

Abogados. Pontificia Universidad
Javeriana Colegio Mayor de Nuestra
Señora del Rosario. Propiedad Industrial,
Derechos de Autor y Nuevas Tecnologías.
Universidad Externado de Colombia

**GIOVANNA FERNANDEZ ORJUELA
LEONARDO EMILIO PAZ MATUK
ABOGADOS ASOCIADOS**

ÁREAS DE PRÁCTICA PROPIEDAD INTELECTUAL, PROPIEDAD INDUSTRIAL, NUEVAS TECNOLOGÍAS,
PROTECCIÓN AL CONSUMIDOR, DERECHO SANITARIO, DERECHO DE LAS TELECOMUNICACIONES,
NORMAS TÉCNICAS, DERECHO COMERCIAL, DERECHO SOCIETARIO, PROCESOS CONCURSALES,
DERECHO LABORAL Y DERECHO DE FAMILIA.

**Calle 38 No. 8-56 oficina 1105 Bogotá D.C; Telefax 2878198. Celulares
3112361824 - 3156035898**

Señores
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
E S D**

Referencia. Radicación 05 - 007005

LEONARDO EMILIO PAZ MATUK, abogado en ejercicio,
identificado civil y profesionalmente tal y como aparece al pie de
mi firma, actuando en nombre propio dentro del tramite de
posición indicado en la referencia, de la manera más atenta
concurro a su despacho para pronunciarme sobre el auto
proferido dentro del expediente, en los siguientes términos

Mi interés al hacer la oposición de la referencia encarna un
interés general para amparar la legalidad del tramite, toda vez
que considero que la solicitud presentada carece de l s
requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de
2000 y en consecuencia, al concederse, podría verse afectado el
interés de la salud pública y el de la libre competencia
económica, intereses legítimos contemplados en la Ley 472 de
1998

Ruego a su despacho, realizar las notificaciones pertinentes en
la siguiente dirección **Calle 38 No. 8 - 56 oficina 1105 de la
Ciudad de Bogotá D.C**

Atentamente,

LEONARDO EMILIO PAZ MATUK
C C No 79 597 996 de Bogotá
T P A No 108 927 C S J

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/012741 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/53,
9/22, 9/30, A61P 25/08, 25/00, 25/18

(21) International Application Number
PCT/EP2003/008368

(22) International Filing Date 28 July 2003 (28.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
0217493.6 29 July 2002 (29.07.2002) GB
0217492.8 29 July 2002 (29.07.2002) GB
0313801.3 13 June 2003 (13.06.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB] Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUXTON, Ian,
Richard [GB/CA] GlaxoSmithKline, 7333 Mississauga
Road North Mississauga, Ontario L5N 6L4 (CA). CUR-
RIE, Robin [US/US] GlaxoSmithKline, Five Moore
Drive, Research Triangle Park, North Carolina, NC 27709
(US). DELA-CRUZ, Myrna, A. [CA/CA] GlaxoSmithK-
line, 7333 Mississauga Road North Mississauga, Ontario
L5N 6L4 (CA). GOODSON, Gary, Wayne [US/US]
GlaxoSmithKline Five Moore Drive, Research Triangle
Park, North Carolina, NC 27709 (US). KABOLAK,
Wlodzislaw [CA/CA] GlaxoSmithKline, 7333 Missis-
sauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4 (CA).
MAI KKI, Mehran [CA/CA] GlaxoSmithKline, 7333
Mississauga Road North, Mississauga Ontario L5N 6L4
(CA). IYER, Vijay, Mohan [CA/CA] GlaxoSmithKline,
7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N
6L4 (CA). MUPPITALA, Gopal [US/US] Care of Glax-
oSmithKline Five Moore Drive, Research Triangle Drive,
North Carolina, NC 27709 (US). PAMR, Alan, Frank

[US/US] GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, Research
Triangle Park, North Carolina, NC 27709 (US). SLDHU,
Jagdev, Singh [AU/GB] GlaxoSmithKline, New Fron-
tiers Science Park South Third Avenue, Harlow Essex
CM19 5AW (GB). STAGNER, Robert, Allen [US/US]
GlaxoSmithKline Five Moore Drive, Research Triangle
Park, North Carolina, NC 27709 (US). VIJAY KUMAR,
Akannuri, Venkata [IN/CA] GlaxoSmithKline 7333
Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4
(CA).

(74) Agent HOCKLEY, Sian, Catherine GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property CN925 1 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9QS (GB).

(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT AU
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH
GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO)

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS COMPRISING LAMOTRIGINE

(57) Abstract A sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and methods of
treatment and uses thereof

WO 2004/012741 A1

SUSTAINED RELEASE FORMULATIONS COMPRISING LAMOTRIGINE

This invention relates to a novel method of treatment using lamotrigine and novel formulations, in particular tablet formulations, for use in such methods.

5 Lamotrigine, 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine is disclosed in US 4,602,017 and EP0021121. Products comprising lamotrigine are marketed under the trade name LAMICTAL™ by the GlaxoSmithKline group of companies. Such products are particularly effective for treatment of CNS disorders, particularly epilepsy; pain, oedema, multiple sclerosis and psychiatric indications including bipolar disorder.

10 Various tablet formulations of lamotrigine have been approved for marketing, for instance, conventional compressed instant release (IR) tablets comprising 25 mg, 50mg, 100 mg, 150 mg or 200 mg of active ingredient. These are administered once, twice or three times daily. For lamotrigine, added to an antiepileptic drug regime containing valproic acid, titration begins at 25 mg every other day for weeks 1 and 2 and increased to 25 mg every day for weeks 3 and 4.
15 After this initial period the maintenance dose of 100 to 400 mg/day can be achieved by increasing the dose by 25 to 50 mg/day. If lamotrigine is added to enzyme-inducing antiepileptic drugs (EIAEDS) without valproic acid the dose is 50 mg/day for weeks 1 and 2 and 100 mg/day in 2 divided doses thereafter. To achieve the maintenance dose of 300 to 500 mg/day in 2 divided doses, doses may be increased by 100 mg/day every 1 to 2 weeks. These regimens provide a
20 therapeutic amount of lamotrigine.

 In addition, WO92/13527 (The Wellcome Foundation Limited) describes tablet formulations comprising water dispersible tablets comprising lamotrigine and a dispersing agent where the dispersing agent is a swellable clay such as a smectite and is generally present within the granules of the tablet to provide a tablet which is capable of dispersing in water within 3
25 minutes to provide a dispersion which will pass through a 710 µm sieve. The tablet can be optionally film coated in which case the dispersion time is less than 5 minutes. Chewable dispersible tablets which may be swallowed whole, chewed or dispersed in a small amount of water are marketed comprising 2mg, 5mg, 25 mg or 100 mg of active ingredient. These are generally administered to paediatric patients.

30 WO96/17611 (The Wellcome Foundation Limited) discloses pharmaceutical compositions comprising

- 35 a) 0.5 to 50% by weight of lamotrigine;
 b) from 15 to 50% by weight lactose;
 c) from 15 to 50% by weight of starch,
 d) from 0.5 to 50% crystalline cellulose; and
 e) 5 to 15% by weight of polyvinylpyrrolidone;

and which is in the form of a free flowing powder having the following properties

- 40 (i) no granules having a particle size of greater than 850µm,
 (ii) at least 90% by weight having a particle size of 75 to 850 µm,
 (iii) the granules disintegrate within 30 minutes according to the Disintegration Test of The Pharmacopoeia of Japan, 12th edition and

(iv) at least 90% by weight of lamotrigine dissolves within 30 minutes when the granules are subjected to the Dissolution Test, method 2 (paddle method) of The Pharmacopoeia of Japan 12th edition 1991

5 Lamotrigine is rapidly and completely absorbed after oral administration with negligible first pass metabolism. The absolute bioavailability is about 98%, which is not affected by food.

The chewable dispersible tablets were found to be equivalent to the lamotrigine compressed IR tablets whether they were administered as dispersed in water, chewed and swallowed or swallowed as whole in terms of rate and extent of absorption

10 Other drugs available on the market for the treatment of epilepsy are, but not limited to, carbamazepine (Tegretol TM), valproate (Depakote TM), tiagabine (Gabitril TM), levetiracetam (Keppra TM), gabapentin (Neurontin TM) and phenytoin (Dilantin TM). Carbamazepine is available as an instant release tablet, a time releasing chewable tablet (Carbatrol, extended release beads) or Tegretol-XR an osmotic pump tablet, and a liquid to be administered by mouth. Valproate is available as an instant release tablet and a suspension. In the US valproate is also
15 available as Depakote a delayed release (coated) tablet which contains sodium valproate + valproate in 1:1 formulation and also Depakote ER an extended release form. Gabapentin, tiagabine and levetiracetam are available as instant release tablets. Dilantin is available in a 'capsule' that modifies release.

20 Existing marketed tablet formulations of lamotrigine provide immediate release of the active ingredients once the tablet reaches the stomach. The peak plasma concentrations occur anywhere from 1.4 to 4.8 hours following drug administration. The disadvantage is that the plasma concentration (pharmacokinetic profile (PK)) achieved with conventional tablets is cyclical, with peaks occurring after administration followed by troughs occurring before the next administration of drug, see Figure (1)

25 In particular for the treatment of epilepsy it is speculated that the troughs may lead to breakthrough seizures and the peak plasma concentration may result in some adverse events (AE) occurring in some patients or alternatively the rate of increase in plasma concentration in the initial stages before the peak plasma concentration is achieved may also effect the AE profile.

30 Until recently, it was not known where, in the gastrointestinal tract, lamotrigine is absorbed. In carrying out a regional absorption study it has recently been discovered that the extent of absorption of lamotrigine is consistent when the drug is delivered to any point in the gastrointestinal tract between the stomach and the ascending colon. The extent of absorption is also equivalent whether the drug is delivered as a solid or as a solution.

35 Accordingly, in a first aspect, the invention comprises a sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

A further aspect of the present invention provides for a method of treating CNS disorders, which comprises orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the form of a sustained release formulation.

40 A further aspect of the present invention provides for a method of treating CNS disorders, which comprises orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in the form of a sustained release formulation wherein the lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is released approximately 2 to 20 hours after administration, preferably 6 to 16 hours after

administration and more preferably 10 to 15 hours, alternatively 10 to 14 hours after administration.

When used herein the term "CNS disorder" includes epilepsy, pain, oedema, multiple sclerosis, schizophrenia and psychiatric conditions including bipolar disorder, preferably epilepsy, pain, oedema, and psychiatric conditions including bipolar disorder, particularly epilepsy, pain and bipolar disorder

When used herein the term "pain" includes acute pain such as musculoskeletal pain, post operative pain and surgical pain, chronic pain such as chronic inflammatory pain (e.g. rheumatoid arthritis and osteoarthritis), neuropathic pain (e.g. post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, sympathetically maintained pain and pain associated with diabetic neuropathy) and pain associated with cancer and fibromyalgia or pain associated with migraine

Schizophrenia is a serious psychiatric disease that affects 1% of the world's population. Onset of the disorder occurs typically in the late teens or early 20's and in approximately 80% of cases becomes a lifelong condition. Furthermore, schizophrenia is associated with significant mortality, with 40% of patients attempting suicide within 10 years of the onset of this disorder. The disorder was rated as the 5th leading cause of disability in the US in a joint World Health Organisation - World Bank study in 1996 (Murray and Lopez, 1996)

The clinical presentation of schizophrenia can include positive symptoms, such as hallucinations, delusions, or thought disorder, and negative symptoms such as apathy, avolition, or poverty of speech.

The treatment of schizophrenia relies on the use of anti-dopaminergic drugs following the original discovery in the 1950's of the efficacy and mechanism of action of chlorpromazine. Chlorpromazine and other so-called "typical" antipsychotic drugs are still in common use today, though due to their association with motor side-effects, they are increasingly replaced by the newer "atypical" antipsychotics, such as clozapine (ClozarilTM), olanzapine (ZyprexaTM) or risperidone (RisperdalTM). These newer drugs have a mixed pharmacology which includes dopamine D2 receptor antagonism and antagonism of the 5-HT_{2A} receptor. Despite efficacy and relative safety of these newer drugs, a significant proportion of patients fail to respond to treatment and of those that do, many do not achieve a clinically meaningful improvement in global functioning and quality of life.

In some patients, episodes of major depression, mania, or mixed mania can occur alongside symptoms of schizophrenia. The distinction between schizophrenia and mood disorder is then somewhat blurred and a diagnosis of schizoaffective disorder is often used. Treatment of schizoaffective disorder typically requires a combination of an antipsychotic, an antidepressant, a mood stabiliser, and anxiolytic drugs. Although positive psychotic symptoms can usually be controlled, negative symptoms and affective symptoms are poorly treated by current medications.

Despite 40 years of development there remains a significant unmet need for treatment for patients with the chronic debilitating disorder schizophrenia.

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease which is a progressive disease of the central nervous system (CNS) in which patches of myelin (the protective covering of nerve fibres) in the brain and spinal cord are destroyed by the body's own immune system. This destruction leads to scarring and damage to the underlying nerve fibres and may manifest itself in a variety of symptoms, depending on the parts of the brain and spinal cord that are affected. Spinal cord damage may result in tingling or numbness as well as heavy and/or weak feeling in the

extremities. Damage in the brain may result in muscle weakness, fatigue, unsteady gait, numbness, slurred speech, impaired vision, vertigo and the like. Leandri et al (J Neurol(2000) 247 556-558 reported that lamotrigine had been used in the treatment of trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis

5 A further aspect of the invention is the use of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the treatment of multiple sclerosis

A further aspect of the invention is a method of treatment of multiple sclerosis which comprises orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

10 A further aspect of the invention is the use lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of multiple sclerosis

When used herein the term "pharmaceutically acceptable derivative" means a salt, ester or salt of such ester which upon administration to the recipient such a human is capable of providing (directly or indirectly) lamotrigine or an active metabolite thereof. Preferred salts are inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, phosphate or organic acid salts such as acetate, fumarate, xinafoate, tartrate, succinate or glutarate.

15 The term "treatment" as used herein includes the treatment of established disorders and also includes the prophylaxis thereof. This is particularly relevant for epilepsy wherein medication may treat seizures or prevent future seizures from occurring.

20 As used herein, the term "sustained release" refers to the gradual but continuous release over any extended period of lamotrigine after oral ingestion e.g. 2-20 hours preferably between 6 to 16 hours, and more preferably between 10 and 15 hours, alternatively 10 and 14 hours and which starts when the formulation reaches the stomach and starts to disintegrate/dissolve/erode. The release will continue over a period of time and may continue throughout the small intestine and after the formulation reaches the large intestine

25 A further aspect of the invention provides a method of treating CNS disorders which comprises orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine in the form of a sustained release formulation wherein substantially all the lamotrigine is released from the formulation in the 2 to 20 hours after administration, preferably 6 to 16 hours after administration and more preferably 10 to 15, alternatively 10 to 14 hours after administration.

30 A further aspect of the invention provides a sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein substantially all the lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is released from the formulation 2 to 20 hours after administration, preferably 6 to 16 hours after administration and more preferably 10 to 15, alternatively 10 to 14 hours after administration.

35 When used herein "substantially all" means more than 85%, preferably more than 90%

Administration of lamotrigine over this time period delivers it gradually to the sites where lamotrigine is readily absorbed but with a slower rise in serum concentrations and reduced post-dosing peaks to mitigate dosing related adverse events (AE's) yet provide sufficient minimum plasma/serum concentrations (C_{min}) to maintain efficacy. A formulation which achieves an area under the curve (AUC) equivalent to the conventional instant/immediate release (IR) tablet (90% confidence interval (CI) for the geometric least squares (GLS) mean ratio should fall within the range 80-125% compared to the reference IR product) is termed "bioequivalent"

221

Alternatively the sustained release formulation would not be deemed by the Food and Drug Administration (FDA) as bioequivalent to the IR tablets if the points estimate and the associated 90% Confidence Interval for C_{max} will not fall within the limit of 80 - 125% relative to the IR product with the AUC remaining within the 80-125% range compared with the reference IR product.

Suitably the formulations are formulated such that the release of the active substance is predominantly in the stomach, small intestine and into the colon.

In a further aspect, the invention provides a method of treating CNS disorders, which comprises orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the form of a sustained release formulation wherein the lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative is present in the range of 1 to 500 mg, preferably 25 to 400 mg.

Preferably the sustained release formulation comprises an amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative selected from 25mg, 50mg, 100mg, 200mg or 400mg.

Preferably the sustained release formulation is administered in a dosage regimen which is sufficient to maintain control over the disorder

Preferably the dosage regimen is once a day

An advantage of sustained release formulations is increased patient compliance.

Socio-economic factors do not influence compliance: non-compliance is just as likely in wealthy, well educated, and healthy patients as it is in patient outside these categories. In most cases, epilepsy is a life-long disease that requires consistent and adequate antiepileptic drug (AED) blood levels to maximize seizure control. Further, it is generally accepted that each additional seizure may increase the risk of recurrence and worsen the overall prognosis. Therefore, primary treatment objectives for patients with epilepsy are maintenance of adequate AED levels and prevention of subsequent seizures. Compliance with the prescribed dosing regimen is essential for the maintenance of therapeutic blood levels.

Patients with epilepsy often are treated with polypharmacy. Patients with severe or refractory epilepsy frequently require the co-administration of two or more AEDs to achieve adequate seizure control. Also, it is not unusual for patients to have other concurrent chronic medical conditions such as depression, heart conditions or diabetes that also require adherence to daily dosing regimens.

The treatment of bipolar disorder is currently recommended as once a day but the present formulation provides a lower rise in plasma concentration of the drug and thereby it is expected that this provides beneficial effects for the patient.

The availability of a once a day tablet for the treatment of pain would be a significant advantage, pain is a continuous disease state, therefore a sustained release formulation would provide pain relief by providing a C_{max} at the appropriate point in the day or night depending when the patient's pain is most debilitating.

Preferably the formulation provides about a 10 to 40%, alternatively a 10 to 20% reduction in C_{max} over the C_{max} obtained in the same patient on an IR dose if administered once daily.

Preferably the formulation provides a time to C_{max} (t_{max}) of 8 to 24 hours post dose, alternatively 10 to 16 hours post dose.

Preferably the formulation provides a rate of increase to t_{max} of less than 50% of an individual IR dose

The formulation may provide at 24 hours post dose a mean minimum serum concentration (C_{min}) of at least 80 to 125% compared to the same IR dose in the same patient, or
5 a (C_{min}) higher than the IR dose and/or outside the range 80 to 125% compared to the same IR dose.

Preferably the formulation provides a fluctuation index (C_{max}-C_{min}/C_{ave}) in the range of 0.15 to 0.45

At present some patients, when administered the conventional IR tablets, experience CNS
10 adverse event (AE's) such as dizziness, ataxia, diplopia and rash.

With the IR formulation the rate of AE's is for example, 31 to 38 % dizziness, 10 to 22%
ataxia and 24 to 28 % diplopia. Without wishing to be bound by theory it is believed by the
applicants that some of these adverse events relate to peak plasma levels or the rate of increase in
15 plasma concentration after administration and before the peak plasma concentration is achieved.
The risk of rash and of serious rash may be related to the initial dose or the rate of dose escalation
of lamotrigine, and the development of a formulation that lowers the peak level during titration
may lessen the risk of these adverse events.

A further aspect of the invention is a method of treating CNS disorders, which comprises
orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a
20 pharmaceutically acceptable derivative thereof in the form of a sustained release formulation,
wherein a reduction in the AE's profile is achieved

Preferably the reduction in the AE's profile is a reduction in the rate of an adverse event
of at least one side effect selected from dizziness, ataxia, diplopia or rash.

Preferably the reduction in the AE's profile is a reduction in the rate of an adverse event
25 of at least one side effect by 10%, preferably 20% more preferably 30%

A further aspect of the invention is a method of reducing the incidence of at least one
adverse event associated with the administration of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable
derivative thereof, which method comprises orally administering to a patient a therapeutically
effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative in the form of a
30 sustained release formulation.

Preferably the adverse event is at least one of dizziness, ataxia, diplopia or rash.

A further aspect of the invention is a method of treating epilepsy comprising orally
administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically
acceptable derivative thereof in the form of a sustained release formulation
35

A further aspect of the invention is the use of lamotrigine or a pharmaceutically
acceptable derivative thereof in the treatment of CNS disorders for manufacture of a sustained
release formulation as a means of treating epilepsy and reducing the rate of adverse events

A further aspect of the invention is the use of lamotrigine or a pharmaceutically
acceptable derivative thereof for manufacture of a sustained release formulation for the treatment
40 of CNS disorders

A further aspect of the invention is the use of lamotrigine or a pharmaceutically
acceptable derivative thereof for manufacture of a sustained release formulation for the treatment
of CNS disorders by any method described herein.

A further aspect of the invention is the use of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the treatment of CNS disorders

The dosage in a sustained release formulation intended to be swallowed whole where the dosage form integrity is essential for controlling the rate of release may conveniently be provided as a number of swallow tablets or capsules, for instance two, three or four. In cases where the release is achieved from a number of discrete particles, beads or granules, the dosage form need not be swallowed intact as long as the beads or particles themselves remain intact.

The dosage in a sustained release formulation may be also provided as a single tablet.

Preferably, a sustained release formulation of the present invention has an *in vitro* dissolution profile in which 40 to 65%, preferably 45 to 65%, more preferably 45 to 55% of the lamotrigine content is dissolved between 3 to 8 hours, more preferably between 4 to 6 hours, and that 90% of lamotrigine is dissolved between 6 and 16 hours, preferably between 10 to 15 alternatively 10 to 14 hours. In comparison, a conventional, immediate release lamotrigine tablet dissolves 80% within 30 minutes. The dissolution profile may be measured in a standard dissolution assay, for instance <724> Dissolution Test, Apparatus 1 or 2 or 3 or 4, provided in USP 24, 2000 and updated in subsequent supplements, at $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, using dilute hydrochloric acid or other suitable media (500-3000 ml) and a rotation speed of 50 - 100 rpm.

The sustained release formulation may provides an *in vivo* "Area Under the Curve" (AUC) value which is equivalent to that of the existing instant release IR tablet, for instance at least 80%, preferably at least 90% to 110%, more preferably about 100%, but not exceeding 125% of that of the corresponding dosage of lamotrigine taken as a conventional (immediate release) formulation, over the same dosage period, thereby maximizing the absorption of lamotrigine from the sustained release formulation.

The pharmacokinetic profile for a dosage of the present invention may be readily determined from a single dosage bioavailability study in human volunteers. Plasma concentrations of lamotrigine may then be readily determined in blood samples taken from patients according to procedures well known and documented in the art.

The person skilled in the art will appreciate that a therapeutically effective amount will depend on the patient's age, size, severity of disease and other medication.

Preferred sustained release formulations are functional coated tablets or caplets, or time-release tablets or caplets matrices containing wax or polymer, or osmotic pump devices or combinations thereof. They can also be controlled release beads, granules, spheroids that are contained within a capsule or administered from a sachet or other unit dose powder device.

Representative sustained release formulations include a tablet, including swallow tablets, a capsule, granules or a sachet, typically a swallow tablet, which may or may not be coated.

A further aspect of the invention is a formulation comprising lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and a release retarding excipient, which allows for sustained release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. Suitable release retarding excipients include release-retarding polymers which may be swellable or not in contact with water or aqueous media such as the stomach contents, polymeric materials which form a gel on contact with water or aqueous media, polymeric materials which have both swelling and gelling characteristics in contact with water or aqueous media and pH sensitive polymers, for instance polymers based upon methacrylic acid copolymers such as the Eudragit (trade mark).

polymers, for example Budragit L (trade mark) which may be used either alone or with a plasticiser

These sustained release formulations are often referred to in the art, as "matrix formulations" where by the drug is incorporated into a hydrated polymer matrix system and is released via diffusing or erosion, for example WO98/47491 and US 5,242,627

Release retarding polymers which may be swellable or not include, *inter alia*, cross-linked sodium carboxymethylcellulose, cross-linked hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, high-molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylamide, potassium methacrylatedivinylbenzene co-polymer, polymethylmethacrylate, cross-linked polyvinylpyrrolidone, hydroxyethyl cellulose high-molecular weight polyvinylalcohols etc.

Release retarding gellable polymers include methylcellulose, carboxymethylcellulose, low-molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, low-molecular weight polyvinylalcohols, polyoxyethyleneglycols, non-cross linked polyvinylpyrrolidone, xanthan gum etc.

Release retarding polymers simultaneously possessing swelling and gelling properties include medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose and medium-viscosity polyvinylalcohols

Preferably the release retarding polymer used has a molecular weight in the range 5 to 95 thousand, more preferably in the range 10 to 50 thousand

A preferred release-retarding polymer is one of the available grades of hydroxypropylmethyl cellulose or hydroxyethyl cellulose.

Examples of polymers which may be used include Methocel K4M (Trade Mark), Methocel E5M (Trade Mark), Methocel E50 (Trade Mark), Methocel E4M (Trade Mark), Methocel E100M (Trade Mark), Methocel K15M (Trade Mark), Methocel K100M (Trade Mark) and Methocel K100LV (Trade Mark), POLYOX WSR N-80 or mixtures thereof. Alternatively examples of polymers which may be used include Methocel K4M (Trade Mark), Methocel E5 (Trade Mark), Methocel E50 (Trade Mark), Methocel E4M (Trade Mark), Methocel K15M (Trade Mark), Methocel K100LV (Trade Mark), POLYOX WSR N-80 or mixtures thereof.

Other known release-retarding polymers which may be incorporated include hydrocolloids such as natural or synthetic gums, cellulose derivatives other than those listed above, carbohydrate-based substances such as acacia, gum tragacanth, locust bean gum, guar gum, agar, pectin, carageenan, soluble and insoluble alginates, carboxypolymethylene, casein, zein, and the like, and proteinaceous substances such as gelatine.

Preferably the release-retarding polymer is Methocel E4M Grade, POLYOX WSR N-80, Methocel K100LV

The sustained release formulation may also include diluents/compression aid such as lactose, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, sucrose, mannitol, xylitol, starches, and lubricants such as magnesium stearate, sodium stearyl fumarate and stearic acid. The sustained release formulation may further comprise disintegrants, such as cross-linked polyvinylpyrrolidone (CLPVP) and sodium starch glycolate; binders such as povidone (polyvinylpyrrolidone); flow aids such as silicon dioxide or talc. Typically, the sustained release formulation comprises from about 2.5 to 80% by weight of lamotrigine; from 0 to 70 % by weight of diluent/compression aid

and from 0.1 to 2.5 % by weight of lubricant. Preferably the release retarding excipient is a release retarding polymer

Preferably the release retarding polymer is present in a range of 10 to 70 % by weight polymer

5 Preferably the sustained release formulation comprises 2.5 to 80% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

Preferably the sustained release formulation comprises,

- a) 2.5 to 80% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,
- 10 b) 10 to 70% by weight release retarding polymer;
- c) 0 to 70 % by weight diluent;
- d) 0 to 20 % by weight compression aid, and
- e) 0.1 to 2.5% by weight lubricants

15 In a preferred embodiment the sustained release formulation comprises

- a) 2.5 to 80% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- b) 17.5 to 70% by weight release retarding polymer;
- c) 0 to 60 % by weight diluent;
- 20 d) 0 to 20 % by weight compression aid, and
- e) 0.1 to 2.5% by weight lubricants

In a preferred embodiment the sustained release formulation the compression aid is absent.

25 Preferably the sustained release formulation comprises

- a) 8.3 to 50 % by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- b) 17.5 to 66.3 % by weight release retarding polymer;
- c) 25 to 60 % by weight diluent; and
- 30 d) 0.1 to 0.4 % by weight lubricant.

More preferably the sustained release formulation comprises

- a) 8.3 to 50 % by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- 35 b) 17.5 to 66.3 % by weight Methocel E4MP, CR Grade, POLYOX WSRN-80 or Methocel, K100LV or a mixture thereof;
- c) 25 to 60 % by weight lactose, and
- d) 0.1 to 0.4 % by weight magnesium stearate

40 A further aspect of the invention is a device comprising lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and a release retarding coating on one or more of the outer surfaces of the device for example a tablet or a bead. A conventional instant release compression tablet may be at least partially coated by a release retarding coating or alternatively, a pharmaceutically acceptable bead is used in which the lamotrigine is incorporated and then the bead is at least

partially coated by a release retarding coating. The use of beads allows flexibility in a dosage regimen because a dose can be measured to suit a patient's requirements.

The release retarding coating may be a film coat, which may be compression or spray dried, and may act as a semi permeable barrier thereby allowing diffusion control of drug release by water insoluble polymer, or a partially water-soluble polymer. Alternatively the film coating may control the dissolution rate. Such film coating may, for example, be composed of polymers which are either substantially or completely impermeable to water or aqueous media, or are slowly erodable in water or aqueous media or biological liquids and/or which swell in contact with water or aqueous media or biological liquids. Suitably the film coat should be such that it retains these characteristics at least until complete or substantially complete transfer of the active material content to the surrounding medium. Such film coated tablets are referred to as functional film coated tablets.

Suitable polymers for the film coat include acrylates, methacrylates, copolymers of acrylic acid or its esters, celluloses and derivatives thereof such as ethylcelluloses, cellulose acetate propionate, polyethylenes and polyvinyl alcohol etc. Film coats comprising polymers which swell in contact with water or aqueous media may swell to such an extent that the swollen layer forms a relatively large swollen mass, the size of which delays its immediate discharge from the stomach into the intestine. The film coat may itself contain lamotrigine, for example the film coat may be a slow or delayed release layer. Film coats may typically have an individual thickness of 2 microns to 10 microns.

