

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 250**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 31/57	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2006 PCT/US2006/045626**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2007 WO07062266**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2006 E 06844611 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 1959966**

54 Título: **Formulaciones de ganaxolona y procedimientos para la preparación y uso de las mismas**

30 Prioridad:

28.11.2005 US 740174 P
28.11.2005 US 740208 P
11.01.2006 US 758171 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2021

73 Titular/es:

MARINUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
21 Business Park Drive
Brandford, CT 06405, US

72 Inventor/es:

SHAW, KENNETH y
ZHANG, MINGBAO

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 812 250 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de ganaxolona y procedimientos para la preparación y uso de las mismas

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] En esta invención se describen formulaciones de ganaxolona que proporcionan una estabilidad mejorada, propiedades físicas y químicas y que pueden proporcionar propiedades farmacocinéticas mejoradas para lograr un equilibrio óptimo entre los perfiles farmacodinámicos y de efectos secundarios en mamíferos, y las formas de dosificación que contienen las mismas, así como los procedimientos de preparación de las formulaciones de ganaxolona y su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la epilepsia y otros trastornos del sistema nervioso central.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] Los moduladores positivos de los receptores GABA_A se han utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluyendo epilepsia, ansiedad, trastornos del sueño, tono muscular anormal, incluyendo espasticidad, y síndrome de abstinencia del alcohol (Macdonald y Olsen, 1994; Mehta y Ticku, 1999; Mohler et al., 2001). Dichos agentes farmacológicos también tienen usos médicos para inducir la anestesia y la amnesia (Chapouthier y Venault, 2002; Rudolph y Antkowiak, 2004). Los moduladores positivos típicos de los receptores GABA_A incluyen esteroides neuroactivos, benzodiazepinas, agonistas del sitio benzodiazepínico no benzodiazepínicos, barbitúricos, propofol, clorometiazol y agentes anestésicos tales como etomidato, propofol, isoflurano y sevoflurano (Trapani et al., 2000; Lambert et al., 2003; Hemmings et al., 2005; Johnston, 2005; Rudolph y Antkowiak, 2005). El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso. GABA actúa sobre varias dianas, incluyendo los receptores GABA_A. Los receptores GABA_A son receptores ionotrópicos que transportan iones de cloruro a través de las membranas celulares neuronales, que inducen la hiperpolarización y desvían las entradas excitadoras, inhibiendo así la excitabilidad de las neuronas. Los receptores GABA_A son heteropentámeros que generalmente están compuestos por tres o más subunidades diferentes. La composición de subunidades de los receptores GABA_A es un determinante importante de la sensibilidad farmacológica del receptor (Mohler et al., 2001; Sieghart y Sperk, 2002). Por ejemplo, la sensibilidad a las benzodiazepinas y los agonistas del sitio benzodiazepínico no benzodiazepínicos requiere la presencia de una subunidad $\gamma 2$ y no hay capacidad de respuesta si las subunidades $\alpha 4$ o $\alpha 6$ sustituyen a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ más comunes. Por el contrario, los esteroides neuroactivos que actúan como moduladores positivos del receptor GABA_A no requieren $\gamma 2$ y son sensibles incluso si los receptores contienen $\alpha 4$ y $\alpha 6$ (Lambert et al., 2003). Aunque los receptores GABA_A que contienen la subunidad δ no responden a las benzodiazepinas ni a los ligandos del sitio benzodiazepínico (Jones-Davis et al., 2005), son más sensibles a los neuroesteroides que los receptores que contienen la subunidad $\gamma 2L$ más abundante (Adkins et al., 2001; Brown et al., 2002; Wohlfarth et al., 2002).

[0003] Los neuroesteroides, y particularmente la ganaxolona, actúan sobre diferentes poblaciones de receptores GABA_A que las benzodiazepinas. La distribución de los receptores GABA_A sensibles a las benzodiazepinas es distinta en el cerebro de la distribución de los receptores sensibles a los esteroides neuroactivos (Sieghart y Sperk, 2002). Además, las benzodiazepinas mejoran la actividad fisiológica de los receptores GABA_A a través de diferentes efectos sobre la activación del receptor que los esteroides neuroactivos (Twyman y Macdonald, 1992; Wohlfarth et al., 2002). Los barbitúricos actúan preferentemente sobre los receptores GABA_A que contienen subunidades δ como agonistas parciales (Feng et al., 2002, 2004). Sin embargo, los barbitúricos, a diferencia de las benzodiazepinas y los neuroesteroides, actúan sobre otras dianas moleculares distintas de los receptores GABA_A, sobre todo los canales de calcio dependientes del voltaje (French-Mullen et al., 1993; Rudolph y Antkowiak, 2005). Por lo tanto, las principales clases de fármacos que actúan sobre los receptores GABA_A tienen cada uno espectros de actividad distintos, y los esteroides neuroactivos actúan sobre un conjunto de dianas que no se superponen con ninguna otra clase. Además, los estudios farmacológicos han demostrado que estas diversas clases de fármacos interactúan con los complejos de receptores GABA_A heteroméricos en sitios farmacológicamente distinguibles (Lambert et al., 2003). Específicamente, las acciones de los esteroides neuroactivos ocurren en sitios en los receptores GABA_A que son distintos del sitio de acción de las benzodiazepinas o los barbitúricos. Otra distinción importante entre el modo de acción de las benzodiazepinas y los esteroides neuroactivos es que la benzodiazepina parece actuar en gran medida en los receptores sinápticos GABA_A y, por lo tanto, directamente modulan el GABAérgico inhibitorio. Por el contrario, los esteroides neuroactivos pueden actuar de manera más prominente sobre los receptores GABA_A extrasinápticos o perisinápticos que no median la transmisión sináptica inhibitoria, sino que generan una corriente de cloruro tónica que establece el nivel general de excitabilidad de la neurona (Stell et al., 2003; Ferrant y Nusser, 2005).

60 [0004] Los esteroides neuroactivos tienen un patrón diferente de selectividad para las diversas isoformas del receptor GABA_A (combinaciones de subunidades) de otros tipos de moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA_A. Además, los efectos funcionales de los esteroides neuroactivos difieren de los de otros moduladores del receptor GABA_A. Por ejemplo, los esteroides neuroactivos tienen mayor eficacia que las benzodiazepinas (Kokate et al., 1994) y actúan de formas específicas para alterar la activación de los receptores GABA_A (Bianchi y Macdonald, 2003). No se sabe que los esteroides neuroactivos afecten a otros canales iónicos y

sistemas receptores dentro del mismo rango de concentraciones en el que afectan a los receptores GABA_A, mientras que otros moduladores del receptor GABA_A tienen efectos sobre diversas dianas moleculares. Una diferencia adicional entre los esteroides neuroactivos y otros moduladores positivos del receptor GABA_A es que no se produce tolerancia a los efectos anticonvulsivos de los esteroides neuroactivos en general (Kokate et al., 1998) y al neurosteroides ganaxolona en particular (Reddy y Rogawski, 2000). Se produce tolerancia a los efectos sedantes de la ganaxolona en sujetos humanos (Monaghan et al., 1999). Por el contrario, la tolerancia se desarrolla rápidamente con respecto a la actividad sedante de las benzodiazepinas y más lentamente con respecto a su actividad anticonvulsiva.

[0005] La ganaxolona, un neurosteroides también conocido como 3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -pregnan-20-ona, es el análogo sintético 3 β -metilado del metabolito endógeno de progesterona, 3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (3 α ,5 α -P, alopregnanolona). Es miembro de una nueva clase de esteroides neuroactivos, que actúan como moduladores alostéricos positivos del complejo receptor γ -aminobutírico (GABA_A) en el sistema nervioso central a través de la interacción con un sitio de reconocimiento único que es distinto de los sitios de unión de benzodiazepinas y barbitúricos (Carter et al., 1997). Se ha demostrado que la ganaxolona exhibe una potente actividad anticonvulsivante, ansiolítica y antimigraña en modelos preclínicos. También se ha demostrado que la ganaxolona prolonga la vida de los ratones con una enfermedad de almacenamiento de lípidos lisosómico que se debe a la interrupción del homólogo de ratón del gen *NPC1*, un loci vinculado a Niemann Pick C en seres humanos. Además, la ganaxolona se ha utilizado clínicamente en adultos para el tratamiento de convulsiones parciales complejas refractarias y en niños con espasmos infantiles refractarios y otros tipos de epilepsia. Las formulaciones apropiadas de ganaxolona también tienen el potencial de tratar los trastornos relacionados con el sueño.

[0006] La ganaxolona es diferente de otros neuroesteroides en que el alcohol en la posición 3 está bloqueado de la oxidación en la cetona. La funcionalidad 3-ceto imparte una actividad esteroide significativa, por lo que la ganaxolona es distinta del neurosteroides endógeno (3 α , 5 α -P) que puede metabolizarse *in vivo* en un compuesto activo esteroide. Por lo tanto, la ganaxolona no es un esteroide y no tiene que manejarse con el mismo cuidado y protección que un esteroide durante su fabricación y envasado.

[0007] La solicitud WO 01/45677 A1 es un proceso para fabricar partículas pequeñas mediante la evaporación de gotitas atomizadas de una solución de fármaco y excipientes, y nanopartículas de ganaxolona en mezcla con el excipiente portador lactosa.

[0008] Ha sido muy difícil formular formas de dosificación terapéuticamente eficaces específicas para neuroesteroides tales como ganaxolona. La ganaxolona es un fármaco poco soluble que no proporciona buenos niveles en sangre tras la administración oral. Las formas de dosificación anteriores de ganaxolona también han mostrado diferencias de exposición particularmente grandes en sujetos alimentados y en ayunas. Basándose en esta dificultad, existe la necesidad en la técnica de formulaciones y formas de dosificación de ganaxolona mejoradas. En esta invención se describen formulaciones de ganaxolona de dosis sólidas que abordan esta necesidad y que proporcionan propiedades farmacocinéticas mejoradas que mantienen la eficacia reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios y mejorando el cumplimiento del sujeto.

40

RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] En esta invención se describen composiciones, composiciones farmacéuticas, composiciones para su uso en el tratamiento, procedimientos de formulación, procedimientos de producción, procedimientos de fabricación, estrategias de tratamiento, estrategias farmacocinéticas que utilizan ganaxolona.

[0010] En un aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida de ganaxolona que comprende al menos 200 mg de ganaxolona y que tiene un peso total de menos de 800 mg.

[0011] Una formulación de ganaxolona compuesta por partículas que contienen ganaxolona combinadas con un agente complejante de molécula pequeña que proporciona estabilidad adicional y propiedades físicas superiores tales como estabilidad a la congelación/descongelación, estabilidad al calor y estabilidad del tamaño de partícula. No se prevé que los tipos de agentes complejantes proporcionen dicho beneficio y son moléculas pequeñas que no contienen un resto de ácido sulfónico o sulfonato unido a menos de 2 átomos de carbono saturados.

55

[0012] Una formulación de ganaxolona a la que se ha añadido un modulador de dispersión iónica para redispersar partículas que contienen ganaxolona de una forma de dosificación sólida sin aglomeración sustancial.

[0013] La invención también proporciona una forma de dosificación oral de ganaxolona de liberación pulsátil, que comprende: (a) una primera unidad de dosificación que comprende una primera dosis de ganaxolona que se libera sustancialmente inmediatamente después de la administración oral de la forma de dosificación a un paciente; (b) una segunda unidad de dosificación que comprende una segunda dosis de ganaxolona que se libera aproximadamente de 3 a 7 horas después de la administración de la forma de dosificación a un paciente.

[0014] Se incluyen en esta invención procedimientos para preparar formas de dosificación sólidas de

65

ganaxolona que incluyen formas de dosificación orales de ganaxolona de liberación pulsátil.

[0015] Los inventores han preparado partículas de ganaxolona submicrométricas estables con propiedades farmacéuticas particularmente ventajosas. Las partículas estables de ganaxolona descritas en esta invención comprenden un complejo de ganaxolona y un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En esta invención se describen factores adicionales que afectan a la estabilidad y el tamaño de partícula.

