



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-18953

54. TÍTULO

FORMULACION DE LIBERACION MODIFICADA Y METODOS DE USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/44

71. SOLICITANTE

VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL

DOMICILIO

ALISO VIEJO, ESTADO DE CALIFORNIA, E.U.A.

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO

22. BOGOTÁ, D.C.,

17 FEB. 2011

(FORMA P-10)

70 de, Com
18-02-2011
No. 11

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-018953- -00000-0000

Fecha: 2011-02-17 12:03:58
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 77

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I



Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: VALEANT PHARMACEUTICALS
INTERNATIONAL

Dirección: One Enterprise

Nacionalidad o domicilio: Aliso Viejo, Estado de
California, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



OTRO



Cual

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Biljana NADJSOMBATI

Dirección 4491 Sandburg Way

Nacionalidad o Domicilio: Irvine, California, E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/051052

Fecha: 17/07/2009

Publicación Internacional No. WO 2010/009433 A1

Fecha: 21/01/2010

6

Título (54) FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN MODIFICADA Y MÉTODOS DE USO

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/44

8

Prioridad

Si



No



(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha

18.07.2008

(31) Número de Solicitud

61/082,162

9

Comprobante de pago N°:

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

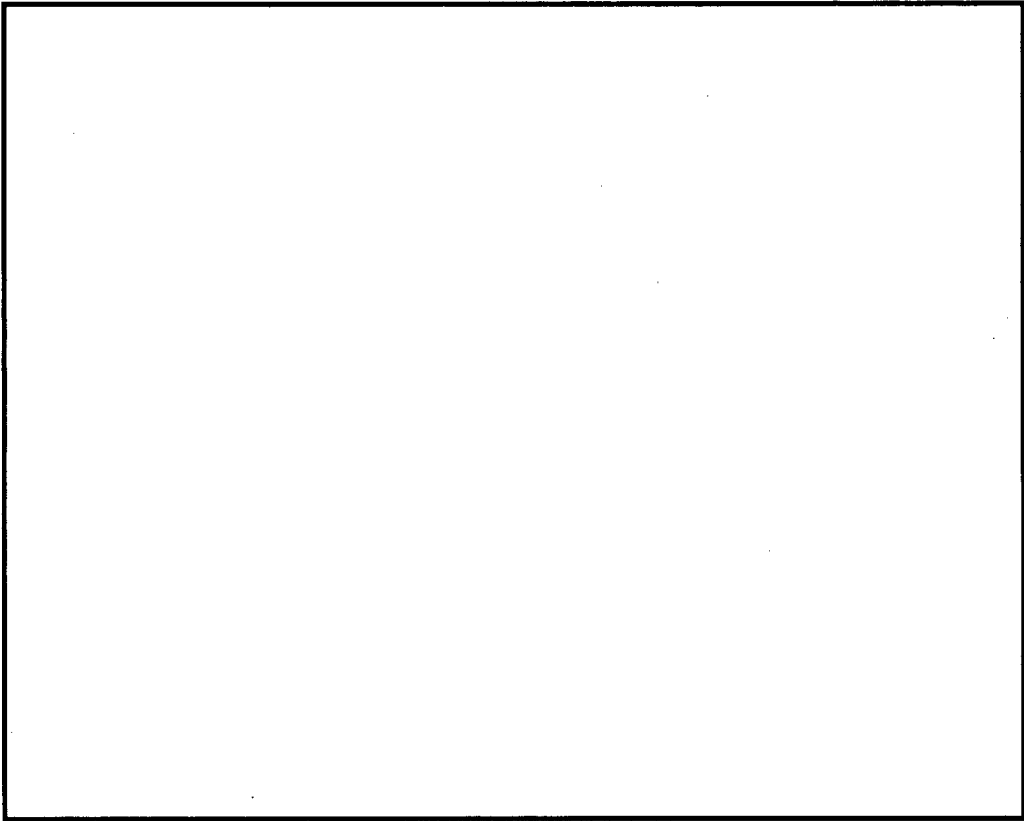
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

FIRMA:

C.C. 79'307.379
de Bogotá

I.P. 68.995
del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0014582

Bogotá D.C., Febrero 17 de 2011 - 11:38:42

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418627042	17/02/2011	1.870.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-018953- -00000-0000

Fecha: 2011-02-17 12:03:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 17 de 2011 - 11:38:43

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: A61K 31/44
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
(30) Prioridad	(72) Interventor (es)
(31) No. Prioridad 61/082.162	Biljana NADJSOMBATI
(32) Fecha 18.07.2008	
(33) Pais E.U.A.	(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
(54) Título FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN MODIFICADA Y MÉTODOS DE USO	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha: 17/07/2009 No. de solicitud PCT: PCT/US2009/051052	(87) Publicación internacional Fecha Fecha 21/01/2010 No. Publicación WO 2010/009433 A1
Resumen reivindicación (es):	
1. Una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende: Aproximadamente 30-70% de etiléster de ácido N-(2-amino-4 (fluorobencilamino) – fenil) carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; aproximadamente 5-30% de una matriz de suministro de fármaco que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Aproximadamente 1.0-10% de un tensoactivo aniónico y Un polímero entérico, La formulación farmacéutica produce una concentración de plasma sostenida de la retigabina después de la administración a un sujeto durante 4-20 horas más que el tiempo requerido para la liberación in Vitro de 80% de la retigabina. 17. Una formulación que comprende aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino) – fenil) carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; aproximadamente 5-30% de una matriz de suministro de fármaco, y un agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico, en donde la concentración de plasma contra el perfil de tiempo es sustancialmente uniforme durante un periodo prolongado que dura por aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas. 22. Un método para tratar un trastorno caracterizado por hiperexcitabilidad del sistema nervioso que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 17.	

FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN MODIFICADA Y MÉTODOS DE USO**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Esta solicitud reclama el beneficio de la prioridad
5 de la Solicitud Provisional Estadounidense No. de serie:
61/082,162, presentada el 18 de julio de 2008, de la cual
todos sus contenidos se incorporan en la presente para
referencia.

Esta invención se refiere generalmente a
10 composiciones farmacéuticas, y más específicamente a
formulaciones farmacéuticas para el tratamiento eficaz de
hiperexcitabilidad del sistema nervioso.

Muchos productos farmacéuticos orales sólidos tales
como tabletas o cápsulas se formulan de manera que el
15 ingrediente activo se libera inmediatamente con la
administración. Generalmente, tales formas de liberación
inmediata (IR) resultan en una concentración inicial de nivel
sanguíneo muy elevado que se sigue por una disminución
rápida. Un resultado potencial de una forma de dosificación
20 de liberación inmediata, es que el paciente experimenta
varios grados de fluctuación de nivel sanguíneo, que puede
resultar en sobrecargas terapéuticas transitorias, seguido
por un periodo de infra-dosificación terapéutica. Estas
fluctuaciones de nivel sanguíneo, o picos y valles, son
25 difíciles de regular y reducen el beneficio terapéutico
general de la dosis administrada.

Muchas formas de dosificación oral de liberación
inmediata se administran más de dos veces al día para
mantener un nivel terapéutico de ingrediente activo dentro de
30 estas fluctuaciones de nivel sanguíneo. Sin embargo, múltiple
dosificación no alivia las fluctuaciones, pero reduce

solamente el grado o duración de cualquiera o ambas de la sobrecarga e infra-dosificación. Además, más de dos veces de dosificación diaria también puede resultar en un cumplimiento deficiente del paciente.

5 Las formulaciones de liberación retardada o controlada también se han desarrollado para un número de ingredientes activos. Sin embargo, tales formulaciones de liberación retardada muestran desventajas que afectan su idoneidad para un fármaco particular u objetivo terapéutico. 10 Además, estos tipos de formulaciones generalmente se diseñan para retardar la liberación del ingrediente activo en un esfuerzo por regular el grado de sobrecarga de dosis e infra-dosificación. Sin embargo, una vez liberado el ingrediente activo aún puede mostrar fluctuaciones en las concentraciones 15 del nivel sanguíneo.

De este modo, existe la necesidad de una formulación confiable que suministre niveles relativamente constantes del ingrediente activo durante un periodo de tiempo sostenido. La presente invención cumple esta necesidad 20 y proporciona ventajas relacionadas también.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En algunos aspectos, las modalidades de la presente invención, se relacionan con una formulación farmacéutica de liberación modificada que incluye aproximadamente 30-70% de 25 etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico (retigabina) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 5-30% de una matriz de liberación de fármaco que incluye 30 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), de aproximadamente 1.0-10% de un tensoactivo aniónico, y un polímero entérico. La

formulación farmacéutica produce una concentración de plasma sostenida de retigabina después de la administración a un sujeto durante 4-20 horas más tiempo que el tiempo requerido para una liberación *in vitro* de 80% de retigabina.

5 En otros aspectos, modalidades de la presente invención se relacionan con la formulación que incluye de aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido *N*-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico (retigabina) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de
10 aproximadamente 5-30% de una matriz de liberación de fármaco, y un agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico. La concentración de plasma contra el perfil de tiempo de esta formulación es sustancialmente continua durante un periodo prolongado que dura aproximadamente 4
15 horas a aproximadamente 36 horas.

En aún otros aspectos, modalidades de la presente invención se realizaron con un método para tratar un trastorno caracterizado por hiperexcitabilidad del sistema nervioso que incluye administrar a un sujeto una cantidad
20 efectiva de estas formulaciones farmacéuticas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 compara los perfiles de disolución *in vitro* y absorción *in vivo* para las formulaciones de liberación retardada para Avinza® y Kapinol® (Kadian®). La
25 Figura 1A muestra los perfiles de disolución para Avinza® y Kapinol® bajo el fluido intestinal simulado. La Figura 1B muestra la concentración de plasma para Avinza® y Kapinol® después de la administración a un sujeto.

30 La Figura 2 muestra una comparación del perfil de tiempo de la concentración de retigabina simulado de acuerdo

8

con los resultados de disolución con aquella de los perfiles de tiempo de la concentración de retigabina observada, seguidos por la administración en una formulación de liberación modificada de la invención.

5 La Figura 3 muestra los perfiles de tiempo de la concentración farmacocinética de formulaciones ejemplares en sujetos saludables bajo una condición con alimentos y/o en ayunas comparada con formulaciones de liberación inmediata o con una formulación de control.

10 La Figura 4 muestra los perfiles de tiempo de disolución de retigabina para Formulaciones 1-9. Los perfiles de disolución de la liberación inmediata de retigabina y en formulaciones diversas bajo condiciones simuladas *in vivo* en 0.1N HCl durante 1 hora seguida por el regulador de borato (pH
15 7.5) durante 4-5 horas.

La Figura 5 muestra la solubilidad de la retigabina como una función del pH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Esta invención se dirige a composiciones farmacéuticas que tienen propiedades liberadas modificadas de la retigabina de ingrediente farmacéutico activo. Las composiciones de liberación modificadas de la invención resultan en una concentración de plasma sostenida de un
25 ingrediente farmacéutico activo por hasta 20 horas o más. Las composiciones de liberación modificada de la invención particularmente son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos relacionados con la neurología, debido a que las concentraciones de plasma sostenidas o prolongadas
30 proporcionan mayores periodos de acción farmacológica. Los beneficios que pueden realizarse debido a estas propiedades

incluyen eficacia mejorada, dosificaciones reducidas y administraciones disminuidas. Estas y otras características también pueden llevar al cumplimiento mejorado del paciente y a incidencias disminuidas de reacciones adversas al fármaco.

5 En una modalidad específica, la invención se dirige a una composición farmacéutica que contiene el ingrediente farmacéutico activo de etiléster del ácido *N*-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil)carbámico o 2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-1-etoxycarbonilaminobenceno. Componentes

10 de formulación ejemplar para esta modalidad específica pueden incluir de aproximadamente 10-15% de matriz de liberación de fármaco, de aproximadamente 20-30% de aglutinante de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1-5% de aglutinante de hipromelosa 2910, de aproximadamente 3-5% de aglutinante de

15 copovidona, aproximadamente 1% de desintegrante de crospovidona, de aproximadamente 2-7% de desintegrante de sodio de croscarmelosa, de aproximadamente 2-6% de tensoactivo de dodecilsulfato de sodio (SDS), de aproximadamente 2-6% de otros tensoactivos, de

20 aproximadamente 0.2-1.0% de lubricante de estearato de magnesio, de aproximadamente 0.2-1.0% de glidante de dióxido de silicio, y un recubrimiento entérico. Las concentraciones de plasma ejemplares pueden alcanzar un máximo después de aproximadamente 10 horas o más después de la administración y

25 se sostienen durante aproximadamente 10-20 horas o más. Las concentraciones de plasma benéficas también pueden observarse durante 30-40 horas después de la administración. Las composiciones farmacéuticas de liberación modificada que contienen

30 etoxycarbonilaminobenceno son útiles para tratar una variedad de trastornos caracterizados por la hiperexcitabilidad del

sistema nervioso y/o hiperexcitabilidad del músculo liso, incluyen trastornos de ataque repentino tales como epilepsia, dolor neuropático, inflamación, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, trastornos funcionales del intestino, condiciones ulcerosas del tracto intestinal, movilidad gástrica hiperactiva, asma, hipertensión, migraña, y trastornos alimenticios. Generalmente, las composiciones farmacéuticas de liberación modificada que contienen 2-amino-4-(fluorobencilamino)-1-etoxycarbonilaminobenceno son útiles como antidistónicos, que reducen efectivamente la tonicidad muscular y espasmos. Adicionalmente, estas composiciones de liberación modificada son útiles como agentes neuroprotectores, por ejemplo, bajo condiciones de flujo sanguíneo cerebral reducido tales como durante un ataque fulminante y otros eventos relacionados con isquemia, y para el tratamiento de enfermedades vasculares que afectan el flujo sanguíneo tal como el síndrome de Raynaud, impotencia, eyaculación precoz, anorgasmia femenina, insuficiencia eréctil del clítoris, congestión vaginal, dispareunia y vaginismo. Adicionalmente, la composición de liberación modificada es útil para lograr un paro cardíaco reversible y restaurar el flujo sanguíneo coronario. La composición farmacéutica de liberación modificada también es útil para tratamiento de la neurodegeneración. Otros trastornos que se tratan efectivamente por las composiciones de liberación modificada incluyen claudicación intermitente, polaquiuria, nicturia, hiperreflexia, enuresis, alopecia, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, parto prematuro, trastornos asociados con la diabetes, tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía, trastornos de circulación periférica, y ulceración de la piel. Las composiciones modificadas

también son útiles para tratar trastornos del comportamiento tales como abstinencia de la adicción a la nicotina, manía, enfermedad bipolar, y trastornos de ansiedad.

Las composiciones de liberación modificadas de la invención muestran propiedades diferentes a aquellas de las formulaciones de liberación lenta o de liberación retardada típicas. Generalmente, las formulaciones de liberación lenta o retardada se basan en retardar el índice de disolución o liberación del ingrediente farmacéutico activo (API) para retardar el suministro de porciones de o toda la dosificación. El perfil de adsorción *in vivo* del API por lo tanto es paralelo a su perfil de disolución *in vitro*. Por ejemplo, si una formulación de liberación libera un API durante un periodo de diez horas, su perfil de absorción similarmente mostrará una concentración de plasma incrementada o sostenida durante este periodo de 10 horas, seguida por una disminución estable después de la liberación de la mayor parte de la dosis.