Suitable polymers for film coats which are relatively impermeable to water include hydroxypropylmethyl cellulose polymers for example the Methocel (trade mark) series of polymers mentioned above, for example Methocel K100M, Methocel K15M, Eudragit (trade mark) polymers, Aquacoat (trade mark) and used singly or combined, or optionally combined with an Ethocel (trade mark) polymer. Alternatively and more preferred the film coat may be compressed. A preferred polymer is SURELEASE (trade mark) an aqueous ethylcellulose dispersion (E-7-19010) This can be obtained from COLORCON a division of Berwind Pharmaceuticals Services Inc. Additionally a mixture of SURELEASE polymer or other suitable partially permeable polymer and a pore forming material for example OPADRY (trade mark) clear (YS-2-7013), again which can be obtained from COLORCON, can be used. One range, which can be used, is 3 to 5% by weight of coating on a tablet.

Additional embodiments have a 50% to 80% by weight of film coating of SURELEASE polymer and 50% to 20% by weight of film coating of OPADRY.

A plasticiser such as hydrogenated castor oil may be combined with the polymer. The film coating may also include conventional binders, fillers, lubricants, colourants such as iron oxides or organic dyes and compression aids etc such as Polyvidon K30 (trade mark), magnesium stearate, and silicon dioxide, e.g. Syloid 244 (trade mark).

A further aspect of the invention is a sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in which there are two phases in the release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein the release rate in the first phase is different from the release rate in the second phase. Preferably the release rate in the first phase will be slower than the release rate in the second phase. Most preferably in the first phase there is less than 15% release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative

so
227

thereof in the oesophagus and stomach and the second phase the release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is at an increased rate than the first phase

For example the first phase would be a period of on average 0 to 2 hours, and the second phase is 2 to 20 hours, preferably 2 to 16 hours, preferably 2 to 15 hours. It will be appreciated that in every patient the gastrointestinal timings can differ and therefore the 2 hours is an average across the patient population.

Preferably there is less than 10% release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the first phase.

This aspect of the invention is particularly advantageous as it reduces the release of lamotrigine in the stomach where the lamotrigine solubility is higher (compared to lower regions of the gastro-intestinal tract). It may produce a substantially linear increase in plasma lamotrigine concentrations *in vivo*.

A further aspect of the invention is a sustained release formulation comprising,

1) a core comprising lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof
2) an outer coating covering said core, the thickness of said outer coating being adapted such that it is substantially impermeable to the entrance of an environmental fluid and substantially impermeable to the exit of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and

3) said outer coating including one or more orifices extending from the outside of the coating substantially completely through said coating but not penetrating said core allowing the release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof from the core into environmental fluid, said orifices having an area or combined area from about 10 to about 60 percent of the face area of said formulation, wherein the release lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof occurs substantially through said orifice.

Alternatively the sustained release formulation comprises,

1) a core comprising lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
2) an outer coating covering said core, the thickness of said outer coating being adapted such that it is impermeable or substantially impermeable to the entrance of an environmental fluid or exit of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof during a dispensing period, and

3) said outer coating including one or more orifices extending from the outside of the coating substantially completely through said coating but not penetrating said core allowing the release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof from the core, said orifices having an area or combined area from about 10 to about 60 percent of the face area of said device, the rate limiting step for the release lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof substantially being the exit of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof through said orifice via one or more of dissolution, diffusion or erosion of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in solution or suspension, said release retarding excipient enhancing or hindering the release of lamotrigine or a pharmaceutical acceptable derivative thereof depending upon the solubility and/or effective solubility of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the environmental fluid.

Such sustained release devices are described in US 5004614 which is incorporated herein in its entirety and referred to as "DiffCORE™ devices"



Preferably the core further comprises a release retarding excipient. More preferably the release retarding excipients are as described above for the matrix formulations.

Furthermore the outer coat may dissolve by 0.3 to 5 hours after administration or when the surrounding pH exceeds 5 preferably 5.5

- 5 More preferably the core further comprises a release retarding excipient and the outer coat dissolves by 0.3 to 5 hours after administration or when the surrounding pH exceeds 5 preferably 5.5

Preferably such formulations are comprised of a matrix core as described above and a outer coating including one or more orifices

- 10 Preferably the release retarding excipient is as described above for matrix formulation.
Preferably the thickness of the outer coating is in the range 0.05 mm to 0.30 mm, preferably 0.10 mm to 0.20 mm.

Preferably the outer coat includes one or two orifices.

- 15 Preferable the outer coating is selected from the group consisting of ethyl cellulose, acrylate polymers, polyamides, polymethacrylates, waxes, polyanhydrides, polyglycolides, polyactides, polybutyrates, polyvalerates, polycaprolactones, natural oils, polydimethylsiloxane, cross-linked or uncrossed linked sodium carboxymethylcellulose starch, polyvinylpyrrolidone, cellulose ethers, cellulose acetate phthalate, polyvinylalcohol phthalate, shellac, zein, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid polymers or copolymers, one or more
20 of the above and the like

Preferably the formulation comprises, 2.5 to 80% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

In a preferred embodiment the sustained release formulation comprises a core comprising

- 25 a) 2.5 to 80% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
b) 17.5 to 70% by weight release retarding polymer;
c) 0 to 60 % by weight diluent;
d) 0 to 20 % by weight compression aid, and
e) 0.1 to 2.5% by weight lubricants and
30 an outer coat comprising
f) 0.05 mm to 0.30 mm of polymer;

In a preferred embodiment of the sustained release formulation, the compression aid is absent.

- 35 In a more preferred embodiment the sustained release formulation comprises a core comprising
a) 5 to 66% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
b) 17.5 to 66.3% by weight release retarding polymer;
c) 0 to 60 % by weight diluent; and
40 d) 0.1 to 0.4% by weight lubricants,
and an outer coat comprising
e) 0.05 mm to 0.30 mm of polymer

Preferably the release retarding polymer is a HPMC polymer, more preferably it is selected from Methocel E4M, CR Grade, POLYOX WSRN-80 or Methocel K100LV, or a mixture thereof

5 Preferably the outer coat polymer is a methacrylic acid copolymer more preferably Budragit.

Preferably the lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is present in an amount 5 to 55%

More preferably the sustained release formulation comprises a core comprising:

- 10 a) 5 to 55 % by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,
- b) 17.5 to 66.3 % by weight Methocel E4MP, CR Grade, POLYOX WSRN-80 or Methocel, K100LV or a mixture thereof,
- c) 25 to 60 % by weight lactose, and
- d) 0.1 to 0.4 % by weight magnesium stearate;
- 15 and an outer coat comprising
- e) 0.05mm to 0.30mm of Budragit L30

"Environmental fluid" means the fluid present or mimic the dissolution properties of that in a patient's gastrointestinal tract.

20 "Dispensing period" means from the time of administration to the end of the release of lamotrigine or the pharmaceutically acceptable derivative thereof e.g. 0 to 20 hours, preferably 0 to 16 hours, more preferably 0 to 15 alternatively, 0 to 14 hours.

When used herein in "substantially impermeable" means that little or no lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is allowed to egress through the coat e.g. less than 25 less than 5%, preferably less than 2% even more preferably less than 1% or that little or no environmental fluid is allowed to ingress through the coat e.g. less than less than 5%, preferably less than 2% even more preferably less than 1%

When used herein the term "orifice" means an aperture in the outer coat, for example an opening in the outer coat of the tablet and include a portion of the surface of the outer coat which 30 is significantly thinner than the remainder of the coat for example

When used herein the term "release" means, the exiting of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof from the formulation into environmental fluid for example by dissolution, diffusion, osmosis or erosion

35 Matrix tablets as described above can be compression or spray coated with an aqueous solution of polymer to produce a film coat. Coating can take place in any standard coating machine known to the person skilled in the art, for example a Vector™ machine. The orifice or orifices are then drilled into the tablet film coat. The orifices can be produced by removing certain portion(s) of the film coat from the previously coated tablet surface

Typically the surface area removed is between 0.1% to 50%, preferably around 15-20% 40 The orifices can be produced by mechanical drilling, ultrasonic cutting or laser, mechanical drilling is preferred.

The orifices can be any shape, for example oval, round, square or even shaped as text, for example a company logo, preferably the orifice is round

The orifice size will depend on the size of the tablet but for example can be 0.1 to 6-7 mm for 9-10 mm tablet, preferably 4-5 mm.

If the tablet has more than one orifice, the orifices can be on the same or different faces of the tablets, preferably on opposite faces

5 The orifice can be centred on the face of the tablet or off centre.

Tablets may be round, oval, elliptical, shield or capsule shape, shallow to deep convex. Preferably the tablet is round or oval shaped, standard convex.

10 A further aspect of the invention is a formulation comprising lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and an osmotic agent which is coated with a water permeable membrane containing at least one hole. The active ingredient is "pumped" out of the tablet through the hole in the water permeable membrane. Examples of osmotic pump formulations of other drugs are contained in WO95/29665

15 A further particular aspect of the invention provides a system for the sustained release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, comprising (a) a deposit-core comprising an effective amount of the active substance and having defined geometric form, and (b) a support-platform applied to said deposit-core, wherein said deposit-core contains at least the active substance, and at least one member selected from the group consisting of (1) a polymeric material which swells on contact with water or aqueous liquids and a gellable polymeric material wherein the ratio of the said swellable polymeric material to said gellable polymeric material is in the range 1:9 to 9:1, and (2) a single polymeric material having both swelling and gelling properties, and wherein the support-platform is an elastic support, applied to said deposit-core so that it partially covers the surface of the deposit-core and follows changes due to hydration of the deposit-core and is slowly soluble and/or slowly gellable in aqueous fluids.

Such systems can be referred to as "ProCise technology"

25 The support-platform may comprise polymers such as hydroxypropylmethylcellulose, plasticizers such as a glyceride, binders such as polyvinylpyrrolidone, hydrophilic agents such as lactose and silica, and/or hydrophobic agents such as magnesium stearate and glycerides. The polymer(s) typically make up 30 to 90% by weight of the support-platform, for example about 35 to 40%. Plasticizer may make up at least 2% by weight of the support-platform, for example about 15 to 20%. Binder(s), hydrophilic agent(s) and hydrophobic agent(s) typically total up to about 50% by weight of the support-platform, for example about 40 to 50%.

35 Tablet formulations of the invention may contain a waxy or similar water insoluble material in order to form the matrix. Such a tablet may be formed by dry blending the drug and any diluent materials with the waxy material in particulate form. Examples of suitable waxy materials are cetyl alcohol, stearyl alcohol, palmitoyl alcohol, oleyl alcohol and carnauba wax. The resulting blend is then compressed into tablets using conventional tablet making technologies. An alternative method of manufacturing these tablets would be to granulate the drug with the diluent materials with a suitable volatile granulating fluid (water, ethanol, isopropanol) and to dry the granules, then coat them with a molten waxy material. The resultant granules are then compressed into tablet using conventional tablet making technology

40 Granule based tablets can also be made by spraying a solution or suspension of one of the methacrylate based release controlling agents (Eudragit - trade mark) onto a blend of the drug mixed with one of the common diluents. Examples of suitable Eudragits are NE30D, L, S. The

25
231

granules formed in the process are then dried and compressed using conventional tablet making technology

The tablet formulations of the invention may be wholly or partly covered by a coating layer, which may be a protective layer to prevent ingress of moisture or damage to the tablet. The protective layer may itself contain active material content, and may, for example, be an immediate release layer, which immediately disintegrates in contact with water or aqueous media. Preferred materials for the protective layer are hydroxypropylmethylcellulose and polyethylene glycol, with titanium dioxide as an opacifying agent, for instance as described in WO 95/28927 (SmithKline Beecham)

As well as active material content etc, the tablet of the invention may also include a pH modifying agent, such as a pH buffer. A suitable buffer is calcium hydrogen phosphate

The protective layer, if present, may typically be made up by a wet granulation technique, or by dry granulation techniques such as roller compaction. Typically the protective layer material, e.g. Methocel (trade mark) is suspended in a solvent such as ethanol containing a granulation acid such as Ethocel or Polyvidon K-30 (trade mark), followed by mixing, sieving and granulation. Typically a first layer may be formed, then a barrier layer deposited upon it, e.g. by compression, spraying or immersion techniques, then the second layer may be formed so that the barrier layer is sandwiched between the first and second layers. Additionally, or alternatively, the first and second layers may be formed and a barrier layer may then be formed, for instance by compression, spraying or immersion, on one or more of the end faces of the tablet.

Chewable tablets according to the present invention typically comprise a chewable base formed from, for instance, mannitol, sorbitol, dextrose, fructose, lactose, xylitol, maltitol, sucrose, or galactose alone or in combination. A chewable tablet may also comprise further excipients, for instance, disintegrants, lubricants, sweetening agents, colouring and flavouring agents. Such further excipients together will preferably comprise from 3 to 10%, more preferably 4 to 8%, yet more preferably 4 to 7% by weight of the tablet. Disintegrants may be present in from 1 to 4%, preferably from 1 to 3%, more preferably from 1 to 2% by weight of the tablet. Representative disintegrants include crospovidone, sodium starch glycolate, starches such as maize starch and rice starch, croscarmellose sodium and cellulose products such as microcrystalline cellulose, microfibrillated cellulose, low substituted hydroxy propyl cellulose, either used singly or in admixture. Preferably, the disintegrant is crospovidone. Lubricants may be present in from 0.25 to 2.0%, preferably from 0.5 to 1.2% by weight of the tablet. Preferred lubricants include magnesium stearate. Preferably, the sweetening agent is an artificial sweetening agent such as sodium saccharin or aspartame, preferably aspartame, which may be present in from 0.5 to 1.5% by weight of the tablet. Preferably, a tablet of the present invention is substantially free of sugar (sucrose). Preferred flavouring agents include fruit flavours which may be natural or synthetic, for instance peppermint, cherry and banana, or a mixture thereof.

Single dose sachets according to the present invention comprise, in addition to the drug substance, excipients typically included in a sachet formulation, such as a sweetener, for instance aspartame, flavourings, for instance fruit flavours, optionally a suspending agent such as xanthan gum, as well as silica gel, to act as a desiccant.

Capsules according to the present invention comprise, in addition to the drug substance, excipients typically included in a capsule, for instance starch, lactose, microcrystalline cellulose, ethyl cellulose, magnesium stearate. Preferably, capsules are prepared from materials such as

232

- HPMC or a gelatine/PEG combination. Preferably the capsules will contain beads or granules. These beads or granules are composed of the drug substance in a concentration of between 5% and 95%, preferably 20 to 80%, most preferably 50 to 80%. The drug substance is mixed with a suitable granulating aid such as microcrystalline cellulose, lactose, and granulated using a suitable granulating fluid such as water, ethanol and/or isopropanol. The wet granules are forced through small orifices of 0.5 mm to 3 mm diameter then spherulized into discrete particles using a rapidly spinning disc. The spherical particles are then dried and coated with a release controlling film coat containing for example ethyl cellulose, pH sensitive or insensitive methacrylic acid copolymers and their derivatives. The coated particles are filled into suitable capsule shells.
- Preferably, the unit dosage forms of the present invention are packaged in containers that inhibit the ingress of atmospheric moisture, for instance blister packs, tightly closed bottles or desiccated pouch packs etc which are conventional in the art. Preferred bottles include HDPE bottles.
- Other sustained release formulations which may be suitable for incorporating lamotrigine or other suitable derivatives thereof are described in:
- Sustained Release Medications, Chemical Technology Review No 177 Ed. J.C. Johnson. Noyes Data Corporation 1980
- Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, 2nd Edition. Eds J.R. Robinson, V.H.L. Lee. Marcel Dekker Inc. New York 1987
- Examples of delayed release formulations which are suitable for incorporating lamotrigine or other suitable derivatives thereof are described in:
- Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition, Mack Publishing Company 1980, Ed. A. Osol
- A further aspect of the invention is a sustained release formulation of the invention additionally containing a second active ingredient selected from carbamazepine, valproic acid, gabapentin, diazepam, phenytoin, bupropion or paroxetine HCl.
- Preferably both the lamotrigine and the second active ingredient are both administered in a sustained release fashion. Alternatively the formulation contains 2 phases, one sustained release phase comprising lamotrigine and a second instant release phase comprising the second active ingredient.
- The invention will now be described by way of example only, with reference to the accompanying drawings, in which:
- Figure 1 Simulated lamotrigine pharmacokinetic profile for 200mg lamotrigine IR tablets administered twice daily
- Figure 2. Dissolution profile of three different batches of lamotrigine 150mg IR tablets
- Figure 3 Dissolution profiles from a matrix tablet from Example 1
- Figure 4. Dissolution profiles from a matrix tablet from Example 2
- Figure 5 Dissolution profiles from a film coated tablet from Example 3. Figure 5 shows the dissolution profiles for tablets coated with coating solution B for 3% and 5% weight gain. Both, on average were greater than 90% dissolved after 3 hours.
- Figure 6 Dissolution profile of lamotrigine DiffCORE tablets 25mg and 200mg of Example 4
- Figure 7 Mean 0-36 hour serum PK profiles for various 25mg and 200mg matrix tablets of Example 2

233

A further aspect of the invention is a sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof which has an *in vitro* dissolution profile substantially similar to the dissolution profile shown in Figure 3, 4, or 5

5 The present invention also extends to formulations which are bioequivalent to the tablets or formulations of the present invention, in terms of both rate and extent of absorption, for instance as defined by the US Food and Drug Administration and discussed in the so-called "Orange Book" (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services, 19th edn, 1999)

10 All publications and references, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference in their entirety as if each individual publication or reference were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as being fully set forth. Any patent application to which this application claims priority is also incorporated by reference herein in its entirety in the manner described above for publications and references

15

Example 1 – Matrix formulations

Example 1 a) Matrix Tablets with 35% Polymer

(Polymers are either Methocel E4MP CR, Methocel K100 LV or Polyox WSR N-80)

Component	Quantity (mg)	Quantity (g)
Lamotrigine	150	30.0
Lactose (Fast-Flo)	35	7.0
Microcrystalline cellulose	138	27.6
Polymer	175	35.0
Magnesium Stearate	2	0.4
Total Tablet Weight	500	100

20 Bulk Preparation Method

First the components were weighed from bulk containers in the following amounts

Ingredients	Amount (g)
Lamotrigine	450.0
Lactose (Fast-Flo)	105.0
25 Microcrystalline cellulose	414.0
Polymer	525.0
Magnesium Stearate	6.0

30 The components were then sieved using a Russel-SIV equipped with a 20-mesh (850µm) or an equivalent sieve and mesh, and deposited into a stainless-steel blending container

The lamotrigine, lactose, microcrystalline cellulose and polymer were blended for 15 minutes using a suitable blender, such as a Matcon-Buls bin-type blender, a V-blender or

27
234

equivalent. The magnesium stearate was added to the mixture and blending continued for approximately 2 minutes

The lubricated blend was compressed using a suitable rotary tablet press, typically a Fette 2090 or equivalent. In-process controls for tablet weight and hardness were applied at appropriate intervals throughout the compression run and adjustments to the tablet press were made as necessary

Example 1b) Matrix Tablets with 25% Polymer

(Polymers are either Methocel E4MP CR, Methocel K100 LV or Polyox WSR N-80)

Component	Quantity (mg/tablet)	Quantity (g/100g)
Lamotrigine	150	30.0
Lactose (Fast-Flo)	85	17.0
Microcrystalline cellulose	138	27.6
Polymer	125	25.0
Magnesium Stearate	2	0.4
Total Tablet Weight	500	100

Bulk Preparation Method

First the components were weighed from bulk containers in the following amounts

Ingredients	Amount (G)
Lamotrigine	450.0
Lactose (Fast-Flo)	255.0
Microcrystalline cellulose	414.0
Polymer	375.0
Magnesium Stearate	6.0

The components were then sieved using a Russel-SIV equipped with a 20-mesh (850µm) or an equivalent sieve and mesh, and deposited into a stainless-steel blending container

The lamotrigine, lactose, microcrystalline cellulose, and polymer were blended for 15 minutes using a suitable blender, such as a Maicon-Buls bin-type blender, a V-blender or equivalent. The magnesium stearate was then added to the mixture and blending was continued for approximately 2 minutes.

The lubricated blend was then compressed using a suitable rotary tablet press, typically a Fette 2090 or equivalent. In-process controls for tablet weight and hardness were applied at appropriate intervals throughout the compression run and adjustments to the tablet press were made as necessary

Example 1c) Matrix Tablets with 15% Polymer

(Polymers are either Methocel E4MP CR, Methocel K100 LV or Polyox WSR N-80)

Component	Quantity (mg/tablet)	Quantity (%w/w)
Lamotrigine	150	30.0
Lactose (Fast-Flo)	35	7.0
Microcrystalline cellulose	238	47.6
Polymer	75	15.0
Magnesium Stearate	2	0.4
Total Tablet Weight	500	100

Bulk Preparation Method

First the components were weighed from bulk containers in the following amounts

	Ingredients	Amount (G)
5	Lamotrigine	450.0
	Lactose (Fast-Flo)	105.0
	Microcrystalline cellulose	714.0
	Polymer	225.0
	Magnesium Stearate	6.0

10 The components were then sieved using a Russel-SIV equipped with a 20-mesh (850µm) or an equivalent sieve and mesh, and deposited into a stainless-steel blending container

The lamotrigine, lactose, microcrystalline cellulose and polymer were blended for 15 minutes using a suitable blender, such as a Mason-Buls bin-type blender, a V-blender or equivalent. The magnesium stearate was then added to the mixture and blending was continued for approximately 2 minutes.

20 The lubricated blend was then compressed using a suitable rotary tablet press, typically a Fette 2090 or equivalent. In-process controls for tablet weight and hardness were applied at appropriate intervals throughout the compression run and adjustments to the tablet press are made as necessary

Example 2a. Matrix Formulations

Strength	25 mg		50 mg		100 mg		200 mg	
Excipient	Slow	Fast	Slow	Fast	Slow	Fast	Slow	Fast
Lamotrigine	25 mg (12.5%)	25 mg (12.5%)	50 mg (25%)	50 mg (25%)	100 mg (33.3%)	100 mg (33.3%)	200 mg (50%)	200 mg (50%)
B4M	55.75	20%	30%	10%	25%	2.5%	15%	5%
K100LV	9.75	20%	20%	25%	10%	25%	5%	15%

27
236

Lactose*	qs	Qs	qs	q.s.	qs	qs	qs	qs
Mg Stearate	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
Tablet Weight (mg)	300	300	325	325	350	350	400	400

* qs = the mass balance to achieve the target tablet weight

In the above table slow represents tablets where 90% of the lamotrigine dissolved *in vitro* in 16 hours, fast represents 90% of the lamotrigine dissolved in 6 hours

Example 2b Matrix Formulations

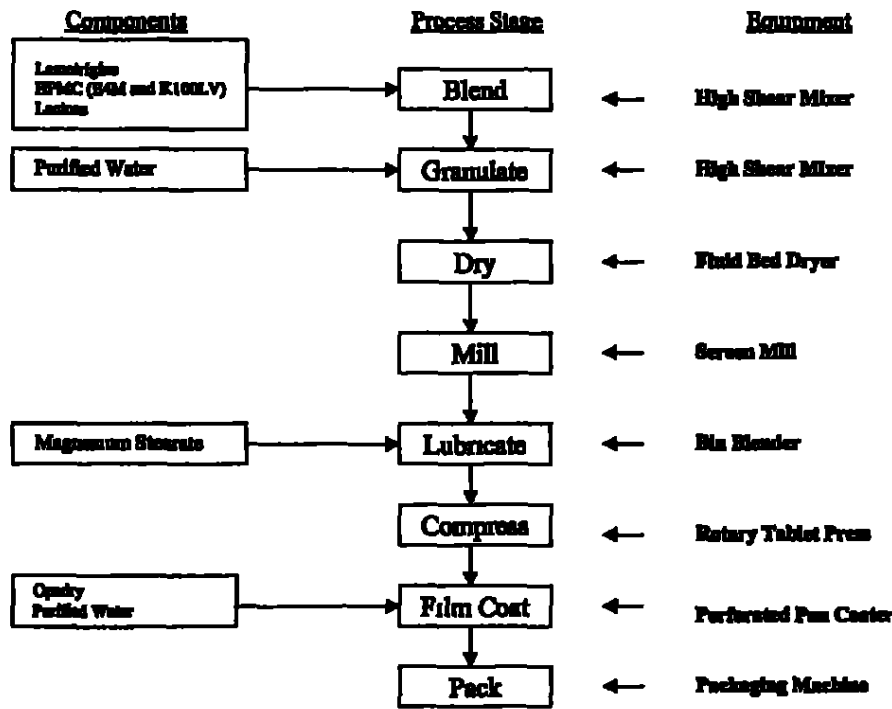
Strength	25 mg			50 mg			100 mg			200 mg		
Excipient	Slow	Medium	Fast	Slow	Medium	Fast	Slow	Medium	Fast	Slow	Medium	Fast
Lamotrigine	25 mg (8.33%)	25 mg (8.33%)	25 mg (8.33%)	50 mg (16.7%)	50 mg (16.7%)	50 mg (16.7%)	100 mg (33.3%)	100 mg (33.3%)	100 mg (33.3%)	200 mg (50%)	200 mg (50%)	200 mg (50%)
B4M	52	32%	17.5%	26%	23%	20.5%	22%	19	16%	15%	8.7%	5%
K100LV	13	23%	12.5%	19%	17%	14.5%	16%	14	12%	10%	11.3%	15%
Lactose*	qs	qs	q.s.	qs	q.s.	q.s.	qs	q.s.	qs	qs	qs	qs
Mg Stearate	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%		0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
Tablet Weight (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	400	400	400

In the above table slow represents tablets where 90% of the lamotrigine dissolved *in vitro* in 16 hours, medium where 90% of the lamotrigine is dissolved in 12 hours fast represents 90% of the lamotrigine dissolved in 6 hours.

The formulations described in Example 2 were prepared as set out in the flow diagram below

2/
238

Flow Diagram of the Manufacturing Process



Example 3 Film coated formulations

Component	Quantity (mg/tablet)	Quantity (%w/w)
Lamotrigine	150	30.0
Microcrystalline cellulose	345	69.0
Magnesium Stearate	5	1.0
Total Tablet Weight	500	100

Bulk Preparation Method

- 5 First the components are weighed from bulk containers in the following amounts

Ingredients	Amount (KG)
Lamotrigine	4.5
Microcrystalline cellulose	10.35
Magnesium Stearate	0.15

10

The components are then sieved using a Russel-SIV equipped with a 12 mesh (850µm) or an equivalent sieve and mesh, and deposited into a stainless-steel blending container

- 15 The lamotrigine and microcrystalline cellulose are blended for 15 minutes using a suitable blender, such as a Matcon-Buls bin-type blender, a V-blender or equivalent. The magnesium stearate is then added to the mixture and blending is continued for approximately 2 minutes.

The lubricated blend is then compressed using a suitable rotary tablet press, typically a Fette 2090 or equivalent. In-process controls for tablet weight and hardness are applied at appropriate intervals throughout the compression run and adjustments to the tablet press are made as necessary

- 20 The tablets are then film-coated using O'Hara LabCoat II, or equivalent coater. Tablets are sprayed with a solution of Surelease and Opadry at either a 50/50 (solution A) or an 80/20 ratio (solution B). The aqueous coating solutions, A and B, are described below. Tablets were coated up to a 5% theoretical weight gain.

25 **Coating Solution A**

Weight out 162.5 grams of Surelease (E7-19060) and 162.5 g of Opadry (YS-2-7013) and placed into a suitable stainless steel mixing tank. Add 2437.5 grams of water. Mix until uniformed. Stir continually during application.

30 **Coating Solution B**

Weight out 260.00 grams of Surelease (E7-19060) and 65.00 g of Opadry (YS-2-7013) and placed into a suitable stainless steel mixing tank. Add 1061.67 grams of water. Mix until uniformed. Stir continually during application.

Example 4 DiffCORE tablets

Formulation Details for DiffCORE Tablets, 25mg

Ingredients	Quantity (mg/tablet) ¹	
	Fast	Slow
CORE		
Lamotrigine	25	25
Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), K100LV, Prem CR USP/EP	37.8	53.55
Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), B4M, Prem CR, USP	52.2	73.95
Lactose monohydrate, 200 mesh NF	183.8	146.31
Purified Water, EP/USP		
Magnesium Stearate, EP/NF	1.2	1.2
OUTER COAT		
Eudragit L30 D-55 (30%w/w solution)	13.08	12.98
Red Iron Oxide, USP	0.15	0.278
Triethyl Citrate, NF	1.37	1.36
Glyceryl Monostearate, NF	0.37	0.37
Polysorbate 80, NF	0.016	0.016
Purified Water EP/USP		

5 Fast represents a release period of 12 hours and slow represents a release period of 15 hours

241

Formulation Example of DiffCORE Tablets, 200mg

Ingredients	Quantity (mg/tablet) ¹
	Slow
CORE	
Lamotrigine	200
Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), K100LV, Prem CR USP/EP	62.64
Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), E4M, Prem CR, USP	45.36
Lactose monohydrate, 200 mesh NF	90.4
Purified Water, EP/USP	
Magnesium Stearate, EP/NF	1.6
OUTER COAT	
Eudragit L30 D-55 (30%w/w solution)	17.3
Red Iron Oxide, USP	0.37
Triethyl Citrate, NF	1.81
Glyceryl Monostearate, NF	0.494
Polysorbate 80, NF	0.02
Purified Water EP/USP	

The core of the tablets were prepared as described in Example 2 and subsequently coated.

5 Coating.

The tablets were film-coated using a standard coating machine e.g. a Vector™ machine purchased from Vector, or equivalent coater. Tablets were sprayed with an aqueous solution of Eudragit 10% w/w as described below. Tablets were coated up to a 5% theoretical weight gain.

10 Example of 10% Coating Solution Preparation

Part A

350 ml Eudragit L30 D55 30% solution was diluted with 150 ml of water. 11 g of Triethyl Citrate was added and the solution mixed thoroughly.