[0016] En un aspecto, hay composiciones que comprenden ganaxolona en las que la ganaxolona tiene al menos una de las siguientes propiedades: (a) más del 90 % en peso de la ganaxolona está en forma de partículas submicrométricas; (b) al menos aproximadamente el 20 % en peso de la ganaxolona está en forma de un polvo amorfo; (c) al menos aproximadamente el 50 % en peso de la ganaxolona está en forma de un polvo cristalino de un solo polimorfo; (d) al menos aproximadamente el 50 % de la ganaxolona está en forma de un polvo semicristalino; (e) la ganaxolona está en forma de partículas de forma irregular; (f) la ganaxolona está en forma de partículas de forma no uniforme; (g) al menos aproximadamente el 80 % de la ganaxolona tiene la misma forma general mientras que tiene una distribución de tamaños de partícula; (h) la ganaxolona está en forma de partículas que tienen una distribución de tamaño gaussiana; (i) la ganaxolona está en forma de partículas que tienen una distribución del tamaño de partícula no gaussiana; (j) la ganaxolona está en forma de partículas en las que la distribución del tamaño de partícula es la suma de dos distribuciones de tamaño de partícula gaussianas; (k) la ganaxolona está en forma de partículas que tienen una distribución del tamaño de partícula multimodal; (l) la ganaxolona está en forma de partículas que tienen una distribución del tamaño de partícula con un solo modo; (m) la ganaxolona está en forma de partículas en las que al menos aproximadamente el 50 % de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula eficaz inferior a 500 nm; (n) la ganaxolona está en forma de partículas en las que al menos aproximadamente el 60 % (o al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %) de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula eficaz inferior a 1000 nm; (o) la ganaxolona está en forma de partículas, en las que la distribución del tamaño de partícula se describe mediante un modelo de tres cortes en el que un cierto porcentaje tiene un tamaño de partícula eficaz en peso entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 300 nm, un cierto porcentaje tiene un tamaño de partícula eficaz en peso entre aproximadamente 300 nm y aproximadamente 600 nm, y un cierto porcentaje tiene un tamaño de partícula eficaz en peso superior a 600 nm, y además en las que el modelo de tres cortes se identifica como % de x/% de y/% de z, respectivamente (por ejemplo, 40 %/30 %/30 %); (p) la ganaxolona tiene una distribución de tres cortes seleccionada del grupo 40 %/30 %/30 %, 50 %/30 %/20 %, 60 %/30 %/10 %, 40 %/40 %/20 %, 50 %/40 %/10 %, 70 %/20 %/10 %, 50 %/45 %/5 %, 70 %/25 %/5 %, 60 %/35 %/5 %, 80 %/15 %/5 %, 70 %/30 %/0 %, 60 %/40 %/0 %, 90 %/10 %/0 %, y 100 %/0 %/0 %; (q) la ganaxolona está en forma de partículas, en las que la desviación estándar de la distribución del tamaño de partícula dividida por el diámetro medio ponderado en volumen es menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 25 %, menos de aproximadamente el 20 %, menos de aproximadamente el 15 %, o menos de aproximadamente el 10 %; (r) la ganaxolona no está en forma de partículas; (s) la ganaxolona está en forma de una partícula recubierta con otro material; (t) la ganaxolona recubre al menos una porción de otro material; (u) la ganaxolona está microencapsulada en otro material; y (v) la ganaxolona está en forma de partícula, en la que la distribución del tamaño de partícula se determina mediante un procedimiento de dispersión de luz láser. En realizaciones alternativas, la ganaxolona en la composición tiene al menos dos de las propiedades mencionadas anteriormente; al menos aproximadamente tres de las propiedades mencionadas anteriormente; al menos aproximadamente cuatro de las propiedades mencionadas anteriormente; o al menos cinco de las propiedades mencionadas anteriormente.

[0017] En otro aspecto se encuentran formulaciones farmacéuticas que comprenden ganaxolona, en las que la formulación tiene al menos una de las siguientes características (a) la ganaxolona se selecciona de una de las composiciones mencionadas anteriormente que comprenden ganaxolona; (b) la formulación es adecuada para su administración a un mamífero; (c) la ganaxolona es adecuada para su administración a un ser humano; (d) la ganaxolona es adecuada para su administración a un paciente humano que tiene una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central; (e) la formulación es adecuada para su administración a un ser humano menor de 2 años; (f) la formulación es adecuada para su administración a un ser humano entre las edades de 2 y 16 años; (g) la formulación es adecuada para su administración a un adulto; (h) la formulación es adecuada para su administración a un ser humano prepúber; (i) la formulación es adecuada para un ser humano pospúber; (j) la formulación es adecuada para su administración a un ser humano mayor de aproximadamente 65 años; (k) la formulación contiene excipientes farmacéuticamente aceptables; (l) la formulación es adecuada para su administración a un paciente que tiene o espera un ataque epiléptico; (m) la formulación está en forma de una forma de dosificación sólida farmacéuticamente aceptable; (n) la formulación está en forma de una forma de dosificación no sólida farmacéuticamente aceptable; (o) la formulación está en forma de una suspensión farmacéuticamente aceptable; (p) la formulación comprende además agua; (q) la formulación comprende además un agente potenciador de la viscosidad farmacéuticamente aceptable; (r) la formulación comprende además un agente dispersante; (s) la formulación comprende además un agente humectante farmacéuticamente aceptable; (t) la formulación comprende además un edulcorante; (u) la formulación comprende además al menos un conservante; (v) la formulación es adecuada para su administración a un paciente a través de una ruta seleccionada de oral, intranasal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, bucal y transdérmica; (w) la formulación está en forma de una forma de dosificación oral sólida farmacéuticamente aceptable; (x) la formulación

comprende además un recubrimiento sensible al pH; Añadir también que la formulación comprende un recubrimiento insensible al pH (y) la formulación está formulada para liberación pulsátil; (z) la formulación comprende además un conservante; (aa) la formulación comprende un recubrimiento independiente del pH; (ab) la formulación se formula mediante la estratificación por pulverización sobre una esfera o perla; (ac) la formulación comprende un inhibidor de la cristalización de ganaxolona; (ad) la formulación está en forma de fármaco microencapsulado; (ae) la formulación está en forma de una dispersión acuosa en la que la concentración de ganaxolona está entre aproximadamente 25 y 50 mg/ml de solución; (af) la formulación se puede resuspender en una suspensión homogénea mediante agitación; (ag) la formulación comprende ganaxolona en una perla de excipiente; (ah) la formulación tiene una cantidad de ganaxolona de entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 40 % en peso; La formulación tiene una cantidad de ganaxolona de aproximadamente el 40 % al 65 % en peso (ia) la formulación está en forma de un comprimido o cápsula farmacéuticamente aceptable; (aj) la formulación está en forma de una dispersión sólida; (ak) la formulación incluye ganaxolona disponible para liberación inmediata en un paciente y ganaxolona en forma de liberación intermedia en un paciente; la formulación incluye ganaxolona disponible para liberación inmediata en un paciente; (al) la formulación tiene un recubrimiento entérico; (am) la formulación se formula para liberar más de aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, o aproximadamente el 90 % de la ganaxolona dosificada (en peso) en el estómago y el intestino delgado de un paciente; (an) la formulación se formula de manera que aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, o aproximadamente el 90 % de las partículas de ganaxolona en peso dosificadas se absorben dentro de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 horas después de la administración (ao) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de molienda; (ap) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de trituración; (aq) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de secado por pulverización; (ar) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende un fluido supercrítico; (as) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de cristalización; (at) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de aplastamiento; (au) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de comunicación; (av) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de expansión rápida de fluidos supercríticos; (aw) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de ultrasonificación; (ax) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de precipitación; (ay) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende un proceso de lecho fluido; (az) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una columna Wurster; (ba) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de recubrimiento; (bb) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de fractura de fluido supercrítico; (bc) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende un microfluidizador; (bd) la formulación se produce mediante un procedimiento que comprende una etapa de homogeneización a alta presión; o (be) la formulación se forma mediante un procedimiento que comprende una etapa de fusión en caliente. En realizaciones alternativas, la formulación tiene al menos dos de las propiedades mencionadas anteriormente; al menos aproximadamente tres de las propiedades mencionadas anteriormente; al menos aproximadamente cuatro de las propiedades mencionadas anteriormente; al menos cinco de las propiedades mencionadas anteriormente; o al menos seis de las propiedades mencionadas anteriormente.

40 **[0018]** Otro aspecto es una formulación farmacéutica que comprende ganaxolona para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente, en la que el tratamiento incluye al menos uno de las siguientes etapas o características: (a) al paciente se le administra al menos una de las formulaciones de ganaxolona mencionadas anteriormente; (b) la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central; (c) la enfermedad o trastorno es epilepsia; (d) la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno relacionado con GABA-érgicos; (e) la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno de neuroesteroides; (f) la ganaxolona se administra para inducir la sedación; (g) la ganaxolona se administra como agente anticonvulsivo; (h) la ganaxolona se administra como agente hipnótico; (i) la ganaxolona se administra en una forma que mantiene niveles plasmáticos de aproximadamente 50 ng/ml en estado estable en el paciente (C_{\min}); (j) la ganaxolona se administra en una forma que mantiene niveles plasmáticos de aproximadamente 25 ng/ml en estado estable en el paciente (C_{\min}); (k) la ganaxolona se administra en una forma que mantiene niveles plasmáticos de aproximadamente 100 ng/ml en estado estable en el paciente (C_{\min}); (l) la C_{\max}/C_{\min} de ganaxolona en plasma del paciente en estado estable es menor de aproximadamente 2,5, menor de aproximadamente 2,0, o menor de aproximadamente 1,5; (m) el $AUC_{\text{alimentación}}/AUC_{\text{en ayunas}}$ de ganaxolona en plasma del paciente en estado estable es menor de aproximadamente 3,0, 2,0, menor de aproximadamente 1,8, o menor de aproximadamente 1,5; (n) la ganaxolona se administra como suspensión oral a los bebés aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, según sea necesario; (o) la ganaxolona se administra como una suspensión oral a los bebés para mantener un nivel plasmático de ganaxolona entre aproximadamente 10 y 50 ng/ml de plasma (C_{\min}) durante un periodo de 8 horas, 12 horas o 24 horas; (p) la ganaxolona se administra con un componente de liberación rápida que alcanza un T_{\max} entre aproximadamente 0,5 y 2 horas; (q) la ganaxolona se administra con un componente de liberación prolongada que crea un segundo perfil de liberación a la concentración del nivel inicial en T_{\max} , que alcanza aproximadamente el 80 % del nivel en T_{\max} , que alcanza aproximadamente el 70 % del nivel en T_{\max} , que alcanza aproximadamente el 60 % del nivel en T_{\max} , o que alcanza aproximadamente el 50 % del nivel en T_{\max} . En realizaciones preferidas, los niveles de ganaxolona se mantienen de manera que el nivel plasmático sea menor de aproximadamente 50 ng/ml antes de la siguiente dosis, que se puede administrar, por ejemplo, en intervalos de 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas; (r) la ganaxolona se administra con un componente de liberación dependiente del pH que produce un segundo pico

de absorción del fármaco que es aproximadamente el 80 % del nivel en $T_{m\acute{a}x}$, que es aproximadamente el 70 % del nivel en el nivel en $T_{m\acute{a}x}$, que es aproximadamente el 60 % el nivel en $T_{m\acute{a}x}$, o que es aproximadamente el 50 % del nivel en $T_{m\acute{a}x}$, y el nivel de ganaxolona se mantiene de modo que el nivel plasmático sea inferior a aproximadamente 50 ng/ml antes de la siguiente dosis, que puede administrarse, por ejemplo, en intervalos de 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas; (s) la ganaxolona se administra dos veces al día; (t) la ganaxolona reduce la incidencia de convulsiones en los pacientes; (u) la ganaxolona se administra en una forma con mayor disolución cinética; (v) la ganaxolona se administra en una forma y dosis que proporciona absorción (>70 % del peso) dentro de aproximadamente 4 a 6 horas después de la administración; (w) la ganaxolona se administra con al menos otro agente antiepiléptico; (x) la ganaxolona se administra con al menos otro anticonvulsivo; (y) la ganaxolona se administra con un agente ansiolítico; (z) la ganaxolona se usa para tratar espasmos infantiles; (aa) la ganaxolona se usa para tratar el estado epiléptico; (ab) la ganaxolona se usa para tratar convulsiones parciales; (ac) la ganaxolona se usa para tratar un trastorno metabólico; o (ad) la ganaxolona se usa para tratar la epilepsia catamenial. En realizaciones alternativas, el procedimiento tiene al menos dos de las etapas o características mencionadas anteriormente; al menos aproximadamente tres de las etapas o características mencionadas anteriormente; al menos aproximadamente cuatro de las etapas o características mencionadas anteriormente; al menos cinco de las etapas o características mencionadas anteriormente; o al menos seis de las etapas o características mencionadas anteriormente.

