gelucire 50/13 al 2%	1,3
SLS al 0,5%	1,3
Vitamina E TPGS al 2% + SLS al 0,2%	1,28
Tween 80 al 1%	1,26
Gelucire 50/13 al 1%	1,22
Alcohol bencílico al 0,15%	1,17
CRemophor RH al 2% + Span 20 al 0,2%	1,16
Poloxámero 407 al 1%	1,16
PEG3350 al 1%	1,16
PVP K25 al 0,6%	1,16
Ácido oleico al 0,5%	1,15
SLS al 1%	1,14
Capmul GMO al 1% + SLS al 0,2%	1,14
Benzoato de sodio al 0,6%	1,14
Alcohol cetílico al 0,6%	1,14
Estearato de sacarosa al 0,5%	1,14
Gelucire 50/13 al 1%	1,12
Capmul MCM al 1% + SLS al 0,2%	1,11

HPMC al 0,2%	1,08
NaHCO ₃ al 2%	1,06
Docusato de sodio al 0,24%	1,06
PEG 3350 al 2%	1,05
Mentol al 0,24%	1,04
Control	1

[0035] En una realización adicional de la invención, al menos una parte (es decir, más de 0,01%, preferiblemente, al menos varios tantos por ciento) del principio activo puede estar presente en la formulación en forma de partículas micronizadas con el tamaño de 1 μm a 1000 μm , preferiblemente de 2 μm a aproximadamente 200 μm , más preferiblemente de 2 μm a aproximadamente 100 μm . Por ejemplo, la formulación puede prepararse de tal manera que la mayoría de las partículas micronizadas son de menos de 50 μm de tamaño, o menos de 10 μm de tamaño, o menos de 5 μm de tamaño. Además, uno o más de los agentes complejantes, potenciadores o combinaciones de los mismos pueden estar presentes en las formulaciones cubiertas por esta realización. Dichos potenciadores se seleccionan de agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, tales como tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos o combinaciones de los mismos; estabilizadores que incluyen antioxidantes, conservantes, agentes tamponadores, bases y otros conocidos en la técnica; inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de proteína de resistencia a múltiples fármacos, o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, dicho potenciador es un potenciador de la solubilidad o un potenciador de la disolución.

[0036] En una realización de la presente invención, al menos parte de la formulación de topiramato de EIR está contenida en al menos una población de microesferas.

[0037] En una realización adicional, el principio activo per se está contenido en al menos una población de microesferas. El topiramato contenido en las microesferas puede estar complejado con una ciclodextrina, tal como se describe anteriormente.

[0038] Las microesferas que contienen el topiramato pueden comprender adicionalmente al menos un agente potenciador seleccionado del grupo que consiste en agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de proteína de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos.

[0039] En una realización alternativa, al menos un agente potenciador puede estar contenido en al menos una población de microesferas que no tiene ningún compuesto activo. Esta disposición es beneficiosa en casos cuando el agente potenciador, es decir, un potenciador de la permeabilidad, no presenta las propiedades óptimas de disolución y puede influir negativamente en la disolución de topiramato. En esta realización, el topiramato o su complejo con un agente complejante, puede estar contenido en una población separada de microesferas, o puede estar en forma de polvo.

[0040] Las microesferas de topiramato de liberación inmediata mejorada se pueden preparar usando procesos adecuados para la fabricación de microesferas, tales como recubrimiento de una suspensión de topiramato, dispersión o solución sobre un soporte inerte, o por compactación con rodillo, granulación, extrusión/esferonización, o recubrimiento en polvo, y no están limitados por los ejemplos citados en el presente documento. Los soportes inertes útiles en la presente invención se pueden seleccionar de, pero no se limitan a, un grupo que comprende esferas de celulosa, dióxido de silicio, almidón y esferas de azúcar. El soporte inerte está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 99% en peso, y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 98% en peso.

[0041] A modo de un ejemplo no limitativo, las microesferas de liberación inmediata mejoradas que contienen topiramato se prepararon mediante el recubrimiento de una dispersión de topiramato sobre un soporte inerte, tal como esferas de azúcar. La dispersión de topiramato, además de topiramato en forma micronizada o en forma no micronizada, puede contener uno o más agentes complejantes o potenciadores, agua y, opcionalmente, un aglutinante, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico.

[0042] Cuando una formulación se mejora con agentes complejantes, dichos agentes pueden mezclarse primero con topiramato y un disolvente adecuado, tal como agua, para formar el complejo tal como se describió anteriormente. El complejo que contiene el topiramato se mezcla a continuación con una solución de aglutinante preparada por separado para proporcionar la dispersión de recubrimiento. La dispersión de recubrimiento se pulveriza a continuación sobre el soporte inerte, tal como esferas de azúcar, usando un procesador de lecho fluido. Opcionalmente, las microesferas de la presente invención pueden estar adicionalmente recubiertas con una sobrerrecubrimiento. El sobrerrecubrimiento puede ser un recubrimiento de barrera contra la humedad, un recubrimiento de protección, un recubrimiento de sellado, un recubrimiento de enmascaramiento del sabor, un

recubrimiento del aroma, un recubrimiento de esmalte, un recubrimiento de color, o cualquier otro recubrimiento cosmético que no interfiere con la liberación del compuesto activo o el agente potenciador. Los materiales de recubrimiento adecuados para dicho sobrerrecubrimiento son conocidos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y celulosa microcristalina, o combinaciones de los mismos (por ejemplo varios materiales de recubrimiento Opadry®).

[0043] Las formulaciones de EIR de topiramato de la presente invención se pueden preparar en forma de dosificación oral, o en cualquier otra forma de dosificación representada por los ejemplos no limitantes de aerosoles, pulverizadores, inyecciones, supositorios o parches. La forma de dosificación oral se puede seleccionar de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, un sobrecito, una pastilla, una bolsa, un polvo, una microesfera, una solución, una goma y un medio de aspersión.