La Figura 1 ejemplifica estas propiedades de formulación de liberación lenta y/o retardada para dos formulaciones de morfina Avinza® y Kapinol® (Kadian®). La Figura 1A demuestra que la disolución *in vitro* de Kadian® aproximadamente se completa al 100% en aproximadamente 7 horas bajo condiciones que simulan el fluido intestinal (por ejemplo, pH 7.5). La disolución *in vitro* de Avinza® bajo estas condiciones aproximadamente se completa al 90% después de aproximadamente 24 horas. Por consiguiente, los perfiles de adsorción *in vivo* son paralelos a aquellos de los índices de liberación retardada. Las concentraciones de plasma de Kadian® se elevan en aproximadamente 6-7 horas después de la administración seguida por una disminución marcada después de

la misma. Las concentraciones de plasma Avinza® muestran un perfil de concentración que tiene un valor máximo mucho menor, que es relativamente constante durante el periodo de liberación de 24 horas, y es seguido por una disminución después de esto.

En algunas modalidades, las formulaciones de liberación modificada de la invención muestran características de absorción *in vivo* muy diferentes en comparación con lo que puede esperarse de acuerdo con sus perfiles de disolución *in vitro* bajo condiciones intestinales simuladas. Como se describe además en lo siguiente, las formulaciones de liberación modificada resultan en una liberación estable de retigabina donde aproximadamente 80% o más se disuelve por aproximadamente 4-6 horas bajo condiciones intestinales simuladas. Sin embargo, los perfiles de absorción *in vivo* se miden por las concentraciones de plasma de retigabina no paralelas a los perfiles de disolución. De hecho, concentraciones máximas de retigabina se observan bien después de su liberación pico y se mantienen en un nivel de plasma significativo durante al menos aproximadamente 4-8 veces más tiempo que lo que puede esperarse.

La falta de una correlación entre las concentraciones de plasma de retigabina esperadas y observadas se muestra en la Figura 2. Brevemente, la Figura 2 proporciona una simulación que ilustra el efecto de un cambio en la constante del índice de absorción (K_a), que imita un cambio en el índice de resolución de retigabina durante un intervalo de veces que permite el 75% de liberación de absorción de retigabina hasta aproximadamente 27 horas. Esta simulación incluyó un rezago de 1 hora para justificar la

inclusión de un polímero entérico como parte de un recubrimiento de una formulación de liberación modificada de la invención. La liberación del 75% del ingrediente activo por 6.9 horas como proporcionada por una K_a igual a 0.2 (línea punteada), por lo tanto representa un total de 7.9 horas seguido de la administración a un sujeto. Este índice se parece estrechamente a los resultados de disolución *in vitro* observados y mostrados en la Figura 4 y el Ejemplo V siguiente.

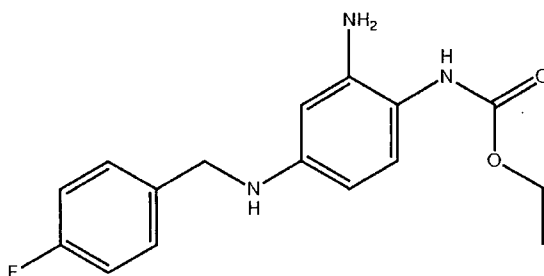
Los cambios simulados anteriores en la absorción de retigabina yacen sobre la absorción observada como se ilustra en un perfil de tiempo de concentración (círculos (•)) de una formulación de liberación modificada ejemplar de la invención. La superposición de resultados observados muestra un perfil de absorción sostenida que logra una concentración máxima en aproximadamente 24 horas después de la administración, o más de 18 horas después de la disolución *in vitro*. Estos resultados indican que las formulaciones de liberación modificada de la invención muestran una absorción sostenida no característica prolongada de acuerdo con sus propiedades de disolución relativamente rápida. Estas propiedades de liberación modificada son particularmente útiles para administrar dosis eficaces seguras de retigabina para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos neuropáticos, incluyendo ataques repentinos y dolor neuropático así como aquellos ejemplificados previamente.

Un ingrediente farmacéutico activo, o API o ingrediente activo se refiere al químico o sustancia en un fármaco que es farmacéuticamente activo. Estos términos que se utilizan aquí como sinónimos incluyen todos los significados reconocidos en la técnica. Un ingrediente

14

farmacéutico activo de la invención incluye formas farmacéuticamente aceptables del químico o sustancia. Un ejemplo específico de un ingrediente farmacéutico activo útil en las formulaciones de la invención es etiléster del ácido
5 *N*-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil)carbámico o 2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-1-etoxycarbonilaminobenceno. Este compuesto también se conoce en la técnica como retigabina y tiene la estructura:

10



etiléster del ácido *N*-(2-amino-4-(4-
15 fluorobencilamino)-fenil)carbámico

Se describe la estructura y síntesis de 2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-1-etoxycarbonilaminobenceno, por ejemplo en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,384,330, 5,914,425 y 6,538,151 así como en Blackburn-Munro et al., *CNS*
20 *Drug Reviews*, 11:1-20 (2005), y referencias citadas en la presente. Los términos "2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-1-etoxycarbonilaminobenceno", "etiléster del ácido *N*-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil)carbámico" o "retigabina" debe entenderse que incluyen cualquier forma farmacéuticamente
25 aceptable del compuesto.

Las formas farmacéuticamente aceptables de un ingrediente activo incluyen, por ejemplo, variaciones del ingrediente farmacéutico activo referido que son fisiológicamente tolerables en dosis que se administrarán y
30 retendrán la actividad farmacéutica. Las formas farmacéuticamente aceptables de un ingrediente

farmacéuticamente activo incluyen, por ejemplo, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, pseudomorfos, formas neutrales, formas de sal de adición ácida, sales base, ésteres y profármacos.

5 Por ejemplo, el término "sales ácidas farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácida formadas a partir de ácidos que proporcionan aniones no tóxicos. Los aniones farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, acetato, aspartato, benzoato, 10 bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, cloruro, bromuro, sulfonato de benceno, sulfonato de metilo, fosfato, fosfato ácido, lactato, maleato, malato, malonato, fumarato, lactato, tartrato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, glucuronato, oxalato de 15 gluconato, palmitato, pamoato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato, en otros muchos ejemplos. Las hemi-sales que incluyen pero no se limitan a sales de hemi-sulfato de igual forma se dirigen en la invención. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase 20 "Manual de Sales Farmacéuticas: Propiedades, Selección y Uso" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del compuesto de retigabina se preparan utilizando métodos bien conocidos en la técnica al tratar una solución o suspensión 25 de la base libre con aproximadamente un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Las técnicas de concentración y de recristalización convencionales se emplean en el aislamiento de las sales.

El término "solvato farmacéuticamente aceptable" se 30 refiere a un complejo molecular que incluye un ingrediente farmacéutico activo y una cantidad estequiométrica o no

16
estequiométrica de una o más moléculas de solventes farmacéuticamente aceptables, que incluye pero no se limita a agua y etanol. De este modo, el término solvato incluye un hidrato como un ejemplo y un etanolato como otro ejemplo.

5 Como se utiliza en la presente, el término "sostenido" cuando se utiliza con referencia a una concentración de plasma de un ingrediente farmacéutico activo se pretende para dar a entender el mantenimiento de una concentración de API de plasma con aproximadamente 50% de la
10 concentración plasma pico durante un período prolongado de tiempo. Una concentración sostenida incluye el mantenimiento de la concentración de API de plasma dentro de aproximadamente 48%, 45%, 43%, 40%, 35%, 33%, 30%, 28%, 25%, 23%, 20%, 18%, 15%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%
15 o 1% de la concentración de plasma pico. El término se pretende para incluir variaciones de concentración menores dentro del periodo prolongado. Un período prolongado de tiempo se refiere a por lo menos aproximadamente 3 horas (hrs) y pueden incluir períodos de 30 horas o más. Períodos
20 prolongados ejemplares para las concentraciones de plasma de API sostenidas incluyen, por ejemplo, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24
25 horas, 25 horas, 26 horas, 27 horas, 28 horas, 29 horas y 30 horas o más, así como todos los períodos de tiempo entre estos puntos ejemplares. Adicionalmente, un período prolongado de tiempo también puede ser menor a 3 horas, siempre y cuando exista un plano horizontal reconocible en la
30 concentración de plasma de API. Un ejemplo de una concentración sostenida es el mantenimiento de la

concentración de plasma de retigabina en aproximadamente 200 ng/ml comenzando de aproximadamente 8 horas posteriores a la dosificación a aproximadamente 30 horas posteriores a la dosificación como se muestra en la Figura 3 (fórmula 3, con
5 alimento). La Figura 3 también ejemplifica 3 concentraciones sostenidas adicionales que utilizan las formulaciones farmacéuticas de la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "matriz de suministro de fármacos" se pretende para dar a entender
10 una sustancia inerte que proporciona estabilidad estructural y controla la liberación de un ingrediente farmacéutico activo. Las matrices de suministro de fármacos utilizadas en la formulación de la invención incluyen aquellas caracterizadas por una liberación de larga duración, lenta y
15 el incremento relativamente regular del ingrediente farmacéutico activo con la administración. Ejemplos de matrices de suministro de fármacos incluyen ésteres de ácidos grasos sin sacarosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o poliacarbófilo.

20 Como se utiliza en la presente, el término "excipiente" se pretende para dar a entender una sustancia farmacéuticamente inactiva. Los excipientes pueden incluirse en una formulación de la invención para una amplia variedad de propósitos e incluyen, por ejemplo, agentes para aumento
25 de volumen farmacéuticamente aceptables, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, tensoactivos, matrices de suministro de fármaco, agentes modificadores de liberación, glidantes, diluyentes, vehículos, reguladores, estabilizadores, agentes de tonicidad, edulcorantes,
30 crioprotectores, lioprotectores, antioxidantes, agente quelante y/o conservadores. Los excipientes se conocen bien

en la técnica y pueden encontrarse en, por ejemplo, *Remington: La Ciencia y Práctica de Farmacia*, (antiguamente llamada *Ciencias Farmacéuticas de Remington*), Alfonso R. Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins; 20ª edición (15 de diciembre de 2000).

Como se utiliza en la presente, el término "desintegrante" se pretende para dar a entender un excipiente o una mezcla de excipientes que promueven el rompimiento o desintegración de una formulación farmacéutica sólida tal como una tableta o cápsula después de la administración. Por lo tanto, los desintegrantes son excipientes que promueven la liberación de componentes de una formulación, que incluyen el ingrediente farmacéutico activo. Los desintegrantes útiles en las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen, por ejemplo, una variedad de composiciones de celulosa reticulada tales como crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato de almidón de sodio. Otros desintegrantes bien conocidos en la técnica también pueden utilizarse con las formulaciones de la invención e incluyen, por ejemplo, almidón de maíz y papa.

Como se utiliza en la presente, el término "tensoactivo" se pretende para dar a entender una sustancia que funciona para reducir la tensión superficial de un líquido en el cual se disuelve. Los tensoactivos incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos anfifáticos que muestran solubilidad parcial en ambos solventes orgánicos y soluciones acuosas. Características generales de los tensoactivos incluyen su capacidad de reducir la tensión superficial del agua, reducir la tensión interfacial entre el aceite y también forman micelas. Los tensoactivos de la invención incluyen tensoactivos iónicos y no iónicos. Los tensoactivos se conocen bien en la técnica y pueden encontrarse descritos

en, por ejemplo, Holmberg et al., *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*, 2ª Edición., John Wiley & Sons Ltd. (2003); *Surfactants: A Practical Handbook*, K. Robert Lange, ed., Hanser Gardner Publications (1999); Vogel, A.I., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª Ed., Prentice Hall (1996).

Brevemente, los tensoactivos no iónicos incluyen, por ejemplo, polialquilo (óxido de etileno), poliglucosidos de alquilo tales como glucósido de octilo y maltosido de decilo, alcoholes grasos, tales como alcohol cetílico y alcohol oleílico, MEA cocamida, DEA cocamida y TEA cocamida. Ejemplos específicos de tensoactivos no iónicos que incluyen los polisorbato, que incluyen, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85 y similares; los poloxámeros incluyen, por ejemplo, poloxámero 188, también conocido como poloxalcol o poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno), poloxámero 407 o polietileno, polipropilenglicol y similares, y ésteres de sacarosa, que incluyen, por ejemplo, ácidos grasos lineales o ramificados, saturados o insaturados, opcionalmente mono- o polihidroxilados. Polisorbato 20 es sinónimo de Tween 20, monolaurato de sorbitán PEG (20), y monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20).

Los tensoactivos iónicos incluyen, por ejemplo, tensoactivos aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos. Los tensoactivos aniónicos incluyen, por ejemplo, tensoactivos de sulfonato o carboxilato tales como jabones, sales de ácidos grasos, dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio y otras sales de sulfato de alquilo. Los tensoactivos catiónicos incluyen, por ejemplo, tensoactivos de amonio

20

cuaternario base tales como el bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB), otras sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, sebo amina polietoxilada (POEA) y cloruro de benzalconio. Tensoactivos zwitteriónicos o anfótericos incluyen, por ejemplo, la dodecil betaína, óxido de dodecil dimetilamina, cocamidopropil betaína y coco anfoglicinato.

Como se utiliza en la presente, el término "aglutinante" se pretende para dar a entender un excipiente o mezcla de excipientes que imparten cualidades cohesivas, una consistencia uniforme y/o solidificación a una partícula sólida o material en polvo, asegurando que una formulación farmacéutica permanezca intacta después de la compresión y promueva sus cualidades de flujo libre. Los aglutinantes se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, povidona, copovidona, metilcelulosa, hipromelosa 2910, polietilenglicol (PEG), tal como PEG 6000 y/o PEG 8000, e hidroxipropilcelulosa. Otros aglutinantes bien conocidos que se pueden aplicar a las formulaciones de la invención incluyen almidón, gelatina y azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melasas y lactosa, gomas tales como acacia, alginato de sodio, goma panwar, goma ghatti y carboximetilcelulosa.

Como se utiliza en la presente, el término "lubricante" se pretende para dar a entender un excipiente o mezcla de excipientes que reducen o evitan la adhesión de los componentes de la formulación al equipo de fabricación. Los lubricantes también pueden reducir la fricción entre partículas, mejorar el índice de flujo de la sustancia de polvo a través del equipo de fabricación. Un lubricante ejemplar útil en las formulaciones de la invención incluye,

2/

por ejemplo, estearato de magnesio. Otros lubricantes bien conocidos en la técnica, también pueden utilizarse en las formulaciones de la invención e incluyen, por ejemplo, talco, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales

5 hidrogenados, dodecilsulfato de sodio y de polietilenglicol (PEG).

Como se utiliza en la presente, el término "glidante" se pretende para dar a entender una sustancia que mejora las características de flujo de la sustancia en polvo.

10 Un glidante ejemplar el cual puede utilizarse en las formulaciones de la invención incluye, por ejemplo, el dióxido de silicio coloidal.