[0019] En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a partículas de ganaxolona estables que utilizan un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

[0020] En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen partículas de ganaxolona estables que comprenden un complejo de ganaxolona que exhibe una relación de D50 después del almacenamiento en SGF o SIF de 36 a 38 °C durante 1-3 horas con respecto a D50 antes del almacenamiento de menos de aproximadamente 3:1.

[0021] En realizaciones adicionales, la invención se dirige a un procedimiento de molienda de productos farmacéuticos que incluyen un agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, ganaxolona), opcionalmente, una cantidad adecuada de simeticona, perlas de molienda y excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables en un molino; y moler la mezcla durante un tiempo adecuado para obtener partículas submicrométricas.

[0022] En aún realizaciones adicionales, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona de la misma, y simeticona, en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 0,1 %, basándose en el peso total de la composición.

[0023] Otro aspecto de la invención está dirigido a una composición farmacéutica que comprende partículas de ganaxolona de la misma y un polímero de vinilo, teniendo las partículas un D50 de menos de aproximadamente 500 nm, en la que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-T)}$ después de la administración de la composición se reducen en comparación con la composición sin el polímero de vinilo.

[0024] En otras realizaciones, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona, proporcionando la composición un aumento del $AUC_{(0-T)}$ en el estado en ayunas.

[0025] En realizaciones adicionales, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona, proporcionando la composición un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ en el estado en ayunas.

[0026] En otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona, proporcionando la composición un $AUC_{(0-24)}$ medio en plasma sanguíneo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 ng*h/ml después de administrar de 200 a aproximadamente 500 mg de ganaxolona a sujetos adultos en el estado en ayunas.

[0027] En aún otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona, proporcionando la composición una $C_{m\acute{a}x}$ media en plasma sanguíneo de aproximadamente 20 a aproximadamente 85 ng/ml después de administrar de 200 a 500 mg de ganaxolona a sujetos adultos en el estado en ayunas.

[0028] Todavía en otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona, proporcionando la composición un $AUC_{(0-24)}$ medio en plasma sanguíneo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1200 ng*h/ml después de administrar de 200 a aproximadamente 500 mg de ganaxolona a sujetos adultos en el estado con alimentación.

[0029] En un aspecto adicional, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona, proporcionando la composición una $C_{m\acute{a}x}$ media en plasma sanguíneo de aproximadamente 60 a aproximadamente 350 ng/ml después de administrar de 200 a 500 mg de ganaxolona a sujetos adultos en el estado con alimentación.

- 5 **[0030]** En otra realización, la invención se dirige a partículas farmacéuticas que comprenden un agente activo (por ejemplo, ganaxolona); las partículas se muelen durante un tiempo suficiente para que las partículas proporcionen una relación de D50 cuatro semanas después de la molienda con respecto a D50 al final de la molienda de 1,5:1 o menos.
- 10 **[0031]** La invención está dirigida a una composición que comprende partículas que comprenden ganaxolona, en la que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm.
- 15 **[0032]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una composición que comprende partículas que comprenden ganaxolona; y una cantidad eficaz de un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos para estabilizar el crecimiento de partículas después de alcanzar un crecimiento inicial de partículas y un valor extremo, en la que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del partículas antes del crecimiento inicial es de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 nm y el D50 después de que se alcanza el valor extremo es de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.
- 20 **[0033]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una composición que comprende partículas que comprenden ganaxolona; y una cantidad eficaz de un modulador de dispersión iónica para reducir la aglomeración de las partículas, en la que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 350 nm.
- 25 **[0034]** La invención se dirige a una composición que comprende partículas que comprenden ganaxolona; un polímero hidrófilo; un agente humectante; y un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, en la que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm.
- 30 **[0035]** En aún otras realizaciones, la invención se dirige a una composición que comprende partículas que comprenden ganaxolona; un polímero hidrófilo; un agente humectante; un agente complejante; y un modulador de dispersión iónica.
- 35 **[0036]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una composición que comprende partículas que comprenden ganaxolona en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, p/p, basándose en el peso total de la composición; un polímero hidrófilo en una cantidad de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 50 %, p/p, basándose en el peso de la composición; un agente humectante en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 2 %, p/p, basándose en el peso de la composición; el agente complejante en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, p/p, basándose en el peso de la composición; y un modulador de dispersión iónica en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %, p/p, basándose en el peso de la composición.
- 40 **[0037]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una formulación sólida (por ejemplo, un polvo, una forma de dosificación de liberación inmediata, o una forma de dosificación de liberación controlada) que comprende partículas de ganaxolona estables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, exhibiendo las partículas de ganaxolona estables un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del 0 % a no más de aproximadamente el 200 %, no más de aproximadamente el 150 %, no más de aproximadamente el 100 %, o no más de aproximadamente el 50 %, cuando la formulación se dispersa en fluido gástrico simulado (SGF) o fluido intestinal simulado (SIF) a una concentración de 0,5 a 1 mg de ganaxolona/ml (en cualquier volumen adecuado, por ejemplo, de 15 ml a 1000 ml) y se coloca en un baño caliente de 36 °C a 38 °C durante 1 hora, en comparación con el D50 de las partículas de ganaxolona cuando la formulación se dispersa en agua destilada en las mismas condiciones, en la que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona dispersas en agua destilada es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm. La formulación sólida puede ser, por ejemplo, un polvo, un comprimido, una cápsula, etc.
- 45 **[0038]** En ciertos aspectos, la formulación sólida está en forma de comprimido o cápsula que contiene las partículas de ganaxolona estables y al menos un excipiente, exhibiendo las partículas de ganaxolona estables un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del 0 % a no más de aproximadamente el 200 %, no más de aproximadamente el 150 %, no más de aproximadamente el 100 %, o no más de aproximadamente el 50 %, cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en SGF o SIF (en cualquier volumen adecuado, por ejemplo, 15 ml a 1000 ml) a una concentración de 0,5 a 1 mg de ganaxolona/ml de 36 °C a 38 °C utilizando un aparato de disolución tipo II y una velocidad de agitación de 75 RPM durante 1 hora, en comparación con el D50 de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada en las mismas condiciones, en las que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.
- 50 **[0038]** En ciertos aspectos, la formulación sólida está en forma de comprimido o cápsula que contiene las partículas de ganaxolona estables y al menos un excipiente, exhibiendo las partículas de ganaxolona estables un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del 0 % a no más de aproximadamente el 200 %, no más de aproximadamente el 150 %, no más de aproximadamente el 100 %, o no más de aproximadamente el 50 %, cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en SGF o SIF (en cualquier volumen adecuado, por ejemplo, 15 ml a 1000 ml) a una concentración de 0,5 a 1 mg de ganaxolona/ml de 36 °C a 38 °C utilizando un aparato de disolución tipo II y una velocidad de agitación de 75 RPM durante 1 hora, en comparación con el D50 de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada en las mismas condiciones, en las que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.
- 55 **[0038]** En ciertos aspectos, la formulación sólida está en forma de comprimido o cápsula que contiene las partículas de ganaxolona estables y al menos un excipiente, exhibiendo las partículas de ganaxolona estables un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del 0 % a no más de aproximadamente el 200 %, no más de aproximadamente el 150 %, no más de aproximadamente el 100 %, o no más de aproximadamente el 50 %, cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en SGF o SIF (en cualquier volumen adecuado, por ejemplo, 15 ml a 1000 ml) a una concentración de 0,5 a 1 mg de ganaxolona/ml de 36 °C a 38 °C utilizando un aparato de disolución tipo II y una velocidad de agitación de 75 RPM durante 1 hora, en comparación con el D50 de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada en las mismas condiciones, en las que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.
- 60 **[0038]** En ciertos aspectos, la formulación sólida está en forma de comprimido o cápsula que contiene las partículas de ganaxolona estables y al menos un excipiente, exhibiendo las partículas de ganaxolona estables un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del 0 % a no más de aproximadamente el 200 %, no más de aproximadamente el 150 %, no más de aproximadamente el 100 %, o no más de aproximadamente el 50 %, cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en SGF o SIF (en cualquier volumen adecuado, por ejemplo, 15 ml a 1000 ml) a una concentración de 0,5 a 1 mg de ganaxolona/ml de 36 °C a 38 °C utilizando un aparato de disolución tipo II y una velocidad de agitación de 75 RPM durante 1 hora, en comparación con el D50 de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada en las mismas condiciones, en las que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.
- 65 **[0038]** En ciertos aspectos, la formulación sólida está en forma de comprimido o cápsula que contiene las partículas de ganaxolona estables y al menos un excipiente, exhibiendo las partículas de ganaxolona estables un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del 0 % a no más de aproximadamente el 200 %, no más de aproximadamente el 150 %, no más de aproximadamente el 100 %, o no más de aproximadamente el 50 %, cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en SGF o SIF (en cualquier volumen adecuado, por ejemplo, 15 ml a 1000 ml) a una concentración de 0,5 a 1 mg de ganaxolona/ml de 36 °C a 38 °C utilizando un aparato de disolución tipo II y una velocidad de agitación de 75 RPM durante 1 hora, en comparación con el D50 de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada en las mismas condiciones, en las que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona cuando los comprimidos o las cápsulas se dispersan en agua destilada es de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.

[0039] En ciertas realizaciones, las partículas estables se preparan poniendo en contacto las partículas de ganaxolona con un excipiente de tal manera que el tamaño de las partículas exhibe un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 300 % y se alcanza un valor extremo de tal forma que las partículas sean estables. El valor extremo puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 días.

[0040] En otros aspectos, la invención se dirige a una forma de dosificación sólida oral que comprende (i) un componente de liberación controlada que comprende una primera porción de partículas que comprenden ganaxolona; y un material de liberación controlada, y (ii) un componente de liberación inmediata que comprende una segunda porción de partículas que comprenden ganaxolona, teniendo la primera y segunda porciones de partículas de ganaxolona un diámetro medio ponderado en volumen (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 450 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm. La relación de ganaxolona en liberación controlada con respecto a liberación inmediata puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 2:3, o aproximadamente 1:1. El componente de liberación controlada puede estar en cualquier forma, incluyendo, pero sin limitación (i) una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con la primera porción de partículas de ganaxolona y sobrerrecubiertas con el material de liberación controlada (opcionalmente una capa de película que comprende un material tal como hidroxipropilmetilcelulosa, o se puede incluir alcohol polivinílico en las perlas antes de recubrir con las partículas de ganaxolona), (ii) una pluralidad de matrices que comprenden la primera porción de partículas de ganaxolona dispersas en el material de liberación controlada, (iii) un comprimido que comprende la primera porción de partículas de ganaxolona dispersas en el material de liberación controlada, o (iv) una granulación que comprende la primera porción de partículas de ganaxolona y el material de liberación controlada. El componente de liberación inmediata puede estar en cualquier forma, incluyendo, pero sin limitación, (i) una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con la segunda porción de partículas de ganaxolona, (ii) una pluralidad de matrices que comprenden la segunda porción de partículas de ganaxolona dispersas en un excipiente, (iii) un comprimido que comprende la segunda porción de partículas de ganaxolona dispersas en excipiente, o (v) una granulación que comprende la segunda porción de partículas de ganaxolona y excipiente. Como alternativa, el componente de liberación inmediata se puede incluir en la forma de dosificación en forma de polvo.