[0044] En una realización de la invención, la forma de dosificación es una forma de dosificación de disgregación oral (ODDF). Estas formas de dosificación, tales como comprimidos o microesferas de disgregación rápida, de disolución rápida o de fusión rápida, se pueden tomar convenientemente en cualquier situación y proporcionar un rápido inicio de la acción deseada para algunas afecciones, tales como la migraña. La incorporación de la formulación de liberación inmediata mejorada de la presente invención en forma de dosificación de disgregación oral permite un beneficio combinado de la rápida aparición de la acción, una disolución del fármaco más rápida y una mejor absorción.

[0045] Las formas de dosificación de disgregación oral se pueden preparar mediante diversos procedimientos, tales como moldeo, liofilización, extrusión, compresión directa, secado por pulverización y sublimación. La elección del procedimiento depende de las propiedades deseadas y el tamaño de las unidades de forma de dosificación final. En general, las formas de dosificación comprendidas de unidades de tamaño más pequeñas logran una disgregación más rápida y de disolución del principio activo debido a la mayor área superficial.

[0046] La ODDF de la presente invención pueden contener excipientes típicos bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, materiales altamente solubles, agentes de carga, agentes humectantes, agentes antiadherentes, agentes enmascaradores del sabor, agentes tampón, disgregantes, lubricantes, adyuvantes de la fluidez, agentes aromatizantes, edulcorantes, y agentes colorantes. Los materiales altamente solubles útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, tales como ácido glutámico y glicina, carbohidratos, tales como manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, tales como maltodextrina; polietilenglicoles, polialcoholes, alcoholes de polivinilo, polivinilpirrolidonas, y sales tales como, bicarbonato de sodio, y citrato de calcio.

[0047] Los disgregantes útiles en la práctica de la actual invención incluyen, pero no se limitan a, crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa sustituida, celulosa microcristalina, y disgregantes compuestos.

[0048] En otra realización de la invención, la forma de dosificación es una cápsula. La formulación de liberación inmediata mejorada puede estar contenida en la cápsula en forma de polvo, en forma de al menos una población de microesferas, o como una mezcla de ambos. Además de la formulación de topiramato de EIR, la cápsula puede contener principios farmacéuticos adicionales formulados para liberación inmediata o sostenida (prolongada). En una realización, dicho principio farmacéutico adicional puede ser una formulación de liberación prolongada de topiramato. En la otra realización, dichos agentes farmacéuticamente activos adicionales, sin poner ninguna limitación de los mismos, pueden estar representados por compuestos analgésicos y antiinflamatorios, tales como inhibidores de COX-2, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos narcóticos, tales como opiáceos y morfonomiméticos, fármacos sintéticos con propiedades narcóticas, tales como tramadol; anticonvulsivos, tales como el ácido valproico o sus derivados, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y lamotrigina; anorexígenos o agentes antiobesidad, tales como sibutramina u otro, orlistat u otros inhibidores de la lipasa pancreática, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, anfetamina, metanfetamina, sertralina, zonisamida y metformina, así como medicamentos asociados con la ganancia de peso, tales como los derivados de sulfonilurea, insulina, y las tiazolidinedionas, cuyo efecto de aumento de peso se ve atenuado por el topiramato; agentes antihipertensivos, tales como diuréticos, antiadrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, antagonistas de aldosterona, vasodilatadores, fármacos adrenérgicos que actúan centralmente y bloqueadores de neuronas adrenérgicos; estabilizadores del estado de ánimo, tales como diversas formas/sales de litio, ácidos grasos omega-3 y otros conocidos en la técnica, medicamentos para el tratamiento o la prevención de las migrañas, tales como derivados del cornezuelo de centeno o triptanos, o cualquier otro ingrediente farmacéutico o nutracéutico que puede combinarse de forma segura y beneficiosamente con topiramato.

[0049] En otra realización de la invención, la cápsula comprende una primera cantidad de la formulación de topiramato de EIR encapsulada dentro de dicha cápsula, y una segunda cantidad de la formulación de topiramato de EIR recubierta como una capa sobre la superficie exterior de la cápsula. Esta forma de dosificación también puede proporcionar un rápido inicio de acción en los casos en los que se desea dicho inicio. Este inicio rápido sin embargo irá seguido por una liberación de la parte restante de la formulación. La cápsula recubierta de EIR de la presente invención se puede preparar mediante el recubrimiento de cápsulas con una formulación que contiene topiramato y

una solución/dispersión que contiene un agente complejante/potenciador en una máquina de recubrimiento apropiado, tal como un lecho fluido o una paila. En caso de una dispersión, al menos parte del topiramato no disuelto puede estar en una forma micronizada con el tamaño de partícula de menos de 10 µm a menos de 100 µm.

[0050] La forma de dosificación de "compuesto" descrita anteriormente se puede utilizar sin ningún tipo de limitación para los principios farmacéuticos distintos de topiramato. En general, consiste en una cápsula que comprende una primera formulación farmacéutica contenida en la misma, y una capa de una segunda formulación farmacéutica que recubre sobre la superficie exterior de la cápsula. En una realización, la primera formulación farmacéutica y la segunda formulación farmacéutica comprenden el mismo principio activo. Preferiblemente, la segunda formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata que proporciona un inicio inmediato de la acción de un principio activo. La primera formulación farmacéutica contenida dentro de la cápsula puede ser una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación retardada, una formulación de liberación sostenida, una formulación de liberación prolongada, o una combinación de los mismos, dependiendo de los parámetros de liberación deseados y las indicaciones terapéuticas para la forma de dosificación.