Part B

- 15** 440 g of purified water was added to a separate vessel and heated to approximately 60°C. Using appropriate mixer (high shear) for Kalish mixture 0.13 g of Polysorbate 80 NF and 3.0 g of

242

Glyceryl Monostearate, NF were incorporated into solution 4.0 g of iron oxide was added and homogenised for 15 minute at high speed.
Part A and Part B were combined and the final weight adjusted with purified water to 1000 g and mixed.

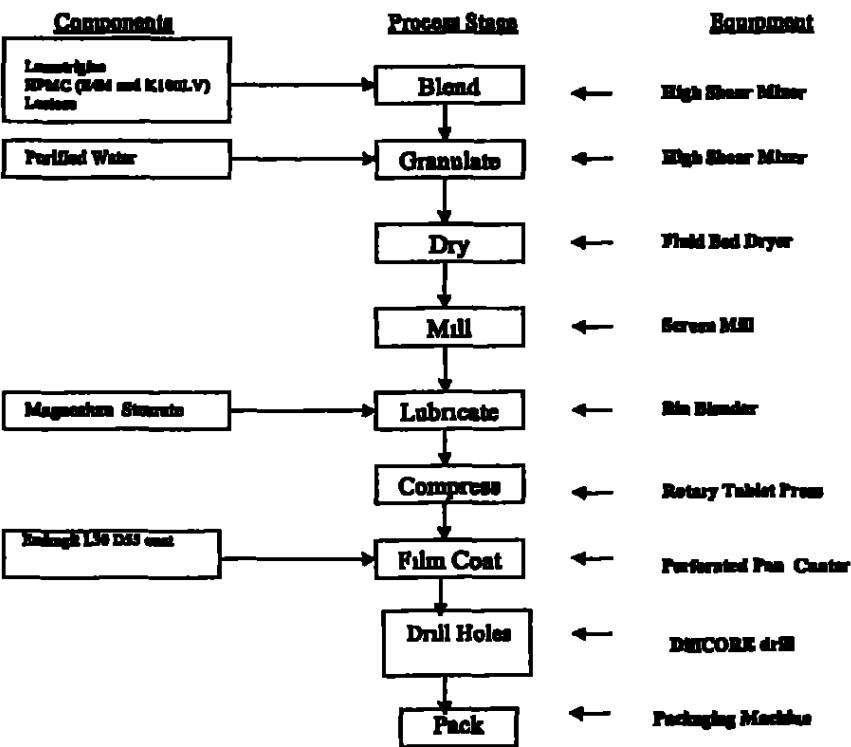
5

Drilling

The tablets were drilled mechanically using a standard drill press. A tablet was placed in a tablet holder and carefully drilled until the film coat was removed from the drilled surface, then the tablet was flipped over and the opposite side subsequently drilled. Upon completion the drilled tablet was inspected for weight loss (orifice depth), quality of the orifice edge and overall appearance

10

Flow Diagram of the Manufacturing Process for Lamictal XR DITCORE Tablets



Example 5.**Pharmacokinetic study to investigate lamotrigine sustained release formulation in humans.**

- The in vivo disposition of the lamotrigine sustained release formulation was initially assessed in a healthy volunteer pharmacokinetic study. The study was of an incomplete block design consisting of 2 doses (e.g., 25 mg (granule strength 1) and 200 mg (granule strength 2)) and 3 different sustained release rates at each dose, with the IR formulation as a reference. Each volunteer participated in 4 out of the possible 7 arms/formulations. For each formulation, blood samples were collected from each volunteer over a specified period of time for the measurement of lamotrigine serum concentrations and, consequently, the derivation of lamotrigine pharmacokinetic parameters. Safety and tolerability of each formulation was also be assessed.

Example 6,**Pharmacokinetic study to investigate lamotrigine sustained release formulation in humans.**

- Formulations as described in Example 2 were investigated in a human volunteer study as described in Example 5. The 25mg and 200mg slow, medium and fast formulations were dosed to human volunteers and mean 0-36 hour PK profiles were obtained and are shown in Figure 5. The different release rates of the tablets described in Example 2 resulted in different PK profiles. The AUC values for different rates were comparable to IR tablets, with the C_{min} being reduced by up to approximately 30%.

A further aspect of the invention is a pharmaceutical formulation as described in any one of examples 1 to 4.

Tradename	Generic description	Supplier
Methocel E4M	hydroxypropyl methylcellulose with 28 -30% methoxyl and 8.5% hydroxypropyl substitution, having a 4,000 mPa.s nominal viscosity (2% solution in water)	Dow
Methocel K15M	hydroxypropyl methylcellulose with 22% methoxyl and 8.1% hydroxypropyl substitution, having a 15,000 mPa.s nominal viscosity (2% solution in water)	Dow
Methocel K100M	hydroxypropyl methylcellulose with 22% methoxyl and 8.1% hydroxypropyl substitution, having a 100,000 mPa.s nominal viscosity (2% solution in water)	Dow
Methocel K4M	hydroxypropyl methylcellulose with 22% methoxyl and 8.1% hydroxypropyl substitution, having a 4,000 mPa.s nominal viscosity (2% solution in water)	Dow
Methocel E5	hydroxypropyl methylcellulose with 29% methoxyl and 8.5% hydroxypropyl substitution, having a 5 mPa.s nominal viscosity (2% solution in water)	Dow
Methocel E5M	hydroxypropyl methylcellulose with 29% methoxyl and 8.5% hydroxypropyl substitution, having a 5,000 mPa.s nominal viscosity (2% solution in water)	Dow
Methocel E50	hydroxypropyl methylcellulose with 29% methoxyl and 8.5%	Dow

245

	hydroxypropyl substitution, having a 50 mPa s nominal viscosity (2% solution in water)	
Methocel K100LV	low viscosity Hydroxypropyl Methylcellulose	Dow
POLYOX TM WSRN-80	high molecular weight water-soluble poly (ethylene oxide) polymer Molecular weight of 200,000, having a nominal viscosity of 55-90 cP (5% solution)	Dow
Opadry (YS-2-7013)	hydroxypropylmethylcellulose aqueous dispersion	Colorcon
Surelease (E-7-19010)	aqueous ethylcellulose dispersion	Colorcon
Eudragit® L30D-55 Eudragit® RS 30D Eudragit® RL 30D	methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer ammonium-methacrylic copolymer RL=10% quat. ammonium RS=5% quat. ammonium	Rohm Pharma Rohm Pharma
Aquacoat	ethylcellulose latex suspension	(FMC)

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation the following claims

Claims

- 1 A method of treating a CNS disorder which comprises orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the form of a sustained release formulation.
2. A method as claimed in claim 1 wherein the lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative is present in the range of 1 to 500 mg
- 3 A method as claimed in claim 1 or 2 wherein substantially all the lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative is released from the formulation in a period of 2 to 20 hours after administration to a patient.
- 4 A method as claimed in any one of claims 1 to 3 wherein the administration is once a day
- 5 A method as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein a reduction in the adverse event profile is achieved.
6. A method as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein the CNS disorder is selected from epilepsy; pain, oedema, multiple sclerosis or schizophrenia.
- 7 A method as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein the CNS disorder is a psychiatric indication
- 8 A method as claimed in any one of claims 7 wherein the psychiatric indication is bipolar disorder
- 9 A method of reducing the incidence of at least one adverse event associated with the administration of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, which method comprises orally administering to a patient a therapeutically effective amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in the form of a sustained release formulation.
- 10 A sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
- 11 A sustained release formulation as claimed in claim 10 wherein substantially all the lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is released from the formulation 2 to 20 hours after administration to a patient.
- 12 A sustained release formulation as claimed in claim 10 or 11 which has an *in vitro* dissolution profile in which 40 to 65 % of the lamotrigine is dissolved in 3 to 8 hours.
- 13 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 10 to 12 which has an *in vitro* dissolution profile as shown in or substantially similar to any one of Figures 3, 4 or 5

40
247

14. A sustained release formulation as claimed in any one of claims 10 to 13 which has an *in vitro* dissolution profile wherein the Area Under the Curve value is between 80% and 125% to that of any one of Figures 3, 4 or 5
- 5
- 15 A sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof in which there are at least two phases in the release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein the release rate in the first phase is different from the release rate in the second phase
- 10
- 16 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 10 to 12 and 15 which has an *in vitro* dissolution profile as shown or substantially similar to that shown in Figure 6
- 15
- 17 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 10 to 12 and 15 which has an *in vitro* dissolution profile wherein the Area Under the Curve value is between 80% and 125% to that of Figure 6.
- 18 A sustained release formulation as claimed in claim 10 wherein the formulation is a functional coated tablets or caplets, or time-release tablets or caplets matrices containing wax or polymer, or osmotic pump devices or combinations thereof
- 20
- 19 A sustained release formulation as claimed in claim 18 which is a matrix tablet.
- 20 A sustained release as claimed in claim 20 wherein the formulation comprises,
- 25
- a) 2.5 to 80% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
 - b) 10 to 70% by weight release retarding polymer;
 - c) 0 to 70 % by weight diluent;
 - d) 0 to 20 % by weight compression aid, and
 - 30 e) 0.1 to 2.5% by weight lubricants
- 21 A sustained release formulation claimed in any one of claims 18 to 20 wherein the formulation comprises
- 35
- a) 8.3 to 50 % by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
 - b) 17.5 to 66.3 % by weight Methocel E4MP, CR Grade, POLYOX WSRN-80 or Methocel, K100LV or a mixture thereof,
 - c) 25 to 60 % by weight lactose, and
 - d) 0.1 to 0.4 % by weight magnesium stearate

- 22 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 10 to 14, 18 to 21 which upon administration to a human produce a AUC values of 80 to 125% and a C_{max} being of about 30% less than an instant release tablet containing the same amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof
- 5 23 A sustained release formulation as claimed in claim 18 which is a DiffCORE tablet.
- 24 A sustained release formulation as claimed in claims 10 to 12 16 to 18 and 23 comprising
- 10 1) a core comprising lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof
- 2) an outer coating covering said core, the thickness of said outer coating being adapted such that it is substantially impermeable to the entrance of an environmental fluid and substantially impermeable to the exit of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and
- 15 3) said outer coating including one or more orifices extending from the outside of the coating substantially completely through said coating but not penetrating said core allowing the release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof from the core into environmental fluid, said orifices having an area or combined area from about 10 to about 60 percent of the face area of said formulation, wherein the release lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof occurs substantially through said orifice.
- 20 25 A sustained release formulation as claimed in claim 23 wherein the release of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is via one or more of dissolution, diffusion osmosis or erosion
- 25 26 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 24 or 25 wherein the core further comprises a release retarding excipient.
- 27 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 24 to 26 wherein the outer coat may dissolves by 0.3 to 5 hours after administration or when the surrounding pH exceeds 5
- 30 28 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 24 to 27 wherein the formulation comprises a core comprising
- 35 a) 2.5 to 80% by weight lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;
- b) 17.5 to 70% by weight release retarding polymer;
- c) 0 to 60 % by weight diluent;
- d) 0 to 20 % by weight compression aid, and
- e) 0.1 to 2.5% by weight lubricants and
- 40 an outer coat comprising
- f) 0.05 mm to 0.30 mm of polymer;
- 29 A sustained release formulation as claimed in any one of claims 24 to 28 which upon administration to a human produce AUC values outside the range 80 to 125% and a C_{max} being of

48
249

about 30% less than an instant release tablet containing the same amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

- 5 30 A method of achieving a serum concentration wherein upon administration to a patient of a sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof produces area under the curve values of 80 to 125% and a C_{max} being of about 30% less than an instant release tablet containing the same amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof
- 10 31 A method of achieving a serum concentration wherein upon administration to a patient of a sustained release formulation of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof produces area under the curve values outside the range of 80 to 125% and a C_{max} being of about 30% less than an instant release tablet containing the same amount of lamotrigine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

250

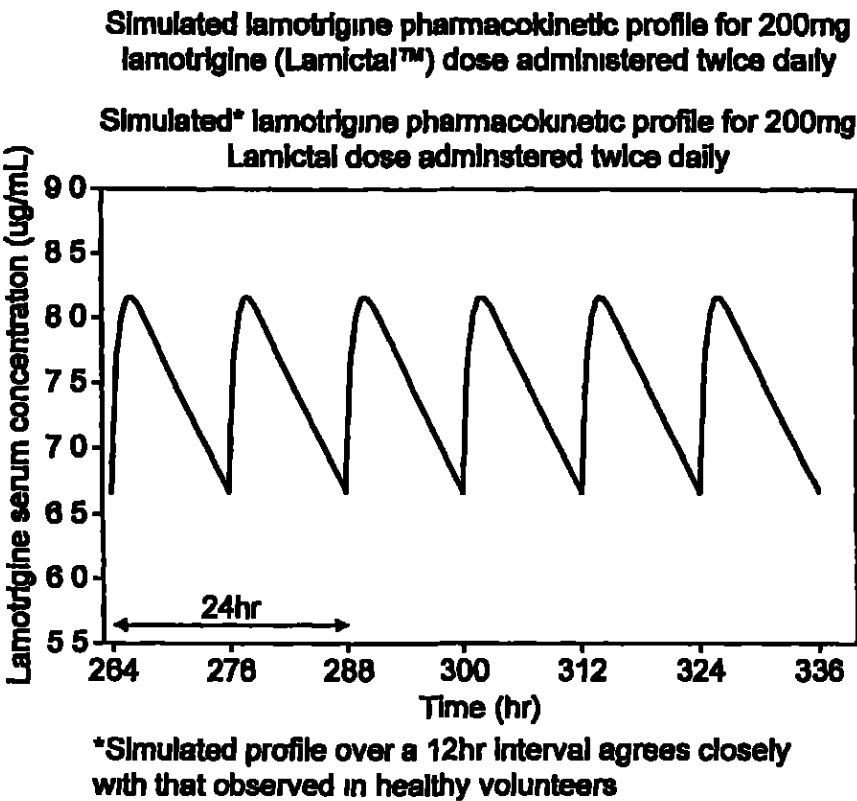


FIG. 1

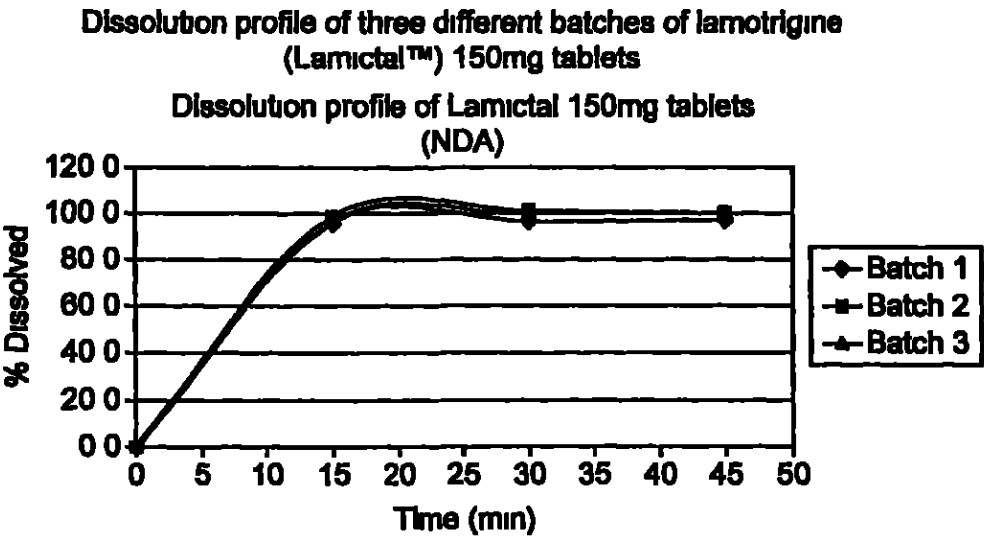


FIG. 2

251

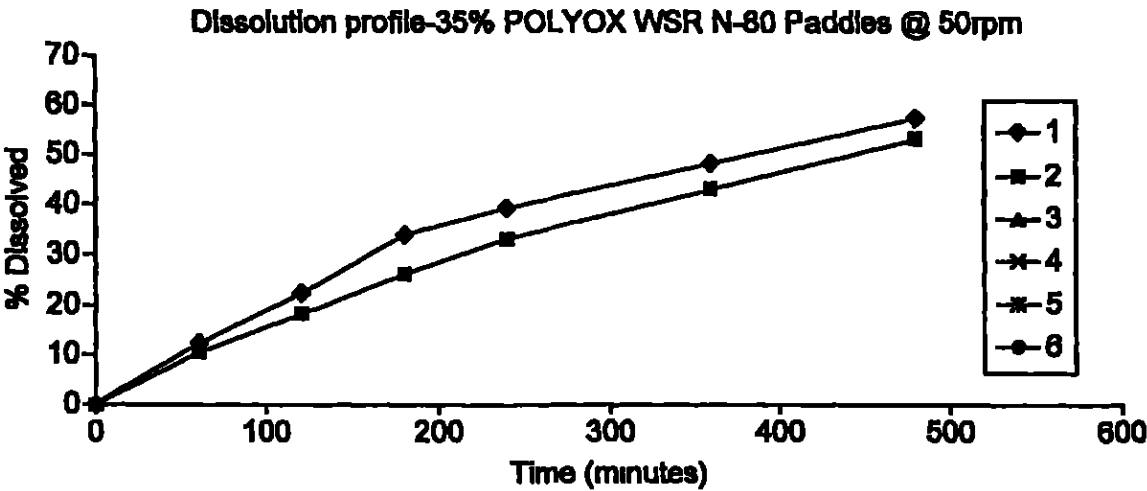
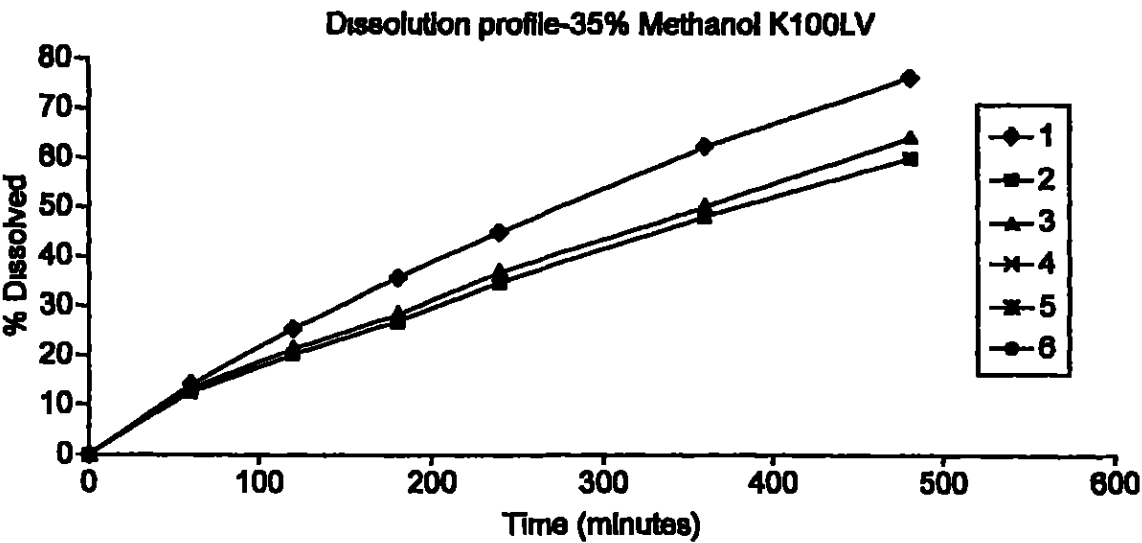
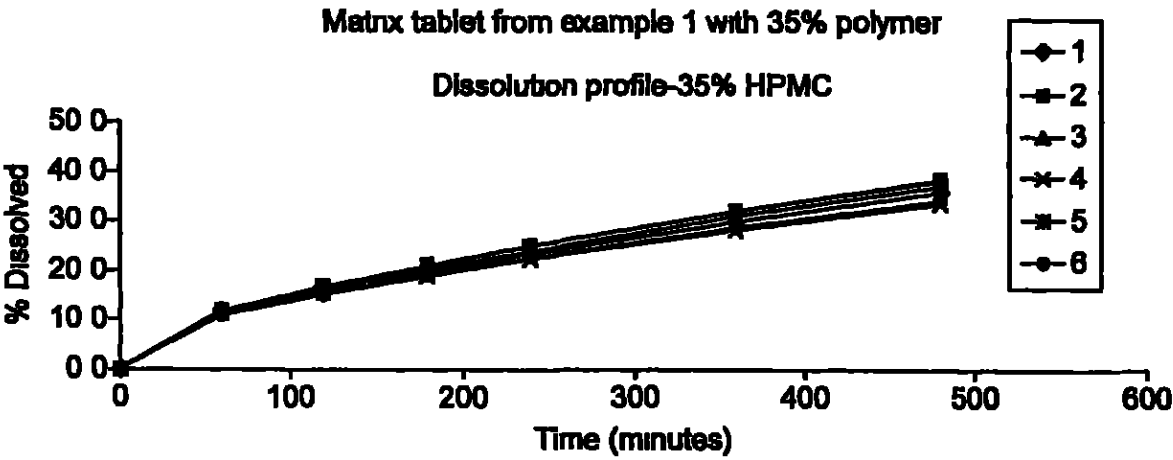


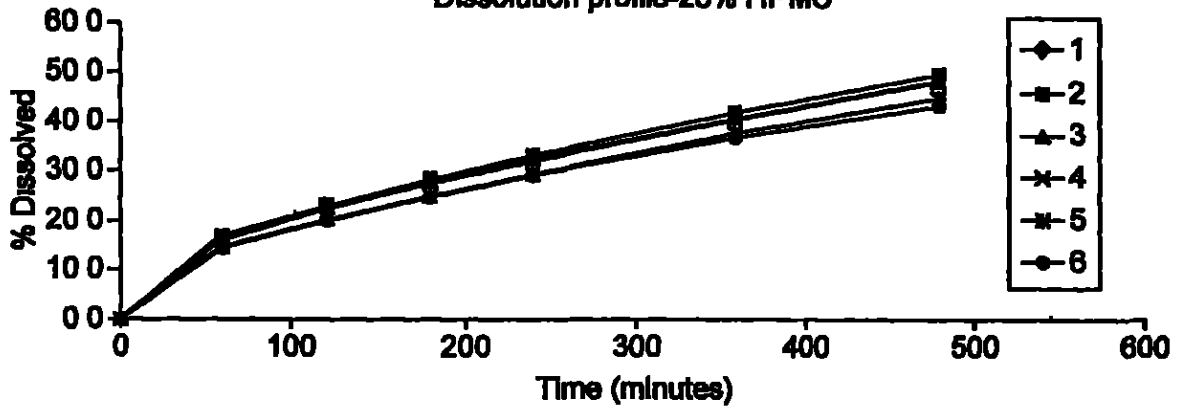
FIG. 3a

85
252

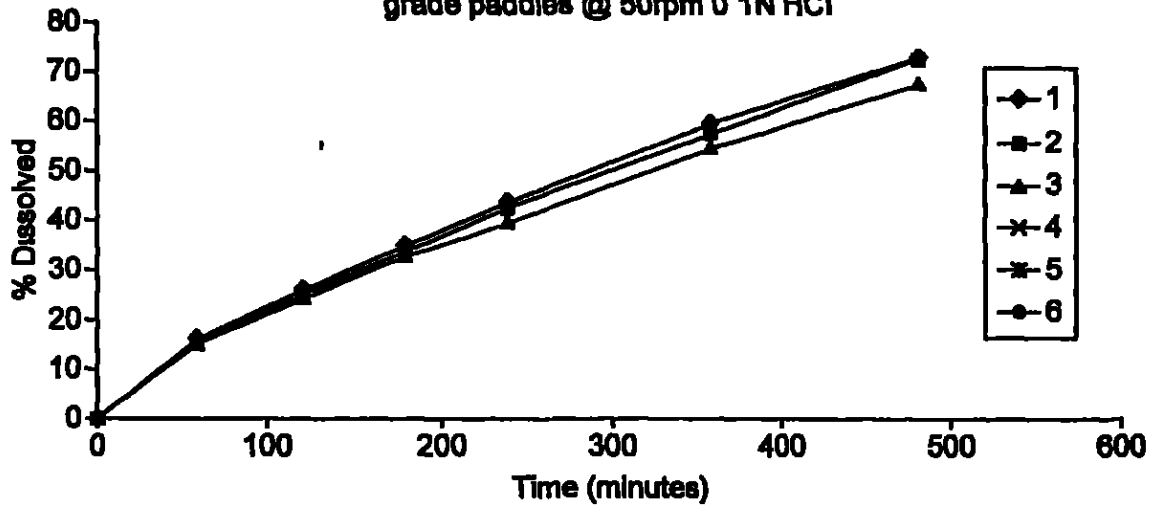
3 / 10

Matrix tablets from example 1 with 25% polymer

Dissolution profile-25% HPMC



Dissolution profile-25% Methocel K100LV premium CR grade paddles @ 50rpm 0.1N HCl



Dissolution profile-25% POLYOX WSR N-80 Paddles @ 50rpm

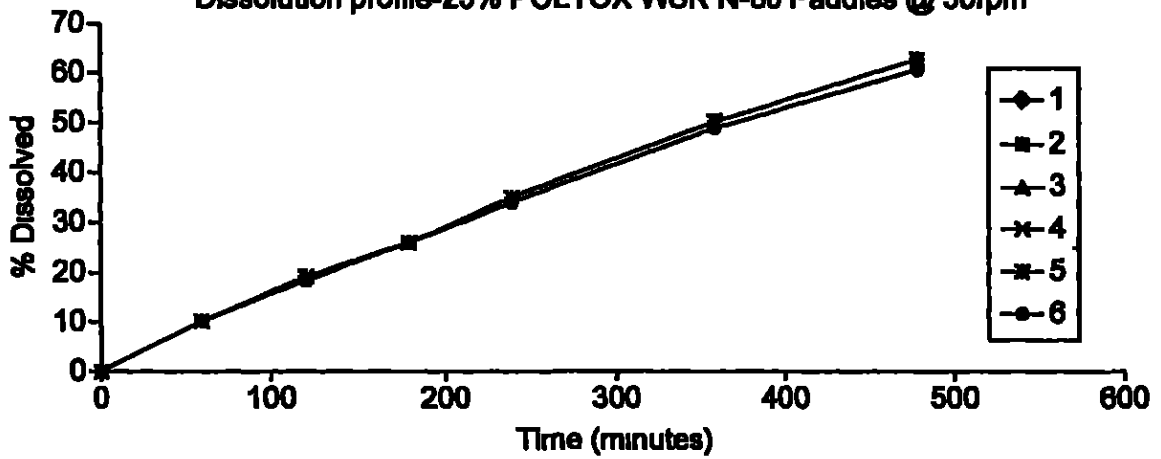


FIG. 3b

48
253

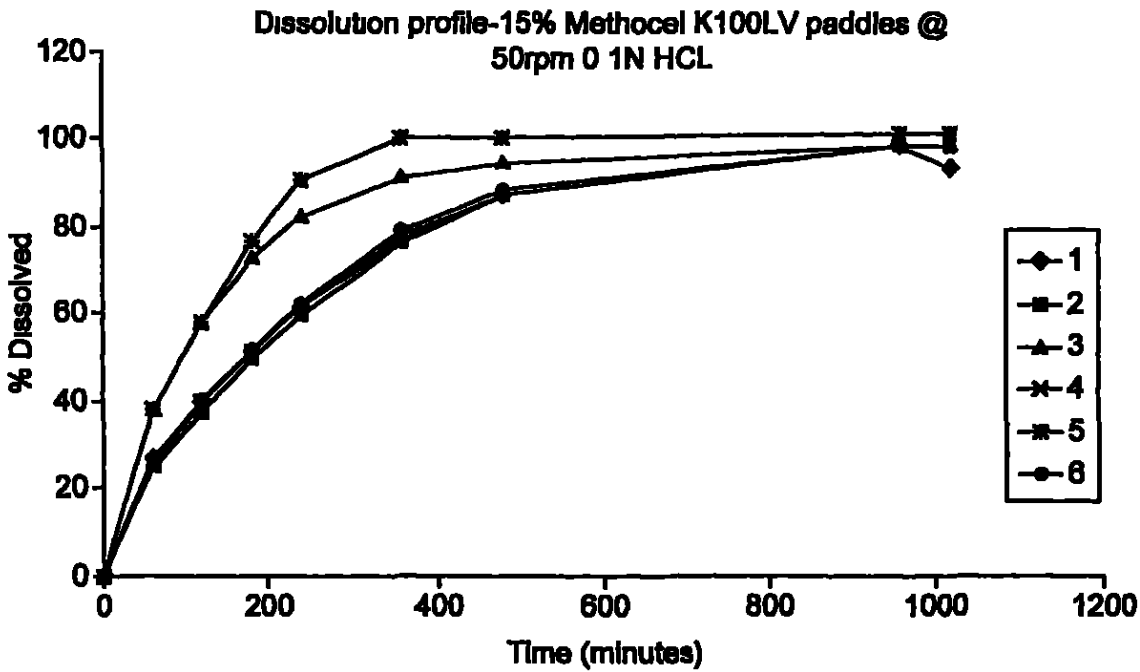
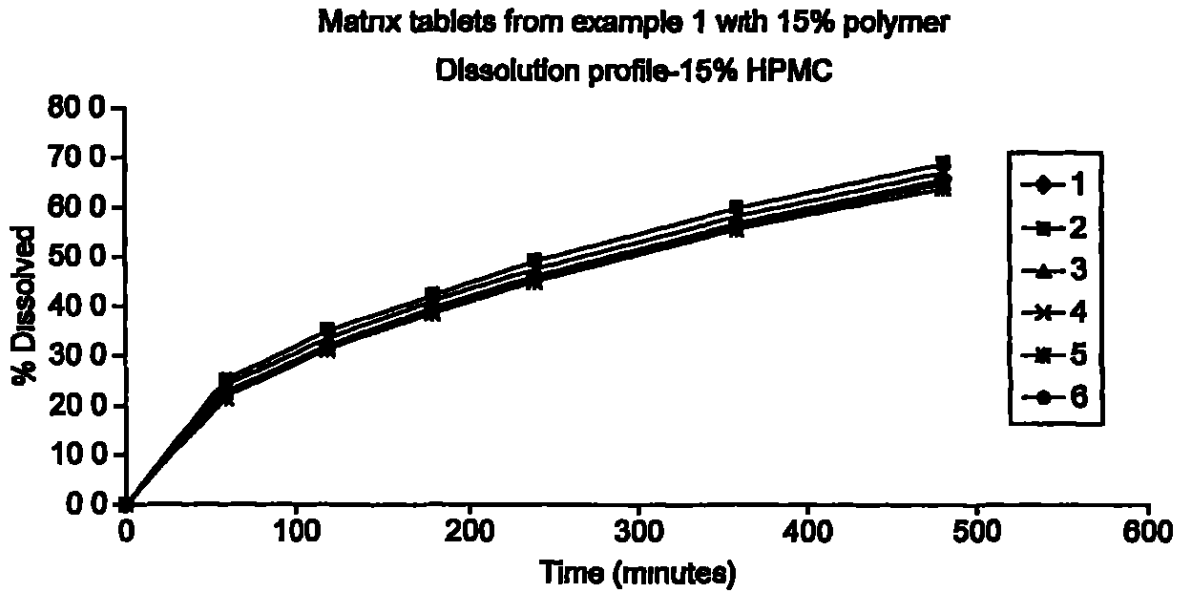