Como se utiliza en la presente, el término "hiperexcitabilidad del sistema nervioso" cuando se utiliza

15 con referencia a un trastorno, se pretende para dar a entender un estado de actividad del sistema nervioso inusual o excesiva. La actividad generalmente se asocia con el sistema nervioso central (CNS), pero el significado del término también incluye hiperexcitabilidad del sistema

20 nervioso periférico (PNS). La hiperexcitabilidad del sistema nervioso también puede caracterizarse por actividad aberrante del canal de potasio que incluye, por ejemplo, canales de potasio dependientes de voltaje tales como canal de potasio KCNQ2, KCNQ3 y/o KCNQ5 en mamíferos. Trastornos ejemplares

25 caracterizados por hiperexcitabilidad del sistema nervioso, por ejemplo, ataques repentinos, epilepsia, convulsiones, dolor neuropático, neuralgia, suministro sanguíneo cerebral reducido a agudo y/o crónico, trastornos neurodegenerativos, abstinencia de medicamento, intoxicación y vejiga

30 hiperactiva, así como otros trastornos ejemplificados previamente. Un ejemplo específico de un trastorno de ataque

repentino es la epilepsia. Ejemplos específicos de dolor neuropático incluyen alodinia e hiperalgesia. Ejemplos específicos de neuralgia incluyen neuralgia trigeminal (TN), neuralgia trigeminal atípica (ATN), neuralgia post terapéutica. El suministro sanguíneo reducido incluye, por ejemplo, condiciones tales como ataque fulminante y los trastornos neurodegenerativos ejemplares incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, y enfermedad de Parkinson. La vejiga hiperactiva incluye pérdida del control de la vejiga tal como incontinencia urinaria, inestabilidad de la vejiga, nicturia, vejiga hiperrefléxica y enuresis.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento", "trato", o equivalentes en gramática en los mismos, cuando se utilizan en referencia a un trastorno o enfermedad que se pretenden para dar a entender y evita, reduce o aminora la severidad de un síntoma clínico indicativo de trastorno o enfermedad referido. Por lo tanto, el término se pretende para incluir administración para inhibir, suprimir o mitigar en un trastorno o síntoma indicado así como un tratamiento profiláctico para impedir desarrollo de un trastorno o síntoma indicado. Un ejemplo específico de tratamiento de un trastorno es la administración de 2-amino-4-(-fluorobencilamino)-1-etoxicarbonilaminobenceno en una formulación de la invención para reducir la severidad o frecuencia de ocurrente aparición de un ataque repentino.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" cuando se utiliza con referencia a una formulación farmacéutica de la invención, se pretende para dar a entender una cantidad del ingrediente farmacéutico activo para reducir por lo menos un síntoma asociado con un

trastorno o enfermedad indicada.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación modificada que incluye aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido *N*-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenilo)carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, de aproximadamente 5-30% de una matriz de suministro de fármaco que incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), aproximadamente 1.0-10% de un tensoactivo aniónico y un polímero entérico. Las formulaciones de la invención producen una concentración de plasma sostenida de retigabina después de la administración a un sujeto durante 4-20 horas más que el tiempo requerido para la liberación *in vitro* de 80% de retigabina.

En algunos aspectos, la invención se dirige a una formulación farmacéutica de liberación modificada adecuada para su uso con un ingrediente farmacéutico activo. En una modalidad, las formulaciones de liberación modificada son útiles para suministrar una concentración de plasma sostenida de retigabina. La retigabina o una sal solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse en una formulación farmacéutica de liberación modificada de la invención en una amplia variedad de dosis y cantidades que dependen del uso pretendido y el régimen de tratamiento. Generalmente, la retigabina puede incluirse en una formulación de entre aproximadamente 30-70% del peso total de la formulación. Más particularmente, la retigabina o una forma farmacéuticamente aceptable de la misma, puede incluirse en una formulación de la invención en porcentajes entre aproximadamente 40-60% y entre aproximadamente de 49-58%. La retigabina, o una forma farmacéuticamente aceptable

24

de la misma, también puede incluirse en, por ejemplo, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68 ó 69%, que incluye todos los valores entre estos porcentajes ejemplares. La cantidad de retigabina en una formulación de la invención, por lo tanto, puede incluir todos los pesos correspondientes a estos porcentajes. Los porcentajes ejemplares de la retigabina se describen en lo siguiente en los Ejemplos. La retigabina puede ser administrada en una dosis que varía de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, que incluye un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg. La dosis de retigabina puede representar cantidades utilizadas para la dosificación una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o más. Las dosis pueden incluir todas las cantidades de retigabina entre 5 mg y 500 mg, incluyendo, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, y todos los valores entre los mismos.

En algunas modalidades, la retigabina puede proporcionarse en cualquiera de sus formas polimórficas conocidas. Por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 6,538,151, la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad, describe tres polimorfos de retigabina, A, B y C. En algunas modalidades, las formulaciones de la presente invención puede utilizar polimorfos sencillos puros. Por ejemplo, polimorfo A, en forma pura, puede incluirse en formulaciones de la presente invención. De igual forma, formulaciones de la presente invención pueden incluir polimorfo B puro o polimorfo C puro. En aún otras modalidades, las formulaciones de la presente

CS
27

invención, pueden proporcionar cualquier combinación de dos o más formas polimorfas, tales como A y B, o A y C, o B y C, o A, B y C.

Además, cuando se presentan combinaciones de polimorfos en formulaciones de la invención, los polimorfos pueden presentarse en cualquier relación.

Una formulación farmacéutica de liberación modificada de la invención también incluye una matriz de suministro de fármaco. La cantidad de matriz de suministro de fármaco incluida en una formulación de la invención puede ayudar a prolongar la biodisponibilidad de la retigabina por aproximadamente 4-20 horas o más tiempo que aproximadamente 80% de su liberación en pH neutral. Generalmente, una matriz de suministro de fármaco se incluye en una formulación de la invención entre aproximadamente 7.5-30% del peso total de la formulación. Tal proporción producirá una concentración de plasma de retigabina sostenida seguida de la administración a un sujeto mucho más tiempo que su liberación bajo condiciones intestinales simuladas. Las matrices de suministro de fármaco también pueden incluirse en una formulación de la invención en porcentajes entre aproximadamente 10-20% que incluyen, por ejemplo, aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 ó 29%, así como todos los valores entre estos porcentajes ejemplares. La cantidad real de una matriz de suministro de fármaco en una formulación de la invención por lo tanto puede incluir todos los pesos que correspondan con estos porcentajes. Porcentajes ejemplares de la matriz de suministro de fármaco se proporcionan en lo siguiente en los Ejemplos.

Un ejemplo específico de una matriz de suministro de fármaco útil en las formulaciones de la invención es

210

hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Tipos ejemplares de matrices de suministro de fármaco de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, por ejemplo, hipromelosa 2208, que incluye Methocel™ K4M y Methocel™ K4M CR. Otras

5 matrices de suministro de fármaco útiles en las formulaciones de la invención incluyen, por ejemplo Methocel™ E Premium, Methocel™ K15M Premium, Methocel™ K100LV Premium y etilcelulosa. Tales matrices de suministro de fármaco pueden utilizarse solas o en combinación. También puede incluirse

10 fosfato de dicalcio con la matriz de suministro de fármaco.

El tensoactivo en una formulación de liberación modificada de la invención puede utilizarse en proporciones de hasta aproximadamente 10% de la composición total. Por consiguiente, los tensoactivos pueden constituir entre

15 aproximadamente 1.0 a aproximadamente 10% de la formulación y generalmente constituirá entre aproximadamente 3 a aproximadamente 6%, aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.5% o aproximadamente 4 a aproximadamente 4.5% de la formulación. Los tensoactivos también pueden incluirse en por

20 ejemplo, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, 3.75, 4.0, 4.25, 4.5, 4.75, 5.0, 5.25, 5.5, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5 u 8.75%, incluyendo todos los valores entre estos porcentajes ejemplares. La cantidad de un tensoactivo en una

25 formulación de la invención por lo tanto puede incluir todos los pesos que correspondan con estos porcentajes. Porcentajes ejemplares de un tensoactivo se muestran a continuación en la presente y en los Ejemplos para formulaciones que tienen diferentes pesos totales. Tensoactivos ejemplares de la

30 invención incluyen dodecilsulfato de sodio (SDS) de tensoactivo aniónico y sucroésteres no iónicos. Por ejemplo,

los tensoactivos en una formulación de la invención pueden incluir entre aproximadamente 2-6% de tensoactivo de sucroéster. En algunas modalidades, los tensoactivos de sucroéster pueden estar ausentes. En modalidades adicionales, puede utilizarse una combinación de tensoactivos. Tales combinaciones pueden incluir tensoactivos de sucroéster o no. De igual forma, los tensoactivos en una formulación de la invención pueden incluir entre aproximadamente 2-6% de tensoactivo de SDS. En algunas modalidades, el tensoactivo de SDS puede estar ausente. En el caso de formulaciones que tienen una combinación de tensoactivos, SDS puede incluirse o no. Siguiendo las enseñanzas y la guía proporcionada aquí, otros tensoactivos tales como aquellos descritos previamente u otros bien conocidos en la técnica también pueden incluirse en una formulación farmacéutica de la invención. Por ejemplo, laurilsulfato de sodio de tensoactivo aniónico puede utilizarse en lugar de SDS.

Puede incluirse desintegrantes para constituir hasta aproximadamente 5% de la formulación total, incluyendo porcentajes de hasta aproximadamente 4%, 3%, 2% ó 1%. Desintegrantes sencillos o múltiples que incluyen dos o tres o más desintegrantes, pueden incluirse en una formulación para constituir hasta aproximadamente 10% de la formulación total. Por ejemplo, uno o más desintegrantes pueden incluirse en una formulación en un porcentaje entre aproximadamente 0.5-5.5%, 1-5.0%, 2-4.5%, 2.5-4.0% o 3.0-3.5% así como todos los intervalos entre estos valores hasta aproximadamente 5% cada uno de la formulación total. Desintegrantes ejemplares que se pueden aplicar en una formulación de la invención incluyen, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa sódica o una combinación de las mismas. Por consiguiente, una

formulación farmacéutica de la invención puede incluir, por ejemplo, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 ó 5.0% de crospovidona así como todos valores entre estos porcentajes. Una formulación farmacéutica de la invención también puede incluir, por ejemplo, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 ó 5.0% de croscarmelosa sódica así como todos los valores entre estos porcentajes. Estos desintegrantes ejemplares así como otros conocidos en la técnica pueden incluirse de manera individual o en cualquier combinación de los mismos hasta aproximadamente 10% de la formulación total. Ejemplos específicos de cantidades de desintegrantes y combinaciones de una formulación de la invención incluyen 0.5-5.5% de crospovidona, croscarmelosa sódica o una combinación de las mismas que comprende 0.5-2.5% de crospovidona, 2.0-5.5% de croscarmelosa sódica o 0.5-2.5% de crospovidona y 2.0-5.5% de croscarmelosa sódica.

Una formulación farmacéutica de liberación modificada de la invención además puede incluir una amplia variedad de excipientes. Los excipientes se conocen bien en la técnica y son útiles para facilitar, por ejemplo, procesos de elaboración, cantidades de dosificación y suministro del ingrediente farmacéutico activo. Excipientes ejemplares de las formulaciones de la invención se han descrito en lo anterior y además en lo siguiente en la Tabla 1. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, aglutinantes, desintegrantes, tensoactivos, lubricantes y glidantes.

Un excipiente adicional que puede incluirse en una formulación de la invención incluye aglutinantes. Uno o más aglutinantes pueden incluirse en una formulación de la invención para constituir hasta aproximadamente 40% del peso total de la formulación que incluye porcentajes hasta

29

aproximadamente 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5%. Un aglutinante sencillo puede incluirse en una formulación, o alternativamente dos, tres o cuatro o más aglutinantes diferentes pueden incluirse para constituir el porcentaje total de los aglutinantes en la formulación. Por ejemplo, uno o más aglutinantes pueden incluirse en una formulación de la invención en un porcentaje entre aproximadamente 5-40%, 20-35%, 25-30% así como dentro de intervalos entre aproximadamente 1-6%, 1-5%, 1-4%, 2-5% o 3-5% que incluyen todos los intervalos entre y por encima de estos valores hasta aproximadamente 40% de la formulación total en peso. Aglutinantes ejemplares que se pueden aplicar en las formulaciones de la invención incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, copovidona, povidona, almidón y polietilenglicol así como todas las combinaciones de los mismos hasta aproximadamente 40% de la formulación total en peso. Cantidades ejemplares de aglutinantes y combinaciones de los mismos se pueden aplicar en las formulaciones de la invención que incluyen, por ejemplo, aproximadamente 5-40% de celulosa microcristalina, 0-10% de hipromelosa 2910, 0-10% de copovidona, 0-10% de polietilenglicol.

Por lo tanto, una formulación farmacéutica de la invención puede incluir, por ejemplo, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 ó 40% de celulosa microcristalina así como todos los valores entre estos porcentajes. Una formulación de la invención también puede incluir, por ejemplo, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 ó 10% de hipromelosa 2910 así como todos los valores entre estos porcentajes. Adicionalmente, una formulación de la invención también puede incluir, por

30

ejemplo, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 ó 10% de copovidona así como todos los valores entre estos porcentajes. Aglutinantes tales polietilenglicol y similares pueden incluirse adicionalmente en una formulación de la invención en, por ejemplo, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 ó 10%, que incluye todos los valores entre estos porcentajes. Estos aglutinantes ejemplares así como otros conocidos en la técnica, pueden incluirse de manera individual o en cualquier combinación de los mismos hasta aproximadamente 40% de la formulación total. Ejemplos específicos de cantidades de aglutinantes y combinaciones de una formulación de la invención son 25-30% de celulosa microcristalina, 25-30% de celulosa microcristalina y 3-5% de copovidona, 25-30% de celulosa microcristalina y 1-4% de hipromelosa 2910 ó 25-30% de celulosa microcristalina, 1-4% de hipromelosa y 3-5% de copovidona. Una cantidad de otros ejemplos específicos de cantidades de aglutinantes y combinaciones de los mismos se ejemplifican además en lo siguiente en las Tablas 1-3.

Lubricantes y glidantes también pueden incluirse en una formulación farmacéutica de liberación modificada de la invención para constituir hasta aproximadamente 2% o más para cada excipiente. Por consiguiente, porcentajes de hasta aproximadamente 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75 ó 2.0% para un lubricante o para glidante pueden incluirse en una formulación. Varias combinaciones de dos o tres o más lubricantes diferentes o dos o tres o más glidantes también pueden incluirse en una formulación de la invención hasta aproximadamente 2% para cada excipiente. Un lubricante ejemplar útil en las formulaciones de la invención incluye;

por ejemplo, estearato de magnesio. Un glidante ejemplar útil en las formulaciones de la invención incluye dióxido de silicio tal como dióxido de silicio coloidal. Ejemplos específicos de lubricante y cantidades de glidante en una
5 formulación de la invención incluyen 0.5-2.0% de estearato de magnesio y 0.25-1.5% de dióxido de silicio, respectivamente.