[0051] En una realización adicional de la presente invención, la formulación de topiramato de EIR se administra como un polvo. El tamaño de partícula del polvo se puede controlar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como liofilización por pulverización, secado por pulverización, liofilización, secado con fluido supercrítico, y así sucesivamente. La formulación de topiramato de liberación inmediata mejorada se puede convertir en partículas muy finas, tal como de menos de 10 micras o menos de 5 micras, mediante un procedimiento apropiado, tal como liofilización por pulverización. Las partículas finas de topiramato de liberación inmediata mejorado son adecuadas para la nebulización para la liberación a los pulmones, con una solubilidad de topiramato mejorada y biodisponibilidad proporcionada por el agente complejante y/o los potenciadores. Dicho polvo puede también reconstituirse para formar una solución que se puede usar para suministrar dosis de topiramato por diversas vías de administración, tales como nasal, oral, parenteral o a través de pulverización pulmonar.

[0052] También es un objetivo de la presente invención presentar un procedimiento de tratamiento o prevención de una afección patológica en un sujeto mamífero mediante la administración a dicho sujeto de una formulación de topiramato de liberación inmediata mejorada. Las afecciones patológicas que se pueden tratar mediante un procedimiento de la presente invención incluyen afecciones neurológicas, afecciones psiquiátricas, diabetes y trastornos relacionados, afecciones cardiovasculares, obesidad, y cualquier otra afección o trastorno que puede tratarse o prevenirse mediante la administración de topiramato.

[0053] Los trastornos neurológicos que se pueden tratar o prevenir mediante una formulación de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, epilepsia, migraña, temblor esencial, síndrome del miembro inquieto, dolores de cabeza en racimo, neuralgia, dolor neuropático, síndrome de Tourette, espasmos infantiles, isquemia por hipoxia perinatal y daños relacionados, trastornos crónicos neurodegenerativos, neurodegeneración aguda, y ELA.

[0054] Los trastornos psiquiátricos que se pueden tratar o prevenir mediante una formulación de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastorno bipolar, demencia, depresión, psicosis, manía, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, TDAH, trastornos del control de impulsos, trastorno límite de la personalidad, adicción y autismo.

[0055] Las formulaciones de la presente invención también se pueden utilizar para el tratamiento y prevención de la diabetes y trastornos relacionados, tales como diabetes mellitus tipo II, retinopatía diabética, tolerancia alterada a la glucosa oral, lesiones de la piel en diabético, neuropatía diabética, síndrome X y niveles de glucosa en sangre elevados; trastornos oculares, incluyendo, pero no limitados a, glaucoma y degeneración macular; trastornos cardiovasculares representados, pero no limitados a, presión arterial elevada y lípidos elevados; obesidad; asma; trastornos autoinmunes; apnea del sueño y trastornos del sueño. Las formulaciones pueden también utilizarse para inducir la pérdida de peso o promover la cicatrización de heridas, o para cualquier otra afección, no especificada anteriormente, en la que el uso de topiramato está indicado.

[0056] El procedimiento de la presente invención se usa ventajosamente para un tratamiento solo o un tratamiento auxiliar de las afecciones en las que es esencial un inicio rápido de la acción. Estas afecciones pueden representarse por ataques de dolor, glaucoma agudo de ángulo cerrado, neurodegeneración aguda, apnea del sueño y trastornos del sueño, niveles elevados de glucosa en sangre que implica el tratamiento con insulina, una emergencia hipertensiva, un ataque de asma, y un deseo repentino asociado con un tratamiento de la adicción o dejar de fumar, entre otros. En una realización de la invención, dicha afección es una migraña. La formulación de topiramato de liberación inmediata mejorada puede administrarse como tratamiento independiente de los ataques agudos de migraña como un tratamiento auxiliar para los episodios de irrupción de la migraña para los sujetos que recibieron el tratamiento a largo plazo con un medicamento preventivo de la migraña. Dicho medicamento preventivo de la migraña es preferiblemente una formulación de liberación prolongada de topiramato.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Procedimiento de preparación de complejo de topiramato con hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

[0057] Se añadió aproximadamente la mitad de la cantidad total prevista de topiramato al agua con mezcla constante, seguido por aspersión de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en la dispersión. Una vez que la dispersión se vuelve significativamente menos viscosa, se añadió más sustancia de fármaco seguido por aspersión de más hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Las etapas de adición de fármaco e hidroxipropil-beta-ciclodextrina se repitieron, y la dispersión se mezcló durante 12-18 horas. Por separado, se disolvió un aglutinante, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, en agua. La dispersión de topiramato-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y la solución de hidroxipropilmetilcelulosa anteriores se mezclaron conjuntamente durante 15 a 30 minutos y la mezcla se tamizó a través de un tamiz de malla 80.

Ejemplo 2. Microesferas de complejo de topiramato e hidroxipropil-beta-ciclodextrina

[0058] La dispersión del Ejemplo 1 se pulverizó sobre esferas de azúcar usando un procesador de lecho fluido para producir las microesferas de liberación inmediata mejoradas. Los perfiles de disolución de la diferente formulación mejorada de topiramato se pueden ver en la figura 3. La composición de las microesferas está representada en la tabla 2.