FIG. 3c

4A
254

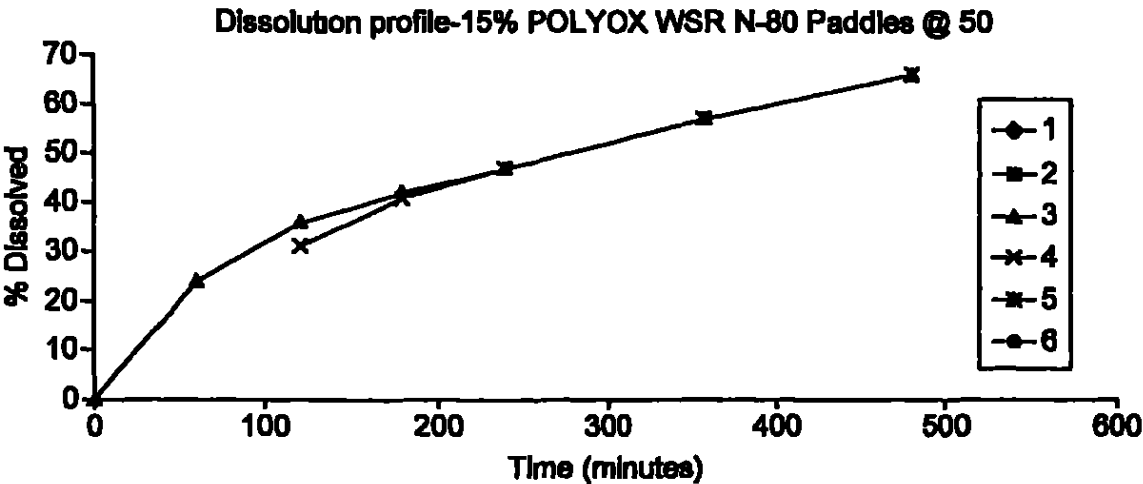
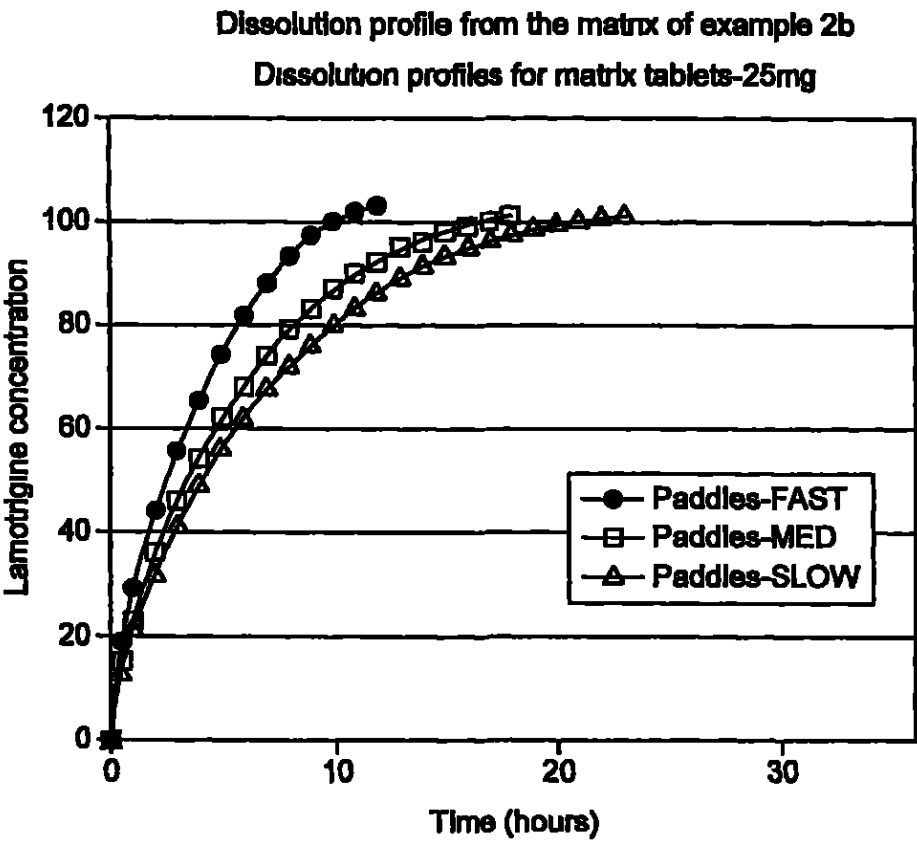


FIG 3C CONT'D

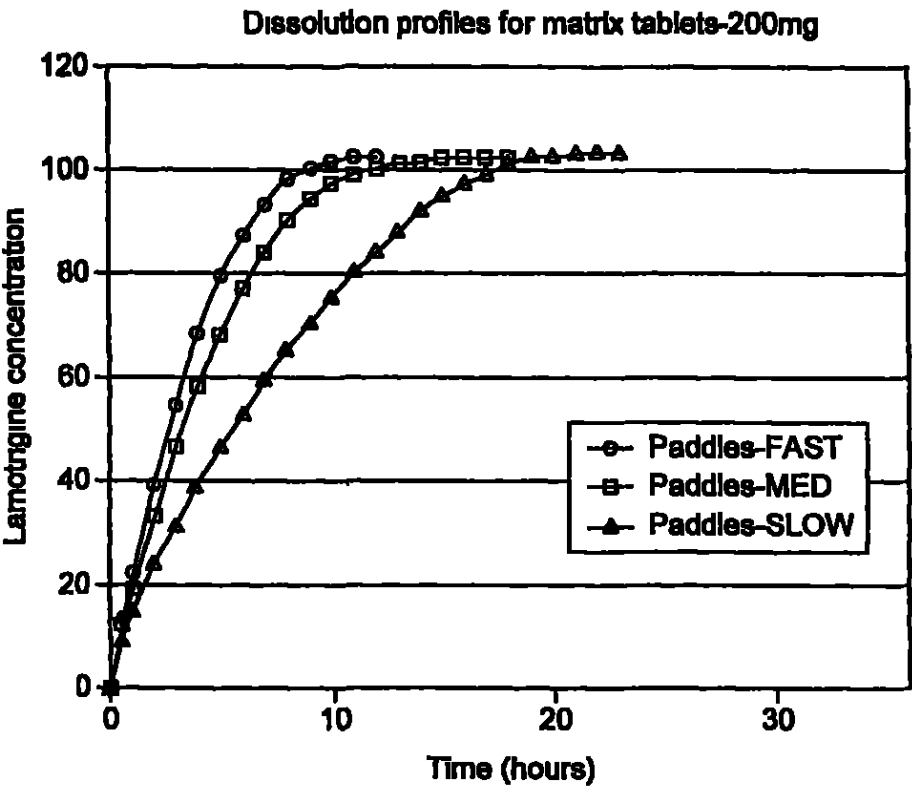
48
255



"Paddles" Indicates the dissolution method, fast/medium/slow indicate the release rates as set out in the table in example 2b

FIG. 4

48
256



"Paddles" indicates the dissolution method, fast/medium/slow indicate the release rates as set out in the table in example 2b

FIG. 4 CONT'D

50
257

Dissolution profile for tablets with 3% and 5% weight gain with a 80% Surelease, 20% Opadry coating

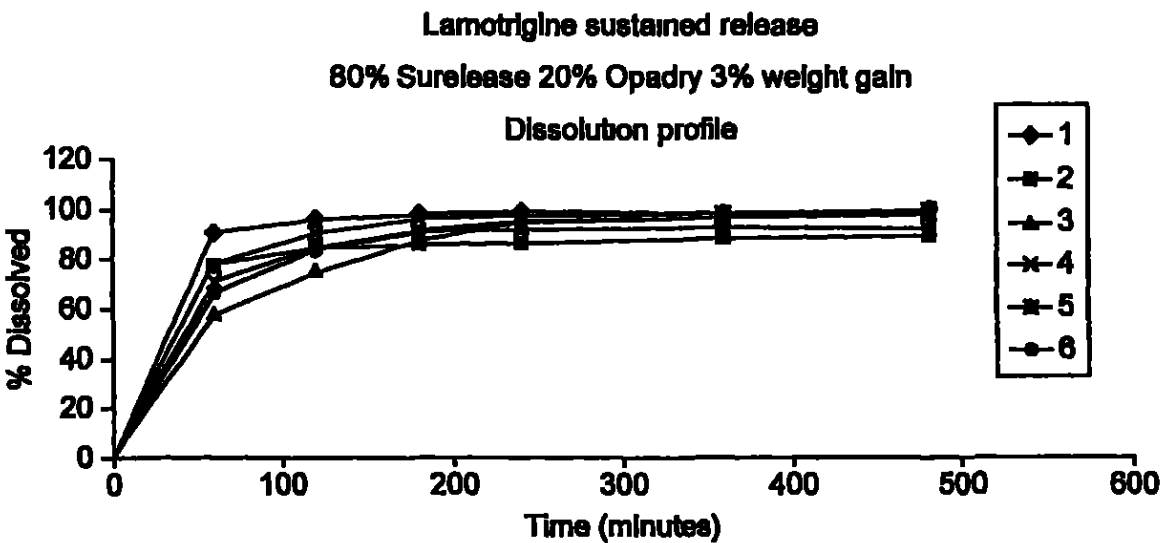
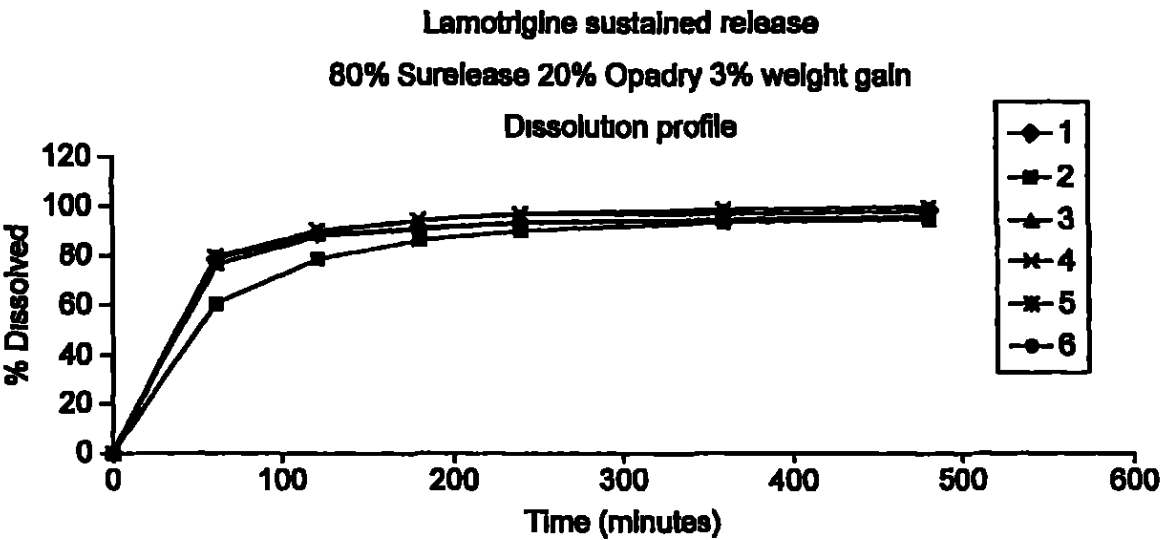


FIG. 5

51
258

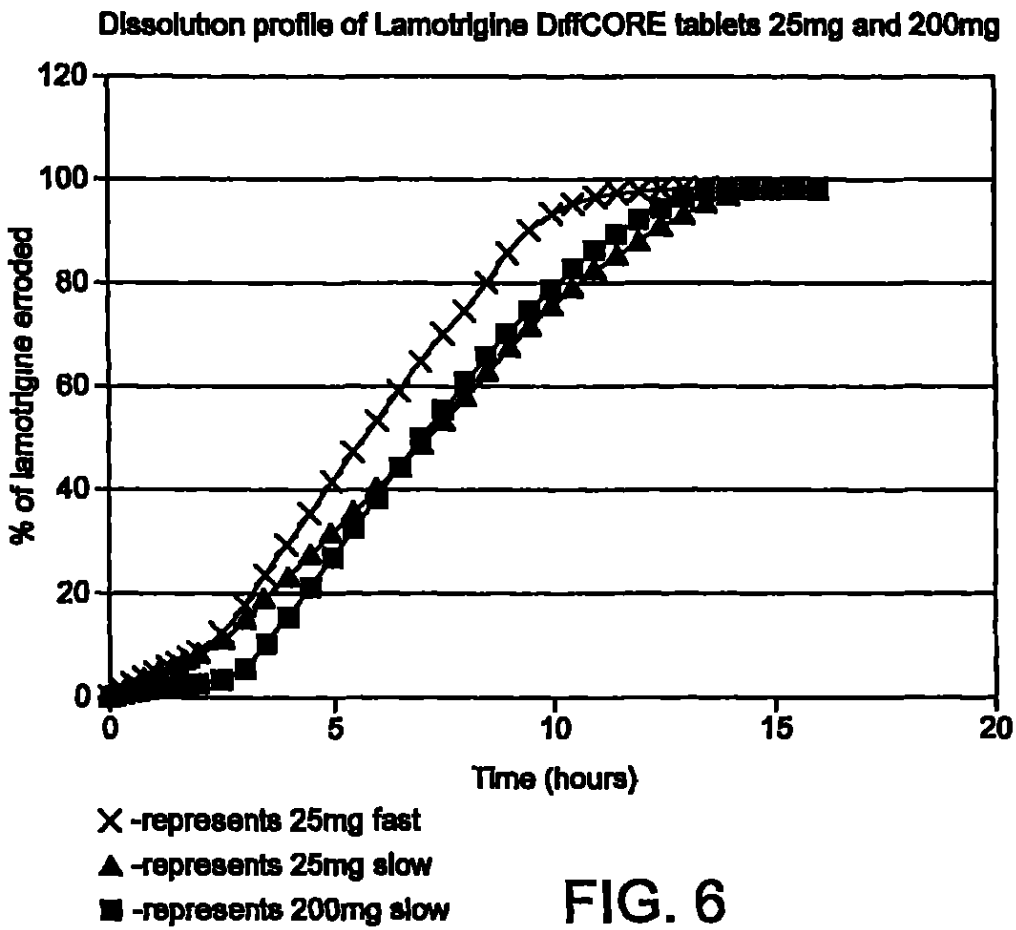
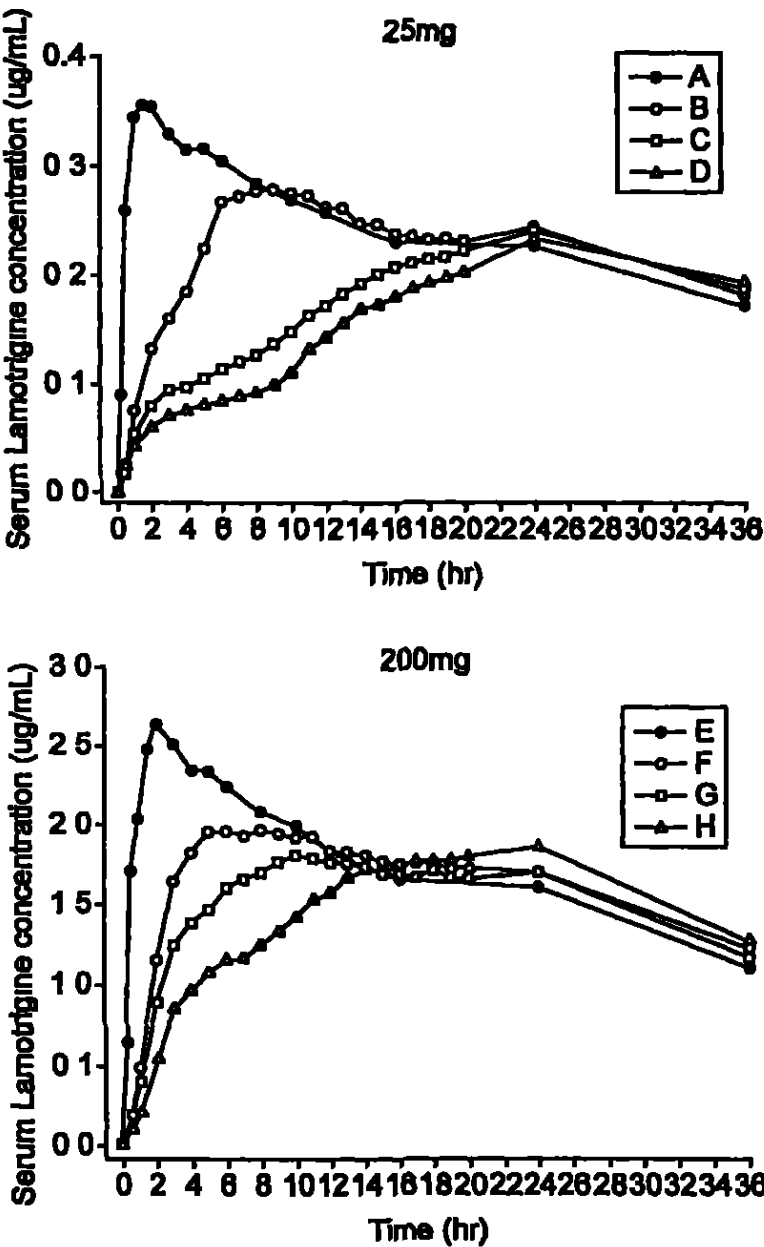


FIG. 6

10 / 10

Serum Lamotrigine concentration over a 0-36 hour period for 25mg and 200mg matrix tablets of lamotrigine (example 2) compared with the standard commercially available instant release (IR) tablets



A	LAMICTAL IR 25mg	E	LAMICTAL IR 200mg
B	LAMICTAL 25mg matrix tablet-fast release-6 hour	F	LAMICTAL 200mg matrix tablet-fast release-6 hour release rate
C	LAMICTAL 25mg matrix tablet-medium release rate-12 hour release rate	G	LAMICTAL 200mg matrix tablet-medium release rate-12 hour release rate
D	LAMICTAL 25mg matrix tablet-slow release rate-16 hour release rate	H	LAMICTAL 200mg matrix tablet-slow release rate-16 hour release rate

FIG 7

FORMULACIÓN DE LAMOTRIGINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y USO DE LA MISMA PARA SU PREPARACIÓN

La invención se refiere a un nuevo método de tratamiento que emplea lamotrigina y nuevas formulaciones, en particular formulaciones de comprimidos, para utilizar en tales métodos

La lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina se describe en la patente de EE UU 4 802 017 y en la patente europea 0021121. Los productos que comprenden lamotrigina se comercializan con el nombre comercial LAMICTAL™ por el grupo de compañías GlaxoSmithKline. Dichos productos son particularmente eficaces para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (abreviadamente en lo sucesivo CNS, por sus iniciales en inglés *Central Nervous System*) en particular epilepsia, dolor, edema esclerosis múltiple e indicaciones psiquiátricas incluyendo trastorno bipolar.

Se han aprobado varias formulaciones de comprimidos de lamotrigina para ser comercializadas por ejemplo, comprimidos convencionales de liberación instantánea (abreviadamente IR por la expresión inglesa *instant release*) que comprenden 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg ó 200 mg de ingrediente activo. Estos se administran una, dos o tres veces al día. Para la lamotrigina, añadida a una farmacoterapia con un antiepiléptico que contiene ácido valproico, la valoración comienza en 25 mg en días alternos (un día sí y otro no) durante las semanas 1 y 2 y aumenta a 25 mg diarios durante las semanas 3 y 4. Tras este período, puede lograrse una dosis de mantenimiento de 100 a 400 mg/día aumentando la dosis en 25 a 50 mg/día. Si se añade lamotrigina a fármacos antiepilépticos que inducen enzimas (abreviadamente denominados EIAEDS, por sus iniciales en inglés *enzyme-inducing antiepileptic drugs*) sin ácido valproico, la dosis es 50 mg/día durante las semanas 1 y 2 y de 100 mg/día en dos dosis divididas de ahí en adelante. Para conseguir la dosis de mantenimiento de 300 a 500 mg/día en 2 dosis divididas, las dosis pueden aumentarse en 100 mg/día cada 1 a 2 semanas. Estas farmacoterapias proporcionan una cantidad terapéutica de lamotrigina.

Además, el documento WO 92/13527 (The Wellcome Foundation Limited) describe formulaciones de comprimidos que comprenden comprimidos dispersables en agua que comprenden lamotrigina y un agente dispersante en las que el agente dispersante es una arcilla hinchable tal como esmectita, y generalmente está presente dentro de los gránulos del comprimido para proporcionar un comprimido que sea capaz de dispersarse en agua en 3 minutos para proporcionar una dispersión que pase por un tamiz de 710 µm de abertura de malla. Opcionalmente, el comprimido puede estar revestido con una película en cuyo

caso el tiempo de dispersión es inferior a 5 minutos. Los comprimidos dispersables y masticables que pueden tragarse enteros, masticarse o dispersarse en una pequeña cantidad de agua se comercializan incluyendo 2 mg, 5 mg, 25 mg ó 100 mg del ingrediente activo. Generalmente, estos se administran a pacientes pediátricos.

5 El documento WO 98/17611 (The Wellcome Foundation Limited) describe composiciones farmacéuticas que comprenden

- a) 0,5-50% en peso de lamotrigina,
- b) de 15 a 50% en peso de lactosa,
- c) de 15 a 50% en peso de almidón,
- 10 d) de 0,5 a 50% en peso de celulosa cristalina, y
- e) 5-50% en peso de polivinilpirrolidona,

y las que están en forma de polvo de libre fluidez presentan las siguientes propiedades

- (i) no hay gránulos con un tamaño de partículas mayor que 850 μm ,
- (ii) al menos el 90% en peso tiene un tamaño de partículas de 75 a 850 μm ,
- 15 (iii) los gránulos se desintegran en 30 minutos de acuerdo con el ensayo de desintegración de la Farmacopea japonesa, 12ª edición y
- (iv) al menos el 90% en peso de lamotrigina se disuelve en 30 minutos cuando los gránulos se someten al ensayo de disolución, método 2 (método de paletas) de la Farmacopea japonesa, 12ª edición, 1991

20 La lamotrigina se absorbe rápida y completamente tras administración oral con un metabolismo de primer paso despreciable. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor de 98%, que no se ve afectada por la alimentación.

Se encontró que los comprimidos dispersables masticables eran equivalentes, en cuanto a velocidad y grado de absorción, a los comprimidos IR de lamotrigina si se administraban en forma de una dispersión en agua, se masticaban, se tragaban o se tragaban enteros.

Otros fármacos disponibles en el mercado para el tratamiento de la epilepsia son pero no se limitan a los siguientes: carbamazepina (Tegretol TM), valproato (Depakote TM), tiagabina (Gabitril TM), levetiracetam (Keppra TM), gabapentina (Neurontin TM) y fenitoína (Dilantin TM). La carbamazepina se encuentra disponible como un comprimido de liberación instantánea, un comprimido masticable de liberación con el tiempo (Carbatrol, perla de liberación prolongada) o Tegretol-XR, un comprimido de bomba osmótica, y un líquido para administración oral. El valproato está disponible como comprimido de liberación inmediata y como suspensión. En EE UU el valproato también se encuentra disponible en forma de

30 Depakote, un comprimido (revestido) de liberación retardada que contiene valproato de

35

sodio + valproato en una formulación 1:1 y también en forma de Depakote ER, una forma de liberación prolongada. La gabapentina, tiagabina y levetiracetam se encuentran disponibles como comprimidos de liberación instantánea. La fenitoína se encuentra disponible en un "kapsal" que modifica la liberación.

5 Las formulaciones de comprimido de lamotrigina que se comercializan actualmente proporcionan la liberación inmediata de los ingredientes activos una vez que el comprimido llega al estómago. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre 1,4 y 4,8 horas posteriores a la administración del fármaco. La desventaja es que la concentración en plasma (perfil farmacocinético (PK)) que se consigue con los comprimidos convencionales es cíclica, con valores máximos (picos) que se alcanzan tras la administración seguida de valores más bajos (valles) que tienen lugar antes la siguiente administración de fármaco, véase la Figura (1).

10 En particular, para el tratamiento de la epilepsia, se especula con que los valores más bajos pueden conducir a convulsiones importantes y la concentración máxima en el plasma puede dar como resultado algunos efectos secundarios (abreviadamente en lo sucesivo AE, por la expresión inglesa *adverse events*) que ocurren en algunos pacientes, o alternativamente la velocidad de aumento de la concentración en el plasma en las etapas iniciales antes de alcanzar la concentración máxima en el plasma puede también afectar al perfil de AE.

20 Hasta recientemente, no se conocía en qué parte del tracto gastrointestinal se absorbía la lamotrigina. Tras llevar a cabo un estudio de absorción localizada se ha descubierto recientemente que el grado de absorción de lamotrigina es consistente cuando el fármaco se suministra en cualquier punto del tracto gastrointestinal entre el estómago y el colon ascendente. El grado de absorción también es equivalente al el fármaco se suministra en forma sólida o de disolución.

25 Por consiguiente, en un primer aspecto, La invención comprende una formulación de lamotrigina de liberación prolongada o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos del CNS, que comprende administrar al paciente por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en forma de formulación de liberación prolongada.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos del CNS que comprende administrar al paciente por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en forma de formulación de liberación prolongada en el que la lamotrigina o uno

de sus derivados farmacéuticamente aceptables se libera aproximadamente en 2-20 horas posteriores a la administración, preferiblemente en 8-16 horas posteriores a la administración y más preferiblemente en 10-15 horas, alternativamente en 10-14 horas posteriores a la administración

- 5 Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno del CNS" incluye epilepsia, dolor, edema, esclerosis múltiple, esquizofrenia y estados psiquiátricos que incluyen trastorno bipolar, preferiblemente epilepsia dolor edema y estados psiquiátricos que incluyen trastorno bipolar, en particular epilepsia dolor y trastorno bipolar

- 10 Cuando se usa en la presente memoria, el término "dolor" incluye dolor agudo tal como artromialgias, dolores post-operatorios y dolor debido a tratamiento quirúrgico, dolor crónico tal como dolor inflamatorio crónico (por ejemplo artritis reumatoide y artrosis), dolor neuropático (por ejemplo neuralgia post-herpética neuralgia del trigémino, dolor simpático prolongado y dolor asociado con la neuropatía diabética) y dolor asociado a cáncer y fibromialgia o dolor asociado a migraña

- 15 La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica grave que afecta a 1% de la población mundial. La aparición del trastorno tiene lugar típicamente en adolescentes maduros o alrededor de los 20 años y en 80% de los casos se convierte en una enfermedad para toda la vida. Además, la esquizofrenia se asocia con una mortalidad importante, con un 40% de los pacientes que intentan suicidarse en los 10 años posteriores a la aparición de este trastorno. El trastorno se catalogó como la 5ª causa más importante de discapacidad en EE UU en un estudio conjunto de la Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial en 1996 (Murray and López, 1996)

- 20 La presentación clínica de la esquizofrenia puede incluir síntomas positivos, tales como alucinaciones, delirios, o trastornos del pensamiento, y síntomas negativos tales como apatía, abulia o escasez de habla

- 25 Tras el descubrimiento en los años 50 del siglo XX de la eficacia y mecanismo de acción de los fármacos anti-dopaminérgicos, el tratamiento de la esquizofrenia se basa en el uso de la clorpromazina. La clorpromazina y otros fármacos anti-psicóticos también llamados "típicos" todavía se utilizan comúnmente en la actualidad, aunque debido a que están asociados a efectos secundarios de tipo motor, están siendo cada vez más reemplazados por nuevos anti-psicóticos "atípicos" tales como clozapina (Clozaril™), olanzapina (Zyprexa™) o risperidona (Risperdal™). Estos fármacos más nuevos presentan una farmacología mixta que incluye antagonismo del receptor D2 de dopamina y antagonismo del receptor 5-HT2a. A pesar de la eficacia y la relativa seguridad de estos
- 30 nuevos fármacos una proporción importante de pacientes no responden al tratamiento y
- 35

entre los que lo hacen, muchos no logran mejoras clínicas significativas en el funcionamiento global y la calidad de vida

En algunos pacientes, junto con los síntomas de esquizofrenia, pueden aparecer episodios de depresión grave, manía o manía mixta. La distinción entre esquizofrenia y trastornos de ánimo es entonces un tanto difusa y normalmente se utiliza un diagnóstico de un trastorno esquizo-afectivo. El tratamiento de los trastornos esquizo-afectivos típicamente requiere una combinación de fármacos anti-psicóticos, antidepresivos, estabilizadores del ánimo y ansiolíticos. Aunque los síntomas psicóticos positivos normalmente pueden controlarse, el tratamiento de los síntomas negativos y de los síntomas afectivos resulta escaso con las medicaciones que existen actualmente.