En algunas modalidades, una formulación de la invención incluye aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido *N*-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico
10 (retigabina), o una sal, solvato o nitrato farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 5-30% de una matriz de suministro de fármaco. Las formulaciones también incluyen un agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico. La formulación resultante muestra una concentración de plasma
15 contra el perfil de tiempo que sustancialmente es uniforme durante un periodo prolongado que dura por aproximadamente 4 a aproximadamente 36 horas, como se muestra, por ejemplo, en la Figura 3 y en las Tablas 5 y 6 siguientes. El agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico también
20 retarda la solubilidad de la retigabina. Como se observa en la Figura 5, la solubilidad de la retigabina se disminuye precipitadamente por encima de pH 3. Al derivar el ambiente gástrico, por ejemplo, mediante el uso de un polímero entérico, la retigabina primero se expone a un ambiente del
25 colon descendente el cual se encuentra en un pH mayor que el estómago. Además, el pH en el colon descendente típicamente se encuentra en un intervalo mayor que donde la retigabina muestra buena solubilidad.

En algunas modalidades, el agente que retarda la
30 liberación en el ambiente gástrico incluye un polímero entérico. La mayoría de los polímeros entéricos operan al

presentar una superficie que es estable en el pH encontrado en el estómago. Sin embargo, tales polímeros tienden a descomponerse en pH menos ácido, tal como el que se encuentra en el colon descendente. Materiales que pueden utilizarse como polímeros entéricos incluyen ácidos grasos, ceras y goma shellac así como plásticos. En algunas modalidades, el polímero entérico se selecciona de ftalato de polivinilacetato, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), y un copolímero de dos o más de metacrilato de metilo, ácido metacrílico y acrilato de metilo. En algunas modalidades, el polímero entérico se selecciona de acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxixelulosa, polivinilacetatoftalato, polivinilbutirato acetato, copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster maleico, copolímero de metilacrilato-ácido metacrílico, y copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-octilacrilato. Cualquiera de los polímeros entéricos anteriores puede utilizarse ya sea solos o en combinación, o junto con otros polímeros que pueden servir como agentes para retardar la liberación en el ambiente gástrico.

El polímero entérico puede utilizarse junto con otras sustancias para modificar las propiedades de liberación de la formulación, tales como derivado de alquilcelulosa como se ejemplifica por etilcelulosa, polímeros reticulados tales como copolímero de estiren-divinilbenceno, polisacáridos tales como dextrano, derivados de celulosa que se tratan con agentes reticulantes bifuncionales tales como epiclorohidrina, diclorohidrina, 1,2-, 3,4-diepoxibutano, etc. El polímero entérico también puede utilizarse junto con

27

almidón y/o dextrina. El agente que retarda la liberación en el ambiente gástrico además puede incluir una matriz de suministro como se describe en lo anterior o se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, y un copolímero de polivinilacetato y polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, los materiales de polímero entérico son copolímeros del ácido metacrílico farmacéuticamente aceptables y similares que poseen un carácter aniónico. Copolímeros ejemplares se basan en ácido metacrílico y metacrilato de metilo, por ejemplo que tiene una relación de grupos carboxilo libres; grupos carboxilo de metilo esterificado de 1:>3, por ejemplo, alrededor de 1:1 ó 1:2, y con un peso molecular promedio de 135,000. Tales polímeros se venden bajo la marca comercial Eudragit™, tal como el Eudragit serie L, por ejemplo, Eudragit L 12.5™, Eudragit L 12.5P™, Eudragit L100™, Eudragit L 100-55™, Eudragit L-30™, Eudragit L-30 D-55™, la serie Eudragit S™, por ejemplo, Eudragit S 12.5, Eudragit S 12.5P™, Eudragit S100™, la serie Eudragit NE™, por ejemplo, Eudragit NE 30D™, la serie Eudragit RL™, por ejemplo, Eudragit RL 12.5™, Eudragit RL 100™, Eudragit RL PO™, Eudragit RL 30D™, y la serie Eudragit RS™, por ejemplo, Eudragit RS 12.5™, Eudragit RS 100™, Eudragit RS PO™, y Eudragit RS 30D™. Una aplicación acuosa conveniente de estos polímeros entéricos puede lograrse utilizando Acryl-Eze® (Colorcon, Inc.; West Point, PA).

Los polímeros entéricos antes mencionados pueden utilizarse solos o en combinación con un plastificante. Los plastificantes acuosos que pueden utilizarse incluyen propilenglicol o Citroflex™ o Citroflex A2™ el cual es

34

principalmente citrato de trietilo o citrato de acetiltriethyl. Los plastificantes no acuosos también incluyen los plastificantes acuosos antes mencionados así como ftalato de dietilo y dibutilo y sebacato de dibutilo. El

5 polímero entérico también puede utilizarse junto con un agente antiespesante tal como talco, monoestearato de sílice o glicerilo. El polímero entérico puede utilizarse junto con, entre aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso de plastificante basándose en el peso total del recubrimiento y

10 hasta aproximadamente 50% en peso del agente antiespesante, que incluye, por ejemplo, entre aproximadamente 5 a aproximadamente 20% en peso del agente antiespesante basándose en el peso total del recubrimiento.

La invención además proporciona una formulación

15 farmacéutica que incluye 30-70% de etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, 7.5-30% de matriz de suministro de fármaco, 0.5-10% de desintegrante, un excipiente y un recubrimiento entérico, la

20 formulación farmacéutica que produce una concentración de plasma sostenida de la retigabina por aproximadamente 4-20 horas más tiempo que el tiempo requerido para la liberación *in vitro* de 80% de la retigabina después de la administración a un sujeto.

25 Dadas las enseñanzas y la guía proporcionadas aquí, excipientes diferentes a aquellos ejemplificados en lo anterior y conocidos en la técnica, también pueden incluirse en una formulación farmacéutica de liberación modificada de la invención. Estas son una amplia variedad de excipientes

30 que tienen varias funciones útiles por ejemplo, en la elaboración, almacenamiento y/o suministro de una formulación

farmacéutica. Cualquiera de tales excipientes puede incluirse en una formulación de la invención siempre y cuando su adición o sustitución no altere sustancialmente la capacidad y las formulaciones de la invención para producir una

5 concentración de plasma sostenida de ingrediente farmacéutico activo por aproximadamente 4-20 horas más que el tiempo requerido para la liberación *in vitro* del ingrediente activo (retigabina) bajo condiciones simuladas *in vivo*. Además, excipientes tales como portadores farmacéuticamente

10 aceptables, que incluyen sustancias auxiliares, portadores y/o diluyentes también pueden incluirse en una formulación de la invención. Ejemplos de tales excipientes adicionales incluyen fosfato de dicalcio, y recubrimientos entéricos tales como Eudragit™ o Acryl-Eze® (disponible a través Evonik

15 Industries y Colorcon). Formulaciones farmacéuticas de la invención que contienen varias combinaciones y proporciones de algunos o todos los componentes anteriores se ejemplifican además en lo siguiente en los Ejemplos y en las Tablas 1-3.

Formulaciones farmacéuticas de la invención que

20 tienen los componentes ejemplificados aquí resultan en una liberación modificada del ingrediente farmacéutico activo de manera que un plano horizontal elevado o una concentración de plasma pico aproximada se sostiene durante un periodo prolongado de tiempo en comparación con la liberación

25 inmediata o en comparación con formulaciones de liberación lenta. La Figura 3 ilustra tales concentraciones de plasma sostenida para algunas formulaciones ejemplares de la invención en un estado con alimentos y en ayuno. Como se muestra en la presente, el ingrediente activo se eleva a una

30 concentración máxima aproximada dentro de aproximadamente 2-5 horas o más dependiendo de la formulación específica y si el

individuo se encuentra en un estado con alimentos o en ayuno. Las concentraciones que se aproximan a una concentración máxima aproximada se sostienen en aproximadamente 25-30 horas. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas de liberación modificada de la invención pueden suministrar una concentración de plasma sostenida de aproximadamente 3 a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 28 horas, de aproximadamente 4 a aproximadamente 25 horas, de 5 a aproximadamente 20 horas, de 6 a aproximadamente 15 horas o aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas. En general, las formulaciones de la invención pueden producir una concentración de plasma sostenida de retigabina después de la administración a un sujeto por 4-20 horas más que el tiempo requerido para la liberación *in vitro* de 80% de retigabina. Este perfil de disolución *in vitro* se mantiene incluso bajo condiciones simuladas *in vivo*. La liberación *in vitro* de la retigabina bajo condiciones simuladas *in vivo* implica someter la formulación de retigabina a un periodo de exposición a acidez que pueda simular las condiciones gástricas. Por ejemplo, en la Figura 4 y el ejemplo V siguiente, las condiciones gástricas se simulan por la exposición inicial de la formulación de retigabina a 0.1 N HCl durante una hora. Formulaciones de la invención que incorporan un polímero entérico se espera que muestren una liberación mínima de retigabina bajo estas condiciones como se muestra en la Figura 4 y el Ejemplo V.

Concentraciones de plasma sostenida ejemplares del ingrediente farmacéutico activo producido a partir de formulaciones de liberación modificada de una sola dosis de la invención incluyen, por ejemplo, por lo menos

37

aproximadamente 20 ng/ml después de la administración una vez por día, en una dosis de aproximadamente 400 mg, en el estado con alimentos o en ayuno y más particularmente por lo menos aproximadamente 50, 100, 150, 200, 250, 300 ó 350 ng/ml o más, en una dosis de aproximadamente 400 mg. En particular, formulaciones ejemplares de la invención producen un C_{max} , en el estado en ayuno, entre aproximadamente 100 ng/mL a aproximadamente 300 ng/mL, o dentro de un intervalo de confianza de 90% del mismo. Como se describe además en lo siguiente en los Ejemplos, el área ejemplar bajo la concentración de retigabina en plasma contra la curva de tiempo (AUC) después de la administración en el estado con alimentos o en ayuno puede utilizarse para evaluar la concentración sostenida del ingrediente activo. Por ejemplo, las formulaciones administradas una vez al día en 400 mg, las formulaciones de la invención proporcionan un valor de AUC_{0-inf} en el estado en ayuno que se encuentra en un intervalo de entre aproximadamente 3000 ng-hr/L a aproximadamente 7000 ng-hr/L. En otras modalidades, la AUC_{0-inf} puede estar entre aproximadamente 4000 ng-hr/L a aproximadamente 6800 ng-hr/L, y entre aproximadamente 4000 ng-hr/L a aproximadamente 10,000 ng-hr/L en modalidades adicionales. Alguien con experiencia en la técnica reconocerá la capacidad de obtener resultados similares para C_{max} y AUC_{0-inf} al alterar la frecuencia junto con alterar la cantidad de dosificación. Similarmente, alguien con experiencia en la técnica también reconocerá que los valores observados de C_{max} y AUC_{0-inf} pueden variar con diferentes cantidades de dosificación y frecuencia en comparación con los valores ejemplares anteriores sin afectar sustancialmente el rendimiento de liberación modificada de las formulaciones así como se ejemplifica en la presente. Las

38

dosis pueden formularse para administración cada tercer día, dos veces al día, tres veces al día y cuatro veces al día, por ejemplo, sin alterar sustancialmente los resultados de $C_{\max}$ y AUC mostrados en la dosis de 400 mg. Además de las
5 concentraciones de plasma sostenida, las formulaciones de liberación modificada de la invención también muestran un estado estable de espacio libre en comparación con las formulaciones de liberación inmediata.

Las formulaciones de liberación modificada de la
10 invención liberan por lo menos una porción del ingrediente farmacéutico activo entre aproximadamente 0.5 a 2 horas después de la administración. Sin embargo, las formulaciones de liberación modificada también pueden utilizarse junto con un recubrimiento entérico que puede retardar la liberación de
15 por lo menos una porción del ingrediente farmacéutico activo entre aproximadamente 4 a 6 horas. Esto puede ser benéfico al permitir una liberación sostenida más lenta en el intestino. Esto puede ser útil para reducir los efectos secundarios al reducir de manera efectiva $C_{\max}$, mientras aún asegura una
20 biodisponibilidad prolongada del ingrediente activo. La liberación de un ingrediente farmacéutico activo se refiere a la cantidad o porcentaje del compuesto libre que se disocia o se despoja de otros componentes en la formulación, el cual entonces se disuelve por consiguiente. En comparación, las
25 formulaciones de liberación inmediata resultan en más de 90% del ingrediente activo dentro de la primera hora después de la administración. En ciertas modalidades, las formulaciones de liberación modificada liberan no más de 90% del ingrediente farmacéutico activo de la formulación durante las
30 primeras 2 horas después de la administración. En otras modalidades, las formulaciones de la invención liberan no más

39

de 80%, no más de 70% o no más de aproximadamente 60% del ingrediente farmacéutico activo durante las primeras 2 horas después de la administración. Por ejemplo, el tiempo para liberar por lo menos aproximadamente 80% de un ingrediente farmacéutico activo puede ser, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 4 horas. Los índices de liberación de las formulaciones ejemplares de la invención se ilustran en las Figuras 2 y 3. En algunas modalidades, la liberación del ingrediente activo *in vivo* se encuentra entre aproximadamente 3 a 6 horas después de la liberación *in vitro*.

Métodos para evaluar la cantidad o proporción en la cual se libera un ingrediente activo de una formulación se conocen bien en la técnica. Métodos ejemplares incluyen, por ejemplo, EA residual y las pruebas directas. Brevemente, la prueba residual mide la cantidad del ingrediente activo que queda en una formulación después de periodos de tiempo seleccionados en la solución. La sustracción de la cantidad liberada en cada periodo de tiempo de la cantidad inicialmente presente para cada periodo de tiempo proporciona el índice de liberación. La prueba directa mide la concentración de ingrediente farmacéutico activo en el medio de disolución en cada punto de tiempo para calcular el índice o cantidad de liberación. Los índices de liberación ejemplares de un ingrediente farmacéutico activo de las formulaciones del intervalo de la invención de aproximadamente 8 a 100% en 0.5 horas, 18 a 100% en 1 hora, 34-100% en 2 horas, 53-100% en 3 horas y 66-100% en 4 horas, sin embargo se proporciona una información de índice de liberación más detallada en los Ejemplos siguientes.

Las formulaciones de la invención pueden caracterizarse por una concentración de plasma contra el

40

perfil de tiempo que tiene una porción sustancialmente plana que dura entre aproximadamente 4 a aproximadamente 36 horas en algunas modalidades, y entre aproximadamente 10 y 20 horas en otras modalidades. Sin enlazarse por teoría, el periodo
5 prolongado de tiempo en el cual el nivel de plasma de retigabina se encuentra en una C_{max} puede liberar un mecanismo biológico tal como recirculación. Por ejemplo, numerosos fármacos bajo reciclaje enterohepático que implican eliminación mediante la bilis en una forma sin cambio o
10 conjugada. Los fármacos secretados en bilis entran a la vesícula biliar, la cual se vacía periódicamente en el intestino delgado. La entrada en el intestino delgado proporciona un medio por el cual el fármaco se absorbe nuevamente del cuerpo y prolonga el tiempo requerido para que
15 el fármaco se elimine del cuerpo.