Tabla 2. Composiciones de microesferas de topiramato de liberación inmediata mejoradas con hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Componente	Porcentaje (p/p) en microesferas			
	EIR-1 (HPBCD:fármaco = 3:2)*	EIR-2 (HPBCD:fármaco = 3:2)*	EIR-3 (HPBCD:fármaco = 1:1)*	EIR-4 (HPBCD:fármaco = 1:2)*
Topiramato	25,0	3,3	28,9	33,3
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	37,5	4,95	28,9	16,7
hidroxipropilmetilcelulosa	3,1	0,41	2,4	4,2
Esferas de azúcar	34,3	91,34	39,8	45,8

*HPBCD: relación de sustancia de fármaco - hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Ejemplo 3. Polvos de topiramato de EIR

[0059] La solución/dispersión/suspensión de topiramato de EIR se preparó con o sin el uso de un aglutinante u otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los parámetros del proceso, tales como la relación de topiramato con respecto a los agentes compleantes y/o agentes potenciadores, la relación de topiramato con respecto a los medios y disolventes, y el tamaño de partícula del topiramato partida se controlaron de tal manera que las partículas de topiramato no disueltas en la dispersión/suspensión tenían un tamaño de menos de 10 µm a menos de 100 µm. A continuación, la solución/dispersión/suspensión de topiramato de EIR se convirtió en forma de polvo mediante un procedimiento de secado apropiado, tal como secado por pulverización, liofilización, liofilización por pulverización, pulverización sobre un soporte en polvo y secado, evaporación, secado simple, tal como secado en tambor, secado dieléctrico, tal como secado por radiofrecuencia o por microondas, o secado en fluido supercrítico.

(A) Secado por pulverización

[0060] El secado por pulverización puede llevarse a cabo en un secador por pulverización adecuado, tal como un secador por pulverización fluidizado o un secador por pulverización de múltiples etapas. Específicamente, la solución/dispersión/suspensión de topiramato de EIR se pulverizó en un lecho fluido y se secó con aire caliente. A continuación, se recogió el polvo. Opcionalmente, el polvo se puede tamizar para eliminar los aglomerados grandes.

(B) Liofilización

[0061] La liofilización puede llevarse a cabo en un liofilizador adecuado. Específicamente, la solución/dispersión/suspensión de topiramato de EIR se congeló y se secó a presión reducida.

(C) Pulverización sobre un polvo de soporte

[0062] La solución/dispersión/suspensión de topiramato de EIR se puede pulverizar sobre un polvo de soporte, tal como un polvo de azúcar, u otros excipientes farmacéuticamente aceptables en polvo, y secar. Específicamente, la solución/dispersión/suspensión de topiramato de EIR se pulverizó sobre un polvo, tal como manosa o una mezcla de manosa y lauril sulfato de sodio y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en un lecho fluido y se secó con aire caliente. Después de completar la pulverización, la mezcla de granulación se secó adicionalmente para eliminar los disolventes residuales. El polvo de granulación se tamizó a continuación para eliminar los aglomerados grandes.

[0063] Alternativamente, la solución/dispersión/suspensión de topiramato de EIR se pulverizó sobre un polvo soporte, tal como manosa o una mezcla de manosa y laurilsulfato de sodio y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en un granulador. Después de la pulverización, se secaron los gránulos mediante un procedimiento de secado apropiado, tal como secado en lecho fluido, o secado en horno. Los granulados secos se tamizaron para eliminar las partículas grandes.

Ejemplo 4. Microesferas de topiramato de EIR que contienen potenciadores no complejantes.

[0064] El topiramato se dispersó en una solución de aglutinante, tal como una solución de hidroxipropilmetilcelulosa que contenía una cantidad apropiada de potenciador o potenciadores, tales como succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS) y la combinación de lauril sulfato de sodio, aceite de ricino polioxil hidrogenado (diferentes grados de Cremophor RH), glicéridos poliglicolizados (diferentes grados de Gelucire), glicéridos poliglicolizados combinados con laurilsulfato de sodio, o combinaciones de los mismos. La dispersión resultante se pulverizó sobre un soporte inerte, tal como esferas de azúcar, usando un procesador de lecho fluido para alcanzar una carga de fármaco deseada (Tabla 3). Los perfiles de disolución de estas formulaciones se presentan en la Figura 4.

Tabla 3. Composiciones de microesferas de topiramato de liberación inmediata mejoradas

Componente	Porcentaje (p/p) en microesferas		
	EIR-5	EIR-6	EIR-7
Topiramato	36,7	37,9	36,4
Laurilsulfato de sodio	0,7	0,5	-
Succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000	7,3	-	-
Aceite de ricino polioxil hidrogenado (Cremophor RH40)	-	-	9,1
Glicéridos poliglicolizados (Gelucire 50/13)	-	4,7	-
Hidroxipropilmetil celulosa	4,6	4,8	4,5
Esferas de azúcar	50,6	52,1	50,0

Ejemplo 5. Microesferas de topiramato de EIR que contienen partículas micronizadas

[0065] El topiramato micronizado o no micronizado se dispersa en una solución con o sin calentamiento, que contiene opcionalmente agentes potenciadores de la disolución, tales como manosa, maltosa, manitol, lactosa, maltodextrina y glucolato sódico de almidón, y que contiene opcionalmente uno o más potenciadores adicionales, tales como PEG3350, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, monooleato de polioxietilensorbitán y poloxámeros, bajo parámetros del proceso tales que las partículas de topiramato que permanecen sin disolver tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 30 micras. Un dispositivo de reducción del tamaño de partícula, tal como un homogeneizador, también se puede utilizar para reducir el tamaño de partícula de topiramato sin disolver (Tabla 4).

Tabla 4. Tamaño de partícula de topiramato

	EIR-9	EIR-14
Tamaño de partícula de topiramato sin disolver (D90) en dispersión	3 micras	6 micras

[0066] La dispersión topiramato resultante se pulveriza a continuación sobre soportes inertes, tales como esferas de azúcar, en un procesador de recubrimiento, tal como un procesador de lecho fluido. Las formulaciones obtenidas se representan en la Tabla 5:

Tabla 5. Microesferas de topiramato de EIR que contiene partículas micronizadas

	Porcentaje (p/p) en microesferas						
	EIR-8	EIR-9	EIR-10	EIR-11	EIR-12	EIR-13	EIR-14
Topiramato	3,2	26,0	25,0	3,2	26,0	26,0	26,0
Manosa	0,4	5,0	3,3	2,0	10,0	10,0	10,0
Maltrina 250	-	-	1,0	1,0	-	-	-
PEG3350	1,0	15,0	-	-	-	10,0	-
Lauril sulfato de sodio	-	-	-	-	0,5	-	-