A pesar de 40 años de desarrollo, existe una necesidad no satisfecha de tratamiento para pacientes con trastornos crónicos y debilitantes de esquizofrenia.

La esclerosis múltiple (abreviadamente MS, por sus iniciales en inglés *multiple sclerosis*) es una enfermedad autoinmune que es una enfermedad progresiva del CNS en la que el propio sistema inmunológico del cuerpo destruye los parches de mielina (la cubierta protectora de las fibras nerviosas) del cerebro y de la médula espinal. Esta destrucción lleva a la formación de cicatrices y daño de las fibras nerviosas subyacentes y puede manifestarse por sí misma en una variedad de síntomas dependiendo de las partes del cerebro y la médula espinal que se vean afectadas. El daño en la médula espinal puede dar lugar a hormigueo o entumecimiento, así como a sensación de pesadez y/o debilidad en las extremidades. El daño en el cerebro puede dar como resultado debilidad muscular, fatiga, aumento de la inseguridad, entumecimiento, habla trabada, problemas de visión, vértigo y similares. Leandri et al. (J Neurol (2000) 247:556-558) informaron de el uso de lamotrigina en el tratamiento de neuralgia del trigémino secundaria a esclerosis múltiple.

Otro aspecto de la invención es el uso de lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende administrar a un paciente por vía oral una cantidad de lamotrigina terapéuticamente eficaz o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es el uso de lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" significa una sal, éster o sal de dicho éster que, tras administración al destinatario tal como un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) lamotrigina o

uno de sus metabolitos activos. Sales preferidas son sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocioruro, hidrobromuro fosfato o sales de ácidos orgánicos tales como acetato, fumarato, xinafoato, tartrato succinato o glutarato

El término "tratamiento" según se utiliza en la presente memoria incluye el
5 tratamiento de trastornos establecidos y también incluye sus profilaxis. Esto es particularmente importante para la epilepsia, en la que la medicación puede tratar las convulsiones o prevenir su aparición en el futuro

Según se utiliza en la presente memoria, la expresión "liberación prolongada" se refiere a una liberación de lamotrigina gradual pero continua durante un período de tiempo
10 prolongado tras la ingestión oral, por ejemplo 2 a 20 horas, preferiblemente 6 a 16 horas, y más preferiblemente entre 10 y 15 horas, alternativamente 10 y 14 horas y que comienza cuando la formulación llega al estómago y empieza a desintegrarse/disolverse/erosionarse. La liberación continúa durante un período de tiempo y puede continuar a lo largo de todo el intestino delgado y después de que la formulación llegue al intestino grueso

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar trastornos del CNS que comprende administrar a un paciente por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de lamotrigina en forma de formulación de liberación prolongada, en el que sustancialmente toda la lamotrigina se libera de la formulación en las 2 a 20 horas posteriores a la administración, preferiblemente 6 a 16 horas después de la administración y más preferi-
20 blemente 10 a 15, alternativamente 10 a 14 horas después de la administración

Otro aspecto de la invención proporciona una formulación de lamotrigina de liberación prolongada o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en la que sustancialmente toda la lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables se libera de la formulación en 2 a 20 horas después de la administración, preferiblemente 6
25 a 16 horas después de la administración y más preferiblemente 10 a 15, alternativamente 10 a 14 horas después de la administración

Cuando se utiliza en la presente memoria "sustancialmente todo" significa más de 85% preferiblemente más de 90%

Durante este período de tiempo, a través de la administración, se suministra
30 gradualmente la lamotrigina a los puntos donde ésta es fácilmente absorbida, pero con un aumento más lento de las concentraciones en suero y concentraciones máximas después de la dosificación reducidas, con el fin de mitigar los efectos secundarios (AE) relacionados con la dosificación y sin embargo proporcionar las concentraciones mínimas suficientes en plasma/suero (C_{min}) para mantener la eficacia. Una concentración que logra un área bajo la curva (abreviadamente AUC por sus iniciales en inglés *area under the curve*) equivalente a
35

la de los comprimidos de liberación instantánea/inmediata (IR) convencionales (Intervalo de confianza (abreviadamente CI, del inglés *confidence interval*) de 90% para la relación media de mínimos cuadrados geométricos (abreviadamente GLS del Inglés *geometric least squares*) debe caer dentro del intervalo 80-125% en comparación con el producto IR de referencia) se denomina "bioequivalente"

Alternativamente, la formulación de liberación prolongada no debería ser considerada por la Food and Drug Administration (FDA) como bioequivalente a los comprimidos IR si la estimación de puntos y el Intervalo de Confianza de 90% asociado a Cmax no cae dentro del límite de 80-125% con respecto al producto IR, permaneciendo el AUC restante dentro del intervalo de 80-125% en comparación con el producto IR de referencia

Adecuadamente, las formulaciones se preparan de tal forma que la liberación de la sustancia activa se produzca de manera predominante en el estómago, en el intestino delgado y en el colon

En otro aspecto, La invención proporciona un método para tratar trastornos del CNS que comprende administrar a un paciente por vía oral una cantidad de lamotrigina terapéuticamente eficaz o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en forma de formulación de liberación prolongada en el que la lamotrigina o su derivado farmacéuticamente aceptable está presente en el intervalo de 1 a 500 mg, preferiblemente de 25 a 400 mg

Preferiblemente, la formulación de liberación prolongada comprende una cantidad de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables que se escoge entre 25 mg 50 mg, 100 mg, 200 mg ó 400 mg

Preferiblemente la formulación de liberación prolongada se administra en un régimen de dosificación que sea suficiente para mantener el control del trastorno

Preferiblemente, el régimen de dosificación es una vez al día

Una ventaja de las formulaciones de liberación prolongada es el cumplimiento terapéutico mejorado por parte del paciente

Los factores socio-económicos no influyen en el cumplimiento terapéutico el incumplimiento terapéutico es igual de probable en pacientes ricos bien educados y saludables que en pacientes fuera de estas categorías En la mayoría de los casos, la epilepsia es una enfermedad para toda la vida que requiere niveles en sangre constantes y adecuados de fármacos antiepilépticos (AED, abreviatura de *antiepileptic drug*) para maximizar el control de las convulsiones Además, se acepta generalmente que cada convulsión adicional puede elevar el riesgo de reaparición y empeoramiento del pronóstico

total Por lo tanto, los objetivos del tratamiento primario para pacientes con epilepsia son mantener niveles de AED adecuados y prevenir posteriores convulsiones El cumplimiento terapéutico del régimen de dosificación prescrito resulta esencial para mantener los niveles sanguíneos terapéuticos

- 5 Frecuentemente los pacientes con epilepsia son tratados con varios fármacos a la vez Los pacientes con epilepsia grave o resistente al tratamiento frecuentemente requieren la co-administración de dos o más AED para lograr un control adecuado de las convulsiones Asimismo, no resulta raro que los pacientes tengan al mismo tiempo otros estados médicos crónicos, tales como depresión, enfermedades de corazón o diabetes que
- 10 también requieran tratamiento mediante regímenes de dosificación diarios

Actualmente, es recomendable que el tratamiento de trastorno bipolar tenga lugar una vez al día, pero la presente formulación proporciona un aumento más lento de la concentración del fármaco en plasma y de esta forma se espera que esto proporcione efectos beneficiosos para el paciente

- 15 La disponibilidad de los comprimidos que se toman una vez al día para el tratamiento del dolor sería una ventaja importante, el dolor es un estado de enfermedad continuo, por lo que una formulación de liberación prolongada contribuiría al alivio del dolor proporcionando una Cmax en el punto apropiado durante el día o la noche dependiendo de cuando el dolor sea más intenso para el paciente

- 20 Preferiblemente la formulación proporciona alrededor de 10-40%, alternativamente 10-20% de reducción en Cmax con respecto a la Cmax obtenida en el mismo paciente sometido a dosificación IR si se administra una vez al día

- Preferiblemente, la formulación proporciona un tiempo necesario para alcanzar Cmax (t_{max}) de 8 a 24 horas después de la dosis, alternativamente de 10-16 horas después de la dosis
- 25

Preferiblemente, la formulación proporciona una velocidad de aumento a t_{max} inferior al 50% de una dosificación IR individual

- La formulación puede proporcionar a las 24 horas de ser administrada un valor medio de concentración mínima en el suero (Cmin) de al menos 80-125% en comparación con la misma dosificación IR en el mismo paciente, o una Cmin mayor que la dosificación IR y/o fuera del intervalo 80-125% en comparación con la misma dosificación IR
- 30

Preferiblemente, la formulación proporciona un índice de fluctuación (Cmax-Cmin/Cave) dentro del intervalo 0,15-0,45

En la actualidad, algunos pacientes, cuando se les administra comprimidos IR convencionales, experimentan efectos secundarios (AE) sobre el CNS tales como vértigo, ataxia, diplopía y exantema

5 Con la formulación IR, la proporción de AE es por ejemplo, 31-38% de vértigo, 10-22% de ataxia y 24-28% de diplopía. Sin basarse en ninguna teoría, los solicitantes piensan que parte de los efectos secundarios están relacionados con los niveles máximos en el plasma o con la velocidad de aumento en la concentración en el plasma después de la administración y antes de que se consiga la concentración máxima en el plasma. El riesgo de exantema y de exantema grave puede estar relacionado con la dosis inicial o con la
10 velocidad de aumento de la dosis de lamotrigina, y el desarrollo de una formulación que disminuya el nivel máximo durante la valoración puede reducir el riesgo de estos efectos secundarios

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento de trastornos del CNS, que comprende administrar a un paciente por vía oral una cantidad de lamotrigina
15 terapéuticamente eficaz o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en forma de formulación de liberación prolongada, en el que se logra una reducción en el perfil de los AE

Preferiblemente la reducción en el perfil de los AE es una reducción en la proporción del efecto secundario de al menos un efecto secundario que se escoge entre vértigo, ataxia,
20 diplopía o exantema

Preferiblemente, la reducción en el perfil de los AE es una reducción en la proporción del efecto secundario de al menos un efecto secundario en 10%, preferiblemente en 20% y más preferiblemente en 30%

Otro aspecto de la invención es un método para reducir la frecuencia de al menos un
25 efecto secundario asociado con la administración de lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables que comprende administrar a un paciente por vía oral una cantidad de lamotrigina terapéuticamente eficaz o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en forma de formulación de liberación prolongada

Preferiblemente, el efecto secundario es al menos uno entre vértigo, ataxia, diplopía
30 o exantema

Otro aspecto de la invención es un método para tratar la epilepsia, que comprende administrar a un paciente por vía oral una cantidad de lamotrigina terapéuticamente eficaz o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en forma de formulación de liberación prolongada

Otro aspecto de la invención es el uso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de trastornos del CNS para la preparación de una formulación de liberación prolongada como medio para el tratamiento de la epilepsia y la reducción de la proporción de los efectos secundarios

5 Otro aspecto de la invención es el uso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables para preparar una formulación de liberación prolongada para el tratamiento de trastornos del CNS

10 Otro aspecto de la invención es el uso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables para preparar una formulación de liberación prolongada para el tratamiento de trastornos del CNS mediante cualquier método descrito en la presente memoria

Otro aspecto de la invención es el uso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de trastornos del CNS

15 La dosificación de una formulación de liberación prolongada para ser tragada entera en la que la integridad de la forma de dosificación resulta esencial para controlar la velocidad de liberación, puede proporcionarse de manera conveniente en forma del número de comprimidos o cápsulas para tragar, por ejemplo dos, tres o cuatro. En los casos en los que la liberación se logra a partir de un número de partículas discretas, perlas o gránulos, no es necesario que la forma de dosificación sea tragada intacta ya que los perlas o partículas permanecen intactas por sí mismas

20 Asimismo, en una formulación de liberación prolongada, la dosificación también puede proporcionarse en forma de un solo comprimido

25 Preferiblemente la formulación de liberación prolongada de la presente invención tiene un perfil de disolución *in vitro* en el que 40 a 65%, preferiblemente 45 a 65% y más preferiblemente 45 a 55% del contenido de lamotrigina se disuelve entre 3 y 8 horas, más preferiblemente entre 4 y 6 horas y en el que 80% de lamotrigina se disuelve entre 6 y 16 horas preferiblemente entre 10 y 15 horas y alternativamente 10-14 horas. En comparación un comprimido de lamotrigina convencional de liberación inmediata el 80% se disuelve en 30 minutos. El perfil de disolución puede medirse mediante un ensayo de disolución estándar, por ejemplo el <724> *Dissolution Test*, Aparatos 1 ó 2 ó 3 ó 4, descrito en la USP (Farmacopea de EE UU), 24, 2000 y actualizada en los suplementos posteriores, a 37,0 ± 0,5°C empleando ácido clorhídrico diluido u otro medio apropiado (500-3000 ml) y una velocidad de agitación de 50-100 rpm

35 La formulación de liberación prolongada puede proporcionar un valor *in vivo* del "área bajo la curva" (AUC) que es equivalente al de los comprimidos IR existentes de liberación

instantáneas, por ejemplo al menos 80%, preferiblemente al menos 90 a 110%, más preferiblemente alrededor de 100% pero no más de 125% de la dosis correspondiente de lamotrigina tomada como formulación convencional (de liberación inmediata), durante el mismo período de dosificación, maximizando de este modo la absorción de lamotrigina a partir de la formulación de liberación prolongada

El perfil farmacocinético para una dosificación de la presente invención puede determinarse fácilmente a partir de un estudio de biodisponibilidad de una única dosis en voluntarios humanos. A continuación, pueden determinarse fácilmente las concentraciones de lamotrigina en el plasma en muestras de sangre tomadas a pacientes de acuerdo con procedimientos bien conocidos y documentados en la técnica

Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de la edad y peso del paciente, así como de la gravedad de la enfermedad y la presencia de otra medicación

Las formulaciones de liberación prolongada preferidas son comprimidos o *caplets* (acrónimo inglés de *capsule-tablet*, es decir comprimidos en forma de cápsulas) revestidos funcionales o matrices de comprimidos o *caplets* de liberación en el tiempo que contienen cera o un polímero, o dispositivos de bomba osmótica o sus combinaciones. Asimismo, también pueden ser perlas de liberación controlada, gránulos, esferoides que se encuentran contenidos en una cápsula o se administran a partir de un sobre u otro dispositivo unitario de dosificación de polvo

Formulaciones de liberación prolongada representativas incluyen comprimidos, incluyendo comprimidos para tragar, cápsulas, gránulos o sobres, típicamente un comprimido para tragar, que puede o no estar revestido

Otro aspecto de la invención es una formulación que comprende lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables y un excipiente para retardar la liberación, que permite la liberación prolongada de la lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Excipientes apropiados para retardar la liberación incluyen polímeros retardantes de la liberación que pueden ser o no ser hinchables en contacto con el agua o un medio acuoso, tal como el contenido del estómago; materiales polímeros que forman un gel en contacto con el agua o un medio acuoso; materiales polímeros que tienen características que favorecen tanto el hinchamiento como la gelificación, en contacto con el agua o un medio acuoso, y polímeros sensibles al pH, por ejemplo polímeros basados en copolímeros del ácido metacrílico tales como polímeros de Eudragit (marca registrada), por ejemplo Eudragit L (marca registrada) que pueden utilizarse bien solos o bien con un plastificante

Estas formulaciones de liberación prolongada se denominan frecuentemente en la técnica "formulaciones de matriz", en las que el fármaco se incorpora a un sistema de matriz polimera hidratada y se libera por medio de difusión o erosión, véanse por ejemplo el documento WO 98/47491 y la patente de EE UU 5 242 627

5 Los polímeros que retardan la liberación que pueden ser o no ser hinchables incluyen, *inter alia*, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular, carboximetilamida, copolímeros de metacrilato de potasio-divinilbenceno, poli(metacrilato de metilo), polivinilpirrolidona reticulada, hidroxietilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos) de alto peso molecular, etc

10 Los polímeros gelificables que retardan la liberación incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, hidroxietilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos) de bajo peso molecular polioxetilenglicoles, polivinilpirrolidona no reticulada goma xantán, etc.

15 Los polímeros que retardan la liberación poseen simultáneamente propiedades de hinchamiento y de gelificación incluyen hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad media y poli(alcoholes vinílicos) de viscosidad media

Preferiblemente, el polímero que retarda utilizado la liberación tiene un peso molecular dentro del intervalo 5 000-95 000, más preferiblemente dentro del intervalo 10 000-50 000

20 Un polímero preferido que retarda la liberación es uno de las calidades disponibles de hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa

Ejemplos de polímeros que pueden utilizarse incluyen Methocel K4M (Marca Registrada), Methocel E5M (Marca Registrada), Methocel E50 (Marca Registrada), Methocel E4M (Marca Registrada), Methocel E100M (Marca Registrada), Methocel K15M (Marca Registrada), Methocel K100M (Marca Registrada) y Methocel K100LV (Marca Registrada)
25 POLYOX WSR N-80 o una de sus mezclas Alternativamente, ejemplos de polímeros que pueden utilizarse incluyen Methocel K4M (Marca Registrada), Methocel E5 (Marca Registrada), Methocel E50 (Marca Registrada), Methocel E4M (Marca Registrada), Methocel K15M (Marca Registrada) Methocel K100LV (Marca Registrada), POLYOX WSR N-80 o sus mezclas
30

Otros polímeros conocidos que retardan la liberación que pueden incorporarse incluyen hidrocoloides, tales como gomas naturales o sintéticas, derivados de la celulosa distintos a los citados anteriormente, sustancias basadas en carbohidratos tales como goma arábica, goma de tragacanto, goma de algarroba goma guar, agar, pectina, carragenina,

alginatos solubles e insolubles, carboxipolimetileno, caseína zeína y similares, y sustancias proteicas, tales como gelatina

Preferiblemente, el polímero que retarda la liberación es Methocel de calidad E4M POLYOX WSR N-80, o Methocel K100LV

- 5 La formulación de liberación prolongada también puede incluir diluyentes/adyuvantes de compresión, tal como lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, sacarosa, manitol, xilitol, almidones, y lubricantes tales como estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y ácido esteárico. Además, la formulación de liberación prolongada puede comprender desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada (abreviadamente
- 10 denominada CLPVP por la expresión inglesa *cross-linked polyvinylpyrrolidone*) y almidón-glicolato sódico, agentes aglutinantes, tales como povidona (polivinilpirrolidona) adyuvantes de fluidez tales como dióxido de silicio o talco. Típicamente, la formulación de liberación prolongada comprende alrededor de 2,5 a 80% en peso de lamotrigina de 0 a 70% en peso de diluyente/adyuvante de compresión y de 0,1 a 2,5% en peso de lubricante
- 15 Preferiblemente el excipiente que retarda la liberación es un polímero que retarda la liberación

Preferiblemente, el polímero que retarda la liberación está presente en un intervalo de 10 a 70% en peso del polímero

- 20 Preferiblemente, la formulación de liberación prolongada comprende de 2,5 a 80% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la formulación de liberación prolongada comprende

- a) 2,5-80% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables,
- b) 10-70% en peso de un polímero que retarda la liberación,
- 25 c) 0-70% en peso de un diluyente
- d) 0-20% en peso de un adyuvante de compresión, y
- e) 0,1-2,5% en peso de lubricantes

En una realización preferida, la formulación de liberación prolongada comprende

- a) 2,5-80% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables
- 30 b) 17,5-70% en peso de un polímero que retarda la liberación,
- c) 0-60% en peso de un diluyente,
- d) 0-20% en peso de un adyuvante de compresión y
- e) 0,1-2,5% en peso de lubricantes

En una realización preferida de la formulación de liberación prolongada el adyuvante de compresión no está presente

Preferiblemente la formulación de liberación prolongada comprende

- 5 a) 83-50% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables,
- b) 17.5-66.3% en peso de un polímero que retarda la liberación,
- c) 25-60% en peso de un diluyente, y
- d) 0.1-0.4% en peso de un lubricante

Más preferiblemente la formulación de liberación prolongada comprende

- 10 a) 8.3-50% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables,
- b) 17.5-66.3% en peso de Methocel E4MP, Calidad CR, POLYOX WSRN-60 o Methocel, K100LV o una de sus mezclas
- c) 25-60% en peso de lactosa, y
- 15 d) 0.1-0.4% en peso de estearato de magnesio

Otro aspecto de la invención es un dispositivo que comprende lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables y un revestimiento que retarda la liberación sobre una o más superficies exteriores del dispositivo por ejemplo un comprimido o una perla. Un comprimido convencional de liberación instantánea puede revestirse al menos

20 parcialmente con un revestimiento que retarda la liberación o alternativamente, se utiliza una perla farmacéuticamente aceptable en la que se incorpora lamotrigina y a continuación se reviste la perla al menos parcialmente con un revestimiento que retarda la liberación. El uso de perlas permite flexibilidad en el régimen de dosificación porque puede medirse la dosis con el fin de adecuarla de las necesidades del paciente

25 El revestimiento que retarda la liberación puede ser un revestimiento en forma de película (en lo sucesivo, simplemente "revestimiento de película"), que puede secarse por compresión o pulverización y puede actuar como barrera semi-permeable permitiendo de esta forma el control de la difusión de la liberación del fármaco por parte de un polímero insoluble en agua, o un polímero parcialmente soluble en agua. Alternativamente, el

30 revestimiento de película puede controlar la velocidad de disolución. Dicho revestimiento de película puede por ejemplo, estar formado por polímeros que sean sustancialmente o completamente impermeables al agua o a un medio acuoso, o que sean lentamente erosionables en agua en un medio acuoso o en líquidos biológicos y/o que se hinchen en contacto con agua con un medio acuoso o con líquidos biológicos. Adecuadamente, el

35 revestimiento de película debe ser tal que retenga estas características al menos hasta que

se produzca la transferencia completa o sustancialmente completa del contenido del material activo al medio que lo rodea. Dichos comprimidos revestidos de película se denominan comprimidos funcionales revestidos de película.

Polímeros apropiados para el revestimiento de película incluyen acrilatos, metacrilatos, copolímeros del ácido acrílico o sus ésteres, celulosas y sus derivados tales como etilcelulosas, acetato-propionato de celulosa, polietilenos y poli(alcohol vinílico) etc. Los revestimientos de película que comprenden polímeros que se hinchan en contacto con el agua o con un medio acuoso pueden hincharse hasta tal punto que la capa hinchada forme una masa hinchada relativamente grande, cuyo tamaño retarde su descarga inmediata desde el estómago al intestino. El revestimiento de película puede contener lamotrigina en sí mismo, por ejemplo el revestimiento de película puede ser una capa de liberación retardada o lenta. Típicamente, los revestimientos de película pueden tener un espesor individual de 2 a 10 micrómetros.

Polímeros apropiados para los revestimientos de película que son relativamente impermeables al agua incluyen polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo las series Methocel (marca registrada) de los polímeros mencionados anteriormente por ejemplo Methocel K100M, Methocel K15M polímeros de Eudragit (marca registrada) Aquacoat (marca registrada) y pueden utilizarse solos o combinados, o combinados opcionalmente con un polímero Ethocel (marca registrada). Alternativa y más preferiblemente, el revestimiento de película puede estar comprimido. Un polímero preferido es SURELEASE (marca registrada) una dispersión acuosa de etilcelulosa (E-7-19010). Éste puede obtenerse en COLORCON, una división de Berwind Pharmaceuticals Services Inc. Adicionalmente, puede utilizarse una mezcla de un polímero de SURELEASE u otro polímero parcialmente permeable y un material formador de poros, por ejemplo OPADRY (marca registrada) transparente (YS-2-7013), que de nuevo puede obtenerse en COLORCON. Un intervalo que puede utilizarse es 3 a 5% en peso del revestimiento sobre el comprimido.

Realizaciones adicionales tienen 50 a 80% en peso de revestimiento de película de un polímero de SURELEASE y 50 a 20% en peso de revestimiento de película de OPADRY.

Puede combinarse con el polímero un plastificante tal como aceite de ricino hidrogenado. El revestimiento de película también puede incluir agentes aglutinantes convencionales, cargas, lubricantes, colorantes tal como óxidos de hierro o colorantes orgánicos y adyuvantes de compresión etc tal como Polyvidon K30 (marca registrada) estearato de magnesio, y dióxido de silicio, por ejemplo Sylold 244 (marca registrada).

Otro aspecto de la invención es una formulación de liberación prolongada de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en la que la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables tiene lugar en dos fases, siendo la velocidad de liberación de la primera fase diferente de la velocidad de liberación de la segunda fase. Preferiblemente la velocidad de liberación en la primera fase es más lenta que la velocidad de liberación en la segunda fase. Más preferiblemente, en la primera fase hay menos de 15% de liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en el esófago y en el estómago y durante la segunda fase la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables tiene lugar a mayor velocidad que en la primera fase.

Por ejemplo, la primera fase podría ser un período de 0 a 2 horas de media, y la segunda fase de 2 a 20 horas preferiblemente de 2 a 16 horas, preferiblemente de 2 a 15 horas. Se apreciará que en cada paciente pueden variar los tiempos de liberación en el tracto gastrointestinal, y por tanto 2 horas es una media entre toda la población de pacientes.

Preferiblemente durante la primera fase, hay menos de 10% de liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Este aspecto de la invención es particularmente ventajoso porque reduce la liberación de lamotrigina en el estómago, donde la solubilidad de la lamotrigina es mayor (en comparación con las regiones inferiores del tracto gastrointestinal). Puede producir un aumento sustancialmente lineal en las concentraciones *in vivo* de lamotrigina en plasma.