Nuevamente, sin enlazarse por teoría, el periodo prolongado de tiempo en el cual el nivel de plasma de retigabina se encuentra en C_{max} puede relacionarse con la formación de un complejo cuasi estable entre la retigabina y
20 la matriz de suministro. Aún otra razón para el periodo prolongado de tiempo en el cual el nivel de plasma de retigabina se encuentra en C_{max} , puede relacionarse con una combinación de recirculación enterohepática y formación compleja. Aún otra razón para el periodo prolongado de tiempo
25 puede relacionarse con el perfil de solubilidad de la retigabina. Bajo la influencia de un polímero entérico, la formulación de retigabina deriva el ambiente más ácido del estómago y entra al colon descendente donde la acidez es elevada lo suficiente para impactar la solubilidad del
30 fármaco y la liberación sistémica.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación

41

modificada de la invención pueden elaborarse en un polvo farmacéutico seco que incluye una variedad de diferentes formas de dosificación sólida bien conocidas en la técnica. Las formas de dosificación sólida son particularmente útiles para suministrar una dosis precisa en un sitio específico, normalmente oral, aunque también puede administrarse de manera sublingual, rectal o intravaginal. Las formas de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, tabletas masticables, cápsulas, pastillas, pellas o gránulos, y similares.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación modificada de la invención pueden elaborarse para contener cualquier cantidad de dosificación sólida deseada de un ingrediente farmacéutico activo y en cualquier peso total deseado de las formas de dosificación sólida siempre y cuando las proporciones de componentes establecidas en la presente se retengan en la forma de dosificación final. El ingrediente farmacéutico activo puede ser etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico o un compuesto que tenga características de solubilidad similares al etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico. Por ejemplo, las formas de dosificación sólida pueden elaborarse para contener 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 ó 400 mg o más del ingrediente activo por forma de dosificación. El peso total ejemplar de una forma de dosificación puede incluir, por ejemplo, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800 mg o más. Todos los pesos, entre, por debajo y por encima de estas cantidades ejemplares de ingrediente activo y pesos totales también pueden elaborarse dadas las enseñanzas y la

42

guía proporcionada aquí. Debido a que las formulaciones de liberación modificada de la invención resultan en una concentración de plasma sostenida, particularmente son útiles en formas de dosificación preparadas para tener una cantidad efectiva del ingrediente farmacéutico activo de la administración tres veces al día (TID), dos veces al día (BID), una vez al día (QD), cada tercer día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana o periodos de dosificación más prolongados. Tales regímenes de dosificación inferior similarmente promueven un cumplimiento mayor del paciente. Tales formas de dosificación sólida pueden empacarse y almacenarse siguiendo las prácticas farmacéuticas conocidas en la técnica.

Métodos para elaborar polvo farmacéutico seco bien conocido en la técnica, pueden utilizarse para la producción de una formulación farmacéutica de liberación modificada de la invención. Tales métodos incluyen, por ejemplo, compresión directa, mezclado y/o granulación. Las formulaciones en polvo que pueden mezclarse bien por ejemplo, pueden comprimirse en una tableta u otra forma de dosificación sólida mediante compresión directa. El mezclado incluye, por ejemplo, mezclado convectivo, mezclado por cizalla y/o mezclado difuso. Métodos de granulación incluyen, por ejemplo, granulación en húmedo, granulación en seco, granulación en lecho fluidizado y granulación por extrusión, pueden utilizarse para elaborar otras formulaciones en polvo seguida por la compresión en una tableta u otra forma de dosificación sólida.

La homogeneidad de la formulación puede mejorarse, por ejemplo, por trituration en húmedo o en seco para reducir el tamaño de partícula y/o por ejemplo, al combinar o mezclar

43

los componentes de la formulación en etapas. Por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo puede granularse con uno o más de los componentes de por ejemplo, granulación en seco o en húmedo, y después mezclarse con los componentes restantes.

5 Alternativamente, un ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, puede primero mezclarse en seco con una o más matrices de suministro de fármaco, mientras otros excipientes, tales como glidantes, lubricantes y similares, se mezclan de manera subsiguiente en una o más operaciones de
10 mezclado. Si se desea, antes de mezclar uno o más de los componentes, pueden dimensionarse tamizado o molienda o ambos. Para preparar el producto de fármaco final, las formas de dosificación comprimida pueden experimentar procesamiento adicional, tal como recubrimiento, pulido y similares. Para
15 una discusión de mezclado en seco, granulación en húmedo y en seco, molienda, tamizado, formación de tabletas, recubrimiento y similares, así como una descripción de otros métodos conocidos en la técnica para preparar composiciones farmacéuticas, véase A.R. Gennaro (ed.), *Remington: La*
20 *Ciencia y Práctica de Farmacia* (20ª ed., 2000); H. A. Lieberman et al., (ed.), *Formas de Dosificación Farmacéutica: Tabletetas, Vol. 1-3* (2ª, ed., 1990); y D.K. Parikh & C.K. Parikh, *Manual de Tecnología de Granulación Farmacéutica, Vol. 81* (1997).

25 Formulaciones elaboradas utilizando los métodos anteriores se ejemplifican además en lo siguiente en los Ejemplos. Por consiguiente, la invención proporciona un método para preparar una formulación farmacéutica. En modalidades ejemplares específicas, el método incluye mezclar
30 un ingrediente farmacéutico activo molido tal como etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico

con una matriz de suministro de fármaco, un tensoactivo y un aglutinante, por ejemplo, y/u otros componentes ejemplificados en la presente en proporciones ejemplificadas en lo anterior o establecidas en lo siguiente en las Tablas 1-3. El proceso de mezclado se sigue al comprimir la mezcla en una tableta de forma adecuada. La tableta, cápsula u otra forma de dosificación, entonces puede completarse opcionalmente con un recubrimiento entérico u otros tipos de recubrimiento. En otras modalidades ejemplares específicas, el método incluye métodos de granulación en húmedo para preparar una formulación farmacéutica de la invención tal como el método ejemplificado en lo siguiente en el Ejemplo II. La granulación puede realizarse en una mezcladora de alta cizalla o en un secador de lecho fluidico. Esta formulación ejemplar también se lubrica y comprime para preparar una forma de dosificación deseada. La forma de dosificación opcionalmente puede completarse con un recubrimiento entérico. Las formulaciones farmacéuticas preparadas por los métodos de la invención muestran estabilidad a largo plazo del ingrediente activo adecuado para almacenamiento o uso inmediato.

Las formas de dosificación sólida de una formulación farmacéutica de la invención son útiles para suministrar una cantidad controlada de ingrediente farmacéutico activo durante un periodo sostenido de tiempo. Por consiguiente, la invención proporciona un método para controlar la liberación de un ingrediente farmacéutico activo. El método incluye administrar a un individuo una formulación farmacéutica que tiene 30-70% del ingrediente farmacéutico activo, 1-30% de la matriz de suministro de fármaco, hasta 9% de tensoactivo y un excipiente, la

45

formulación farmacéutica produce una concentración de plasma sostenida del ingrediente farmacéutico activo por aproximadamente 4-20 horas después de la administración a un individuo, la retigabina del ingrediente farmacéutico activo o un compuesto que tiene características de solubilidad sustancialmente similares a aquella del etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un método para tratar un trastorno caracterizado por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso. El método incluye administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica que tiene 30-70% del ingrediente farmacéutico activo, 1-30% de la matriz de suministro de fármaco, hasta 9% de tensoactivo y un excipiente, la formulación farmacéutica produce una concentración de plasma sostenida del ingrediente farmacéutico activo por aproximadamente 4-20 horas después de la administración al sujeto, el ingrediente farmacéutico activo comprende retigabina o un compuesto que tiene características de solubilidad sustancialmente similares al etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ingredientes activos que tienen una estructura de retigabina o un compuesto con estructura similar y/o con un perfil de solubilidad pueden incluirse en una formulación farmacéutica de la invención para el tratamiento de una amplia gama de trastornos caracterizados por hiperexcitabilidad del sistema nervioso. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, ataque repentino, trastornos de ataque repentino tales como epilepsia, convulsiones y dolor

neuropático así como aquellos ejemplificados adicionalmente a continuación. Los compuestos que incluyen los derivados de 1,2,4-triaminobenceno relacionados con retigabina se han descrito para tratar éstos y otros trastornos o enfermedades

5 caracterizadas por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso. Emplear las formulaciones farmacéuticas de liberación modificada junto con retigabina o compuestos relacionados, particularmente es útil debido a que proporciona una menor dosificación y mayor eficacia debido a

10 la producción de una concentración de plasma sostenida de larga duración.

Por ejemplo, compuestos tales como retigabina son efectivos para tratar o reducir la severidad de ataques repentinos, ataques repentinos epilépticos, convulsión

15 neonatal familiar benigna, la cual es una forma heredada de epilepsia, ataques repentinos parciales complejos, convulsiones y/u otros trastornos de ataques repentinos (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,384,330; Bialer et al, *Epilepsy Research* 34:1-41 (1999); Blackburn-

20 Munro y Jensen, *Eur. J. Pharmacol.* 460:109-116 (2003); Wickenden et al., *Expert Opin. Ther. Patents* 14:1-13 (2004); Porter et al., *Neurotherapeutics* 4:149-154 (2007); Rogawski, *Trends in Neurosciences* 23:393-398 (2000)).

Los compuestos de retigabina y relacionados, tales

25 como flupirtina, también son efectivos para tratar o reducir la severidad del dolor neuropático (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 6,117,990, incluyendo referencias citadas en la presente, y Blackburn-Munro and Jensen, supra), incluyendo, por ejemplo, alodinia, hiperalgesia y dolor del

30 miembro fantasma. La alodinia se refiere a la percepción de estímulos que no son dolorosos en sí, tal como contacto o

47

calor/frío, como el dolor. La hiperalgesia se refiere a la sensación de estímulos dolorosos con más fuerza que una persona normal. El dolor fantasma se refiere a la percepción del dolor que es inexistente. Los términos de distrofia simpática refleja (DSR) y el dolor simpático mantenido (SMP) se utilizan adicionalmente. Por lo tanto, la retigabina o compuestos relacionados incluidos en una formulación farmacéutica de liberación modificada de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos manifestados por el umbral del dolor bajo, así como trastornos manifestados por sensaciones de dolor más alto. Existe una amplia variedad de trastornos y enfermedades que provocan dolor neuropático. En casos ejemplares incluyen, por ejemplo, infecciones virales tal como el herpes zoster que produce la neuralgia post-herpética (NPH), un dolor y complicación común de las culebrillas, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, quemaduras, cáncer, tratamiento citostático o citotóxico de cáncer, daños en los nervios y/o compresión de los nervios.

La promoción de otros efectos útiles para retigabina o compuestos relacionados en una formulación de liberación modificada de la invención incluyen, por ejemplo, aquellas que son útiles para el tratamiento del dolor tal como la relajación muscular, reducción de la fiebre y/o analgesia periférica (véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,384,330, 6,326,385). La retigabina o compuestos relacionados en una formulación de liberación modificada de la invención son más útiles para promover un efectivo neuroprotector útil para el tratamiento, por ejemplo, trastornos neurodegenerativos y/o un ataque fulminante, así como efectos secundarios o posteriores del suministro sanguíneo cerebral reducido agudo o crónico como

46

aquellos provocados por trastornos neurodegenerativos y ataques fulminantes (véase, por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 5,852,053). Trastornos ejemplares neurodegenerativos aplicables para el tratamiento con

5 retigabina o compuestos relacionados como el ingrediente activo en una formulación de liberación modificada de la invención incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson,

10 encefalopatía relacionada con la infección que incluye la encefalopatía mediada por una infección del Virus de Inmunodeficiencia Humana, los virus de la rubéola, virus del herpes y borrelia, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, la neurodegeneración inducida por trauma o estado de

15 hiperexcitación neuronal, la abstinencia de intoxicación, un trastorno del sistema nervioso periférico y/o una polineuropatía o trastorno polineurítico.

Otras aplicaciones terapéuticas útiles para una formulación de liberación modificada de la invención que

20 tiene un ingrediente activo de retigabina o compuestos relacionados incluyen, por ejemplo, condiciones provocadas por la contracción muscular ligera aberrante o indeseable. Como se describe en lo anterior, la retigabina o compuestos relacionados son útiles para inhibir la contracción del

25 músculo liso. Las condiciones que muestran contracción muscular ligera indeseable incluyen, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), trastornos de la vesícula biliar, hipertensión y la hiperactividad esofágica.

30 Además, un sitio molecular de acción para la retigabina o compuestos relacionados, tales como flupirtina,

incluye los canales de potasio. Por ejemplo, el etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenilo)carbámico es un modulador de canal de potasio que activa o abre los canales de potasio dependientes de voltaje. La apertura de canales resulta en una excitabilidad neuronal reducida y/o en una menor liberación de neurotransmisor para el canal de potasio KCNQ2/3, por ejemplo (Delmas and Brown, *Nat. Revs Neurosci* 6:850-62(2005); Wickenden *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 58:591-600 (2000); Main *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 58:253-62 (2000); Wuttke *et al.*, *Mol Pharmacol.* 67:1009-17 (2005)). Adicionalmente, compuestos tales como etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico han demostrado incrementar las corrientes neuronales M e incrementar la probabilidad de apertura de canal de los canales KCNQ2 y KCNQ3 (colectivamente "KCNQ2/3"; Delmas and Brown, (*supra*)). Trastornos provocados o agravados por la excitabilidad neuronal incrementada, la apertura disminuida de canales de potasio y/o las corrientes neuronales M disminuidas por lo tanto, pueden ser tratados con una formulación de liberación modificada de la invención que tiene un derivado 1,2,4-triaminobenceno de la fórmula I como un ingrediente activo. Tales trastornos se pueden caracterizar por la activación de los canales de potasio dependiente de voltaje por una formulación de liberación modificada de la invención para aliviar la aparición o severidad de uno o más síntomas.

El tratamiento de cualquiera de los trastornos anteriores o enfermedades, puede lograrse al administrar una formulación de liberación modificada de la invención que tiene una cantidad efectiva de un ingrediente activo. Las cantidades efectivas incluyen una cantidad suficiente para aliviar por menos un síntoma y puede variar dependiendo del

trastorno y el régimen de tratamiento deseado. Las cantidades efectivas pueden variar aproximadamente de 5-1,500 mg por día o de aproximadamente 0.1-5.0 mg/kg por dosis. Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una formulación de liberación modificada de la invención que tiene una cantidad efectiva de un ingrediente activo entre aproximadamente 10-1,200 mg, 20-1,000 mg, aproximadamente 30-800 mg, aproximadamente 40-600 mg, aproximadamente 50-400 mg, aproximadamente 60-200 mg o aproximadamente 70-100 mg por día. Otras cantidades efectivas de un ingrediente activo en una formulación de liberación modificada de la invención incluyen, por ejemplo, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12, 15, 18, 20, 22, 25, 28, 30, 32, 35, 38, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100 mg por día. Todas las cantidades entre las cantidades efectivas ejemplares anteriores también pueden constituir una cantidad efectiva de un ingrediente activo en una formulación de liberación modificada de la invención. Similarmente, aquellos con experiencia en la técnica entenderán que la cantidad correspondiente por peso a aquellas cantidades ejemplificadas en lo anterior también puede utilizarse como una medida de una cantidad efectiva.

Una cantidad efectiva generalmente se suministrará en períodos de dosificación de aproximadamente tres veces al día (TID), dos veces al día (BID), una vez por día (QD), tres veces por semana, dos veces por semana o con más intervalos de dosificación. Sin embargo, dependiendo de la forma de dosificación, una cantidad efectiva también puede suministrarse en intervalos de dosificación más frecuentes, incluyendo, por ejemplo, dos o más veces por día o 4, 5 ó 6 veces a la semana.