[0041] En ciertas realizaciones, el componente de liberación controlada y el componente de liberación inmediata están contenidos en una cápsula.

[0042] En otras realizaciones, el componente de liberación controlada es un comprimido y el componente de liberación inmediata se aplica sobre el comprimido.

[0043] En realizaciones adicionales, el componente de liberación controlada y el componente de liberación inmediata están en un comprimido bicapa.

[0044] En aún otras realizaciones, el componente de liberación controlada comprende una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con la primera porción de partículas de ganaxolona y sobrerrecubiertas con el material de liberación controlada, y el componente de liberación inmediata comprende una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con la segunda porción de partículas de ganaxolona, estando el componente de liberación controlada y el componente de liberación inmediata contenidos en una cápsula.

[0045] En otro aspecto, el componente de liberación controlada comprende una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con la primera porción de partículas de ganaxolona y sobrerrecubiertas con el material de liberación controlada, y el componente de liberación inmediata comprende un comprimido que comprende la segunda porción de partículas de ganaxolona dispersas en un excipiente, estando el componente de liberación controlada y el componente de liberación inmediata contenidos en una cápsula.

[0046] En aún otras realizaciones, el componente de liberación controlada comprende una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con la primera porción de partículas de ganaxolona y sobrerrecubiertas con el material de liberación controlada, y el componente de liberación inmediata comprende una granulación que comprende la segunda porción de partículas de ganaxolona y un excipiente, estando el componente de liberación controlada y el componente de liberación inmediata contenidos en una cápsula.

[0047] En otra realización, el componente de liberación controlada comprende una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con la primera porción de partículas de ganaxolona y sobrerrecubiertas con el material de liberación controlada, y el componente de liberación inmediata comprende una granulación que comprende la segunda porción de partículas de ganaxolona y un excipiente, estando el componente de liberación controlada disperso en el componente de liberación inmediata en forma de un comprimido.

[0048] En realizaciones adicionales, el componente de liberación controlada comprende un comprimido y el componente de liberación inmediata se aplica por compresión sobre el comprimido de liberación controlada.

[0049] En ciertas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención proporcionan la liberación pulsátil de dos o más dosis de ganaxolona. La forma de dosificación puede proporcionar una dosis de liberación inmediata después de la administración y al menos una dosis adicional a la vez después de la administración
5 seleccionada del grupo que consiste en 3-8 horas, 6-10 horas, 10-14 horas, 14-18 horas, 16-20 horas y 22-24 horas.

[0050] En ciertos aspectos, la invención se dirige a una formulación de dosis sólida estable que comprende una pluralidad de sustratos recubiertos con partículas que comprenden ganaxolona; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, teniendo las partículas un diámetro medio ponderado en volumen (D50) de
10 aproximadamente 50 nm a aproximadamente 450 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm, exhibiendo los sustratos recubiertos un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) del 0 a menos del 200 % después de dispersarse en SGF o SIF en una concentración de 0,5-1 mg de ganaxolona/ml, y colocándose en un baño caliente de 36 °C a 38 °C sin agitar durante 1 hora en comparación con el D50 en las mismas condiciones después de dispersarse en agua destilada. El diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las perlas recubiertas
15 antes de la dispersión puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5,0 mm.

[0051] En aún otros aspectos, la invención se dirige a una suspensión oral farmacéutica líquida que comprende ganaxolona, proporcionando la suspensión una $C_{m\acute{a}x}$ media en plasma sanguíneo de aproximadamente 30 a 45 ng/ml y un AUC(0-24) medio en plasma sanguíneo de aproximadamente 160 a aproximadamente 210 ng*h/ml, basándose
20 en una dosis de 200 mg de ganaxolona para sujetos en el estado en ayunas, o una $C_{m\acute{a}x}$ media en plasma sanguíneo de aproximadamente 37 ng/ml y un AUC (0-24) medio en plasma sanguíneo de aproximadamente 185 ng*h/ml, basándose en una dosis de 200 mg de ganaxolona para sujetos en el estado en ayunas.

[0052] En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una forma de dosificación líquida oral que comprende
25 partículas de ganaxolona estables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, estando las partículas suspendidas en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, en la que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona estables no cambia en más de aproximadamente el 15 % después de 10 días de almacenamiento a temperatura ambiente, en más de aproximadamente el 12 % después de 10 días de almacenamiento a temperatura ambiente, en más de aproximadamente el 10 % después de 10 días de almacenamiento a temperatura ambiente, en más de aproximadamente el 8 % después de 10 días de almacenamiento a temperatura ambiente, en más de aproximadamente el 15 % después de 20 días de almacenamiento a temperatura ambiente, en más de aproximadamente el 15 % después de 40 días de almacenamiento a temperatura ambiente, en más de aproximadamente el 15 % después de 60 días de almacenamiento a temperatura ambiente, o en más de aproximadamente el 15 % después de 80 días de almacenamiento a temperatura ambiente. En ciertos aspectos, el
30 diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona estable antes del almacenamiento es de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 450 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.
35

[0053] En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una forma de dosificación líquida oral en la que el
40 diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona estables no cambia en más de aproximadamente el 15 % cuando se coloca en un vial de vidrio y se calienta en un baño de aceite a 100 °C durante 20 minutos, no cambia en más de aproximadamente el 15 % cuando se coloca en un vial de vidrio y se calienta en un baño de aceite a 100 °C durante 4 horas, no cambia en más de aproximadamente el 10 % cuando se coloca en un vial de vidrio y se calienta en un baño de aceite a 100 °C durante 20 minutos, no cambia en más de aproximadamente el 5 % cuando se coloca en un vial de vidrio y se calienta en un baño de aceite a 100 °C durante 20 minutos, o no cambia en más de aproximadamente el 3 % cuando se coloca en un vial de vidrio y se calienta en un baño de aceite a 100 °C durante 20 minutos.
45

[0054] En aún realizaciones adicionales, la invención se dirige a una forma de dosificación líquida oral, el
50 diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas de ganaxolona estables no cambia en más de aproximadamente el 25 % cuando se coloca en un recipiente de HDPE y se congela y se descongela tres o más veces siendo el tiempo congelado para cada ciclo de al menos 12 horas. La temperatura de congelación puede ser cualquier temperatura de congelación adecuada, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente -20 °C. La invención también se dirige a las formas de dosificación líquidas en forma congelada.
55

[0055] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación líquida oral se prepara poniendo en contacto partículas de ganaxolona con el excipiente, en la que el tamaño de las partículas exhibe un aumento en el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 300 % y alcanza un valor extremo tal que las partículas sean estables.
60

[0056] En otros aspectos, el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas no cambia en más de aproximadamente el 25 % después de 28 días de almacenamiento a temperatura ambiente y condiciones ambientales, no cambia en más de aproximadamente el 15 % después de 28 días almacenamiento a temperatura ambiente y condiciones ambientales, no cambia en más de aproximadamente el 10 % después de 28 días de
65 almacenamiento a temperatura ambiente y condiciones ambientales, o no cambia en más de aproximadamente el

50 % después de 40 días de almacenamiento a temperatura ambiente y condiciones ambientales.

[0057] En otras realizaciones, la invención se dirige a un procedimiento para moler ganaxolona, que comprende incorporar ganaxolona, una cantidad adecuada de simeticona, moler perlas y excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales en un molino; y moler la mezcla durante un tiempo adecuado para obtener partículas de tamaño nanométrico. La simeticona puede estar en forma de emulsión, por ejemplo, que contiene del 20 % al 50 % de simeticona. Además, la cantidad de simeticona presente en la suspensión de molienda puede ser, por ejemplo, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 1 %, o de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 0,6 %, p/p, basándose en el peso de la ganaxolona.

[0058] Aquí también se describe un procedimiento para estabilizar partículas farmacéuticas que comprende preparar partículas que comprenden ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que tienen un diámetro medio ponderado en volumen (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 450 nm, poner en contacto las partículas de ganaxolona con un agente complejante en el que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas aumenta de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 300 %, y alcanzar un valor extremo tal que las partículas sean estables. En realizaciones adicionales, las partículas complejadas se someten a sonicación para disminuir el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 % antes de alcanzar el valor extremo.

[0059] Aquí también se describe un procedimiento para preparar partículas farmacéuticas que comprende preparar partículas que comprenden ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que tienen un diámetro medio ponderado en volumen (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 450 nm, y poner en contacto un polímero de vinilo con las partículas de ganaxolona de tal forma que la $C_{máx}$ proporcionada por las partículas se reduzca de aproximadamente el 25 % al 80 %.

[0060] Aquí también se describe un procedimiento para preparar partículas farmacéuticas que comprende preparar partículas que comprenden ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que tienen un diámetro medio ponderado en volumen (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 450 nm, y poner en contacto un polímero de vinilo con las partículas de ganaxolona de tal forma que el AUC proporcionado por las partículas se reduzca de aproximadamente el 25 % al 80 %.

[0061] Aquí se describen además procedimientos para preparar las composiciones descritas en esta invención, incluyendo, pero sin limitación, partículas de ganaxolona, formulaciones líquidas, y formas de dosificación sólidas orales (por ejemplo, liberación inmediata, liberación sostenida, liberación retardada y liberación pulsátil).

[0062] Aquí también se describen las composiciones descritas en esta invención, incluyendo, pero sin limitación, partículas de ganaxolona, formulaciones líquidas, y formas de dosificación sólidas orales (por ejemplo, liberación inmediata, liberación sostenida, liberación retardada y liberación pulsátil) para su uso para el tratamiento de los sujetos.

[0063] El excipiente comprende un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

[0064] El excipiente comprende un polímero hidrófilo. El polímero hidrófilo se puede seleccionar del grupo que consiste en un polímero celulósico, un polímero de vinilo, y mezclas de los mismos. Los polímeros hidrófilos particulares incluyen polímeros celulósicos tales como éteres de celulosa (por ejemplo, hidroxipropimetilcelulosa), o un polímero de vinilo tal como alcohol polivinílico.

[0065] El excipiente comprende un agente humectante. El agente humectante puede seleccionarse del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, una sal de docusato farmacéuticamente aceptable, y mezclas de los mismos.

[0066] En ciertas realizaciones, el excipiente comprende un modulador de dispersión iónica. El modulador de la dispersión iónica puede ser una sal tal como una sal orgánica o inorgánica. La sal inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en una sal de magnesio, una sal de calcio, una sal de litio, una sal de potasio, una sal de sodio y mezclas de las mismas, y la sal orgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en una sal citrato, una sal succinato, sal fumarato, sal malato, sal maleato, sal tartrato, sal glutarato, sal lactato y mezclas de las mismas.

[0067] En ciertas realizaciones, el excipiente comprende un espaciador soluble en agua. El soluble en agua puede ser un sacárido o una sal de amonio. El sacárido puede seleccionarse del grupo que consiste en fructosa, sacarosa, glucosa, lactosa, manitol y mezclas de los mismos.