Docusato de sodio	-	-	-	-	-	-	0,5
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	-	-	37,5	-	-	-	-
Succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol	-	-	-	-	2,00	-	-
Aceite de ricino polioxil hidrogenado (Cremophor RH40)	-	-	-	-	-	2,0	-
Esferas de azúcar	95,4	54,0	33,2	93,8	61,5	52,0	63,5

Ejemplo 6. Disolución Oral mejorada pastillas y gránulos de liberación inmediata de topiramato

- 5 **[0067]** Se mezclan polvos o gránulos de topiramato de EIR, tal como se describe en los ejemplos anteriores, con excipientes adicionales, tales como materiales altamente solubles, disgregantes, cargas, aglutinantes, agentes humectantes, lubricantes, agentes antiadherentes, agentes de enmascaramiento del sabor, saborizantes, colorantes, agentes de tamponamiento, y potenciadores adicionales, y convertidos en comprimidos usando una prensa de comprimidos, o en gránulos utilizando un compactador de rodillo. Algunos de los excipientes, tales como excipientes altamente solubles, pueden pregranularse con otro excipiente antes de mezclarse con el resto de los componentes en la composición. Las composiciones del comprimido resultante se pueden encontrar en la Tabla 6.

Tabla 6. Composiciones de comprimidos de topiramato de liberación inmediata mejoradas de disgregación oral

Componente	Porcentaje (p/p) en comprimidos		
	EIR-15	EIR-16	EIR-17
Topiramato	12,0*	10,8*	12,0**
Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	24,0*	16,3*	-
PEG3350	-	-	7,0**
Manosa	55,0	-	74,5
Manitol	5,8	-	5,8**
Lactosa/almidón (Star Lac)	-	69,5	-
Croscarmelosa sódica	2,5	2,1	-
Dióxido de silicio (AEROSIL)	-	0,5	-
Laurilsulfato de sodio	-	0,3	-
Estearato de magnesio	0,7	0,5	0,7
* Como complejo preformado			
** como gránulos preformados o mezcla seca por pulverización			

- 15 Ejemplo 7. Cápsulas de topiramato de inicio rápido

- 20 **[0068]** La formulación de topiramato de liberación inmediata mejorada se aplica a la superficie exterior de una cápsula, que puede contener además una formulación de topiramato de liberación inmediata o una formulación de topiramato de liberación prolongada, o una combinación de tales formulaciones de topiramato. Específicamente, el polvo o microesferas que contiene topiramato rellenan una cápsula. Opcionalmente, la cápsula se recubre con un recubrimiento que controla la liberación, tales como polímeros metacrílicos (Eudragit L30D-55 o Eudragit FS 30 D), un sobrerrecubrimiento, tales como polímeros celulósicos (Opadry), o ambos. Una cantidad apropiada de solución o dispersión o suspensión de complejo de topiramato, por ejemplo, equivalente a 25 mg de topiramato, recubre a continuación la superficie de la cápsula resultante.

- 25 **[0069]** De acuerdo con una realización preferida de la formulación de la reivindicación 18, el topiramato está complejoado con una ciclodextrina.

- 30 **[0070]** De acuerdo con otra realización preferida de la formulación de la reivindicación 20, dicho agente potenciador se selecciona de un grupo que consiste en vitamina E TPGS, ácido glutámico, glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, palmitoestearato de PEG-32 glicerilo, lauril sulfato de sodio, monooleato de polioxietilensorbitán, alcohol bencílico, monolaurato de sorbitán, poloxámero 407, polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, polialcoholes, alcoholes de

polivinilo, ácido oleico, monooleato de glicerilo, benzoato de sodio, alcohol cetílico, estearato de sacarosa, crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de celulosa sódica microcristalina, citrato de calcio, docusato de sodio, y mentol.

[0071] Una realización preferida se refiere a un procedimiento de tratamiento o prevención de una afección patológica en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de topiramato de liberación inmediata mejorada (EIR) que comprende topiramato y al menos un agente seleccionado de un grupo que consiste en agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos, al menos 80% de topiramato se disuelve en un período de tiempo de no más de 30 minutos: en el que preferiblemente al menos el 30% del compuesto activo se disuelve en no más de 5 minutos; en el que preferiblemente dicho agente complejante se selecciona de un grupo que consiste en ciclodextrinas, benzoatos, hidroxibenzoatos, polivinilpirrolidonas, piridoxina HCl, nicotinamida, poliaminas, poliamidas, polietileniminas, polivinilpiridina, polilisina, aminopolisacáridos, quitosano, polianiones, éteres oxacorona y tiacorona, polioxalquilenos y polisiloxanos; en el que preferiblemente dicho agente complejante es una ciclodextrina seleccionada de un grupo que consiste en hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, y alfa-ciclodextrina, o un derivado de ciclodextrina; en el que preferiblemente dicho agente potenciador se selecciona de un grupo que consiste en agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de proteína de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos; en el que preferiblemente dicho agente potenciador se selecciona de un grupo que consiste en vitamina E TPGS, ácido glutámico, glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, palmitoestearato de PEG-32 glicerilo, laurilsulfato de sodio, monooleato de polioxietilensorbitán, alcohol bencílico, monolaurato de sorbitán, poloxámero, polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, polialcoholes, alcoholes de polivinilo, ácido oleico, monooleato de glicerilo, benzoato de sodio, alcohol cetílico, estearato de sacarosa, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de celulosa sódica microcristalina, citrato de calcio, docusato de sodio, y mentol; en el que preferiblemente dicha formulación se administra oralmente en una forma de dosificación seleccionada de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, una microesfera, un trocisco, un sobrecito, una pastilla, una bolsa, un polvo, una solución, una goma, un medio de aspersión y una forma de dosificación de disgregación oral; en el que preferiblemente dicha formulación se administra como la forma de dosificación de disgregación oral; en el que preferiblemente dicha formulación se administra en una dosis total de 0,5 a 3.000 mg; en el que preferiblemente al menos parte de dicho principio activo está en una forma de partículas micronizadas; en el que preferiblemente dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 100 µm.