Similarmente, las formulaciones farmacéuticas de

5

liberación modificada de la invención son también aplicables a una variedad de diferentes modos de administración. Las formulaciones de liberación modificada se ejemplifican en este documento como formas de dosificación sólida, por ejemplo, se administran oralmente. Sin embargo, aquellos con experiencia en la técnica entenderán que tales formas de dosificación sólida también se pueden mezclar con un portador farmacéutico, diluyente líquido o jarabe, por ejemplo, administrados por otras rutas. La dilución en un medio farmacéuticamente aceptable líquido puede presentarse inmediatamente antes de la administración o antes de la liberación sustancial del ingrediente activo. Los medios particularmente útiles incluyen, por ejemplo, un regulador u otra solución que tiene un pH que retarda o inhibe la liberación del ingrediente activo. Dadas las enseñanzas y guía proporcionadas aquí, aquellos con experiencia en la técnica entenderán que una variedad de distintos intervalos de dosificación e incluso los modos uniformes de administración, se pueden aplicar para su uso con una formulación de liberación modificada de la invención.

Por lo tanto, la invención además proporciona un método para tratar trastorno caracterizado por hiperexcitabilidad del sistema nervioso, en donde el trastorno incluye un trastorno de ataque repentino, dolor neuropático, una condición neurodegenerativa o un trastorno caracterizado por la activación de canales de potasio dependientes de voltaje o contracción del músculo liso aberrante. Las formulaciones de liberación modificada de la invención también pueden utilizarse para producir, por ejemplo, un efecto anti-ataque repentino, relajantes musculares, para reducir la fiebre, analgésico periférico o

anti-convulsivo. Otros efectos que incluyen incrementar la probabilidad de apertura del canal de los canales de KCNQ2/3 o incrementar las corrientes neuronales M.

Se entiende que modificaciones que no afectan sustancialmente la actividad de las diversas modalidades de esta invención también se incluyen dentro de la definición de la invención proporcionada aquí. Por consiguiente, los siguientes ejemplos se pretenden para ilustrar, pero no limitar la presente invención.

EJEMPLO 1

Componentes y Proporciones de las Formulaciones de Liberación
Modificada

Este ejemplo describe componentes y proporciones de componentes para la formulación de compuestos de fórmula I.

La Tabla 1 proporciona ingredientes y proporciones de ingredientes para la formulación de composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación modificada. Para todos los siguientes ejemplos, la proporción del ingrediente activo utilizado varía de 35% a 65% de la forma de dosificación total con el resto que constituye aglutinantes, desintegrantes, tensoactivos, agentes modificadores de liberación, glidantes o lubricantes en intervalos como se muestra en la Tabla 1. La mezcla seca para compresión directa o granulación en húmedo de una porción de formulación o granulación en húmedo de toda la formulación se utilizaron para elaborar gránulos y tabletas.

Tabla 1. Formulaciones de Liberación Modificada (MR) de Retigabina Ejemplar.

Componente	Intervalo (% de la formulación final)	Función
Retigabina	35-65	Ingrediente Farmacéutico Activo

53

5

10

Ejemplo II

Preparación de Formulaciones de Liberación Modificada

Este ejemplo describe los métodos para preparar las
15 formulaciones de liberación modificada de la presente
invención y proporciona los componentes y proporciones
respectivas utilizadas en la preparación de formulaciones de
liberación modificada de la invención.

En métodos descritos en la presente se entenderá
20 para aquellos con experiencia, puesto que muchos métodos se
conocen en la técnica. La Tabla 2 muestra ingredientes y
proporciones utilizadas en la preparación de varias
modalidades de la invención reclamada. Se entenderá que las
cantidades y la proporción de componentes utilizados en las
25 Tablas 1 y 2 pueden aportarse en cantidades menores o
mayores, mientras que mantienen las relaciones de
ingredientes, para producir las diferentes formulaciones de
liberación modificada de la invención. Además, debe
entenderse que tal aporte de ingredientes también se
30 encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones y la
presente invención.

54

Las formulaciones de liberación modificada A, B, C, D, F y H se preparan como sigue. Brevemente, la retigabina se molió y mezcló con celulosa microcristalina, hipromelosa 2208, crospovidona, y dodecilsulfato de sodio (SDS) en 5 proporciones establecidas en la Tabla 2 durante 15 minutos. Las pastillas se prepararon por compresión de tabletas y se completó con un recubrimiento entérico.

Las formulaciones de liberación modificada E se prepararon como sigue. La retigabina se molió y mezcló con 10 hipromelosa 2208, copolividona, y se granuló con una solución acuosa de hipromelosa 2910 en el secador de lecho fluidico a una temperatura máxima de 50°C. La granulación se mezcló con croscarmelosa sódica y se lubricó. Las tabletas se comprimieron y recubrieron de manera entérica.

15 La formulación de liberación modificada G se preparó como sigue. La retigabina molida se mezcló en una mezcladura de alta cizalla Robot Coupe con celulosa microcristalina, hipromelosa 2208, plasdon y dodecilsulfato de sodio. Mientras se mezcla a 1500 rpm se le agregó la 20 solución de aglutinación. La masa de granulación en húmedo se pasó a través de un tamiz. La granulación se secó en un horno a 45°C y se mezcló de manera subsiguiente con lubricante y croscarmelosa sódica seguida por la compresión en tabletas.

La formulación 1 de liberación modificada se 25 preparó como sigue. Brevemente, la retigabina molida se mezcló con una porción de la celulosa microcristalina y sucroéster y se granuló con una solución acuosa e hipromelosa 2910 en el secador de lecho fluidico a una temperatura máxima de 50°C. La granulación se mezcló con hipromelosa 2208, 30 crospovidona y la cantidad restante de la celulosa microcristalina, se lubricó y comprimió en tabletas en forma

5

de pastillas.

Tabla 2. Proporciones de ingredientes utilizadas en la preparación de varias formulaciones de liberación modificada de la invención.

Sustancia (mg)	Formulación de Liberación Modificada								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Retigabina	200.0 (58)	200.0 (52.6)	200.0 (50.0)	200.0 (49.1)	200.0 (51.0)	200.0 (49.3)	200.0	200.0 (52.5)	200.0 (53.0)
Hipromelosa 2208	17.5 (5.1)	38.0 (10.0)	48.0 (12.0)	48.0 (12.0)	48.0 (12.2)	48.0 (11.8)	48.0	38.0 (10.0)	49.0 (13.0)
Celulosa Microcristalina	103.0 (29.8)	99.6 (26.2)	107.6 (26.9)	107.6 (26.9)	103.0 (26.2)	103.0 (25.4)	103.0	103.0 (27.0)	98.0 (26.0)
Hipromelosa 2910					5.0 (1.3)	5.0 (1.2)	5.0	5.0 (1.3)	7.5 (2.0)
Copolividona		15.2 (4.0)	16.0 (4.0)	16.0 (4.0)	16.0 (4.1)	16.0 (3.9)	16.0	13.0 (3.4)	
Crospovidona	7.0 (2.1)	3.8 (1.0)	4.0 (1.0)		4.0 (1.0)	4.0 (0.98)	4.0	4.0 (1.0)	3.8 (1.0)
Croscarmelosa Sódica					16.0 (4.1)	12.0 (3.0)	12.0		
Dodecilsulfato de Sodio	17.5 (5.1)	17.5 (4.6)	17.6 (4.4)	17.6 (4.4)		18.0 (4.4)	18.0	18.0 (4.7)	
Sucroéster									18.9 (5.0)
Fosfato de Dicalcio				18.4 (4.6)					
Peso Total de la Tableta	345	380	400	400	392	406	406	381	377
Acryl-eze®	29.3 (8.5)	32.3 (8.5)	34.0 (8.5)	34.0 (8.5)	33.3 (8.5)	34.5 (8.5)	34.0 (8.5)	32.4 (8.5)	

Las formulaciones de liberación modificada de la Tabla 2 se probaron para obtener características de disolución, en pH 7.5 y pH 2.0, para determinar el grado anticipado de disolución en el estómago, así como en el tracto gastrointestinal (tracto GI). Para tomar la determinación, el índice de liberación de retigabina en la solución utilizando el aparato de disolución USP, se determinó para cada una de las formulaciones de liberación modificada de la Tabla 2. Los estudios de disolución *in vitro* se llevaron a cabo utilizando un medio regulado similar a los procedimientos empleados en la prueba de disolución breve de

USP. El aparato Tipo II de USP, regulador de pH 7.5 y 1.7% de SDS (p/v) o el jugo gástrico simulado (0.1 NHCl) se emplearon para disolver y medir el porcentaje de liberación de fármaco durante el período de tiempo establecido (véase, por ejemplo, 5 *U.S. Pharmacopeia*, 28^a revisión, Capítulo 711, segundo suplemento, (1 de agosto de 2005 a 31 de diciembre de 2005). Los resultados se informan como % (p/p) de retigabina liberada como una función de tiempo.

La Tabla 3 muestra el índice de liberación de 10 retigabina durante 4 horas para formulaciones de liberación modificada A-I. Todas las formulaciones demostraron carácter de disolución variada del regulador de borato pH 7.5 que contiene SDS. "A" demostró una disolución rápida con la disolución completa que se presentó dentro de las 0.5 horas. 15 El índice de liberación de "B" que se midió en 46% con 100% de retigabina liberada después de 3 horas. La formulación de liberación modificada "C", produjo un índice de 23% de liberación en 0.5 horas y 84% de liberación de retigabina después de 4 horas. El índice de liberación para la 20 formulación de liberación modificada "D" fue relativamente rápido produciendo 75% de índice de liberación en 0.5 horas y 100% de liberación presentándose en 2 horas. El índice de liberación de la formulación "E" no se determinó. El índice de liberación de la formulación "F" fue de 40% en 0.5 horas 25 con 94% de liberación en el punto de tiempo de 4 horas. En la liberación porcentual de la formulación "G" fue de 28% en 0.5 horas y se midió en 90% en 4 horas. La formulación "H", demostró un índice relativamente lento de liberación con 14% de liberación de retigabina presentándose en 0.5 horas y 72% 30 en 4 horas. La formulación "I" de liberación modificada se probó en un medio regulado con pH 7.5 y 0.1N de HCl. En un

57

medio regulado, la formulación "I" de liberación modificada produjo un índice de liberación relativamente bajo con 8% de liberación de retigabina presentándose en 0.5 horas y 66% en 4 horas. En 0.1N HCl, el índice de liberación de retigabina en 0.5 horas fue de 11% y 34% en el punto de tiempo de 2 horas.

Debido a que los índices de liberación fueron variables, las formulaciones de liberación modificada de la presente invención también permiten varios grados de exposición sistémica en pacientes que requieren tratamientos únicos.

Tabla 3. Los Índices de Liberación durante la disolución de varias formulaciones de liberación modificada de la invención durante un periodo de tiempo de 4 horas.

Formulación de Liberación Modificada	Medio de Disolución	Índice Porcentual de Liberación (Horas)				
		0.5	1	2	3	4
A	Regulador de pH 7.5 con 1.7% de SDS	100.0				
B	"	46.0	70.0	95.0	100.0	
C	"	23.0	37.0	55.0	71.0	84.0
D	"	75.0	95.0	100.0		
E	"	ND	ND	ND	ND	ND
F	"	40.0	50.0	65.0	80.0	94.0
G	"	28.0	42.0	65.0	75.0	90.0
H	"	14.0	22.0	39.0	57.0	72.0
I	"	8.0	18.0	37.02	53.0	66.0
J	0.1N HCl	11.0	20.0	34.0		

Ejemplo III

Preparación de Formulaciones de Liberación Modificada con Diferentes Cantidades de Ingredientes

Este Ejemplo describe composiciones y proporciones de varias formulaciones de liberación modificada de la invención que contienen 200 mg de retigabina.

Varias formulaciones de liberación modificada se prepararon empleando 200 mg de retigabina y varias

54

proporciones de ingredientes de la invención. La Tabla 4 proporciona varias formulaciones de liberación modificada de 200 mg de retigabina. La relación de ingredientes por miligramo de tableta se proporciona en paréntesis. Para la 5 Formulación 9, SDS extra granular se utilizó para preparar la composición. Se entenderá que alguien con experiencia en la técnica puede emplear un mayor o menor aporte de ingredientes, como se describe en la Tabla 4, mientras mantiene la relación de ingredientes, para producir una 10 formulación de liberación modificada comparable. Además se entenderá que tal aporte cae dentro del alcance de la presente invención.

Las formulaciones de liberación modificada se prepararon como se describe en el Ejemplo II anterior.

15 **Tabla 4.** Formulaciones de liberación modificada de la invención. Se proporcionan cantidades en mg/tabletas. Los números mostrados en paréntesis proporcionan el porcentaje de cada componente en una formulación.

		ID de la Formulación								
	Ingredientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	Retigabina	200.0 (57.1)	200.0 (52.6)	200.0 (50.1)	200.0 (52.6)	200.0 (57.1)	200.0 (52.6)	200.0 (51.4)	200.0 (49.1)	200.0 (50.5)
	Hipromelosa 2208 (Metocel K4M CR)	17.5 (5.0)	38.0 (10.0)	48.0 (12.0)	21.0 (5.5)		47.5 (12.5)	48.0 (12.3)	48.0 (11.8)	48.0 (12.1)
	Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	103.0 (29.4)	99.6 (26.2)	107.5 (26.9)	106.1 (27.9)	101.1 (28.9)	98.0 (25.8)	102.6 (26.3)	102.7 (25.2)	102.6 (25.9)
	Hipromelosa 2910					10.4 (3.0)	10.4 (2.7)	5.0 (1.3)	5.0 (1.2)	5.0 (1.26)
25	Copovidona		15.2 (4.0)	16.0 (4.0)	11.4 (3.0)			16.0 (4.1)	16.0 (3.9)	16.0 (4.0)
	Crospovidona	7.0 (2.0)	3.8 (1.0)	4.0 (1.0)			3.8 (1.0)	4.0 (1.0)	4.0 (0.98)	4.0 (1.0)
	Croscarmelosa sódica					17.5 (5.0)	17.5 (5.0)	9.0 (2.3)	9.0 (2.2)	16.0 (4.0)
	Dodecilsulfato de Sodio	17.5 (5.0)	17.5 (4.6)	17.5 (4.4)					17.5 (4.3)	
30	Sucroéster (Ryoto-Sugar- Éster S-1670)				17.5 (4.6)	17.5 (5.0)	17.5 (4.6)			
	Fosfato de dicalcio				17.5 (4.6)					

5

5

Estearato de Magnesio	3.0 (0.9)	1.9 (0.5)	3.0 (0.7)	3.5 (0.9)	3.5 (1.)	2.8 (0.75)	2.8 (0.7)	2.8 (0.7)	2.8 (0.7)
Dióxido de Silicio	2.0 (0.6)	4.0 (1.1)	4.0 (1.0)	3.0 (0.8)			2.0 (0.5)	2.0 (0.5)	2.0 (0.5)
Peso de tableta no revestida (mg)	350.0	380.0	400.0	380.0	350.0	380.0	389.4	407.0	396.4
Acril-Eze (8.5%)	29.8	32.3	34.0	32.3	29.8		33.1	34.6	33.7

Ejemplo IV

Análisis Estadístico de los Parámetros Farmacocinéticos de
Varias Formulaciones de Liberación Modificada

10

Este Ejemplo proporciona una comparación de los parámetros farmacocinéticos de retigabina de plasma en sujetos con alimentos y en ayuno, dosificados con 400 mg de retigabina de las formulaciones de liberación modificada.