Otro aspecto de la invención es una formulación de liberación prolongada que comprende

1) un núcleo que comprende lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables

2) un revestimiento exterior que cubre dicho núcleo adaptándose el espesor de dicho revestimiento exterior de tal manera que sea sustancialmente impermeable a la entrada de un fluido ambiental y sustancialmente impermeable a la salida de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y

3) incluyendo dicho revestimiento exterior uno o más orificios que se extienden por dicho revestimiento, de manera sustancialmente completa, desde la parte exterior del revestimiento pero sin penetrar en dicho núcleo, permitiendo la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables desde el núcleo al interior del fluido ambiental teniendo dichos orificios un área o área combinada de alrededor de 10 a alrededor de 60% del área de la cara de dicha formulación, en la que la liberación de

lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables ocurre a través de dichos orificios

Alternativamente la formulación de liberación prolongada comprende,

5 1) un núcleo que comprende lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables,

2) un revestimiento exterior que cubre dicho núcleo, adaptándose el espesor de dicho revestimiento exterior de tal manera que sea impermeable o sustancialmente impermeable a la entrada de un fluido ambiental o a la salida de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables durante el período de suministro, y

10 3) incluyendo dicho revestimiento exterior uno o más orificios que se extienden por dicho revestimiento, de manera sustancialmente completa, desde la parte exterior del revestimiento, pero sin penetrar en dicho núcleo, permitiendo la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables desde el núcleo, teniendo dichos orificios un área o área combinada de alrededor de 10 a alrededor de 60% del área de la
15 cara de dicho dispositivo siendo la etapa limitante para la velocidad de liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables la salida de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables a través de dicho orificio por medio de uno o más de disolución, difusión o erosión de la lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en disolución o suspensión, mejorando o
20 impidiendo dicho excipiente, que retarda la liberación, la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables dependiendo de la solubilidad y/o solubilidad eficaz de la lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en el fluido ambiental

La patente de EE UU 5 004 814 describe tales dispositivos de liberación prolongada, los cuales se incorporan íntegramente en la presente memoria y son denominados "dispositivos DiffCORE™"

Preferiblemente, el núcleo además comprende un excipiente que retarda la liberación. Más preferiblemente los excipientes que retardan la liberación son como se ha descrito anteriormente para las formulaciones de matriz

30 Además, el revestimiento exterior puede disolverse en 0,3 a 5 horas después de la administración o cuando el pH del medio excede 5, preferiblemente 5,5

Más preferiblemente el núcleo además comprende un excipiente que retarda la liberación y el revestimiento exterior se disuelve en 0,3 a 5 horas después de la administración o cuando el pH del medio excede 5, preferiblemente 5,5

35

Preferiblemente, tales formulaciones comprenden un núcleo de matriz como se ha descrito anteriormente y un revestimiento exterior que incluye uno o más orificios

Preferiblemente, el excipiente que retarda la liberación es como se ha descrito anteriormente para la formulación de matriz

- 5 Preferiblemente, el espesor del revestimiento exterior está dentro del intervalo 0,05 a 0,30 mm preferiblemente 0,10 a 0,20 mm

Preferiblemente, el revestimiento exterior incluye uno o más orificios

- 10 Preferiblemente, el revestimiento exterior se escoge entre el grupo formado por etilcelulosa, polímeros de acrilato, poliamidas, polimetacrilatos, ceras polianhídridos, poliglucolidas polilactidas, polibutiratos polivaleratos, policaprolactonas, aceites naturales, polidimetilsiloxano, carboximetilcelulosa de sodio reticulada o no reticulada y almidón, polivinilpirrolidona, éteres de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de poli(alcohol vinílico) goma laca, zeína, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros o copolímeros del ácido metacrílico, uno o más de los anteriores y similares

- 15 Preferiblemente, la formulación comprende, 2,5-80% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables

En una realización preferida, la formulación de liberación prolongada comprende un núcleo que comprende

- 20 a 2,5-80% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables
b 17,5-70% en peso de un polímero que retarda la liberación,
c 0-80% en peso de un diluyente
d 0-20% en peso de un adyuvante de compresión, y
e 0,1-2,5% en peso de lubricantes y

- 25 un revestimiento exterior que comprende

- f 0,05-0,30 mm de polímero,

En una realización preferida de la formulación de liberación prolongada, el adyuvante de compresión no está presente

- 30 En una realización más preferida, la formulación de liberación prolongada comprende un núcleo que comprende

- a 5-86% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables
b 17,5-86,3% en peso de un polímero que retarda la liberación,
c 0-80% en peso de un diluyente y
35 d 0,1-0,4% en peso de lubricantes

y un revestimiento exterior que comprende

- e 0,05-0,30 mm de polímero

Preferiblemente, el polímero que retarda la liberación es un polímero de HPMC, más preferiblemente se escoge entre Methocel E4M, Calidad CR, POLYOX WSRN-80 o

- 5 Methocel K100LV o una de sus mezclas

Preferiblemente el polímero de revestimiento exterior es un copolímero de ácido metacrílico más preferiblemente Eudragit

Preferiblemente, la lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad de 5-55%

- 10 Más preferiblemente, la formulación de liberación prolongada comprende un núcleo que comprende

- a 5-55% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables,

- b 17,5-86,3% en peso de Methocel E4MP Calidad CR, POLYOX WSRN-80 o
- 15 Methocel, K100LV o una de sus mezclas

- c 25-80% en peso de lactosa, y

- d 0,1-0,4% en peso de estearato de magnesio,

y un revestimiento exterior que comprende

- e 0,05-0 30 mm de Eudragit L30

- 20 "Fluido ambiental" significa el fluido presente o que imita las propiedades de la disolución en el tracto gastrointestinal del paciente

"Período de suministro" significa desde el momento de administración hasta el final de la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, por ejemplo 0-20 horas, preferiblemente 0-18 horas, más preferiblemente 0-15 horas,

- 25 alternativamente 0-14 horas

Cuando se utiliza en la presente memoria, "sustancialmente impermeable" significa que se permite que salga poco o nada de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables a través del revestimiento, por ejemplo menos de 5%, preferiblemente menos de 2% incluso más preferiblemente menos de 1%, o que parte o

- 30 nada del fluido ambiental se permita entrar a través del revestimiento, por ejemplo menos de 5%, preferiblemente menos de 2% incluso más preferiblemente menos de 1%

Cuando se utiliza en la presente memoria el término "orificio" significa una abertura en el revestimiento exterior, por ejemplo una abertura en el revestimiento exterior de un comprimido e incluye por ejemplo una parte de la superficie del revestimiento exterior que

- 35 es sustancialmente más fina que el resto del revestimiento

Cuando se utiliza en la presente memoria el término "liberación" significa, la salida de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables desde la formulación hacia el fluido ambiental por ejemplo mediante disolución, difusión, ósmosis o erosión

Los comprimidos con matriz como se han descrito anteriormente pueden estar
 5 revestidos por compresión o por pulverización con una disolución acuosa de polímero para producir un revestimiento de película. El revestimiento puede tener lugar en cualquier máquina estándar de revestimiento conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo una máquina Vector™. A continuación, se perfora el orificio u orificios en el revestimiento de película del comprimido. Los orificios pueden producirse eliminando ciertas parte(s) del
 10 revestimiento de película de la superficie del comprimido previamente revestido.

Típicamente, el área superficial que se retira es entre 0,1% y 50%, preferiblemente alrededor de 15-20%. Los orificios pueden producirse mediante perforación mecánica, corte por ultrasonidos o láser, siendo preferida la perforación mecánica.

Los orificios pueden tener cualquier forma, por ejemplo oval, redonda, cuadrada o
 15 incluso en forma de texto por ejemplo el logotipo de la compañía, siendo preferido el orificio de forma redonda.

El tamaño de los orificios depende del tamaño del comprimido pero por ejemplo puede ser de 0,1 a 6-7 mm para comprimidos de 9-10 mm, preferiblemente de 4-4,5 mm.

Si el comprimido tiene más de un orificio, los orificios pueden estar en la misma cara o
 20 caras diferentes del comprimido, preferiblemente están en caras opuestas.

El orificio puede o no estar centrado en la cara del comprimido.

Los comprimidos pueden ser redondos, ovales, elípticos, con forma de escudo o de cápsula con forma convexa superficial. Preferiblemente, el comprimido es de forma redonda u oval convexo estándar.

25 Otro aspecto de la invención es una formulación que comprende lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables y un agente osmótico que se reviste con una membrana permeable al agua que contiene al menos un orificio. El ingrediente activo se "bombee" fuera del comprimido a través del orificio de la membrana permeable al agua. Ejemplos de formulaciones con bomba osmótica de otros fármacos se recogen en el
 30 documento WO 95/29885.

Otro aspecto particular de la invención proporciona un sistema para la liberación prolongada de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables que comprende (a) un depósito-núcleo que comprende una cantidad eficaz de la sustancia activa y que tiene forma geométrica definida y (b) un soporte-plataforma aplicado a dicho
 35 depósito-núcleo en el que dicho depósito-núcleo contiene al menos la sustancia activa y al

- menos un miembro que se escoge entre el grupo formado por (1) un material polímero que se hincha al entrar en contacto con el agua o con líquidos acuosos y un material polímero formador de gel, en el que la relación de dicho material polímero que se hincha con respecto a dicho material polímero formador de gel está dentro del intervalo 1/9 a 9/1, y (2) un único
- 5 material polímero que tiene propiedades tanto de hinchamiento como de gelificación, y en el que el soporte-plataforma es un soporte elástico, aplicado a dicho depósito-núcleo de forma que cubra parcialmente la superficie del depósito-núcleo y siga los cambios debidos a la hidratación del depósito-núcleo y sea lentamente soluble y/o gelificable en los fluidos acuosos
- 10 Tales sistemas pueden denominarse "tecnología Proclise"
- El soporte-plataforma puede comprender polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa, plastificantes tales como un glicérido, aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, agentes hidrófilos tales como lactosa y sílice, y/o agentes hidrófobos tales como estearato de magnesio y glicéridos. El(los) polímero(s) típicamente
- 15 comprende(n) por encima de 30 hasta 90% en peso del soporte-plataforma, por ejemplo alrededor de 35-40%. El plastificante comprende al menos 2% en peso del soporte-plataforma, por ejemplo alrededor de 15-20%. El(los) aglutinante(s), el(los) agente(s) hidrófilo(s) y el(los) agente(s) hidrófobo(s) totalizan típicamente hasta alrededor de 50% en peso del soporte-plataforma por ejemplo alrededor de 40-50%.
- 20 Las formulaciones de comprimido de la invención pueden contener un material céreo o similar insoluble en agua con el fin de formar la matriz. Tal comprimido puede formarse mezclando en seco el fármaco y los materiales diluyentes con el material céreo en forma de partículas. Ejemplos de materiales céreos apropiados son alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol palmitílico, alcohol oleílico y cera de carnauba. A continuación, se
- 25 comprime la mezcla resultante en comprimidos empleando tecnologías convencionales para la preparación de comprimidos. Métodos alternativos para la preparación de estos comprimidos serían granular el fármaco con los materiales diluyentes con un fluido volátil de granulación apropiado (agua, etanol, isopropanol) y secar los gránulos, y a continuación revestirlos con un material céreo fundido. A continuación, los gránulos resultantes se
- 30 comprimen para obtener un comprimido empleando tecnologías para preparar comprimidos.
- Los comprimidos basados en gránulos también pueden prepararse pulverizando una disolución o suspensión de uno de los agentes para controlar la liberación basados en metacrilato (Eudragit - marca registrada) sobre la mezcla del fármaco mezclado con uno de los diluyentes comunes. Ejemplos de Eudragits apropiados son NE30D L, S. Los gránulos

formados en el proceso se secan posteriormente y se comprimen empleando tecnologías convencionales para la preparación de comprimidos

Las formulaciones de comprimido de la invención pueden cubrirse total o parcialmente con una capa de revestimiento, que puede ser una capa protectora para prevenir la entrada de humedad o daños sobre el comprimido. La capa de protección puede contener en sí misma material activo, y puede, por ejemplo, ser una capa de liberación inmediata, que se desintegre inmediatamente al entrar en contacto con agua o con un medio acuoso. Materiales preferidos para la capa de protección son hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol, con óxido de titanio como agente opacificante por ejemplo como se describe en el documento WO 95/28927 (SmithKline Beecham)

Así como el contenido de material activo etc, el comprimido de la invención puede también incluir un agente modificador del pH, tal como un tampón. Un tampón apropiado es el hidrogenofosfato de calcio

La capa de protección, si está presente, puede formarse típicamente mediante una técnica de granulación en húmedo, o mediante técnicas de granulación en seco tal como compactación con rodillo. Típicamente, el material de capa de protección, por ejemplo Methocel (marca registrada), se suspende en un disolvente tal como etanol que contiene un ácido de granulación tal como Ethocel o Polyvidon K-30 (marca registrada), seguido de mezclamiento, tamizado y granulación. Típicamente puede formarse una primera capa, a continuación una capa de barrera depositada sobre ella, por ejemplo mediante técnicas de compresión, pulverización o inmersión, a continuación puede formarse una segunda capa de forma que la capa de barrera quede intercalada entre la primera y la segunda capa. Adicional o alternativamente pueden formarse la primera y la segunda capa y a continuación formarse la capa de barrera, por ejemplo mediante compresión, pulverización o inmersión, en una o más de las caras finales del comprimido

Típicamente los comprimidos masticables de acuerdo con la presente invención comprenden una base masticable formada a partir, por ejemplo, de manitol, sorbitol, dextrosa, fructosa, lactosa, xilitol, maltitol, sacarosa, o galactosa solos o en combinación. El comprimido masticable también puede comprender otros excipientes, por ejemplo, desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, colorantes y aromatizantes. Tales excipientes todos juntos preferiblemente comprenden de 3 a 10%, más preferiblemente de 4 a 8% y más preferiblemente aún de 4 a 7% en peso del comprimido. Los desintegrantes pueden estar presentes en 1 a 4%, preferiblemente en 1 a 3%, más preferiblemente en 1 a 2% en peso del comprimido. Desintegrantes representativos incluyen croscopolidona, almidón-glicolato de sodio, almidones tales como almidón de maíz y almidón de arroz,

croscarmelosa-sodio y productos de celulosa tales como celulosa microcristalina, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, utilizados tanto solos como en forma de mezcla. Preferiblemente, el desintegrante es crospovidona. Los lubricantes pueden estar presentes en 0,25-2,0%, preferiblemente en 0,5-1,2% en peso del comprimido. Lubricantes preferidos incluyen estearato de magnesio. Preferiblemente, el agente edulcorante es un agente edulcorante artificial tal como sacarina de sodio o aspartamo, preferiblemente aspartamo que puede estar presente en 0,5-1,5% en peso de comprimido. Preferiblemente, el comprimido de la presente invención no tiene azúcar (sacarosa). Agentes aromatizantes preferidos incluyen aromas de frutas que pueden ser naturales o sintéticos por ejemplo menta, cereza y plátano, o una de sus mezclas.

Los sobres de dosificación única de acuerdo con la presente invención comprenden, junto con la sustancia medicamentosa, excipientes que se incluyen típicamente en la formulación del sobre, tales como edulcorantes, por ejemplo aspartamo, aromatizantes, por ejemplo aromas de frutas, opcionalmente un agente de suspensión tal como goma xantán, así como gel de sílice que actúa como desecante.

Las cápsulas de acuerdo con la presente invención comprenden, además de la sustancia medicamentosa, excipientes típicamente incluidos en la cápsula, por ejemplo almidón, lactosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa, estearato de magnesio. Preferiblemente las cápsulas se preparan a partir de materiales tales como HPMC o una combinación de gelatina/PEG. Preferiblemente las cápsulas contienen perlas o gránulos. Estas perlas o gránulos están formados por la sustancia medicamentosa en concentración entre 5% y 95% preferiblemente entre 20 y 80%, y del modo más preferido entre 50 y 80%. La sustancia medicamentosa se mezcla con un adyuvante de granulación apropiado tal como celulosa microcristalina, lactosa, y se granula empleando un fluido de granulación apropiado tal como agua, etanol y/o isopropanol. Se hacen pasar los gránulos húmedos a través de pequeños orificios de 0,5 mm a 3 mm de diámetro. A continuación se les confiere forma esférica para dar lugar a partículas por separado empleando un disco de giro rápido. A continuación, se secan las partículas esféricas y se revisten con un revestimiento de película que controla la liberación que contiene por ejemplo etilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico sensibles o insensibles al pH y sus derivados. Las partículas revestidas se introducen en cubiertas de cápsulas apropiadas.

Preferiblemente, las formas de dosificación unitarias de la presente invención se envasan en recipientes que evitan la entrada de la humedad atmosférica, por ejemplo envases *blister*, frascos de cierre hermético o envases con bolsitas desecantes etc, que son convencionales en la técnica. Los frascos preferidos incluyen los frascos de polietileno de

alta densidad (abreviadamente denominado HDPE por la expresión inglesa *high density polyethylene*)

Otras formulaciones de liberación prolongada que pueden ser apropiadas para incorporar lamotrigina u otro de sus derivados apropiados se describen en

5 Sustained Release Medications, Chemical Technology Review No 177 Ed J C Johnson Noyes Data Corporation 1980

Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications 2nd Edition Eds J R Robinson V H L Lee Marcel Dekkes Inc New York 1987

10 Ejemplos de formulaciones de liberación retardada que son apropiados para incorporar lamotrigina u otro de sus derivados apropiados se describen en

Remington s Pharmaceutical Sciences 16th Edition, Mack Publishing Company 1980 Ed.A.Osol

15 Otro aspecto de la invención es una formulación de liberación prolongada de la invención que contiene adicionalmente un segundo ingrediente activo que se escoge entre carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, diazepam, fenitoína bupropion o paroxetina HCl

20 Preferiblemente tanto la lamotrigina como el segundo ingrediente activo se administran en forma de liberación prolongada Alternativamente, la formulación contiene 2 fases una fase de liberación prolongada que comprende lamotrigina y una segunda fase de liberación instantánea que comprende el segundo ingrediente activo

A continuación, se describirá La Invención únicamente a modo de ejemplo, a partir de los dibujos adjuntos, en los que cada figura representa lo que se indica a continuación

La Figura 1 Perfil farmacocinético de lamotrigina simulado para comprimidos IR de lamotrigina de 200 mg administrados dos veces al día

25 La Figura 2 Perfil de disolución de tres lotes diferentes de comprimidos IR de lamotrigina de 150 mg

La Figura 3 Perfiles de disolución de un comprimido con matriz del Ejemplo 1

La Figura 4 Perfiles de disolución de un comprimido con matriz del Ejemplo 2

Figura 5 Perfiles de disolución de un comprimido revestido con película del Ejemplo

30 3 La Figura 5 muestra los perfiles de disolución para comprimidos revestidos con una disolución B de revestimiento para una ganancia en peso de 3% y 5% Ambos, por término medio se disolvieron en más de 90% después de 3 horas

La Figura 6 Perfil de disolución de comprimidos de lamotrigina DiffCORE de 25 mg y 200 mg del Ejemplo 4

284

La Figura 7 Perfiles PK medios en suero durante 0-36 horas para distintos comprimidos con matriz de 25 mg y 200 mg del Ejemplo 2

Otro aspecto de la invención es una formulación de lamotrigina de liberación prolongada o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, que tiene un perfil de disolución *in vivo* sustancialmente similar al perfil de disolución que se muestra en las Figuras 3, 4 ó 5

La presente invención también se extiende a formulaciones que son bioequivalentes a los comprimidos o formulaciones de la presente invención, en términos tanto de velocidad como de grado de absorción, por ejemplo como está definido por la Food and Drug Administration de EE UU y se analiza en el conocido "Libro Naranja" (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, US Dept of Health and Human Services 19th ed 1999)

Todas las publicaciones y referencias, incluyendo pero no limitándose a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria se incorporan en la presente memoria como referencia en su integridad, como si cada publicación individual o referencia estuviese específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia en la presente memoria en forma de explicación completa. Cualquier solicitud de patente para la que esta solicitud reivindica prioridad también se incorpora en la presente memoria como referencia en su integridad en la forma descrita anteriormente para la publicaciones y referencias

Ejemplo 1- Formulaciones de matriz

Ejemplo 1 a) Comprimidos con matriz con 35% de polímero

(Los polímeros son bien Methocel E4MP CR, Methocel K100 LV o Polyox WSR N-80)

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% en peso/peso)
Lamotrigina	150	30,0
Lactosa (Fast-Flo)	35	7,0
Celulosa microcristalina	138	27,6
Polímero	175	35,0
Estearato de magnesio	2	0,4
Peso total del comprimido	500	100

Método de preparación del producto a granel

Primero se pesaron las siguientes cantidades de los componentes tomándolos de recipientes que contenían dichos ingredientes a granel

285

Ingredientes	Cantidad (gramos)
Lamotrigina	450,0
Lactosa (Fast-Flo)	105,0
Celulosa microcristalina	414,0
Polímero	525 0
Estearato de magnesio	6 0

5 A continuación, se tamizaron los componentes empleando un aparato Russel-SiV equipado con una malla 20 (850 µm de abertura) o un tamiz y malla equivalentes y se depositaron en un recipiente mezclador de acero inoxidable

La lamotrigina, la lactosa, la celulosa microcristalina y el polímero se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador apropiado, tal como un mezclador Matcon-Buls de tipo tolva un mezclador-V o equivalente Se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se continuó el mezclamiento durante aproximadamente 2 minutos

10 La mezcla lubricada se comprimió empleando una prensa rotatoria apropiada para comprimidos típicamente una Fette 2090 o equivalente Durante todo el proceso de compresión, se aplicaron controles de dureza y peso de los comprimidos a intervalos apropiados y se llevaron a cabo ajustes en la prensa para comprimidos siempre que fue necesario

15 **Ejemplo 1 b) Comprimidos con matriz con 25% de polímero**
(Los polímeros son bien Methocel E4MP CR, Methocel K100 LV o Polyox WSR N-80)

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% en peso/peso)
Lamotrigina	150	30,0
Lactosa (Fast-Flo)	85	17,0
Celulosa microcristalina	138	27 6
Polímero	125	25 0
Estearato de magnesio	2	0,4
Peso total del comprimido	500	100

Método de preparación del producto a granel

20 Primero se pesaron las siguientes cantidades de los componentes tomándolos de recipientes que contenían dichos ingredientes a granel

286

Ingredientes	Cantidad (gramos)
Lamotrigina	450,0
Lactosa (Fast-Flo)	255,0
Celulosa microcristalina	414 0
Polímero	375,0
Estearato de magnesio	6,0

A continuación, se tamizaron los componentes empleando un aparato Russel-SIV equipado con una malla 20 (850 µm de abertura) o un tamiz y malla equivalente, y se depositaron en un recipiente mezclador de acero inoxidable

5 La lamotrigina la lactosa, la celulosa microcristalina y el polímero se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador apropiado, tal como un mezclador Matcon-Buls de tipo tolva un mezclador-V o equivalente A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se continuó el mezclado durante aproximadamente 2 minutos

10 A continuación, la mezcla lubricada se comprimió empleando una prensa rotatoria apropiada para comprimidos, típicamente una Fette 2090 o equivalente Durante todo el proceso de compresión, se aplicaron controles de dureza y peso de los comprimidos a intervalos apropiados y se llevaron a cabo ajustes en la prensa para comprimidos siempre que fue necesario

Ejemplo 1 c) Comprimidos con matriz con 15% de polímero

15 (Los polímeros son bien Methocel E4MP CR, Methocel K100 LV o Polyox WSR N-80)

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% en peso/peso)
Lamotrigina	150	30 0
Lactosa (Fast-Flo)	35	7,0
Celulosa microcristalina	238	47,6
Polímero	75	15 0
Estearato de magnesio	2	0 4
Peso total del comprimido	500	100

Método de preparación del producto a granel

Prmero se pesaron las siguientes cantidades de los componentes tomándolos de recipientes que contenían dichos ingredientes a granel

60
287

Ingredientes	Cantidad (gramos)
Lamotrigina	450,0
Lactosa (Fast-Flo)	105,0
Celulosa microcristalina	714,0
Polímero	225,0
Estearato de magnesio	6,0

5 A continuación, se tamizaron los componentes empleando un aparato Russel-SIV equipado con una malla 20 (850 µm de abertura) o un tamiz y malla equivalente, y se depositaron en un recipiente mezclador de acero inoxidable

La lamotrigina, la lactosa la celulosa microcristalina y el polímero se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador apropiado, tal como un mezclador Matcon-Buls de tipo tolva un mezclador-V o equivalente A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se continuó el mezclado durante aproximadamente 2 minutos

10 A continuación la mezcla lubricada se comprimió empleando una prensa rotatoria apropiada para comprimidos, típicamente una Fette 2090 o equivalente Durante todo el proceso de compresión, se aplicaron controles de dureza y peso de los comprimidos a intervalos apropiados y se llevaron a cabo ajustes en la prensa para comprimidos siempre que fue necesario

15 Ejemplo 2a Formulaciones con matriz

Dosis	25 mg		50 mg		100 mg		200 mg	
Excipiente	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido	Lento	Rápido
Lamotrigina	25 mg (12.5%)	25 mg (12.5%)	50 mg (25%)	50 mg (25%)	100 mg (33.3%)	100 mg (33.3%)	200 mg (50%)	200 mg (50%)
E4M	55.75	20%	30%	10%	25%	2.5%	15%	5%
K100LV	9.75	20%	20%	25%	10%	25%	5%	15%
Lactosa*	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
Estearato de Mg	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
Peso del comprimido (mg)	300	300	325	325	350	350	400	400

* cantidad suficiente = el resto de masa para conseguir el peso de comprimido deseado.

En la tabla anterior, lento se refiere a comprimidos en los que 90% de la lamotrigina se disuelve *in vitro* en 16 horas, y rápido se refiere a comprimidos en los que 90% de la lamotrigina se disuelve en 6 horas

Ejemplo 2b Formulaciones con matriz

Dosis	25 mg			50 mg			100 mg			200 mg		
Excipiente	Lento	Medio	Rápido	Lento	Medio	Rápido	Lento	Medio	Rápido	Lento	Medio	Rápido
Lamotrigina	25 mg (8.33%)	25 mg (8.33%)	25 mg (8.33%)	50 mg (16.7%)	50 mg (16.7%)	50 mg (16.7%)	100 mg (33.3%)	100 mg (33.3%)	100 mg (33.3%)	200 mg (50%)	200 mg (50%)	200 mg (50%)
E4M	52	32%	17.5%	28%	23%	20.5%	22%	19	16%	15%	8.7%	5%
K100LV	13	23%	12.5%	18%	17%	14.5%	16%	14	12%	10%	11.3%	15%
Lactosa*	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente
Estearato de Mg	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%		0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
Peso del comprimido (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	400	400	400

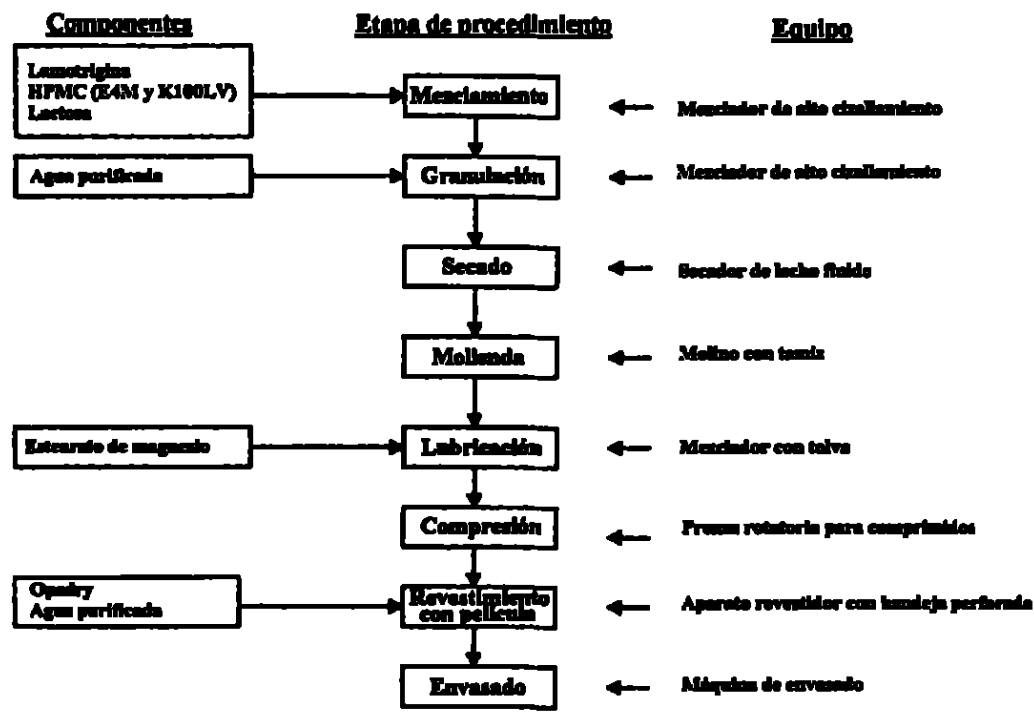
En la tabla anterior, lento representa comprimidos en los que 90% de la lamotrigina se disuelve *in vitro* en 16 horas, medio en los
5 que el 90% de lamotrigina se disuelve en 12 horas y rápido representa que 90% de la lamotrigina se disuelve en 6 horas

Las formulaciones descritas en el Ejemplo 2 se prepararon como se establece en el diagrama de flujo siguiente

289

83
290

Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación



Ejemplo 3 Formulaciones revestidas con pelcula

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% en peso/peso)
Lamotrigina	150	30,0
Celulosa microcristalina	345	69,0
Estearato de magnesio	5	1,0
Peso total del comprimido	500	100

Método de preparaci3n del producto a granel

5 Primero se pesaron las siguientes cantidades de los componentes tomándolos de recipientes que contenían dichos ingredientes a granel

Ingredientes	Cantidad (G)
Lamotrigina	4,5
Celulosa microcristalina	10 35
Estearato de magnesio	0,15

A continuación, se tamizaron los componentes empleando un aparato Russel-S/V equipado con una malla 12 (850 μ m de abertura) o un tamiz y malla equivalentes, y se depositaron en un recipiente mezclador de acero inoxidable

5 La lamotrigina y la celulosa microcristalina se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador apropiado, tal como un mezclador Matcon-Buls de tipo tolva, un mezclador-V o equivalente. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se continuó el mezclamiento durante aproximadamente 2 minutos

10 A continuación, la mezcla lubricada se comprimió empleando una prensa rotatoria apropiada para comprimidos, típicamente una Fette 2090 o equivalente. Durante todo el proceso de compresión, se aplicaron controles de dureza y peso de los comprimidos a intervalos apropiados y se llevaron a cabo ajustes en la prensa para comprimidos siempre que fue necesario

15 A continuación, los comprimidos se revistieron con película empleando un aparato O'Hara LabCoat II o dispositivo de revestimiento equivalente. Los comprimidos se pulverizaron con una disolución de Surelease y Opadry con relaciones tanto de 50/50 (disolución A) como de 80/20 (disolución B). Las disoluciones acuosas de revestimiento, A y B, se describen a continuación. Los comprimidos se revistieron hasta una ganancia en peso teórica de 5%

Disolución A de revestimiento

20 Se pesaron 162,5 gramos de Surelease (E7-19060) y 162,5 gramos de Opadry (YS-2-7013) y se colocaron en un depósito mezclador apropiado de acero inoxidable. Se añadieron 2437,5 gramos de agua. Se mezcló hasta que se consiguió uniformidad. Se agitó de manera continuada durante la aplicación.

Disolución B de revestimiento

25 Se pesaron 260,00 gramos de Surelease (E7-19060) y 65,00 gramos de Opadry (YS-2-7013) y se colocaron en un depósito mezclador apropiado de acero inoxidable. Se añadieron 1061,67 gramos de agua. Se mezcló hasta que se consiguió uniformidad. Se agitó de manera continuada durante la aplicación.

87
292

Ejemplo 4 Compr midos de DiffCORE
Detalles de la formulación para los comprimidos de DiffCORE, 25 mg

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido) ¹	
	Rápido	Lento
NÚCLEO		
Lamotriglina	25	25
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), K100LV, Prem CR USP/EP	37,8	53,55
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E4M, Prem CR USP	52,2	73,95
Lactosa monohidratada, malla 200 NF	183,8	146,31
Agua purificada, EP/USP		
Estearato de magnesio, EP/NF	1,2	1,2
REVESTIMIENTO EXTERIOR		
Eudragit L30 D-55 (disolución 30% en peso/peso)	13,08	12,98
�xido de hierro rojo, USP ¹	0,15	0,278
Citrato de trietilo NF ²	1,37	1,36
Monosteato de glicerilo NF ²	0,37	0,37
Polysorbate 80, NF ²	0,016	0,016
Agua purificada, EP ² /USP ¹		

5 Rápido se refiere a un periodo de liberación de 12 horas y lento se refiere a un periodo de liberación de 15 horas.

¹ Farmacopea de EE UU
² Farmacopea de los Países Bajos
³ Farmacopea Europea

86
293

Ejemplo de formulación de comprimidos DiffCORE, 200 mg

Ingredientes	Cantidad
	(mg/comprimido) ¹
	Lento
NUCLEO	
Lamotrigina	200
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC) K100LV, Prem CR USP/EP	62.64
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC), E4M, Prem CR USP	45.38
Lactosa monohidratada, malla 200 NF	90.4
Agua purificada EP/USP	
Estearato de magnesio EP/NF	1.6
REVESTIMIENTO EXTERIOR	
Eudragit L30 D-55 (disolución 30% en peso/peso)	17.3
Óxido de hierro rojo, USP	0.37
Citrato de trietilo, NF	1.81
Monoestearato de glicerilo, NF	0.494
Polysorbato 80, NF	0.02
Agua purificada, EP/USP	

El núcleo de los comprimidos se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 2 y posteriormente se revistió

5 Revestimiento.

Los comprimidos se revistieron con película utilizando una máquina de revestimiento estándar, por ejemplo una máquina Vector™ adquirida en Vector, o un dispositivo de revestimiento equivalente. Los comprimidos se pulverizaron con una disolución acuosa de Eudragit 10% en peso como se ha descrito anteriormente. Los comprimidos se revistieron hasta una ganancia en peso teórica de 5%.