[0068] En realizaciones dirigidas a formulaciones sólidas, el agente complejante puede estar en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 %, p/p, basándose en el peso de la formulación sólida; el polímero hidrófilo puede estar en una cantidad de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 50 %, p/p, basándose en el peso de la formulación sólida; el éter de celulosa puede estar en una cantidad de aproximadamente

- el 3 % a aproximadamente el 50 %, p/p, basándose en el peso de la formulación sólida; el alcohol polivinílico puede estar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, p/p, basándose en el peso de la formulación sólida; el agente humectante puede estar en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 %, p/p, basándose en el peso de la formulación sólida; el modulador de dispersión iónica
- 5 puede estar en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %, p/p, basándose en el peso de la formulación sólida; el espaciador soluble en agua puede estar en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 60 %, p/p, basándose en el peso de la formulación sólida. Los % de ponderaciones no pretenden ser limitantes.
- 10 **[0069]** En realizaciones dirigidas a perlas recubiertas de ganaxolona, el material de liberación controlada se puede aplicar sobre la perla estratificada de fármaco en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 25 %, o de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 12 %, basándose en el peso total del componente.
- 15 **[0070]** En ciertas formulaciones sólidas, las partículas de ganaxolona se dispersan en un líquido para formar una suspensión y la suspensión se recubre por pulverización sobre la pluralidad de sustratos, o se granula por pulverización con la pluralidad de sustratos. En realizaciones adicionales, las partículas de ganaxolona se dispersan en un líquido para formar una suspensión, y la suspensión se seca por pulverización para formar un polvo que se aplica sobre la pluralidad de sustratos. La suspensión puede ser, por ejemplo, de aproximadamente el 5 % a
- 20 aproximadamente el 35 %, o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 % de sólidos totales. La concentración de ganaxolona en los sólidos puede ser, por ejemplo, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 %.
- [0071]** En realizaciones dirigidas a formas de dosificación sólidas que utilizan sustratos, los sustratos pueden
- 25 ser, por ejemplo, perlas inertes, o pueden seleccionarse del grupo que consiste en lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrona, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y mezclas de los mismos.
- 30 **[0072]** En realizaciones dirigidas a formas de dosificación sostenidas o retardadas, la forma de dosificación puede ser una granulación que comprende las partículas de ganaxolona y el material de liberación controlada (por ejemplo, polímero hidrófobo o material dependiente del pH), estando la granulación comprimida en un comprimido o rellenando una cápsula.
- 35 **[0073]** En otras realizaciones dirigidas a formas de dosificación de liberación sostenida o retardada, la forma de dosificación puede ser una pluralidad de perlas farmacéuticamente aceptables recubiertas con partículas de ganaxolona y sobrerrecubiertas con el material de liberación controlada (por ejemplo, polímero hidrófobo o material dependiente del pH), estando las perlas recubiertas comprimidas en un comprimido o rellenando una cápsula.
- 40 **[0074]** En realizaciones dirigidas a formas de dosificación líquidas, por ejemplo, la forma de dosificación líquida puede comprender el 5 % de ganaxolona, 1 % de alcohol polivinílico, 0,1 % de lauril sulfato de sodio, 0,1 % de metilparabeno, 0,02 % de propilparabeno, 0,9 % de benzoato de sodio, 0,12 % de ácido cítrico, 0,06 % de citrato de sodio, 0,01 % de simeticona, 0,02 % de sucralosa y saporíferos. Estos ingredientes y cantidades en % no están destinados a ser limitantes.
- 45 **[0075]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una forma de dosificación líquida oral que comprende partículas estables de ganaxolona, hidroximetilpropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, simeticona, sucralosa, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio y saporífero, teniendo el líquido un
- 50 pH de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 4,2.
- [0076]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una forma de dosificación líquida oral que comprende del 2,5 % al 5 % de partículas de ganaxolona estables, del 2 % al 5 % de hidroximetilpropilcelulosa, del 0,1 % al 0,03 % de lauril sulfato de sodio, del 0,005 % al 0,02 % de simeticona, del 0,01 % al 0,03 % de sucralosa, del 0,05 % al 0,1 % de metilparabeno, del 0,01 % al 0,02 % de propilparabeno, del 0,05 % al 0,1 % de benzoato de sodio, del 0,1 % al
- 55 0,15 % de ácido cítrico, del 0,05 al 0,1 % de citrato de sodio, y del 0,002 % al 0,004 % de saporífero, teniendo el líquido un pH de 3,8 a 4,2, en la que todos los porcentajes son porcentajes en peso con respecto al peso total de la formulación líquida.
- [0077]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una forma de dosificación líquida oral que comprende
- 60 partículas estables de ganaxolona, hidroximetilpropilcelulosa, alcohol polivinílico, lauril sulfato de sodio, simeticona, sucralosa, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio y saporífero, teniendo el líquido un pH de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 4,2, en la que todos los porcentajes son porcentajes en peso con respecto al peso total de la formulación líquida.
- 65 **[0078]** En ciertas realizaciones, la invención se dirige a una forma de dosificación líquida oral que comprende

del 2,5 % al 5 % de partículas de ganaxolona estables, del 2 % al 5 % de hidroximetilpropilcelulosa, del 0,5 % al 1,5 % de alcohol polivinílico, del 0,1 % al 0,03 % de lauril sulfato de sodio, del 0,005 % al 0,02 % de simeticona, del 0,01 % al 0,03 % de sucralosa, del 0,05 % al 0,1 % de metilparabeno, del 0,01 % al 0,02 % de propilparabeno, del 0,05 % al 0,1 % de benzoato de sodio, del 0,05 % al 0,15 % de ácido cítrico, del 0,05 al 0,1 % de citrato de sodio, y del 0,002 % al 0,004 % de saporífero, teniendo el líquido un pH de 3,8 a 4,2, en la que todos los porcentajes son porcentajes en peso con respecto al peso total de la formulación líquida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 [0079]

FIGURA 1. Curado de partículas de ganaxolona conservadas con parabenos y conservadas con benzoato de sodio: el crecimiento del tamaño de partícula se invirtió parcialmente mediante 1 min de sonicación (ajuste de baja potencia) en la etapa inicial del proceso de curado.

15 FIGURA 2. Curado de partículas de ganaxolona conservadas con parabenos y conservadas con benzoato de sodio: Las partículas que contienen parabenos se curaron completamente en 5-7 días, mientras que las partículas conservadas con benzoato de sodio requirieron aproximadamente 3 semanas para estabilizarse.

FIGURA 3. Gráficos de estabilidad (D50 frente al tiempo) de partículas de ganaxolona que no contienen agente complejante: Las partículas de ganaxolona sin un agente complejante que se molieron durante menos de 2 horas de tiempo de residencia de molienda continuaron aumentando gradualmente de tamaño durante varios meses, mientras que las partículas molidas durante más de 2 horas de tiempo de residencia no cambiaron durante seis meses.

FIGURA 4. Progreso de un ciclo de molienda utilizando un DYNO-Mill KDL equipado con cuatro discos agitadores de poliuretano de 64 mm seguido de medición del tamaño de partícula (D50) en función del tiempo de residencia.

25 FIGURA 5. Distribución del tamaño de partícula (después de 1 minuto de sonicación de baja potencia) de formas de dosificación sólidas resuspendidas que contienen cloruro de sodio: con y sin un agente complejante (metilparabeno)

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

[0080] Ahora se hará referencia en detalle a las realizaciones de las composiciones, formulaciones y procedimientos descritos en esta invención. Los ejemplos de las realizaciones se ilustran en la siguiente sección de Ejemplos.

35 [0081] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenecen las invenciones descritas en esta invención.

Ciertas definiciones

40

[0082] Como se usan en esta invención, los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene" y "tal como" se usan en su sentido abierto, no limitativo.

45 [0083] El término "aproximadamente" se usa como sinónimo del término "alrededor de". Como entenderá un experto en la técnica, el límite exacto de "aproximadamente" dependerá del componente de la composición. A modo ilustrativo, el uso del término "aproximadamente" indica que los valores están ligeramente fuera de los valores citados, es decir, más o menos del 0,1 % al 10 %, que también son eficaces y seguros. Por lo tanto, las composiciones ligeramente fuera de los intervalos citados también están incluidas en las presentes reivindicaciones.

50 [0084] Los "agentes antiespumantes" reducen la formación de espuma durante el procesamiento, lo que puede dar como resultado la coagulación de dispersiones acuosas, burbujas en la forma terminada o, generalmente, perjudicar el procesamiento. Los agentes antiespumantes ejemplares incluyen emulsiones de silicio o sescoleato de sorbitán.

55 [0085] Los "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), butilhidroxianisol (BHA), ácido ascórbico, ascorbato de sodio y tocoferol. También se pueden usar combinaciones de uno o más antioxidantes.

60 [0086] Los "aglutinantes" imparten cualidades cohesivas e incluyen, por ejemplo, ácido algínico y sales del mismo; derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®), y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® PH101 y Avicel® PH102); celulosa microcristalina silicificada (ProSolv SMCC®), dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de magnesio y aluminio; ácidos polisacáridos; bentonitas; gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crosppovidona; povidona; almidón, tal como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz; almidón pregelatinizado; tragacanto, dextrina, 65 un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo,

Xylitab®) y lactosa; una goma natural o sintética tal como goma arábiga, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), arabinogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares. También se pueden usar combinaciones de uno o más aglutinantes.

5

[0087] "Biodisponibilidad" se refiere al grado en que un fármaco está disponible en el sitio o sitios de acción después de la administración. A modo de ilustración, la biodisponibilidad de una formulación de ganaxolona se refiere al porcentaje del peso de ganaxolona dosificado que se administra a la circulación general del animal o ser humano estudiado. La exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa usualmente se define como 100 % biodisponible (% de F). "Biodisponibilidad oral" se refiere al grado en que la ganaxolona se absorbe en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con la inyección intravenosa. El grado y el momento en el que un agente activo se vuelve disponible para el sitio o sitios diana después de la administración se determina por muchos factores, incluida la forma de dosificación y diversas propiedades, por ejemplo, la solubilidad y la velocidad de disolución del fármaco.

15

[0088] Una "concentración en suero sanguíneo" o "concentración en plasma sanguíneo" o "concentración o nivel en suero o plasma", se mide típicamente en mg, μg o ng de un fármaco por ml, dl o l de suero o plasma absorbido en el torrente sanguíneo después de la administración. Como se usa en esta invención, las concentraciones plasmáticas medibles se miden típicamente en ng/ml o $\mu\text{g}/\text{ml}$. Se entiende que la concentración plasmática de una ganaxolona puede variar significativamente entre sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. Según un aspecto de la presente invención, la concentración en plasma sanguíneo de ganaxolona puede variar de un sujeto a otro. Asimismo, los valores, tales como la concentración medida del agente activo en el plasma en el punto de concentración máxima ($C_{\text{máx}}$), o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$), o el área bajo la curva total de tiempo de concentración plasmática ($AUC_{(0-\infty)}$) pueden variar de un sujeto a otro.

20

[0089] " $AUC_{(0-\tau)}$ " o "exposición" es el área bajo la curva de un gráfico de la concentración del agente activo (típicamente concentración plasmática) frente al tiempo (τ), medido desde el momento 0 a τ . El $AUC_{(0-\tau)}$ también se usa para definir la exposición al fármaco durante un periodo de tiempo definido. Debido a la variabilidad, la cantidad necesaria para constituir "una cantidad terapéuticamente eficaz" de ganaxolona puede variar de un sujeto a otro.

30

[0090] Los "materiales portadores" incluyen cualquier excipiente comúnmente usado en productos farmacéuticos y deben seleccionarse basándose en la compatibilidad con ganaxolona y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes, y similares. Los "materiales portadores farmacéuticamente compatibles" pueden comprender, pero sin limitación, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, polivinilpirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sodio, lecitina de soja, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, celulosa y conjugados de celulosa, azúcares estearoil lactilato de sodio, carragenano, monoglicéridos, diglicéridos, almidón pregelatinizado, y similares. Véanse, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 17^a Ed. (Lippincott Williams y Wilkins 1999).

40

[0091] "Formulaciones convencionales de ganaxolona", como se usa en esta invención, se refiere a formulaciones de ganaxolona administradas previamente a los sujetos. Dichas formulaciones incluyen ganaxolona formulada con β -ciclodextrina o 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina. Dado que los datos publicados están dominados por el uso del complejo de ganaxolona/ β -ciclodextrina 1:1, esta formulación es el estándar preferido por el cual comparar las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención.

50

[0092] El término "curado" significa un tiempo suficiente hasta que se alcanza un valor extremo de modo que el D50 no cambie o cambie sustancialmente después del tiempo en mediciones consecutivas separadas por aprox. 72 horas, por ejemplo, en más de la precisión del instrumento de medición $\pm 5\%$ 72 horas después del periodo de curado. Los tiempos de curado preferidos son 1-20 días, 2-15 días o 3-10 días.