15

Para evaluar de manera más formal el perfil de tiempo de la concentración de plasma para formulaciones de liberación modificada que contienen retigabina, estudios PK se llevaron a cabo en sujetos con alimentos y en ayuno durante un periodo de tiempo de 72 horas. En total, catorce

20

sujetos recibieron dosis orales sencillas de las formulaciones.

25

En un estudio, las formulaciones 1, 3, 5, y 6 que contienen 400 mg de retigabina se dosificaron oralmente en sujetos con alimentos o en ayuno y los resultados se mostraron en Tabla 5 siguiente. En general, se pesaron los sujetos y se administraron oralmente las formulaciones de liberación modificada que contienen retigabina. Los sujetos con alimentos se dosificaron con alimento. Los sujetos en ayuno se alimentaron 4 horas posteriores a la dosificación y quedaron en ayuno durante la noche previa a la dosificación. La sangre se recolectó por venipuntura y el plasma se aisló

30

por centrifugación. El plasma se congeló en -80°C hasta el momento del análisis. Las concentraciones de retigabina se determinaron por métodos validados. Las muestras se analizaron en un intervalo de concentración estándar de referencia estándar que fue lineal a través del intervalo de concentraciones.

Los valores del área bajo la curva (AUC) ($\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) se determinaron utilizando los métodos no compactos estándar y la media mínima cuadrática (LS), la relación promedio (con respecto a una dosis de 200 mg de tabletas de liberación inmediata y 90% de intervalo de confianza de la relación promedio se proporcionan en la Tabla 5. La Tabla 5 muestra que todas las formulaciones de liberación modificada probadas produjeron valores de AUC de media LS comparable. De acuerdo con la administración de una dosis de formulación de MR de 400 mg, y una dosis de formulación de IR de 200 mg, las relaciones promedio de los valores de AUC para todas las formulaciones de liberación modificada variaron de 144.48 a 235.7 (MR 5, 2x200mg, en ayuno). Además, un efecto alimenticio se observó para algunas formulaciones con valores incrementados de AUC medidos en individuos con alimentos contra los que estaban en ayuno. Sin embargo, algunas formulaciones no mostraron un efecto alimenticio.

Tabla 5. Se muestran análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de la retigabina de plasma después de la administración de una sola dosis oral de las formulaciones de retigabina sr de 400 mg contra la formulación de liberación inmediata (IR) de retigabina de 200 mg.

6

5

10

15

20

25

30

Periodo		Parámetros Farmacocinéticos	% MR (90% CI)*
2	400 mg SR (Formulación. 1) En ayuno Versus 200 mg IR En Ayuno	C _{max}	53.24 (41.59, 68.15)
		C _{12h}	231.25 (185.25, 288.68)
		AUC ₀₋₂₄	136.87 (114.92, 163.00)
		AUC _{0-t}	137.15 (116.63, 161.28)
		Ae ₀₋₂₄	120.95 (97.94, 149.38)
3	400 mg SR (Formulación 6) En ayuno Versus 200 mg IR En Ayuno	C _{max}	46.61 (36.41, 59.66)
		C _{12h}	181.54 (145.42, 226.62)
		AUC ₀₋₂₄	121.75 (102.23, 144.99)
		AUC _{0-t}	121.93 (103.69, 143.38)
		Ae ₀₋₂₄	94.17 (76.25, 116.30)
4	400 mg SR (Formulación 5) En ayuno Versus 200 mg IR En Ayuno	C _{max}	74.71 (58.06, 96.12)
		C _{12h}	259.62 (206.98, 325.64)
		AUC ₀₋₂₄	161.01 (134.70, 192.48)
		AUC _{0-t}	225.41 (191.04, 265.95)
		AUC _{0-inf}	179.44 (157.68, 204.19)
		Ae ₀₋₂₄	170.08 (137.06, 211.05)

Periodo		Parámetros Farmacocinéticos	% MR (90% CI)*
5	400 mg SR (Formulación 1) Con Alimentos Versus 200 mg IR En Ayuno	C _{max}	86.23 (67.02, 110.95)
		C _{12h}	363.49 (289.80, 455.93)
		AUC ₀₋₂₄	178.55 (149.37, 213.44)
		AUC _{0-t}	299.83 (254.12, 353.76)
		AUC _{0-inf}	235.70 (207.13, 268.22)
		Ae ₀₋₂₄	156.04 (125.75, 192.62)

26

5

10

15

20

25

8	400 mg SR (Formulación 3) Con Alimentos Versus 200 mg IR En Ayuno	C _{max}	60.30 (46.28, 78.55)
		C _{12h}	306.81 (241.85, 389.22)
		AUC ₀₋₂₄	140.17 (116.22, 169.05)
		AUC _{0-t}	270.98 (227.81, 322.32)
		AUC _{0-inf}	213.74 (186.60, 244.82)
		Ae ₀₋₂₄	105.65 (84.20, 132.55)

* = 90% de CI y % de Relaciones Promedio (% MR) se calcularon de acuerdo con los parámetros 1n-transformados.

La Figura 3 muestra una comparación de los perfiles farmacocinéticos (PK; valores promedio) de las Formulaciones 1, 3, 5 y 6 en sujetos dosificados oralmente en un estado en

3

ayuno o con alimentos en comparación con un control de liberación inmediata.

Los perfiles de absorción y eliminación (valores promedio medidos durante un periodo de tiempo de 72 horas) para las formulaciones 1, 3 y 6 de liberación modificada fueron relativamente similares con un perfil de concentración tipo plano horizontal mantenido por aproximadamente 15 a 20 horas. Aunque las concentraciones fueron mayores para las formulaciones 1 y 3 cuando se dosificaron con alimento, los perfiles de concentración tipo plano horizontal aún se mantenían durante 12-20 horas. La formulación 3 proporcionó exposición total similar si se dosificó con alimento o no. En general, las formulaciones 1, 3 y 6 demostraron perfiles de concentración tipo plano horizontal que resultaron en concentraciones que se mantenían cerca del nivel de concentraciones pico durante 12-20 horas, sustancialmente más que lo que se había esperado de acuerdo con los resultados de disolución in vitro.

Un estudio PK separado se llevó a cabo con formulaciones 8 y 9 como se resumen en la Tabla 6 siguiente.

Tabla 6. Se muestran las estadísticas de los parámetros farmacocinéticos de la retigabina en hombres y mujeres saludables después de la administración de una sola dosis oral de 200 mg de tratamientos T1, T2 y R.

	Tratamiento T1	Tratamiento T2	Tratamiento R
Parámetro	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	2840.68 ± 1001.98 2631.93 (35.27)*	2385.47 ± 914.29 2191.49 (38.33)*	3503.57 ± 1002.84 3359.69 (28.62)*
C _{max} (ng/mL)	120.79 ± 45.15 112.75 (37.38)*	93.71 ± 31.81 88.78 (33.94)*	451.46 ± 180.17 410.18 (39.91)*
T _{max} (hr)	10.00 (6.00, 24.05)**	11.02 (4.00, 36.00)**	1.00 (0.50, 4.00)**
T _{lag} (hr)	1.00 (0.00, 4.00)**	1.00 (0.00, 3.00)**	0.00 (0.00, 0.00)**

número de sujetos = 34 para cada régimen de tratamiento, *
media Geométrica (%CV), ** Media (Intervalo), Tratamiento T1
5 retigabina 1x200 mg Formulaci3n 8 de MR, Tratamiento T2
retigabina 1x200 mg Formulaci3n 9 de MR, Tratamiento R
retigabina 2x100 mg liberaci3n inmediata (IR).

Ejemplo V

Perfiles de Disoluci3n de Formulaciones 1-9 de Retigabina de

10 Liberaci3n Modificada

Este Ejemplo proporciona 3ndices de disoluci3n y
perfiles de retigabina formulada utilizando formulaciones 1-
9.

Utilizando los m3todos descritos en el Ejemplo II,
15 Formulaciones 1-9 se disolvieron utilizando procedimientos de
disoluci3n breve de USP. El 3ndice de liberaci3n de
retigabina en 0.1N HCl (en condiciones simuladas *in vivo* de
exposici3n a jugo g3strico) durante 1 hora, seguido por 4-5
horas en regulador de borato pH 7.5 se midi3 durante un
20 periodo de 4-6 horas. La Figura 4 proporciona el perfil de
liberaci3n. Exist3a poca disoluci3n de cualquiera de las
Formulaciones 1-5 y 7-9 en 0.1N HCl (pH 2.0) mientras la
formulaci3n de retigabina de liberaci3n inmediata (IR) se
disuelve completamente en este medio en un periodo de tiempo
25 de 1 hora como se muestra.

En general, estos estudios indican que las
formulaciones de liberaci3n modificada de la presente
invenci3n permiten el mantenimiento de la integridad de la
forma de dosificaci3n y presencia de un ambiente de pH bajo
30 (pH -2.0) como se presenta en el est3mago. Las formulaciones
tambi3n permiten una disoluci3n modificada y controlada de

65

retigabina en ambientes de pH más alto tal como se presenta en el tracto GI.

Example VII

5 Solubilidad de la Retigabina en Solución Acuosa

Este Ejemplo proporciona el carácter de solubilidad de la retigabina con valores variados de pH.

Para acceder a la solubilidad de la retigabina en varios ambientes de pH, los estudios de solubilidad
10 utilizando retigabina como ingrediente activo ejemplar se llevaron a cabo en solución acuosa a 37°C. Una curva representativa de solubilidad para la retigabina se muestra en la Figura 5. Los resultados indican que la máxima solubilidad se observó en pH 1.5 con solubilidad en
15 aproximadamente 16 mg/ml en solución acuosa. Incrementar a pH 2.0 resultó en una solubilidad sólo por debajo de 4 mg/ml. Incrementar a pH 3.0 resultó en una insolubilidad casi completa bajo condiciones acuosas. La solubilidad fue baja en intervalos de pH de entre 4.0 a pH 12.0. El perfil de pH
20 indica que la retigabina se puede esperar que se disuelva en el estómago bajo condiciones ácidas (por ejemplo, pH 2.0), aunque esto puede evitarse por la presencia de un recubrimiento entérico.

A través de esta solicitud, se han referido varias
25 publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en sus totalidades se incorporan en la presente para referencia en esta solicitud para describir más completamente el estado de la técnica a la cual pertenece esta invención.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a
30 las modalidades descritas, aquellos con experiencia en la técnica apreciarán fácilmente que los ejemplos específicos y

estudios detallados en lo anterior son sólo ilustrativos de la invención. Debe entenderse que varias modificaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la invención. Por consiguiente, la invención sólo se limita por las 5 siguientes reivindicaciones.

2

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende:

aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; aproximadamente 5-30% de una matriz de suministro de fármaco que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),

aproximadamente 1.0-10% de un tensoactivo aniónico
10 y

un polímero entérico,

la formulación farmacéutica produce una concentración de plasma sostenida de la retigabina después de la administración a un sujeto durante 4-20 horas más que el tiempo
15 requerido para la liberación *in vitro* de 80% de la retigabina.

2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el tensoactivo aniónico es dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio.

3. La formulación de la reivindicación 1, en donde el
20 polímero entérico se selecciona de ftalato de polivinilacetato, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), y un copolímero de dos o más de metacrilato de metilo, ácido metacrílico y acrilato de metilo.

4. La formulación de la reivindicación 1, que
25 además comprende aproximadamente 5-40% de un aglutinante.

5. La formulación de la reivindicación 4, en donde el aglutinante comprende celulosa microcristalina.

6. La formulación de la reivindicación 5, en donde el aglutinante además comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

30 7. La formulación de la reivindicación 5, en donde el aglutinante además comprende copovidona.

68

8. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende aproximadamente 0.5-10% de un desintegrante.

9. La formulación de la reivindicación 8, en donde el desintegrante comprende crospovidona.

5 10. La formulación de la reivindicación 9, en donde el desintegrante además comprende croscarmelosa sódica.

11. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende un lubricante.

10 12. La formulación de la reivindicación 11, en donde el lubricante comprende estearato de magnesio.

13. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende un glidante.

14. La formulación de la reivindicación 13, en donde el glidante comprende dióxido de silicio.

15 15. La formulación de la reivindicación 1, en donde la retigabina se administra en una dosis que varía de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg.

20 16. La formulación de la reivindicación 15, en donde la retigabina se administra en una dosis que varía de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg.

17. Una formulación que comprende aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; 25 aproximadamente 5-30% de una matriz de suministro de fármaco, y un agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico, en donde la concentración de plasma contra el perfil de tiempo es sustancialmente uniforme durante un periodo prolongado que dura por aproximadamente 4 horas a 30 aproximadamente 36 horas.

18. La formulación de la reivindicación 17, que

69

además comprende producir un $C_{\max}$ entre aproximadamente 100 ng/mL a aproximadamente 300 ng/mL, o un 90% de intervalo de confianza del mismo, bajo condiciones en ayuno, para una dosis de 200 mg.

5 19. La formulación de la reivindicación 17, que además comprende producir un área bajo la curva de tiempo de concentración ($AUC_{0-\infty}$) entre aproximadamente 4000 a aproximadamente 10,000 ng*hr/L o un 90% de intervalo de confianza del mismo para una dosis de 400 mg.

10 20. La formulación de la reivindicación 19, en donde el agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico comprende un recubrimiento entérico.

 21. La formulación de la reivindicación 20, en donde el agente para retardar la liberación en el ambiente
15 gástrico además comprende proporcionar una matriz de suministro seleccionada de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, y copolímero de polivinilacetato y polivinilpirrolidona.

 22. Un método para tratar un trastorno
20 caracterizado por hiperexcitabilidad del sistema nervioso que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica de acuerdo con reivindicación 1 ó 17.

 23. El método de la reivindicación 22, en donde el
25 trastorno caracterizado por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso comprende un trastorno de ataque repentino.

 24. El método de la reivindicación 22, en donde la administración produce un efecto anti-ataque repentino, relajante muscular, reductor de fiebre, analgésico periférico
30 o anti-convulsivo.

 25. El método de la reivindicación 22, en donde el

70

trastorno caracterizado por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso, además comprende un trastorno caracterizado por la activación de canales de potasio dependientes de voltaje.

26. El método de la reivindicación 22, en donde la
5 administración produce un incremento en la probabilidad de apertura de canal de los canales de KCNQ2/3 o en corrientes neuronales M.

71

RESUMEN DE LA INVENCION

Una formulación farmacéutica de liberación modificada incluye aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 5-30% de una matriz de liberación de fármaco que incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) aproximadamente 1.0-10% de un tensoactivo aniónico y un polímero entérico. La formulación farmacéutica produce una concentración de plasma sostenida de retigabina después de la administración a un sujeto durante 4-20 horas más que el tiempo requerido para una liberación in vitro de 80% de retigabina. Una formulación incluye aproximadamente 30-70% de etiléster del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil)carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente 5-30% de una matriz de liberación de fármaco y un agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico. La concentración de plasma vs. el perfil de tiempo de esta formulación está sustancialmente nivelada durante un periodo prolongado que dura aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas. Un método para tratar un trastorno caracterizado por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de estas formulaciones farmacéuticas.