Ejemplo de preparación de disolución de revestimiento al 10%.

Parte A

Se diluyeron 350 ml de disolución de Eudragit L30 D55 al 30% con 150 ml de agua. Se añadieron 11 g de citrato de trietilo y se mezcló la disolución vigorosamente.

15 Parte B

8A
294

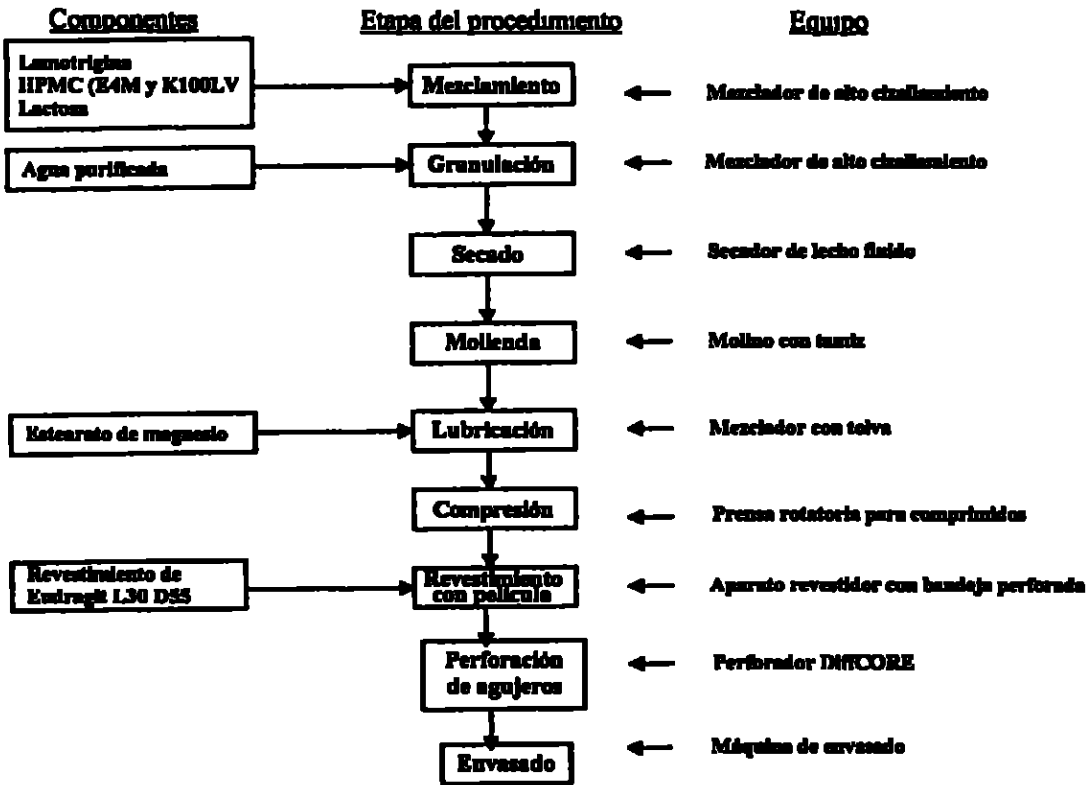
Se añadieron 440 g de agua purificada a un recipiente separado y se calentó a aproximadamente 60°C Se añadieron a la disolución 0,13 g de Polysorbate 80 NF y 3,0 g de monoestearato de glicerilo NF por medio de un mezclador apropiado (de alto cizallamiento) para mezcla Kallish Se añadieron 4,0 g de óxido de hierro y se homogeneizó durante 15 minutos a velocidad elevada

La Parte A y la Parte B se combinaron y el peso final se ajustó con agua purificada hasta 1000 g y se mezcló

Perforación

Los comprimidos se perforaron mecánicamente empleando una prensa de perforación estándar Se colocó un comprimido en un portador de comprimidos y se perforó cuidadosamente hasta eliminar el revestimiento de película de la superficie perforada, a continuación se le dio la vuelta al comprimido y se perforó posteriormente el lado opuesto Hasta la finalización se examinaron la pérdida de peso (profundidad del orificio), la calidad del borde del orificio y sobre todo el aspecto del comprimido perforado

Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación para comprimidos de Lamictal XR DiffCORE



48
295

Ejemplo 5

Estudio farmacocinético para investigar la formulación de lamotrigina de liberación prolongada en seres humanos.

Se evaluó la disposición in vivo de la formulación de lamotrigina de liberación prolongada en un estudio farmacocinético con voluntarios sanos. El estudio fue de un diseño de bloque incompleto que consistió en 2 dosis (por ejemplo 25 mg (resistencia de gránulo 1)) y 200 mg (resistencia de gránulo 2) y 3 velocidades diferentes de liberación retardada para cada dosis, con la formulación IR como referencia. Cada voluntario participó en 4 de las 7 posibles brazos/formulaciones. Para cada formulación, se tomaron muestras de sangre a cada voluntario durante un período de tiempo especificado para medir las concentraciones de lamotrigina en suero y, por consiguiente la derivación de los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina. Se determinó la seguridad y la tolerancia de cada formulación.

Ejemplo 6

15 **Estudio farmacocinético para investigar la formulación de lamotrigina de liberación prolongada en seres humanos.**

Se investigaron las formulaciones descritas en el Ejemplo 2 en un estudio con voluntarios humanos como se ha descrito en el Ejemplo 5. Se suministraron dosis de 25 mg y 200 mg de formulaciones lenta, media y rápida a voluntarios humanos y se obtuvieron los perfiles PK medios transcurridas 0-36 horas que se muestran en la Figura 5. Las diferentes velocidades de liberación de los comprimidos descritas en el Ejemplo 2 dieron como resultado diferentes perfiles PK. Los valores AUC para las diferentes velocidades fueron comparables a los de los comprimidos IR, reduciéndose el valor de C_{max} en aproximadamente 30%.

25 Otro aspecto de la invención es una formulación farmacéutica como se ha descrito en una cualquiera de los ejemplos 1 a 4.

Nombre comercial	Descripción genérica	Suministrador
Methocel E4M	Hidroxipropilmetilcelulosa con 28-30% de sustitución metoxilo y 8,5% de sustitución hidroxipropilo, con una viscosidad nominal de 4 000 mPa (disolución en agua al 2%)	Dow
Methocel K15M	Hidroxipropilmetilcelulosa con 22% de sustitución metoxilo y 8,1% de sustitución hidroxipropilo, con una viscosidad nominal de 15 000 mPa (disolución en agua al 2%)	Dow
Methocel K100M	Hidroxipropilmetilcelulosa con 22% de sustitución metoxilo y 8,1% de sustitución hidroxipropilo con una viscosidad nominal de 100 000 mPa (disolución en agua al 2%)	Dow
Methocel K4M	Hidroxipropilmetilcelulosa con 22% de sustitución metoxilo y 8,1% de sustitución hidroxipropilo, con una viscosidad nominal de 4 000 mPa (disolución en agua al 2%)	Dow
Methocel E5	Hidroxipropilmetilcelulosa con 29% de sustitución metoxilo y 8,5% de sustitución hidroxipropilo, con una viscosidad nominal de 5 mPa (disolución en agua al 2%)	Dow
Methocel E5M	Hidroxipropilmetilcelulosa con 29% de sustitución metoxilo y 8,5% de sustitución hidroxipropilo, con una viscosidad nominal de 5 000 mPa (disolución en agua al 2%)	Dow
Methocel E50	Hidroxipropilmetilcelulosa con 29% de sustitución metoxilo y 8,5% de sustitución hidroxipropilo con una viscosidad nominal de 50 mPa (disolución en agua al 2%)	Dow

gd
297

Methocel K100LV	Hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad	Dow
POLYOX™ WSRN-80	Polímero de poli(óxido de etileno) soluble en agua de alto peso molecular. Peso molecular de 200 000, con una viscosidad nominal de 55-9 cP (disolución al 5%)	Dow
Opadry (YS-2-7013)	Dispersión acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa	Colorcon
Surelease (E-7-18010)	Dispersión acuosa de etilcelulosa	Colorcon
Eudragit® L30D-55 Eudragit® RS 30D Eudragit® RL 30D	Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo Copolímero de amonio-metacrílico RL= 10% quat Amonio RS=5% quat Amonio	Rohm Pharma Rohm Pharma
Aquacoat	Suspensión de látex de etilcelulosa	(FMC)

La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones puede utilizarse como base para prioridad de cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dichas solicitudes posteriores pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria. Dichas reivindicaciones pueden tomar la forma de producto, composición, proceso, o reivindicaciones de uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación las siguientes reivindicaciones

AT
298**REIVINDICACIONES**

- 1 Una formulación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables caracterizada porque es una formulación de liberación prolongada
- 5
- 2 Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, caracterizada porque sustancialmente toda la lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables se libera de la formulación 2 a 20 horas después de la administración al paciente
- 10
- 3 Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque tiene un perfil de disolución *in vitro* en el que 40 a 65% de la lamotrigina se disuelve en 3 a 8 horas
- 15
- 4 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizada porque tiene un perfil de disolución *in vitro* igual o sustancialmente similar al de una cualquiera de las Figuras 3, 4 ó 5
- 20
- 5 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque tiene un perfil de disolución *in vitro* en el que el valor del área bajo la curva está entre 80% y 125% del de una cualquiera de las Figuras 3, 4 ó 5
- 25
- 6 Una formulación de liberación prolongada de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, caracterizada porque la liberación de la lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables hay al menos dos fases en las que la velocidad de liberación de la primera fase es diferente de la velocidad de liberación de la segunda fase
- 30
- 7 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6, caracterizada porque tiene un perfil de disolución *in vitro* igual o sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 6

Q2
299

8 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6, caracterizada porque tiene un perfil de disolución *in vitro* en el que el valor del área bajo la curva está entre 80% y 125% del de la Figura 6

5 9 Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, caracterizada porque la formulación son comprimidos o *caplets* revestidos funcionales o matrices de comprimidos o *caplets* de liberación en el tiempo que contienen cera o un polímero o dispositivos de bomba osmótica o sus combinaciones

10 10 Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 9, caracterizada porque es un comprimido con matriz

11 Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 9 o 10 caracterizada porque la formulación comprende,

- 15 a) 2,5-80% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables,
 b) 10-70% en peso de un polímero que retarda la liberación
 c) 0-70% en peso de un diluyente
 d) 0-20% en peso de un adyuvante de compresión y
 20 e) 0,1-2,5% en peso de lubricantes.

12 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada porque la formulación comprende,

- 25 f) 83-50% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables
 g) 17,5-863% en peso de Methocel E4MP, Calidad CR POLYOX WSRN-80 o Methocel K100LV o una de sus mezclas
 h) 25-60% en peso de un lactosa, y
 i) 0,1-0,4% en peso de estearato de magnesio

30 13 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 9 a 12, caracterizada porque tras administrarse a seres humanos produce valores de AUC de 80% a 125% y una C_{max} alrededor de 30% menor que un comprimido de liberación instantánea que contenga la misma cantidad de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables

35

92
300

14 Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 9, caracterizada porque es un comprimido de DiffCORE

5 15 Una formulación de liberación prolongada según las reivindicaciones 1 a 3, 7 a 9 y 14 caracterizada porque comprende

1) un núcleo que comprende lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables,

2) un revestimiento exterior que cubre dicho núcleo, estando el espesor de dicho
10 revestimiento exterior adaptado de tal forma que sea sustancialmente impermeable a la entrada de un fluido ambiental y sustancialmente impermeable a la salida de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y

3) Incluyendo dicho revestimiento exterior uno o más orificios que se extienden,
15 de forma sustancialmente completa, desde el exterior del revestimiento hacia dicho revestimiento pero sin penetrar en dicho núcleo, permitiendo la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables desde el núcleo hacia el fluido ambiental, teniendo dichos orificios un área o área combinada de alrededor de 10 a alrededor de 60% del área de cara de dicha formulación, en la que la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables tiene lugar
20 sustancialmente a través de dicho orificio

16 Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 14, caracterizada porque la liberación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables es por medio de uno o más de disolución, difusión, ósmosis o erosión
25

17 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16 caracterizada porque el núcleo además comprende un excipiente que retarda la liberación
30

18 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizada porque el revestimiento exterior pueda disolverse en 0-3-5 horas después de la administración o cuando el pH del medio sea superior a 5

94
301

19 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizada porque la formulación comprende un núcleo que comprende

- 5 j) 25-80% en peso de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables
- k) 17,5-70% en peso de un polímero que retarda la liberación
- l) 0-80% en peso de un diluyente,
- m) 0-20% en peso de un adyuvante de compresión y
- 10 n) 0,1-2,5% en peso de lubricantes, y
- un revestimiento exterior que comprende
- o) 0,05-0,30 mm de polímero,

20 Una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, caracterizada porque tras ser administrada a seres humanos produce valores de AUC fuera del intervalo 80-125% y una C_{max} que es alrededor de 30% menor que la de un comprimido de liberación instantánea que contenga la misma cantidad de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables

21 Uso de lamotrigina caracterizado porque es para preparar una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para tratar trastornos del CNS, mediante la administración a un paciente por vía oral de una cantidad de lamotrigina eficaz terapéuticamente, o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables presente en dicha composición

22 El uso según la reivindicación 21, caracterizado porque la lamotrigina o el derivado farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad del intervalo 1-500 mg

23 El uso según la reivindicación 21 ó 22, caracterizado porque sustancialmente toda la lamotrigina o el derivado farmacéuticamente aceptable se libera de la formulación en un período de 2 a 20 horas después de la administración al paciente

24 El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 caracterizado porque la administración tiene lugar una vez al día

25 El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, caracterizado porque se consigue una reducción en el perfil de efectos secundarios

5 26 El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, caracterizado porque el trastorno del CNS se escoge entre epilepsia, dolor, edema, esclerosis múltiple o esquizofrenia

10 27 El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, caracterizado porque el trastorno del CNS es una indicación psiquiátrica

28 El uso según la reivindicación 27, caracterizado porque la indicación psiquiátrica es trastorno bipolar

15 29 Uso de lamotrigina caracterizado porque es para preparar una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para reducir la frecuencia de al menos un efecto secundario asociado a la administración de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, mediante la administración al paciente por vía oral una cantidad de lamotrigina terapéuticamente eficaz o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en forma de dicha formulación de liberación
20 prolongada

25 30 Uso de lamotrigina caracterizado porque es para preparar una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para lograr una concentración en suero que tras administrar a un paciente la formulación de lamotrigina de liberación prolongada o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, produce valores de área bajo la curva de 80-125% y una C_{max} que es alrededor de 30% menor que la de un comprimido de liberación instantánea que contenga la misma cantidad de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables

30 31 Uso de lamotrigina caracterizado porque es para preparar una formulación de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para lograr una concentración en suero que, tras administrar a un paciente la formulación de lamotrigina de liberación prolongada o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables produce valores de área bajo la curva fuera del intervalo de 80-125% y una C_{max}
35 que es alrededor de 30% menor que la de un comprimido de liberación instantánea que

46
303

contenga la misma cantidad de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables

5 Buenos Aires, julio de 2003, p p de GLAXO GROUP LIMITED

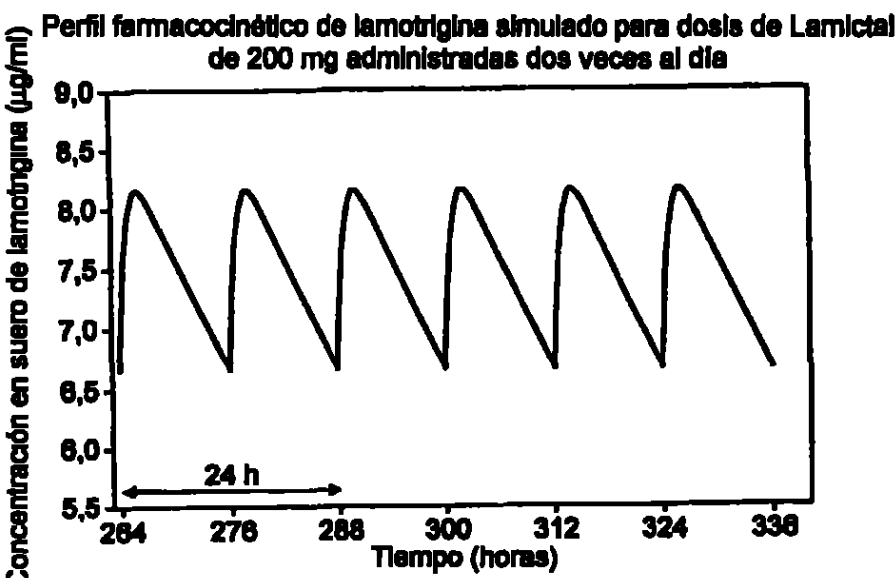
Daniel de las Carreras

Resumen

- Una formulación de lamotrigina o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables la cual es una formulación de liberación prolongada. Sustancialmente toda la lamotrigina o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables se libera de la formulación 2 a 20 horas después de la administración al paciente. La formulación de liberación prolongada tiene un perfil de disolución *in vitro* en el que 40 a 65 % de la lamotrigina se disuelve en 3 a 8 horas. Preferentemente la liberación de la lamotrigina se produce en al menos dos fases presentes en la formulación en las que la velocidad de liberación de la primera fase es diferente de la velocidad de liberación de la segunda fase.
- Uso de lamotrigina para preparar la formulación de liberación prolongada para tratar trastornos del CNS. De la misma manera se reduce la frecuencia de al menos un efecto secundario asociado a la administración de lamotrigina y se logra una concentración en suero que, tras administrar a un paciente la formulación de lamotrigina de liberación prolongada se produce una C_{max} que es alrededor de 30% menor que la de un comprimido de liberación instantánea que contenga la misma cantidad de lamotrigina.

305

Perfil farmacocinético de lamotrigina simulado para dosis de lamotrigina (Lamictal™) de 200 mg administradas dos veces al día



*Perfil simulado durante un intervalo de 12 horas que concuerda estrechamente con el observado en voluntarios sanos

FIG. 1

Perfil de disolución de tres lotes diferentes de lamotrigina (Lamictal™) para comprimidos de 150 mg

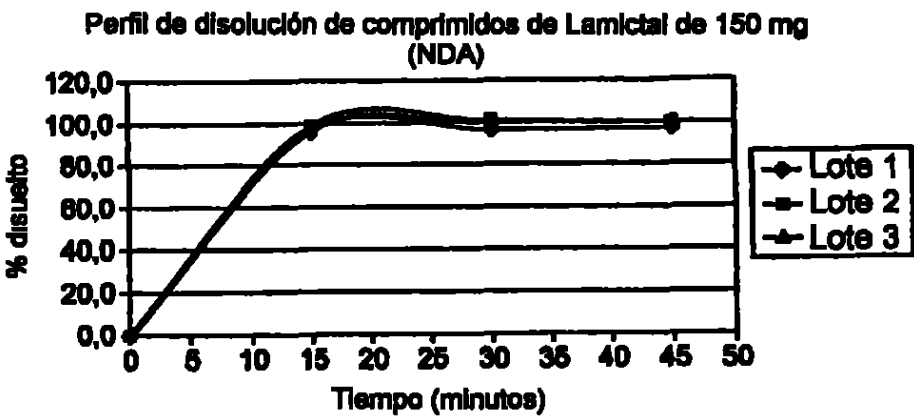


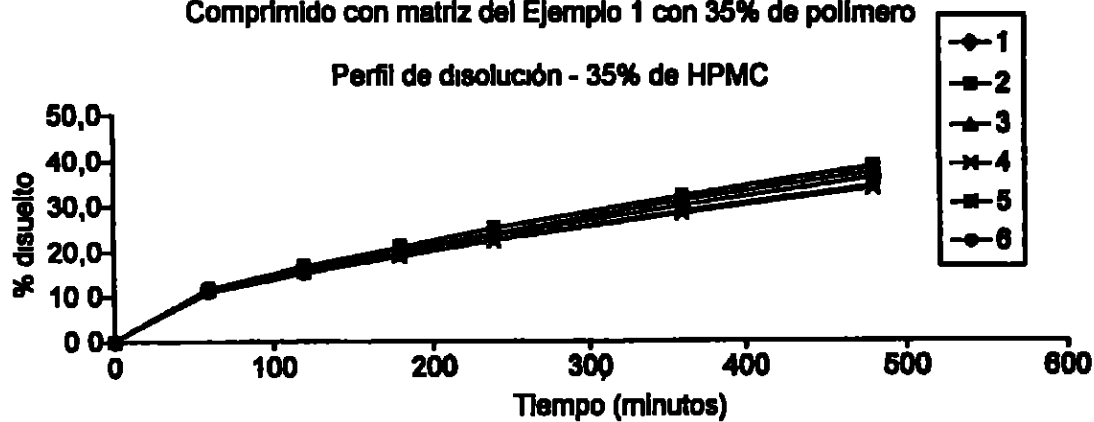
FIG. 2

9A
306

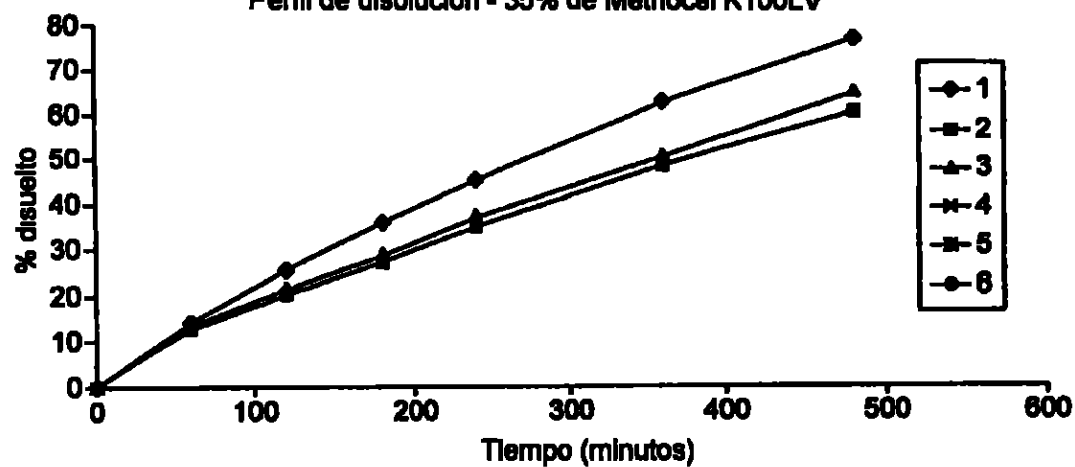
2 / 10

Comprimido con matriz del Ejemplo 1 con 35% de polímero

Perfil de disolución - 35% de HPMC



Perfil de disolución - 35% de Methocel K100LV



Perfil de disolución - 35% de POLYOX WSR N-80, Paletas @ 50 rpm

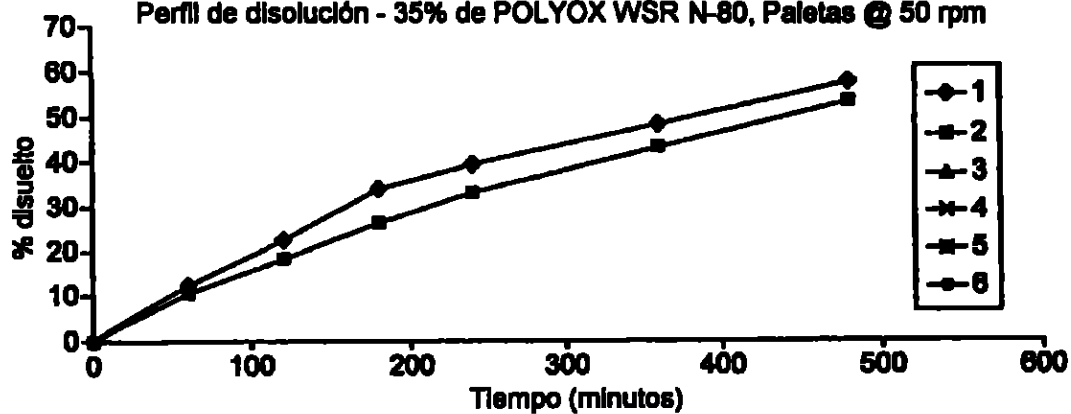


FIG. 3a

108
307

3 / 10

Comprimidos con matriz del Ejemplo 1 con 25% de polímero

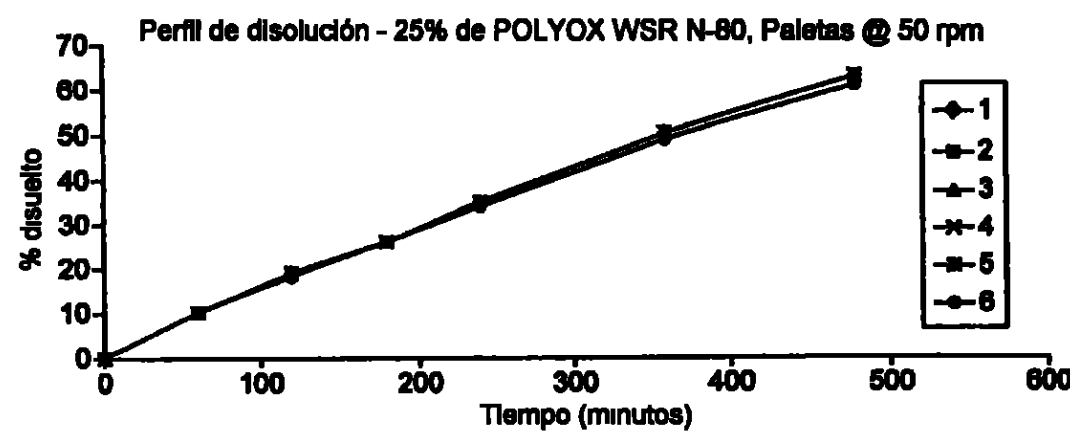
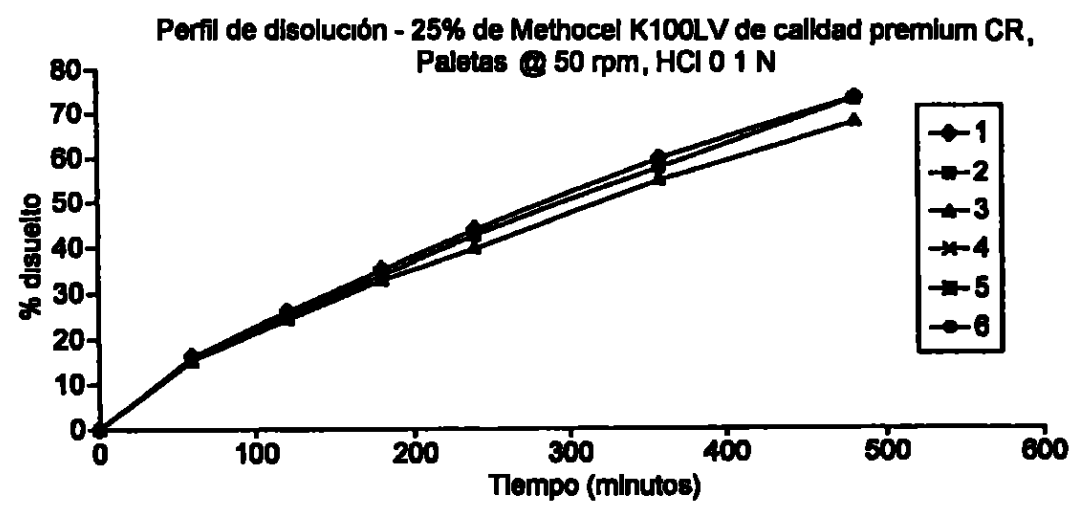
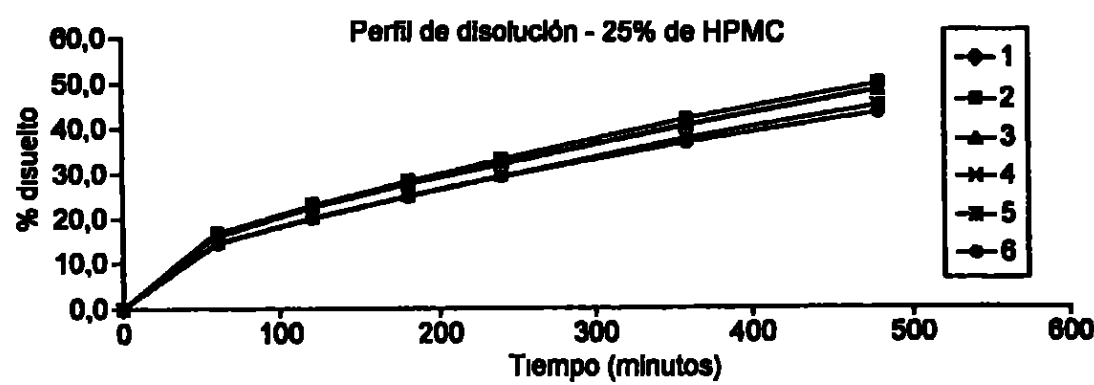
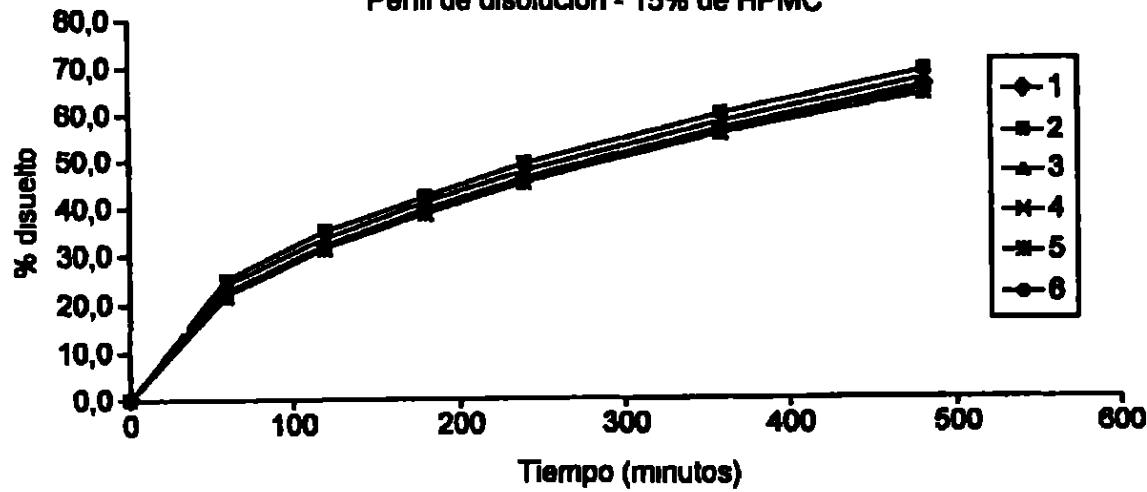