[0072] Según una realización preferida de la invención, la forma de dosificación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de topiramato de liberación inmediata mejorada que comprende topiramato y al menos un agente seleccionado de un grupo que consiste en agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos, en el que al menos el 80% de topiramato se disuelve en un período de tiempo de no más de 30 minutos: en la que preferiblemente al menos el 30% del compuesto activo se libera en un período de tiempo de no más de 5 minutos; en la que preferiblemente dicho agente complejante es una ciclodextrina seleccionada de un grupo que comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, y alfa-ciclodextrina, o un derivado de ciclodextrina; en la que preferiblemente dicho agente potenciador se selecciona de un grupo que comprende agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de proteína de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos; en la que preferiblemente dicha formulación se administra en una forma de dosificación seleccionada de un aerosol, un pulverizador, una inyección, un supositorio, y un parche; en la que preferiblemente dicha formulación se administra por vía oral; en la que preferiblemente la forma de dosificación se selecciona de un comprimido, una píldora, una cápsula, un comprimido oblongo, una microesfera, un trocisco, un sobrecito, una pastilla, una bolsa, un polvo, una solución, una goma, un medio de aspersión y una dosificación de disgregación oral; en la que preferiblemente dicha forma de dosificación de disgregación oral es un comprimido de disolución rápida o un comprimido de disgregación rápida; en la que preferiblemente dicho comprimido se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas de: 1. preparar una solución o dispersión de topiramato con al menos uno de los agentes complejantes, agentes

potenciadores, o una combinación de los mismos;

2. secar el resultado de la etapa 1;

3. añadir al menos un agente seleccionado de agentes de carga, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, adyuvantes de la fluidez, agentes humectantes, agentes antiadherentes, agentes de tamponamiento, agentes aromatizantes, edulcorantes, agentes colorantes, materiales altamente solubles y combinaciones de los mismos al resultado de la etapa 2;

4. formar el resultado de la etapa 3 en un comprimido;

en la que preferiblemente dicha formulación comprende un complejo con topiramato con hidroxipropil-beta-ciclodextrina;

en la que preferiblemente dicha formulación comprende adicionalmente al menos un agente potenciador seleccionado de un grupo que consiste en agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disolución, agentes potenciadores de la absorción, agentes potenciadores de la penetración, agentes tensioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoproteína, inhibidores de proteína de resistencia a múltiples fármacos y combinaciones de los mismos;

en la que preferiblemente la forma de dosificación es una cápsula;

en el que preferiblemente al menos parte de la formulación de topiramato de EIR está contenida en dicha cápsula en forma de al menos una población de microesferas;

en la que preferiblemente al menos parte de dicho principio activo está en forma de partículas micronizadas;

en la que preferiblemente dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm .

[0073] De acuerdo con una realización preferida de una forma de dosificación farmacéutica, la forma de dosificación comprende una cápsula que contiene una primera formulación farmacéutica contenida en la misma, y una capa de una segunda formulación farmacéutica que recubre la superficie exterior de la cápsula:

en la que preferiblemente la primera formulación farmacéutica y la segunda formulación farmacéutica comprenden el mismo principio activo;

en la que preferiblemente la segunda formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata;

en la que preferiblemente la primera formulación farmacéutica es una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación retardada, una formulación de liberación sostenida, una formulación de liberación prolongada, o una combinación de los mismos;

en la que preferiblemente al menos la segunda formulación farmacéutica comprende topiramato como principio activo;

en la que preferiblemente al menos parte de dicho principio activo está en forma de partículas micronizadas;

en la que preferiblemente dichas partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm .

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de topiramato de liberaci3n inmediata mejorada para la administraci3n a un sujeto mam3fero, que comprende topiramato y al menos un agente seleccionado de un grupo que consiste en agentes complejantes, agentes potenciadores y combinaciones de los mismos, en la que al menos el 80% de topiramato se disuelve en un periodo de tiempo de no m3s de 60 minutos, y en la que dicha formulaci3n comprende al menos una poblaci3n de microesferas que contiene al menos un agente potenciador y no contiene topiramato.
2. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho agente complejante se selecciona de un grupo que consiste en ciclodextrinas, benzoatos, hidroxibenzoatos, polivinilpirrolidonas, piridoxina HCl, nicotinamida, poliaminas, poliamidas, polietileniminas, polivinilpiridina, polilisina, aminopolisac3ridos, quitosano, polianiones, 3teres oxacorona y tiacorona, polioxalquilenos y polisiloxanos.
3. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 2, en la que dicho agente complejante es la ciclodextrina seleccionada de un grupo que consiste en hidroxipropil-beta-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, y alfa-ciclodextrina, o su derivado.
4. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho agente potenciador se selecciona de un grupo que consiste en agentes potenciadores de la solubilidad, agentes potenciadores de la disoluci3n, agentes potenciadores de la absorci3n, agentes potenciadores de la penetraci3n, agentes tencioactivos, agentes estabilizantes, inhibidores de enzimas, inhibidores de p-glicoprote3na, inhibidores de prote3na de resistencia a m3ltiples f3rmacos y combinaciones de los mismos.
5. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 4, en la que dicho agente potenciador se selecciona de un grupo que consiste en vitamina E TPGS, 3cido glut3mico, glicina, sorbitol, manosa, amilosa, maltosa, manitol, lactosa, sacarosa, glucosa, xilitosa, dextrinas, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, palmitoestearato de PEG-32 glicerilo, laurilsulfato de sodio, monooleato de polioxietilensorbit3n, alcohol benc3lico, monolaurato de sorbit3n, polox3mero 407, polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, polialcoholes, alcoholes de polivinilo, 3cido oleico, monooleato de glicerilo, benzoato de sodio, alcohol cet3lico, estearato de sacarosa, crospovidona, glicolato de almid3n de sodio, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa, almid3n, almid3n pregelatinizado, HPMC, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de celulosa s3dica microcristalina, citrato de calcio, docusato de sodio, y mentol.
6. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 3, que comprende un complejo de topiramato e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
7. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que al menos parte de dicho principio activo est3 en forma de part3culas micronizadas.
8. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 7, en la que dichas part3culas tienen un tama3o promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm .
9. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la cantidad de topiramato en la formulaci3n es de 0,5 a 3.000 mg.
10. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha formulaci3n se administra en una forma de dosificaci3n seleccionada de un aerosol, un pulverizador, una inyecci3n, un supositorio y un parche.
11. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicha formulaci3n se administra por v3a oral.
12. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 11, en la que dicha formulaci3n est3 en una forma de dosificaci3n seleccionada de un comprimido, una p3ldora, una c3psula, un comprimido oblongo, una microesfera, un trocisco, un sobrecito, una pastilla, una bolsa, un polvo, una soluci3n, una goma, un medio de aspersi3n y una dosificaci3n de disgregaci3n oral.
13. Formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el topiramato est3 contenido en al menos una poblaci3n de microesferas.
14. Formulaci3n, seg3n cualquiera de las reivindicaci3n 1-14, para utilizar en un procedimiento de tratamiento o prevenci3n de una afecci3n patol3gica en un sujeto mam3fero, en la que dicha afecci3n se selecciona de un grupo que consiste en epilepsia, migra3a, temblor esencial, s3ndrome del miembro inquieto, dolores de cabeza en racimo, neuralgia, dolor neurop3tico, s3ndrome de Tourette, espasmos infantiles, isquemia por hipoxia perinatal y da3os relacionados, glaucoma, trastornos oculares, obesidad, p3rdida de peso, diabetes mellitus tipo II, retinopat3a diab3tica, tolerancia alterada a la glucosa oral, lesiones de la piel en diab3tico, neuropat3a diab3tica, niveles de glucosa en sangre elevados, s3ndrome X, presi3n arterial elevada, l3pidos elevados, trastorno bipolar, demencia, depresi3n, psicosis, man3a, ansiedad, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estr3s post-traum3tico, TDAH, trastornos del control de impulsos, trastorno l3mite de la personalidad, adicci3n, autismo, asma,

trastornos autoinmunes, trastornos crónicos neurodegenerativos, neurodegeneración aguda, ELA, apnea del sueño y trastornos del sueño.