55

[0093] Los "agentes dispersantes" y/o "agentes moduladores de la viscosidad" incluyen materiales que controlan la difusión y la homogeneidad de un fármaco a través de medios líquidos o un procedimiento de granulación o procedimiento de mezcla. En algunas realizaciones, estos agentes también facilitan la eficacia de una matriz de recubrimiento o erosionante. Los facilitadores de difusión/agentes dispersantes ejemplares incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; conocida comercialmente como Plasdone®), y los agentes dispersantes a base de carbohidratos tales como celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Pharmacoat 603, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa,

60

65

hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa no cristalina, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). Otros agentes dispersantes incluyen silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, NJ)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas, tales como goma de tragacanto y goma arábica, goma de guar, xantanos, incluyendo goma de xantano, azúcares, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, carbómeros, alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos. También se pueden utilizar plastificantes tales como celulosa o trietilcelulosa como agentes dispersantes. Los agentes dispersantes particularmente útiles en dispersiones liposomales y dispersiones autoemulsionantes son dimiristoil fosfatidil colina, fosfatidil colina natural de huevos, fosfatidil glicerol natural de huevos, colesterol y miristato de isopropilo.

20 **[0094]** El término "complejo" o "complejo de ganaxolona" indica una asociación de moléculas y/o una partícula que incluye ganaxolona y opcionalmente otras moléculas que dan como resultado una mejor estabilidad de las partículas de ganaxolona o algún otro efecto deseable. En algunos casos, los agentes complejantes aumentan inicialmente el tamaño de partícula (D50) antes de impartir estabilidad u otros atributos beneficiosos a la formulación. En ciertas realizaciones, los complejos de ganaxolona hechos mediante la adición de agentes complejantes requieren un tiempo de curado.

30 **[0095]** Los "agentes complejantes" son moléculas que cuando se añaden a una composición de partículas pequeñas (D50 de aproximadamente 75 a aproximadamente 400 nm) en las condiciones apropiadas, actuarán como un agente estabilizador. La adición de un agente complejante también puede impartir estabilidad de suspensión adicional durante los ciclos de congelación/descongelación y ebullición si se necesita esterilización. Los agentes complejantes incluyen compuestos pequeños bajo MW. 550, que no contienen un grupo contraión de ácido sulfónico o ácido sulfónico/sal inorgánica al final de una cadena de alquilo que contiene más de un átomo de carbono saturado unido al átomo de carbono que lleva el resto de ácido sulfónico. Los agentes complejantes se seleccionan del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. "Liberación controlada" o "liberación modificada", según su uso en esta invención, significa una forma de dosificación para la cual las características de liberación del fármaco frente al tiempo y/o las condiciones en el sitio de disolución se eligen para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas de dosificación de liberación inmediata convencionales. Las formas de dosificación de liberación controlada incluyen formas de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y liberación retardada. Las formas de dosificación de liberación controlada pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces de fármaco durante un periodo de tiempo prolongado y, por lo tanto, proporcionan un periodo terapéutico más prolongado en relación con las formas de liberación inmediata.

45 **[0096]** "Liberación retardada", según su uso en esta invención, significa una forma de dosificación que libera un fármaco en cualquier momento que no sea inmediatamente después de la administración y/o en cualquier otro lugar del tracto gastrointestinal más distal al que se habría logrado por una forma de dosificación de liberación inmediata. Las formas de dosificación con recubrimiento entérico son un ejemplo de una forma de dosificación de liberación retardada.

50 **[0097]** Los "diluyentes" aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o crear un volumen suficiente para una mezcla homogénea para el llenado de la cápsula. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina, tal como Avicel®; fosfato cálcico dibásico, fosfato dicálcico dihidrato; fosfato tricálcico, fosfato cálcico; lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, diluyentes a base de sacarosa, azúcar de repostería; sulfato de calcio monobásico monohidrato, sulfato de calcio dihidrato; lactato de calcio trihidrato, dextratos; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato cálcico; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita, y similares. También se pueden usar combinaciones de uno o más diluyentes.

60 **[0098]** El término "desintegrar" es la dispersión de la forma de dosificación cuando se pone en contacto con fluido gastrointestinal o un agente dispersante. Los "agentes de desintegración o desintegrantes" facilitan la ruptura o desintegración de una formulación. Los ejemplos de agentes de desintegración incluyen un almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, 65 Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como

carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como almidón glicolato de sodio, un polímero reticulado tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, 5 pectina, o tragacanto, almidón glicolato de sodio (Explotab®), bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en combinación con almidón, y similares.

[0099] "Absorción de fármaco" o "absorción" se refiere típicamente al proceso de movimiento del fármaco desde el sitio de administración de un fármaco a través de una barrera hasta un vaso sanguíneo o el sitio de acción, 10 por ejemplo, un fármaco que se mueve desde el tracto gastrointestinal a la vena porta o el sistema linfático.

[0100] El "tamaño de partícula eficaz" se usa indistintamente con "D50". Por "D50", se entiende que el 50 % de las partículas están por debajo y el 50 % de las partículas están por encima de una medida definida. D50 se puede 15 utilizar para describir diferentes parámetros (volumen, longitud, número, área, etc.). "Tamaño de partícula eficaz" o D50 como se usa en esta invención, indica el diámetro medio ponderado en volumen medido por un procedimiento de dispersión de láser/luz o equivalente, en el que el 50 % de las partículas, en volumen, tienen un diámetro más pequeño, mientras que el 50 % en volumen tienen un diámetro mayor. El D50 ponderado en volumen también se refiere al porcentaje de peso de la partícula por debajo de un cierto tamaño. Por ejemplo, un D50 de 500 nm significa que el 20 50 % de la masa de partículas tiene menos de 500 nm de diámetro, y el 50 % de la masa de partículas tiene más de 500 nm de diámetro. El tamaño de partícula eficaz se mide mediante técnicas convencionales de medición del tamaño de partícula bien conocidas por los expertos en la técnica. Dichas técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, dispersión de luz (por ejemplo, con un Microtrac UPA 150), difracción láser y centrifugación de disco. Para los propósitos de las composiciones, formulaciones 25 y procedimientos descritos en esta invención, el tamaño de partícula eficaz es el diámetro medio en volumen determinado usando instrumentos y procedimientos de dispersión de láser/luz, por ejemplo, un Horiba LA-910, o un Horiba LA-950. De manera similar, "D90" es el diámetro ponderado en volumen, en el que el 90 % de las partículas, en volumen, tienen un diámetro más pequeño, mientras que el 10 % en volumen tiene un diámetro más grande, y "D10" es el diámetro ponderado en volumen, en el que el 10 % de las partículas, en volumen, tienen un diámetro más 30 pequeño, mientras que el 90 % en volumen tienen un diámetro más grande. A veces es útil expresar el valor de D50 después de la sonicación durante 1 minuto o menos utilizando aproximadamente 40 vatios de potencia de sonicación a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Esta baja potencia y este corto periodo pueden romper agregados muy sueltos que típicamente no tendrán un impacto negativo en el rendimiento *in vivo* de la composición en un sujeto.

[0101] Un "recubrimiento entérico" es una sustancia que permanece sustancialmente intacta en el estómago pero que se disuelve y libera el fármaco en el intestino delgado y/o el colon. Generalmente, el recubrimiento entérico comprende un material polimérico que evita la liberación en el entorno de pH bajo del estómago pero que se ioniza o se solubiliza a un pH más alto, típicamente un pH de 5 a 7, pero al menos por encima de 3,0, más o por encima de 5, 35 o incluso más específicamente a un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7, y por lo tanto, se disuelve suficientemente en el intestino delgado y/o el colon para liberar el agente activo en los mismos. En algunas 40 realizaciones, los recubrimientos entéricos liberan más del 50 % de la ganaxolona que se recubre en el intestino delgado. En otras realizaciones, el recubrimiento entérico proporciona la liberación de una porción sustancial (más del 40 %) de la ganaxolona recubierta en el intestino medio delgado, por ejemplo, el yeyuno.

[0102] Se pretende que una formulación de ganaxolona "recubierta entéricamente" signifique que parte o la mayor parte de la ganaxolona se ha recubierto entéricamente para asegurar que al menos parte del fármaco se libere 45 después de entrar en el intestino delgado, en lugar del entorno ácido del estómago. En algunas realizaciones, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % de las partículas de ganaxolona recubiertas se liberan en la región media del intestino delgado para minimizar la interacción con los ácidos biliares y minimizar los efectos de los 50 alimentos. En algunas realizaciones, las formulaciones recubiertas entéricamente proporcionan la liberación de más del 80 % de ganaxolona en el intestino delgado.

[0103] El material de recubrimiento entérico debe ser atóxico y predominantemente soluble en el fluido intestinal, pero sustancialmente insoluble en los fluidos gástricos. Los ejemplos incluyen acetato ftalato de polivinilo 55 (PVAP), disponible comercialmente con los nombres comerciales de Opadry® Enteric de Colorcon®, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato ftalato de celulosa (CAP), copolímero de ácido metacrílico, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, 60 polímero de ácido metacrílico/metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etil metacrilato de clorotrimetilamonio, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros entéricos anteriores. Otros ejemplos incluyen resinas naturales, tales como goma laca, SANDARAC, colofonia copal, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. Todavía otros ejemplos de polímeros entéricos incluyen grupos carboxilo que llevan resinas sintéticas. Los 65 copolímeros de ácido metacrílico:éster etílico del ácido acrílico están disponibles comercialmente con los nombres

comerciales de "Eudragit® L", tal como Eudragit® L 30-D55 de Degussa.

[0104] Los "facilitadores de la erosión" incluyen materiales que controlan la erosión de un material particular en el fluido gastrointestinal. Los facilitadores de la erosión son generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

5 Los facilitadores de la erosión ejemplares incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, proteínas, péptidos y aminoácidos. También pueden usarse en la presente invención combinaciones de uno o más facilitadores de la erosión con uno o más facilitadores de la difusión.

[0105] Los "agentes de relleno" incluyen compuestos tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol, y similares.

[0106] Los "agentes saporíferos" y/o "edulcorantes" útiles en las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención, incluyen agentes tanto naturales como artificiales, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitame, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, caramelo duro, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítrico, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, glicirrinato de monoamonio (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de baya, neohesperidina DC, neotame, naranja, pera, melocotón, hierbabuena, crema de hierbabuena, polvo Prosweet®, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, manitol, talina, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti fruiti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes saporíferos, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, crema de naranja, vainilla-menta, y mezclas de los mismos.

[0107] El término "medio de trituración" se refiere al material utilizado en la molienda para reducir físicamente el tamaño de partícula de una composición. Para las operaciones de molienda, los medios de trituración preferidos son bolas esféricas de óxido de circonio estabilizado con itrio, vidrio o una resina plástica.

[0108] El "fluido gastrointestinal" es el líquido del tracto gastrointestinal de un sujeto o la saliva de un sujeto o equivalente de los mismos. Un "equivalente" de secreción estomacal o gástrica es un fluido *in vitro* que tiene un contenido y/o pH similares a las secreciones estomacales, tal como fluido gástrico simulado (SGF) preparado con las directrices de la USP de una solución de HCl aproximadamente 0,1 N en agua que contiene NaCl aproximadamente 0,03 M a un pH de aproximadamente 1,2. Además, un "equivalente" de secreción intestinal es un fluido *in vitro* que tiene un contenido y/o pH similares a las secreciones intestinales, tal como líquido intestinal simulado (SIF) preparado siguiendo las directrices de la USP que es un sistema de tampón de fosfato acuoso a pH de 6,7-6,9.

[0109] El "modulador de dispersión iónica" se define como una molécula orgánica o inorgánica que cuando se añade a una composición de partículas pequeñas cambiará al menos uno de los siguientes: viscosidad, la cantidad de ciertos ingredientes necesarios para estabilizar las partículas durante la eliminación del disolvente y/o la cantidad de ciertos ingredientes necesarios para estabilizar formas de dosificación sólidas o mezclas cuando se dispersan de nuevo en SGF y SIF como se describe en el Ejemplo 28. Un modulador de dispersión iónica no contiene un grupo de ácido sulfónico o ácido sulfónico/sal inorgánica al final de una cadena de carbono de alquilo que contiene al menos 1 átomo de carbono saturado unido al átomo de carbono que lleva el resto de ácido sulfónico.