FIG. 3b

lot
308

Comprimidos con matriz del Ejemplo 1 con 15% de polímero

Perfil de disolución - 15% de HPMC



Perfil de disolución - 15% de Methocel K100LV, Paletas
@ 50 rpm, HCl 0,1 N

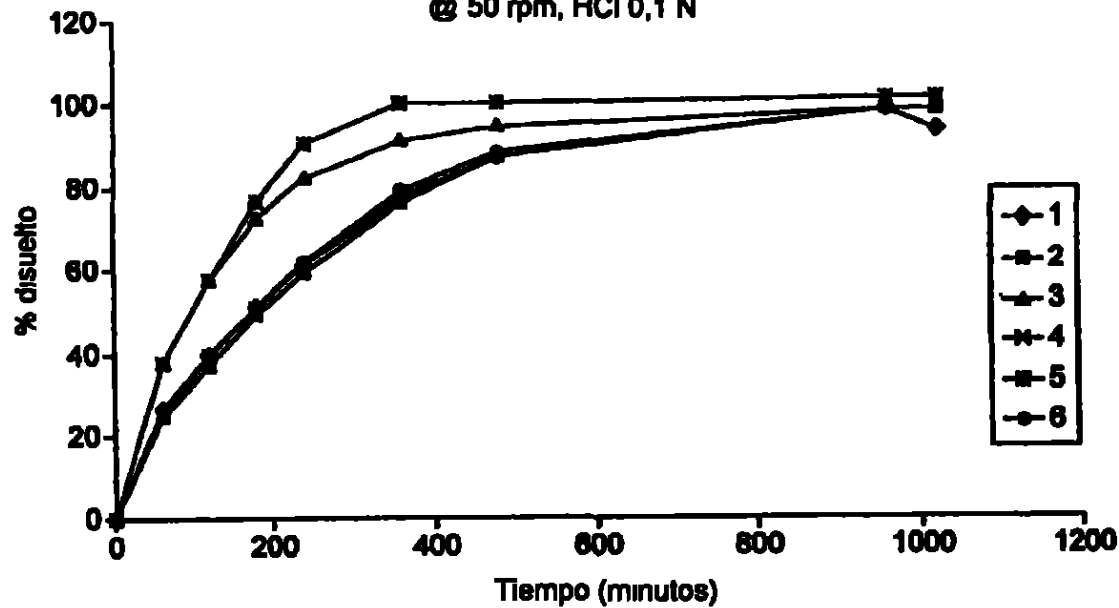


FIG. 3c

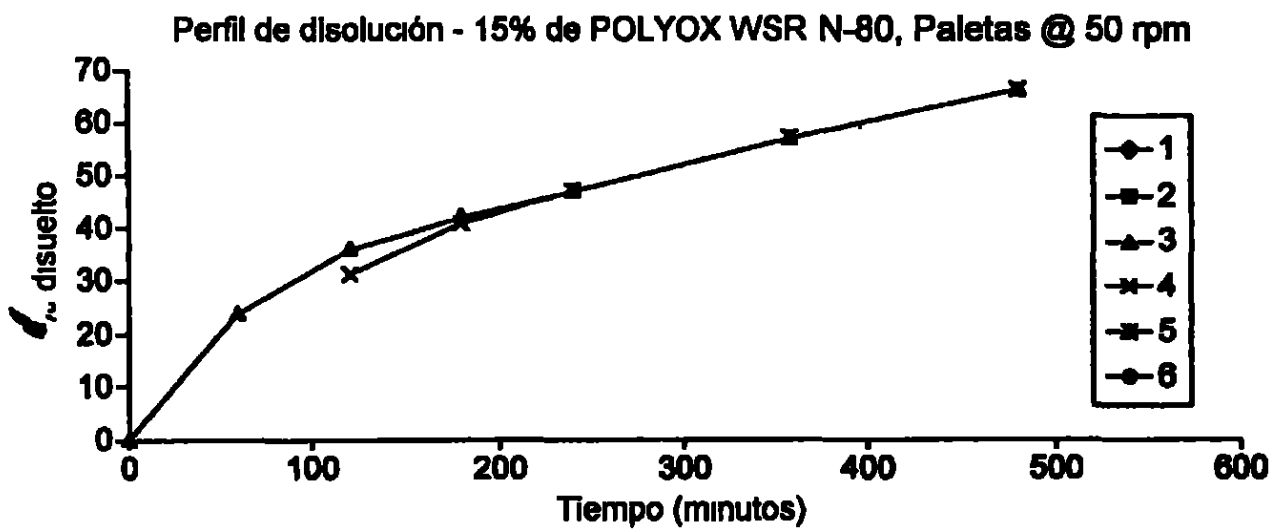
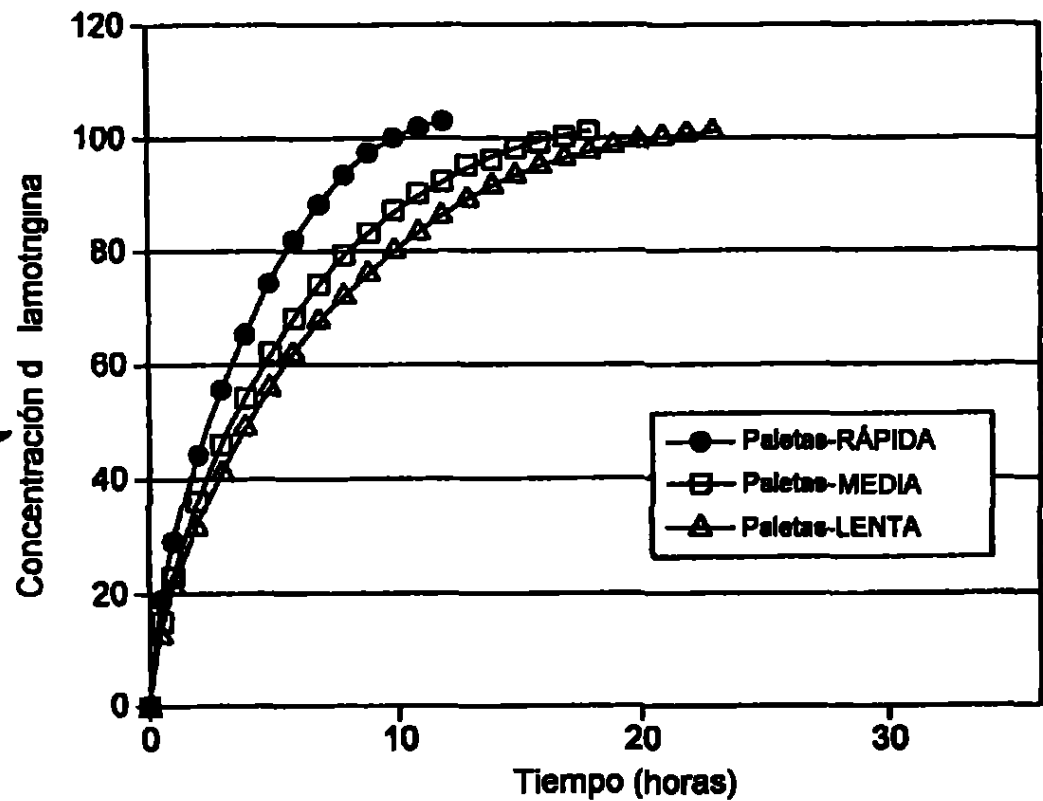
~~102~~
309

FIG. 3C CONT

103
310

Perfil de disolución a partir de la matriz del Ejemplo 2b

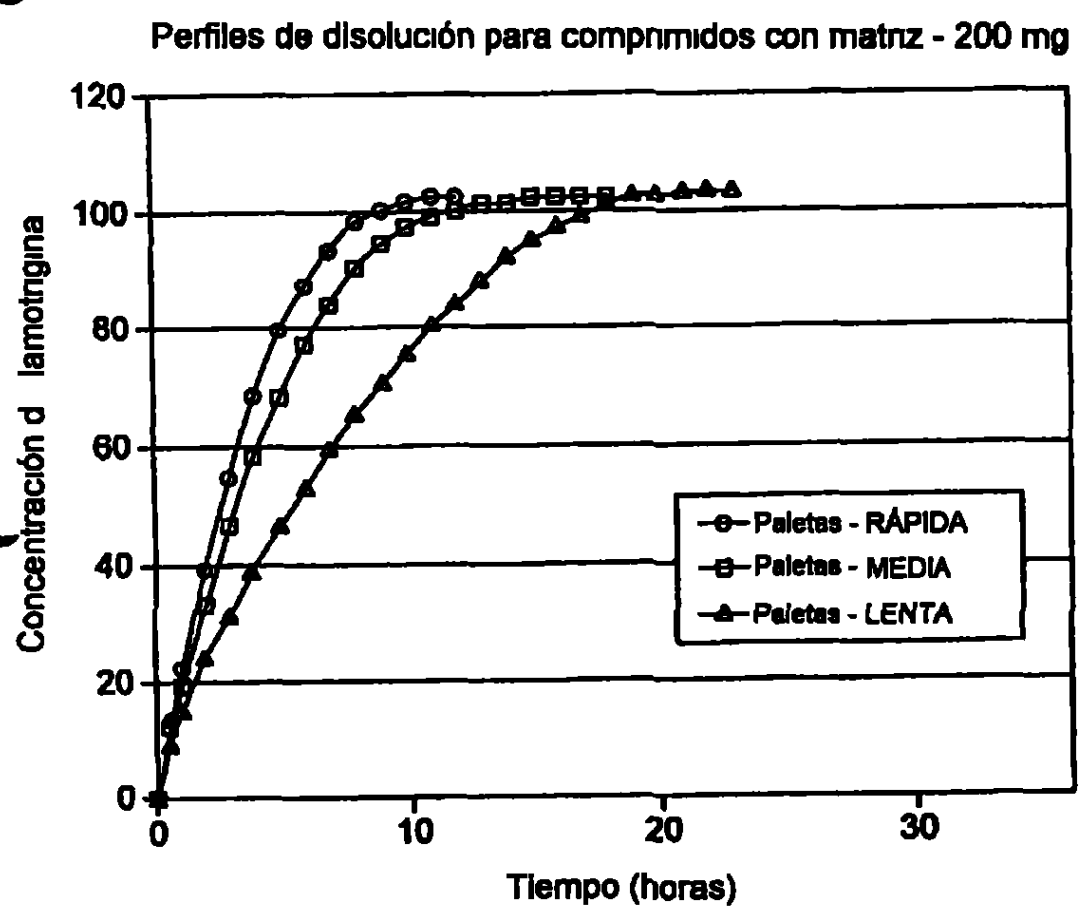
Perfiles de disolución para comprimidos con matriz - 25 mg



"Paletas" indica el método de disolución, rápida/media/lenta indican las velocidades de disolución tal como se exponen en la Tabla del Ejemplo 2b

FIG. 4

104
311



"Paletas indica el método de disolución, rápida/media/lenta indican las velocidades de disolución tal como se exponen en la Tabla del Ejemplo 2b

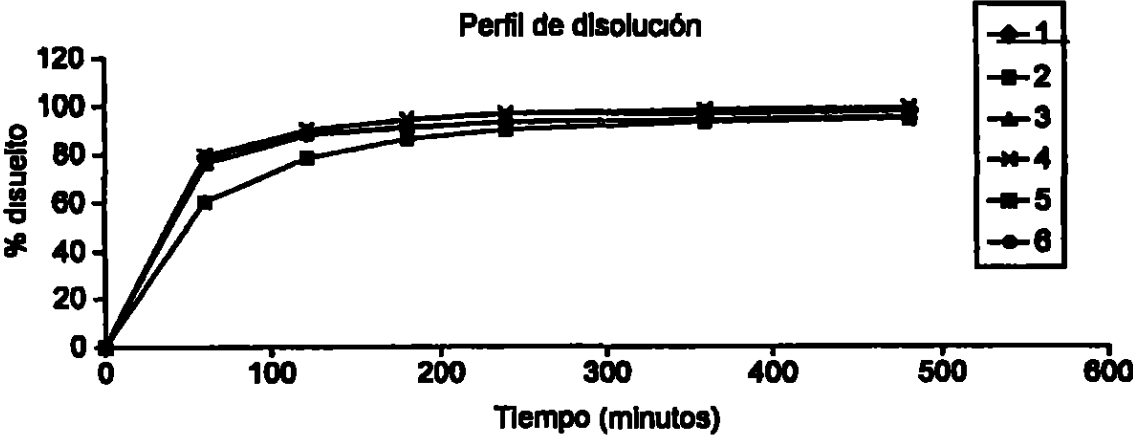
FIG. 4 CONT

105
312

Perfil de disolución para comprimidos con 3% y 5% de ganancia de peso
con revestimiento de 80% de Surelease, 20% de Opadry

Liberación prolongada de lamotrigina

Ganancia de peso de 3% para 80% de Surelease y 20% de Opadry



Liberación prolongada de lamotrigina

Ganancia de peso de 3% para 80% de Surelease y 3% de Opadry

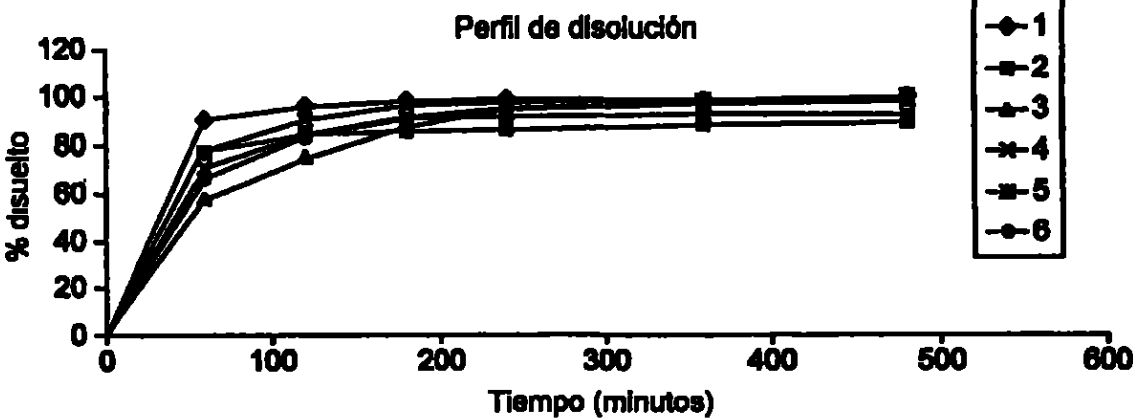
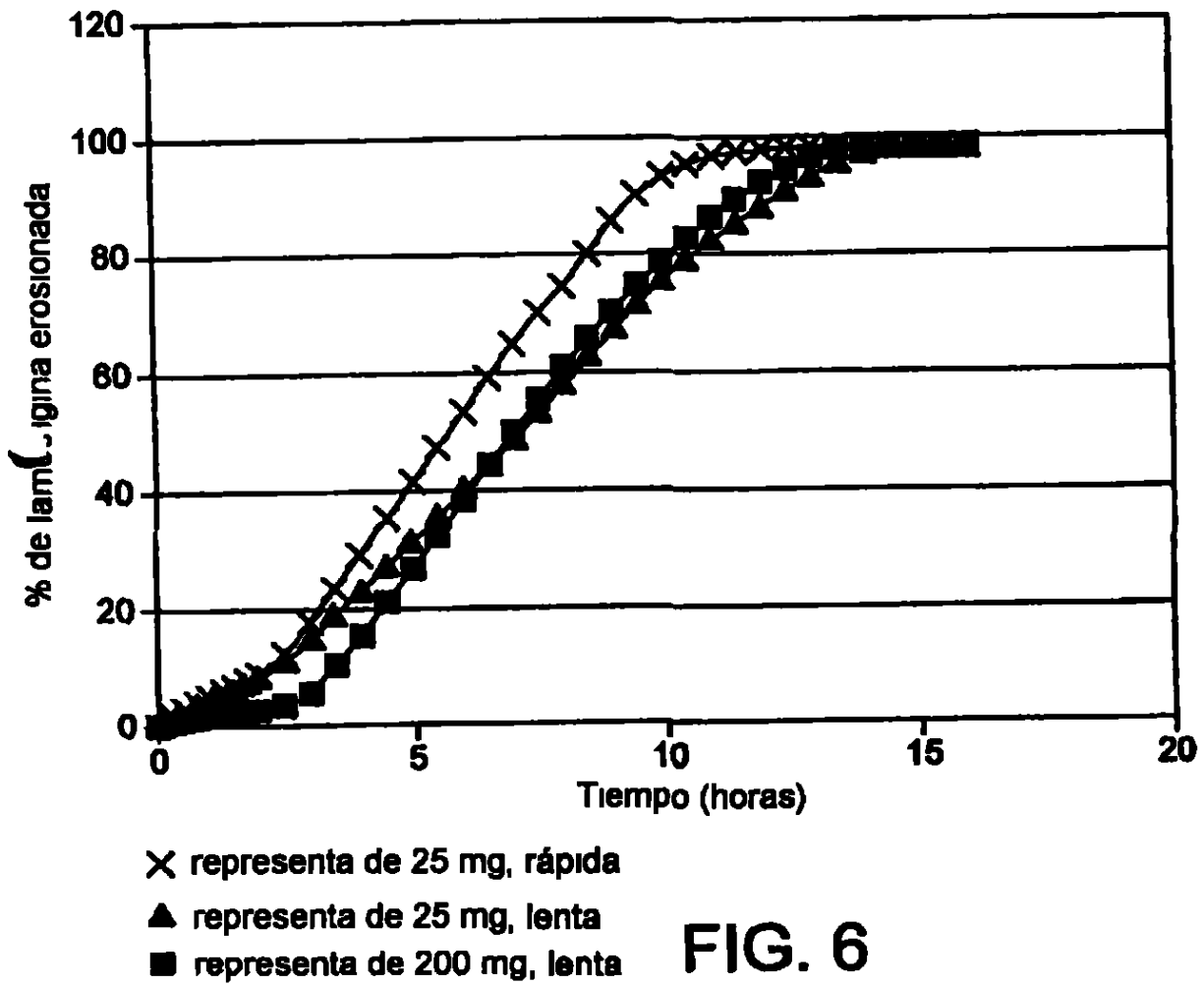


FIG. 5

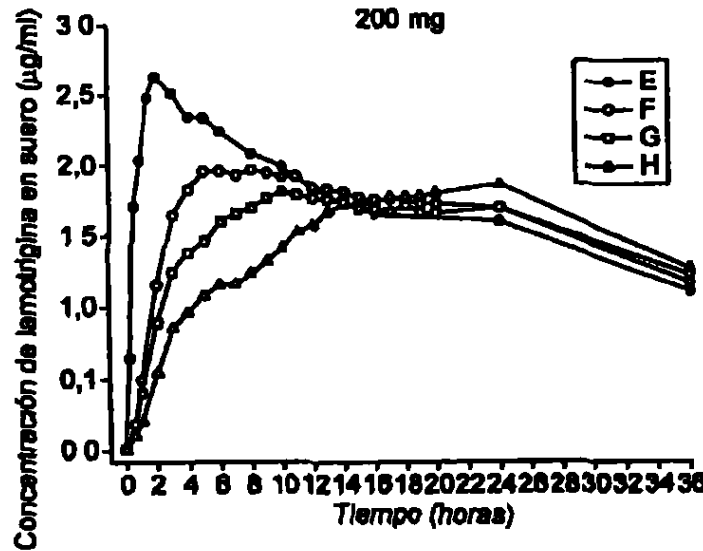
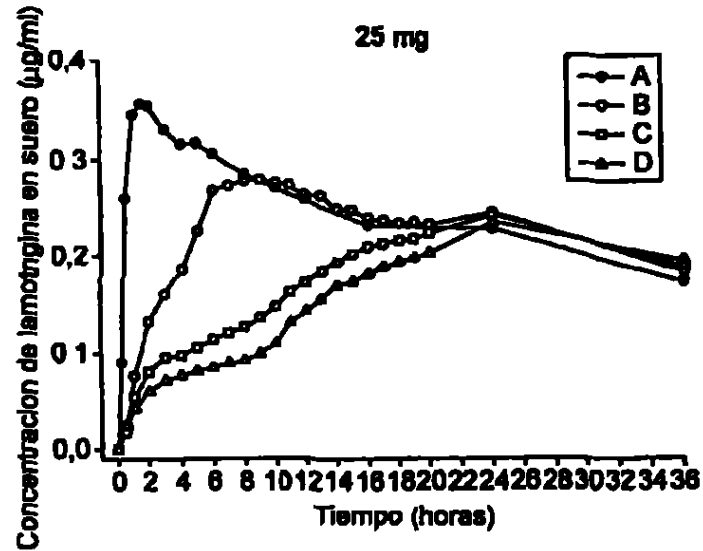
Perfil de disolución de comprimidos de lamotrigina DiffCORE de 25 mg y 200 mg



102
314

10 / 10

Concentración de lamotrigina en suero durante un período de 0-36 horas para comprimidos con matriz de 25 mg y 200 mg de lamotrigina (Ejemplo 2) comparados con comprimidos estándar de liberación instantánea (LI) comercialmente disponibles



A	LAMICTAL IR de 25 mg	E	LAMICTAL IR de 200 mg
B	Comprimido con matriz de LAMICTAL de 25 mg - liberación rápida - liberación en 6 horas	F	Comprimido con matriz de LAMICTAL de 200 mg - liberación rápida - liberación en 6 horas
C	Comprimido con matriz de LAMICTAL de 25 mg - liberación media - liberación en 12 horas	G	Comprimido con matriz de LAMICTAL de 200 mg - liberación media - liberación en 12 horas
D	Comprimido con matriz de LAMICTAL de 25 mg - liberación media - liberación en 18 horas	H	Comprimido con matriz de LAMICTAL de 200 mg - liberación media - liberación en 18 horas

FIG 7

~~108~~
315

PCT

GIDDINGS, Peter John
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
(CN9 25 1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex, TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD
14 JUL 2004

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**
(PCT Rule 71.1)

ATTY CH/FIN ADMN Date of mailing
SPM-NIA ON UPDATED ON Day/month/year
ATTY CHECKED/FILE

12 07 2004

Applicant's or agent's file reference
SCHPU4727

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/EP 03/08368

International filing date (day/month/year)
28 07 2003

Priority date (day/month/year)
29 07 2002

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- 2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate for example, to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure clarity and support for the claims

Name and mailing address of the international preliminary examining authority

European Patent Office
D-60298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epru d
Fax +49 89 2399 4485

Authorized Officer

Ladurner Y
Tel +49 18 2388-7813



PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

199
316

Applicant's or agent's file reference SCH/PU4727	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/18)	
International application No PCT/EP 03/08368	International filing date (day/month/year) 28 07 2003	Priority date (day/month/year) 29 07 2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/53		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3 This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 27 01 2004	Date of completion of this report 12 07 2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399-4465	Authorized Officer Herrera S Telephone No. +49 89 2399-6464 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 03/08388**

110
317

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*)

Description, Pages

1-29 as originally filed

Claims, Numbers

1-31 as originally filed

Drawings, Sheets

1/10-10/10 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos
☐ the drawings sheets

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 03/08368

A10
318

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))
- (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations If necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application
 - ☒ claims Nos 1 9 30-31
because
 - ☒ the said international application or the said claims Nos 1 9 30-31 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
see separate sheet
 - ☐ the description claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
 - ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos
- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	11 31
	No	Claims	1 10
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	10 29
	No	Claims	

2 Citations and explanations

147
319

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 03/08368**

see separate sheet

113
320

Section III

Claims 1-9 and 30-31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

Regarding novelty and inventive step, the claims have been examined on basis of the alleged effect

Section V

- 1 Reference is made to the following documents
D1 WO 97 14415 A (FAULDING F H & CO LTD, SMITH IAN KEITH (AU), HEINICKE GRANT WAYNE) 24 April 1997 (1997-04-24)
D2 WO 98 47491 A (ODIDI AMINA, ODIDI ISA (CA)) 29 October 1998 (1998-10-29)
D3 US-B1-6 406 716 (LYLE JOHN W ET AL) 18 June 2002 (2002-06-18)
- 2 It is generally known from both D1 and D2 that lamotrigine can be formulated in a sustained release formulation and be used in the treatment of CNS disorders. The subject-matter of claims 1 to 10 therefore fails to fulfill the requirements of Article 33 (2) PCT
- 3 Both documents D1 and D2 disclose sustained release compositions comprising NMDA receptor antagonists such as lamotrigine.
The problem to be solved according to the present application was to find such formulations especially for lamotrigine.
The solution suggested in the present application is to use matrix tablet, coated tablets or tablets coated by a diffusion layer. However these solutions are not different than any other sustained release formulations comprising other NMDA receptor antagonists. No special difficulty of formulating lamotrigine has been disclosed either. It is therefore considered that the solutions suggested in the present claims are only the result of routine work for the skilled person and consequently it is considered that the subject-matter of the present claims 1-31 lack the necessary inventive step (Art 33 (3) PCT)
- 4 For the assessment of the present claims 1-9 and 30-31 on the question whether

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/EP 03/08368

114
321

they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/EP 03/08368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/53 A61K9/22 A61K9/30 A61P25/08 A61P25/00
A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 14415 A (FAULDING F H & CO LTD, SMITH IAN KEITH (AU), HEINICKE GRANT WAYNE) 24 April 1997 (1997-04-24) page 2, line 11-15, claims 1-30	1-31
X	WO 98 47491 A (ODIDI AMINA, ODIDI ISA (CA)) 29 October 1998 (1998-10-29) page 9, line 15, claims 1-29	1-31
X	US 6 406 716 B2 (LYLE JOHN W ET AL) 18 June 2002 (2002-06-18) claims 1-11	1-31



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2003

Date of mailing of the international search report

30/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
4001, 4002 HV Rijswijk
Tel. (+31-78) 940-8540, Tx. 31 851 upx 18,
Fax: (+31-78) 940-8016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/08368

116
323

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos. —
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out specifically
3. ☐ Claims Nos. —
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

The International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. —
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. —

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

~~117~~
324

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 1

Although claims 1-9 and 30-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition

Continuation of Box I 1

Rule 39 1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/EP 03/08368

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9714415	A	24-04-1997	AU 708408 B2	05-08-1999
			AU 7207896 A	07-05-1997
			WO 9714415 A1	24-04-1997
			CA 2235071 A1	24-04-1997
			EP 0858334 A1	19-08-1998
			US 6194000 B1	27-02-2001
WO 9847491	A	29-10-1998	AU 6817098 A	13-11-1998
			CA 2216215 A1	05-10-1998
			WO 9847491 A2	29-10-1998
US 6406716	B2	19-07-2001	US 6187338 B1	13-02-2001
			US 2001008889 A1	19-07-2001
			AU 4078897 A	06-03-1998
			CA 2264182 A1	26-02-1998
			EP 0942752 A1	22-09-1999
			JP 2001500121 T	09-01-2001
			WO 9807447 A1	26-02-1998

710
325

326

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- | | | |
|--|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud | () | () |
| - Descripción de la invención | () | () |
| - Dibujos de ser estos pertinentes. | () | () |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | () | () |
| - Representación gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

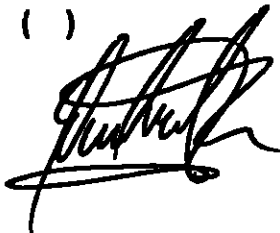
COMPLETA () INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud | () | () |
| - Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 05007005 00000000 Folios 118
Fecha (MM) 2005-01-28 10:00:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folio 120

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° **12768**

ASUNTO	Radicación N°	05-7005
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/008368
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- 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 (Art 26-k Decisión 486)

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.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 01 APR 2005

202027