Figura 1

Perfiles de disolución de formulaciones de topiramato de liberación inmediata

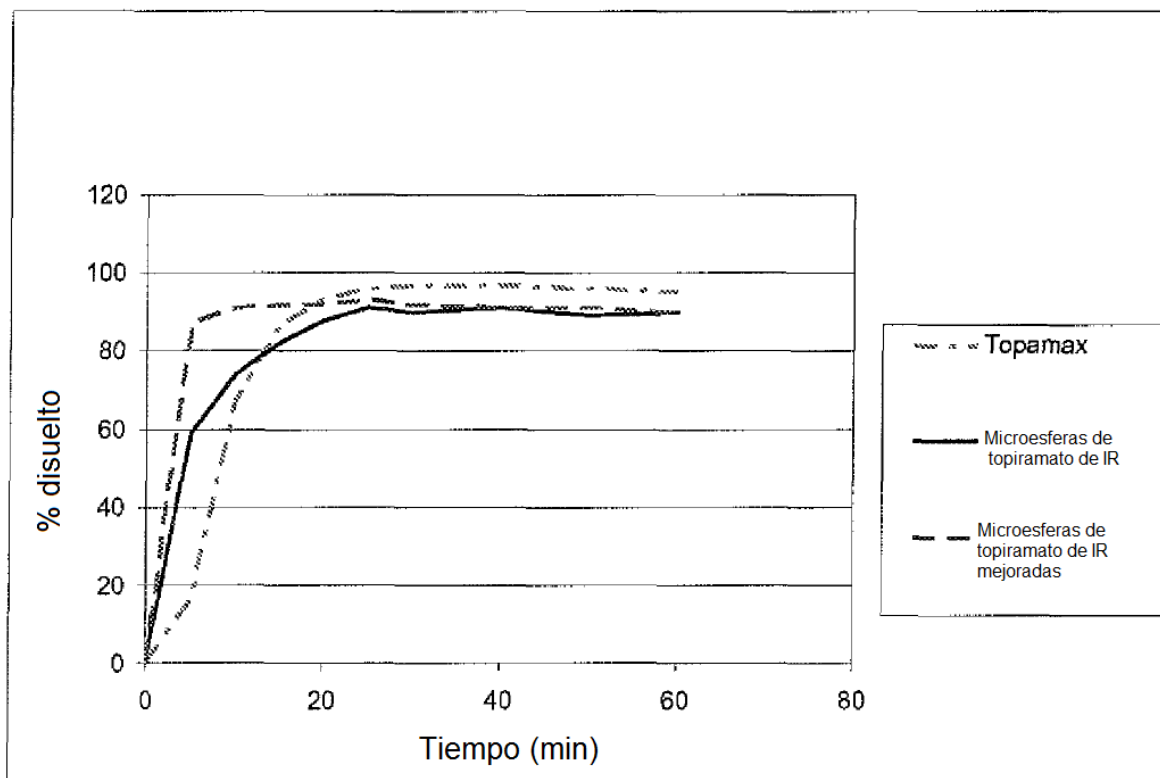


Figura 2

Perfiles PK promedio (n = 16) de formulaciones de liberación inmediata

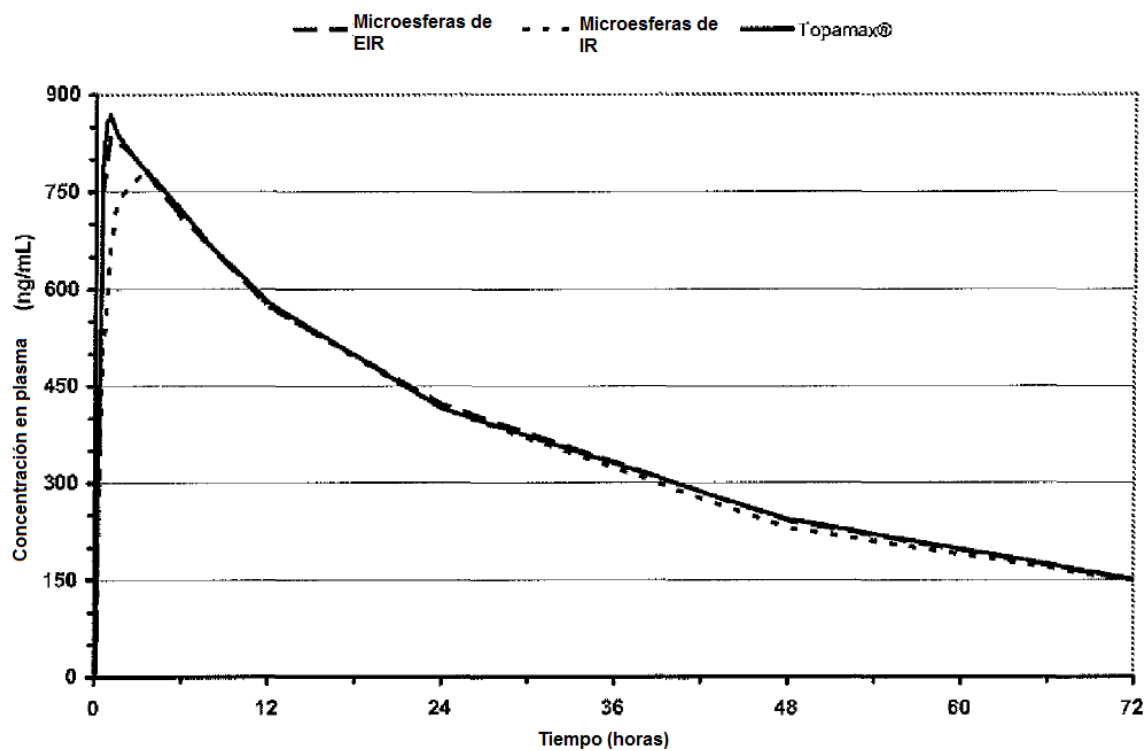


Figura 3

Perfiles de disolución de formulaciones de topiramato mejoradas que contienen ciclodextrina

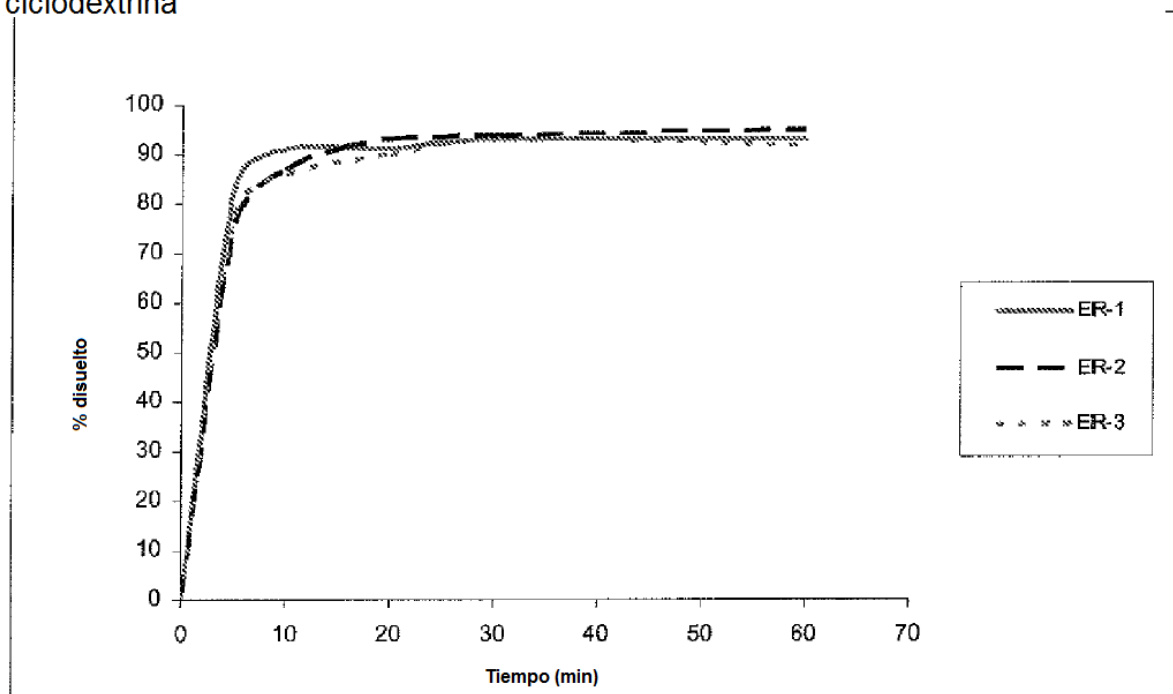


Figura 4

Perfiles de disolución de formulaciones de topiramato mejoradas no complejadas