[0110] "Liberación inmediata" significa una forma de dosificación que libera al menos el 80 % del fármaco en las 2 horas posteriores a la administración, más específicamente, en 1 hora de la adición a un fluido gástrico simulado comúnmente aceptado. Típicamente, una composición de liberación inmediata se prueba en un aparato de disolución (el tipo II más común) en una cantidad considerada terapéutica en pacientes y un volumen de SGF de 500-1000 ml.

[0111] Los "lubricantes" y "emolientes" son compuestos que evitan, reducen o inhiben la adhesión o fricción de materiales. Los lubricantes ejemplares incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, un hidrocarburo tal como aceite mineral, o aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000) o un metoxipolietilenglicol tal como Carbowax™, oleato de sodio, benzoato de sodio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, lauril sulfato de magnesio o sodio, sílice coloidal tal como Syloid™, Cab-O-Sil®, un almidón tal como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo, y similares.

[0112] El "volumen vacío de la cámara de molienda" es el volumen abierto en una cámara de molienda disponible para la suspensión de molienda después de que se haya añadido el medio de trituración. El volumen vacío

de la cámara de molienda está relacionado con la cantidad de medio de trituración (% en volumen) y el volumen de espacio abierto cuando las perlas esféricas se apilan unas sobre otras (volumen vacío del medio de trituración). Para medios de trituración esféricos de 0,2-0,4 mm, un intervalo de aprox. el 36-42 % del volumen ocupado por las perlas de trituración es el volumen vacío del medio de trituración. Volumen de vacío de la cámara de molienda (ml) = Volumen total de la cámara de molienda (ml) - volumen del medio de trituración (ml) + volumen vacío del medio de trituración (ml).

[0113] El "tiempo de residencia de molienda" es el tiempo que una partícula está presente en la cámara de molienda durante el tiempo total de molienda para obtener las partículas deseadas. El tiempo de residencia de molienda (MRT) se define como: $MRT \text{ (minutos)} = \frac{\text{volumen vacío de la cámara de molienda (ml)} \times \text{tiempo total de molienda (minutos)}}{\text{Vol. de la suspensión de molienda (ml)}}$

[0114] El término "suspensión de molienda" se refiere a una suspensión que contiene el fármaco para la reducción del tamaño de partícula y otros ingredientes para facilitar el proceso de molienda. La composición de la suspensión de molienda no es usualmente la composición de la formulación final.

[0115] El término "medio de molienda" se refiere a los componentes de la suspensión de molienda menos el principio o principios farmacéuticos activos.

[0116] El término "suspensión molida" se refiere a la suspensión de molienda después de haber sido reducida a una suspensión de partículas pequeñas por molienda. Las suspensiones de molienda más preferidas para una dispersión líquida son aquellas que cumplen el tamaño de partícula y las composiciones que se pueden diluir con agua e ingredientes apropiados para obtener la formulación final. Para una forma de dosificación sólida, las suspensiones molidas preferidas son aquellas que se pueden utilizar con una manipulación mínima para producir la forma de dosificación sólida final.

[0117] "Farmacodinámica" se refiere a los factores que determinan la respuesta biológica observada en relación con la concentración de fármaco en un sitio de acción.

[0118] "Tamaño de partícula" se refiere a una distribución medida de partículas y usualmente se expresa como el tamaño "medio ponderado en volumen" a menos que se especifique de otro modo. La medición del tamaño de partícula para las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención utiliza un instrumento de dispersión de luz láser Horiba LA-910 o Horiba LA-950 con aprox. 120 ml de agua destilada en la cámara de muestras, modo de recirculación establecido en 4, agitación establecida en 1. Si el tamaño de partícula se mide después de la sonicación, la potencia de sonicación se establece en "baja" (40 vatios) y el tiempo de sonicación es de 1 minuto. Esta configuración de baja sonicación y corta duración separa eficazmente los agregados muy sueltos que típicamente no afectarían al rendimiento de la formulación. Para la ganaxolona, la configuración del índice de refracción relativo se establece en 115-010 y se añade la muestra para dar un valor de transmitancia de luz de tungsteno (azul) de aprox. el 75 %. Al medir una dispersión líquida de ganaxolona, el tamaño de partícula se puede medir añadiendo la composición líquida con una pipeta de plástico directamente a la cámara de muestras o diluyéndola a aprox. 0,5 mg de ganaxolona/ml y por adición a través de una pipeta de plástico a la cámara de muestras. Cuando se mide una composición sólida de ganaxolona en la que todas las partículas son solubles en agua, el sólido se dispersa en al menos 15 ml de agua destilada, se agita manualmente y a continuación se añade mediante una pipeta de plástico a la cámara de muestras. La composición sólida contiene excipientes insolubles en agua, se pueden eliminar por filtración a través de un filtro de 5 micrómetros, o en el caso de que la suspensión no se pueda filtrar, y el tamaño de partícula se puede determinar restando la señal de los componentes insolubles diferentes de ganaxolona. Esto se describe en la sección de procedimientos de este documento.

[0119] "Farmacocinética" se refiere a los factores que determinan el logro y el mantenimiento de la concentración apropiada del fármaco en un sitio de acción.

[0120] Los "plastificantes" son compuestos que se utilizan para ablandar el material de microencapsulación, recubrimientos de película o mezclas farmacéuticas para comprimirlos y hacerlos menos frágiles. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, trietilcelulosa y triacetina. En algunas realizaciones, los plastificantes también pueden funcionar como agentes dispersantes o agentes humectantes.

[0121] Los "conservantes" son compuestos que inhiben el crecimiento microbiano y típicamente se añaden a las dispersiones para evitar el crecimiento de microbios. Típicamente, las cantidades de conservantes necesarias para pasar las pruebas de eficacia antimicrobiana descritas por la metodología de la USP y la UE se utilizan para probar los niveles de conservantes adecuados. Los conservantes incluyen, pero sin limitación, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tal como fenol, o compuestos cuaternarios tal como cloruro de benzalconio.

65

- [0122]** Una forma de dosificación de "liberación pulsátil" es una forma de dosificación capaz de proporcionar más de una concentración máxima en plasma sanguíneo después de una única administración. Una formulación de "liberación pulsátil" puede contener una combinación de formulaciones de liberación inmediata, liberación sostenida y/o liberación retardada en la misma forma de dosificación. Los "parámetros farmacocinéticos" son parámetros que describen las características *in vivo* del fármaco a lo largo del tiempo, incluyendo, por ejemplo, la concentración plasmática del fármaco. Los parámetros farmacocinéticos incluyen $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\tau}$ (cada uno de los cuales se ha analizado anteriormente).
- [0123]** Los "solubilizadores" incluyen compuestos tales como triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200 a 600, glicofurol, transcutol, propilenglicol y dimetil isosorbida, migliol, glicerina, glicerol, y similares.
- [0124]** El "secado por pulverización" es un proceso mediante el cual se elimina un disolvente de una composición produciendo una forma seca de los ingredientes de esa composición. El secado se efectúa pulverizando la composición a través de una boquilla en un ambiente calentado que contiene un vacío o un flujo de aire o gas inerte. El secado por pulverización puede producir polvos amorfos de fármacos o granulaciones, ambos de los cuales pueden convertirse en una forma de dosificación sólida por los expertos en la técnica.
- [0125]** La "estratificación por pulverización" es un procedimiento en el que una solución o suspensión que contiene ingredientes se pulveriza a través de una boquilla en un lecho fluido que contiene partículas que se recubren con una película que contiene la composición de la solución o suspensión a medida que el disolvente se elimina por el flujo de un gas calentado. La estratificación por pulverización implica típicamente recubrir un núcleo inerte compuesto usualmente por azúcares y almidón o celulósicos o combinaciones de los mismos. Dichos núcleos típicamente tienen un tamaño de malla de 20 a 35. La estratificación por pulverización se usa ampliamente para aplicar recubrimientos (de acabado o entéricos) a formulaciones de dosificación sólidas, así como a perlas esféricas que contienen un fármaco para su uso en una formulación de cápsula o comprimido.
- [0126]** "Estable" significa que el D50 no cambia sustancialmente (más del 50 %) después de definir un tiempo inicial (por ejemplo, después de la molienda o un periodo de curado (1 a 3 semanas)) y hasta 4 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C). Por ejemplo, las partículas estables de ganaxolona descritas en esta invención en una forma de dosificación acuosa no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz de más del 50 % durante un periodo de almacenamiento de cuatro meses, y preferentemente no aumentarán el tamaño de partícula eficaz de más del 50 % durante un periodo de almacenamiento de dos años. De manera similar, las partículas estables de ganaxolona descritas en esta invención en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz de más del 50 % hasta 4 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) tras la dispersión (los procedimientos de dispersión se describen en la sección de Ejemplos a continuación). En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en esta invención no producirán impurezas de degradación de ganaxolona no identificadas hasta 4 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) a niveles individuales de aproximadamente más del 0,1 % en peso en comparación con los niveles de impurezas en la designación de tiempo inicial.
- [0127]** Los "estabilizadores" incluyen agentes que mantienen un atributo deseable de la formulación durante un intervalo de tiempo incluyendo, pero sin limitación, estrés mecánico, químico y de temperatura que se puede probar en un entorno de laboratorio. Dichos atributos incluyen tamaño de partícula estable u homogeneidad que dan como resultado concentraciones consistentes con la potencia marcada y que mantienen la pureza. Algunos de los atributos, pero no todos, se han enumerado anteriormente.
- [0128]** "Estado estable", como se usa en esta invención, es cuando la cantidad de fármaco administrada es igual a la cantidad de fármaco eliminado dentro de un intervalo de dosificación que da como resultado una meseta o exposición constante al fármaco en plasma.
- [0129]** "Sujeto", como se usa en esta invención, es cualquier mamífero. Los sujetos incluyen individuos que necesitan tratamiento con ganaxolona (pacientes) e individuos que no necesitan tratamiento con ganaxolona (por ejemplo, voluntarios sanos normales. Los seres humanos son sujetos y pacientes preferidos.
- [0130]** Los "agentes de suspensión" o "agentes dispersantes" incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), celulósicos, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC 2910, Pharmacoat 603, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, y

HPMC K100M), hidroxietilcelulosa acetato estearato de hidroximetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tal como, por ejemplo, goma tragacanto y goma arábica, goma guar, xantanos, incluyendo goma xantana, azúcares, , monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, silicato de magnesio y aluminio, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros, pluronics, y similares. Las combinaciones de HPMC y PVA son especialmente útiles.

[0131] "Liberación sostenida", según su uso en esta invención, significa una forma de dosificación que permite al menos una reducción de dosis en la frecuencia de dosificación al día en comparación con el fármaco en forma convencional, tal como una solución o una forma de dosificación sólida de liberación inmediata.

[0132] Los "tensioactivos" incluyen compuestos tales como lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, goma arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, ésteres alquílicos de polioxietileno (por ejemplo, ésteres de macrogol tal como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (por ejemplo, el Tweens® disponible comercialmente, tales como, por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxs 3550® y 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superiora, y triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocida como Poloxamine 9085®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508® (T-1508, una poloxamina) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200®, que es un alquil aril poliéter sulfonato (Rohm y Haas); Crodestas F-110®, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-IOG® o Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); y SA90HCO, que es C₁₈H₃₇CH₂C(O)N(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-glucopiranosido; n-decil β-D-maltopiranosido; n-dodecil β-D-glucopiranosido; n-dodecil β-D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil β-D-tioglucoósido; n-hexil β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octil β-D-tioglucopiranosido; PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, PEG-derivado de colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolímeros aleatorios de vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Los tensioactivos anteriores están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica. Muchos se describen en detalle en Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000).

[0133] Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es la cantidad de un agente farmacéutico para lograr un efecto farmacológico. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad eficaz" de ganaxolona es una cantidad necesaria para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin demasiados efectos secundarios. Los expertos en la técnica seleccionarán la cantidad eficaz de una ganaxolona dependiendo del paciente particular y la enfermedad. Se entiende que "una cantidad eficaz" o "una cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar de un sujeto a otro, debido a una variación en el metabolismo de ganaxolona, la edad, el peso, el estado general del sujeto, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, y el criterio del médico tratante.