AV

Comparación de los Perfiles de Disolución de Avinza®
y Kadian® en Fluido Intestinal Simulado

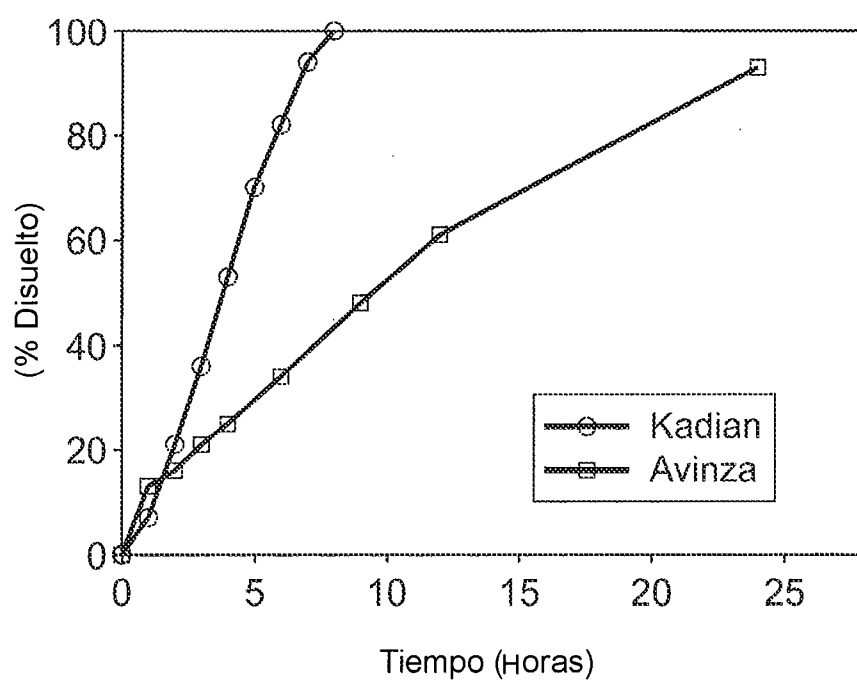


FIG. 1A

Farmacocinética de Dosis Sencilla de Avinza®
y Kapanol® (Kadian®)

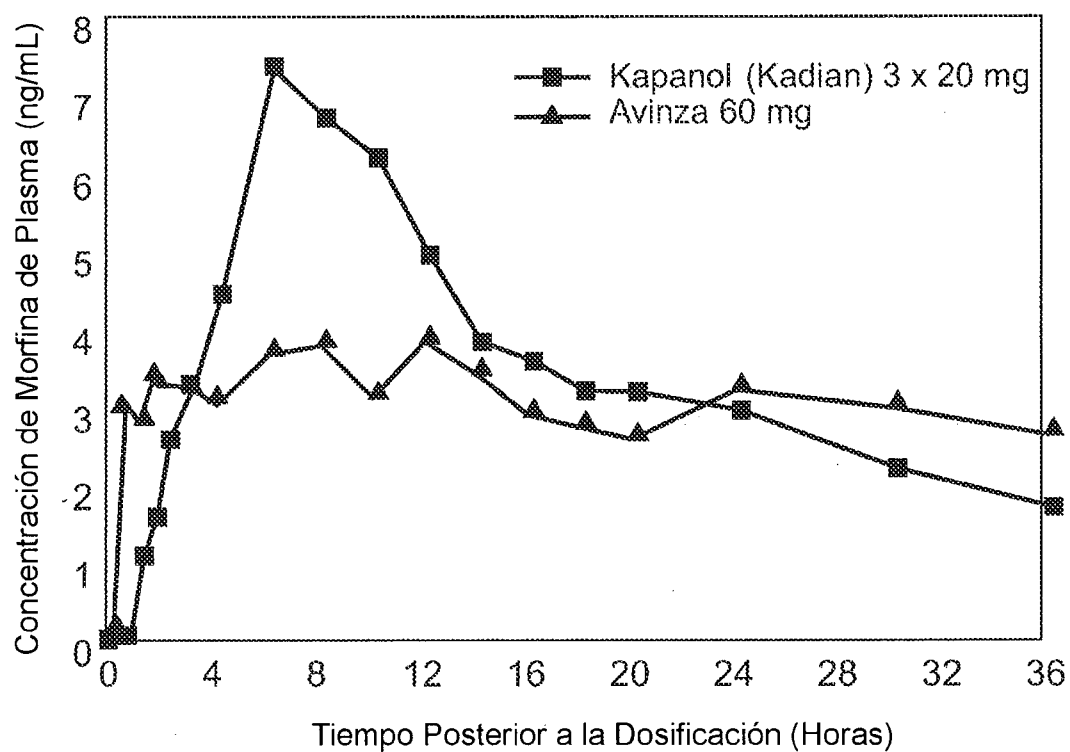


FIG. 1B

74

Falta de Correlación Entre las Concentraciones Observadas de Retigabina y el Perfil de Tiempo de Concentración de Retigabina Simulado Basado en los Datos de Disolución In Vitro

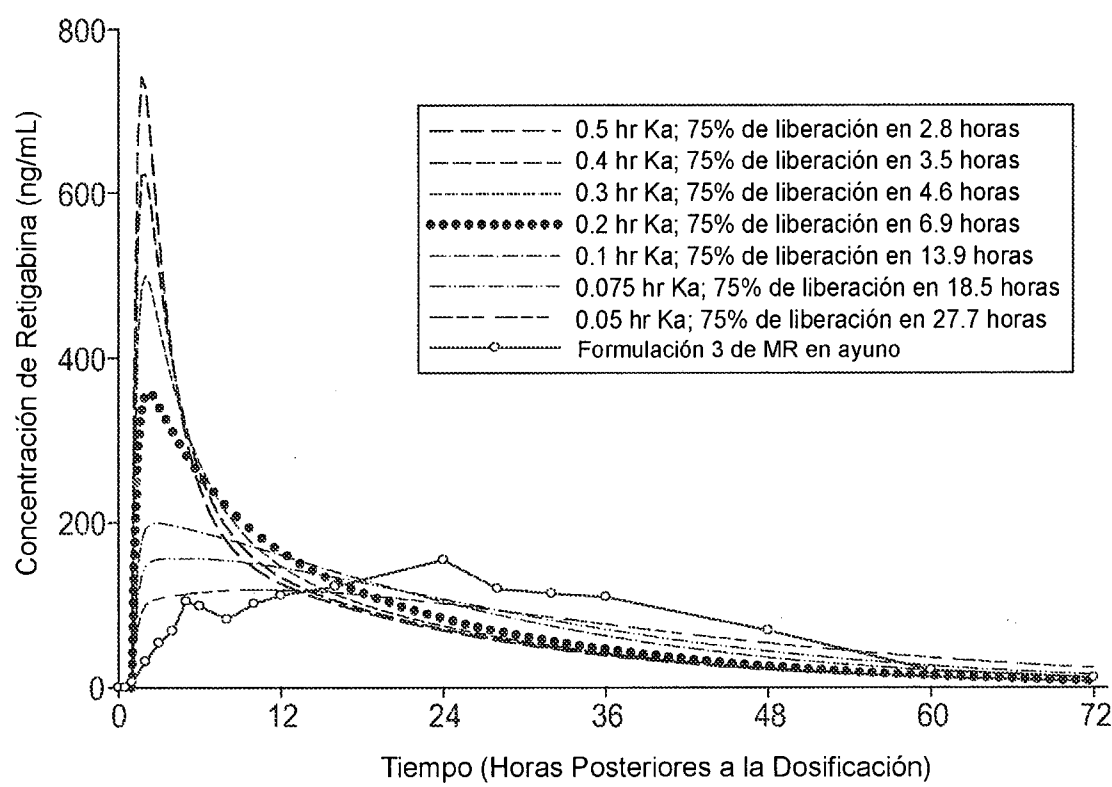
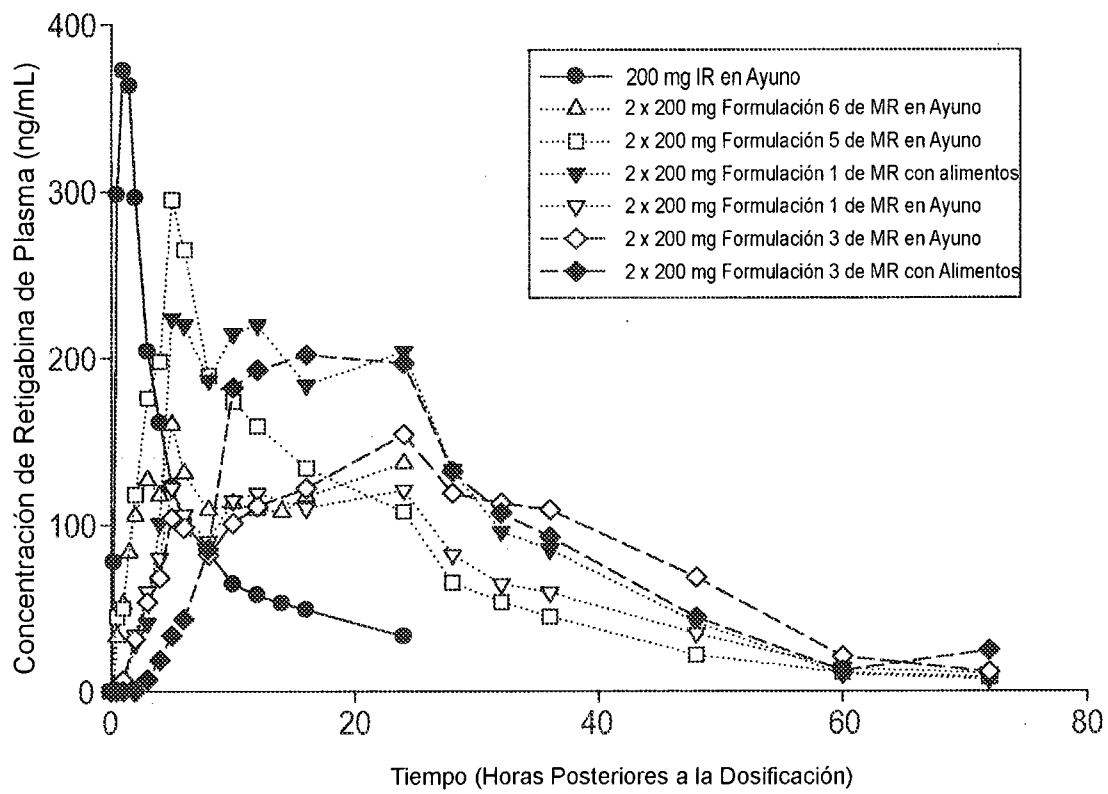


FIG. 2

Concentraciones de Retigabina de Plasma Después de la Administración oral de las Formulaciones de Liberación Inmediata (IR) y Liberación Modificada (MR)



76

Perfil de Disolución de Retigabina Tabletas de 200 mg de MR
(1 hora en 0.1N HCl seguida por 4 ó 5 horas en regulador de borato pH 7.5)

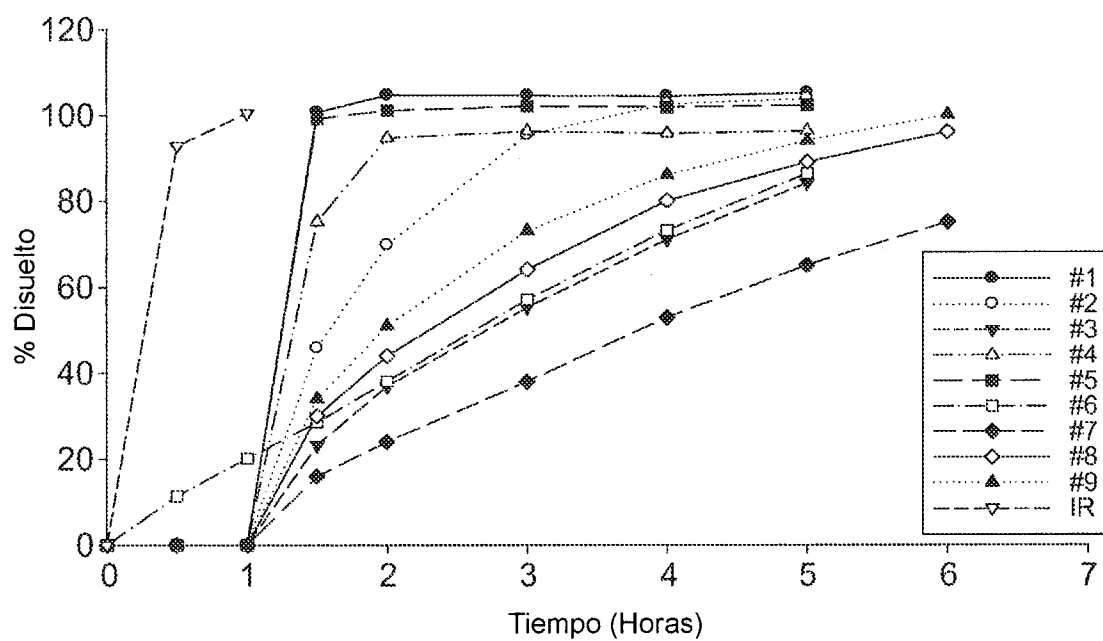


FIG. 4

77

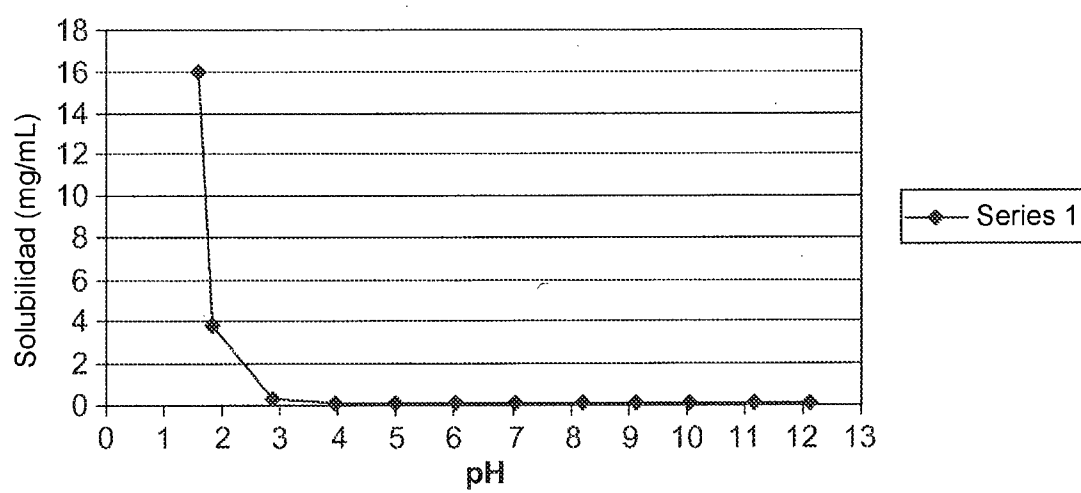


FIG. 5



No. 11-018953- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

Fecha: 2011-02-17 12:03:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

36/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL

REFERENCIA	Radicación No.	11 018953
	Solicitud internacional	PCT/US2009/051052
	Fecha inicio fase nacional	18/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	05507

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 018953


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

25 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL

REFERENCIA	Radicación No.	11 018953
	Solicitud internacional	PCT/US2009/051052
	Fecha inicio fase nacional	18/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	05508

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 MAR. 2011
adpa11