[0134] "Tratar" o "tratamiento" se refiere a cualquier tratamiento de un trastorno o enfermedad, tal como prevenir que el trastorno o enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o enfermedad, pero que aún no ha sido diagnosticado con el trastorno o enfermedad; inhibir el trastorno o enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o la enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, provocar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la enfermedad o trastorno, o reducir los síntomas de la enfermedad o trastorno.

[0135] Los "agentes potenciadores de la viscosidad" son agentes que se añaden típicamente a una dispersión de partículas para aumentar la viscosidad y prevenir o ralentizar la sedimentación de las partículas. Se usan en ocasiones agentes potenciadores de la viscosidad en formas de dosificación sólidas para formar una matriz de gel cuando el agua penetra en la forma de dosificación sólida y puede retrasar la liberación del principio o principios farmacéuticamente activos. Los agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, pero sin limitación, los siguientes: metilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, goma arábica, quitosanos, y combinaciones de los mismos.

65

[0136] Los "agentes humectantes" incluyen tensioactivos y se usan para mejorar la dispersión de un fármaco en una composición o después de la administración de la composición a un sujeto. Los agentes humectantes también pueden actuar como estabilizadores. Los ejemplos de agentes humectantes incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, 5 monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, docusato de sodio, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, Tween 80, vitamina E TPGS, sales de amonio, y similares.

I. Formulaciones y composiciones de ganaxolona

10 **[0137]** La ganaxolona es poco soluble en agua y otros disolventes farmacéuticamente aceptables. Como resultado de su baja solubilidad en agua, existe la necesidad en la técnica de formulaciones de ganaxolona, que proporcionen una mayor biodisponibilidad y eficacia terapéutica de la ganaxolona. Sin embargo, se sabe que el aumento de la biodisponibilidad de un agente activo también da como resultado la posibilidad de un aumento de efectos secundarios.

15 **[0138]** Ciertas composiciones y formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención presentan perfiles farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) mejorados y/o efectos secundarios minimizados en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales conocidas en la técnica. Específicamente, ciertas formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención brindan un mayor beneficio terapéutico como resultado de las propiedades 20 PK/PD mejoradas, incluida una mayor exposición de ganaxolona en el estado en ayunas o con alimentación, mejor mantenimiento de ganaxolona en estado estable, y disminución de los niveles plasmáticos máximos ($C_{máx}$) de ganaxolona en comparación con los niveles inmediatamente anteriores a la siguiente dosis ($C_{mín}$) en estado estacionario. Ciertas composiciones y formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención también proporcionan una exposición reducida con alimentación/en ayunas y/o una relación de $C_{máx}$ con la administración de ganaxolona, 25 periodos prolongados de exposición a ganaxolona por dosis, niveles reducidos de $C_{máx}$ en plasma necesarios para lograr una exposición eficaz durante un intervalo de dosificación en estado estable, niveles plasmáticos en estado estable inmediatamente antes de la siguiente dosis de aproximadamente 20 a 50 ng/ml y una relación $C_{máx}/C_{mín}$ inferior a 4 en una composición oral acuosa, y una relación $C_{máx}/C_{mín}$ inferior a 3 en una forma de dosificación sólida para administración oral en estado estable. Los niveles plasmáticos en estado estable de ciertas formulaciones de 30 ganaxolona descritas en esta invención son de aproximadamente 50 ng/ml o de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml.

[0139] Ciertas formulaciones descritas en esta invención reducen el riesgo de efectos secundarios de la ganaxolona incluyendo ataxia, sedación y somnolencia, con respecto a las formulaciones convencionales de 35 ganaxolona. En ciertas realizaciones, se puede observar un rendimiento mejorado en comparación con las formulaciones convencionales de ganaxolona en dosis agudas. En otras realizaciones, el beneficio máximo de las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención se puede ver en estado estable.

[0140] Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención se pueden administrar a un sujeto 40 mediante la ruta de administración convencional. Se incluyen en esta invención formas de dosificación sólidas orales de ganaxolona y suspensiones acuosas orales. En esta invención se proporcionan formas de dosificación de ganaxolona modificadas, controladas y de liberación pulsátil.

[0141] Debe entenderse que cualquiera de las formas de dosificación descritas en esta invención que 45 comprenden una formulación de ganaxolona, ya sea en solitario o cuando se administra en combinación con otro fármaco, puede proporcionar al menos una o más de las propiedades farmacocinéticas mejoradas descritas anteriormente y minimizar los efectos secundarios resultantes de los niveles reducidos de $T_{máx}$ y elevados de $C_{máx}$ de la ganaxolona en el plasma sanguíneo.

50 II. Partículas de ganaxolona

[0142] Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención comprenden partículas de ganaxolona estables que existen en forma cristalina, forma amorfa, forma semicristalina, forma semiamorfa, y mezclas de las 55 mismas. En algunas realizaciones, las formulaciones de ganaxolona comprenden una forma amorfa de ganaxolona que tiene un tamaño de partícula eficaz promedio de hasta aproximadamente 10 micrómetros. En otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona comprenden una forma amorfa de ganaxolona, que está recubierta o encapsulada con una matriz de excipiente, teniendo la matriz un tamaño de partícula eficaz de hasta 300 micrómetros. En otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona comprenden una forma no amorfa de ganaxolona que comprende 60 partículas de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz en peso de menos de aproximadamente 500 nm. En otras realizaciones, las partículas de ganaxolona tienen un tamaño de partícula promedio eficaz en peso de menos de aproximadamente 400 nm, un tamaño de partícula promedio eficaz en peso de menos de aproximadamente 300 nm, un tamaño de partícula promedio eficaz en peso de menos de aproximadamente 200 nm, o un tamaño de partícula promedio eficaz en peso de menos de aproximadamente 100 nm cuando se mide mediante 65 las técnicas anteriores. Todavía en otra realización, las partículas de ganaxolona tienen una distribución del tamaño de partícula en la que las partículas de ganaxolona tienen un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de

aproximadamente 400 nm y en la que la desviación estándar de la distribución del tamaño de partícula es menos de aproximadamente 100 nm.

5 [0143] En otras realizaciones, las partículas de ganaxolona en peso tienen un tamaño de partícula de 500 nm, es decir, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 200 nm, o menos de aproximadamente 100 nm teniendo menos de al menos el 20 %, al menos aproximadamente el 15 % o al menos aproximadamente el 10 % de las partículas totales un tamaño de partícula superior a 1 micrómetro.

10 [0144] En una realización, las partículas de ganaxolona tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 300 nm con una distribución en la que el 90 % de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula eficaz en peso entre aproximadamente 100 nm y 800 nm. En otra realización, las partículas de ganaxolona tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 100 nm y una distribución en la que el 90 % de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula eficaz en peso entre aproximadamente 50 nm y 250 nm.

15 [0145] En otras realizaciones, las composiciones de ganaxolona descritas en esta invención comprenden partículas de ganaxolona estables que tienen un tamaño de partícula en peso de menos de 500 nm formuladas con partículas de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula en peso de más de 500 nm. En dichas realizaciones, las formulaciones tienen una distribución del tamaño de partícula en la que aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 300 nm, aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 90 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 300 nm y aproximadamente 600 nm, y aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 % de las partículas de ganaxolona en peso son mayores de aproximadamente 600 nm. En una realización, la formulación tiene una distribución del tamaño de partícula en la que aproximadamente el 20 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 300 nm, aproximadamente el 40 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 300 nm y aproximadamente 600 nm, y aproximadamente el 30 % de las partículas de ganaxolona en peso son mayores de aproximadamente 600 nm. En aún otra realización, la formulación tiene una distribución del tamaño de partícula en la que aproximadamente el 30 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 300 nm, aproximadamente el 40 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 300 nm y aproximadamente 600 nm, y aproximadamente el 30 % de las partículas de ganaxolona en peso son mayores de aproximadamente 600 nm. Todavía en otra realización, la formulación tiene una distribución del tamaño de partícula en la que aproximadamente el 50 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 300 nm, aproximadamente el 40 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 300 nm y aproximadamente 800 nm, y aproximadamente el 10 % de las partículas de ganaxolona en peso son mayores de aproximadamente 800 nm.

III. Beneficios de los tamaños de partícula pequeños de fármacos poco solubles

40 [0146] El tamaño de partícula de las partículas de ganaxolona es un factor importante que puede afectar a la biodisponibilidad, la uniformidad de la mezcla, la segregación y las propiedades de flujo. En general, los tamaños de partícula más pequeños de un fármaco aumentan la velocidad de absorción del fármaco de los fármacos permeables con una solubilidad en agua sustancialmente deficiente al aumentar el área superficial y la velocidad de disolución cinética. El tamaño de partícula de la ganaxolona también puede afectar a las propiedades de suspensión o mezcla de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, es menos probable que las partículas más pequeñas se depositen y, por lo tanto, forman mejores suspensiones.

En diversas realizaciones, las formulaciones de ganaxolona, en dispersiones acuosas o como polvos secos (que pueden administrarse directamente, como polvo para suspensión, o usarse en una forma de dosificación sólida), pueden comprender una forma no amorfa de ganaxolona con excipientes compatibles que tienen un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de aproximadamente 500 nm, o menos de aproximadamente 400 nm, o menos de aproximadamente 300 nm, o menos de aproximadamente 200 nm, o menos de aproximadamente 100 nm. En otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona comprenden una forma amorfa de ganaxolona con excipientes compatibles que tienen un tamaño de partícula eficaz promedio en peso de hasta aproximadamente 10 micrómetros.

55 Efectos del intervalo de tamaño de partícula de fármacos poco solubles

[0147] La cantidad de un fármaco insoluble en agua permeable (<1 mg/ml en agua a pH 7) que puede absorberse está relacionada con su tamaño de partícula. En diversas realizaciones, se pueden obtener partículas de ganaxolona estables con un D50 de menos de aproximadamente 100-500 nm. A medida que se reducen más las partículas, la velocidad de disolución cinética aumenta en función del área de superficie del fármaco. En general, reducir el tamaño de partícula del fármaco a la mitad duplica el área superficial de las partículas. Cuando los fármacos poco solubles (<1 mg/ml de solubilidad en agua a pH 7 a 7,4) se muelen ampliamente (tiempo de residencia de molienda largo), se pueden obtener pequeñas partículas de aproximadamente 100 nm. Estas partículas tienden a tener un valor medio entre el 25 y el 30 % de la mediana, una desviación estándar de menos de aproximadamente el 50 % del valor de D50 y un D90 de aproximadamente 1,5 a 1,75 veces el valor de D50. Las partículas muy pequeñas

(50 a 200 nm) con una distribución ajustada alrededor del valor de D50 como se ha descrito anteriormente pueden dar como resultado niveles plasmáticos máximos altos, pero ocasionalmente se pueden lograr exposiciones totales inferiores ($AUC_{0-\tau}$) a medida que se pierde la liberación prolongada debido a la disolución de partículas.

En algunos casos, es deseable no tener una $C_{\text{máx}}$ alta típicamente asociada con formulaciones de partículas pequeñas.

- 5 Para compuestos con alta depuración *in vivo*, también es deseable extender la fase de absorción para minimizar la frecuencia con la que se necesita la dosificación en un sujeto. Un aspecto de esta invención es que los complejos de ganaxolona formados después de añadir un agente complejante y cualquier agregado resultante pueden lograr este objetivo porque el área superficial de los agregados es típicamente mucho mayor que una sola partícula de ese tamaño. También en el caso de la dispersión de formas de dosificación en fluidos gastrointestinales (administración
- 10 simulada o *in vivo*), los agregados sueltos que pueden disociarse sustancialmente durante el tránsito gastrointestinal pueden proporcionar una fase de absorción de fármaco prolongada que es deseable. Para cada compuesto, se ha de determinar el efecto de estos agregados sueltos y compactos, pero es típico que los agregados sueltos que pueden revertirse rápidamente con una pequeña cantidad de energía (40 vatios de sonicación en agua durante 1 minuto o menos) no afecten al rendimiento de la exposición al fármaco y pueden extender la duración de la liberación del
- 15 fármaco y minimizar los niveles plasmáticos de $C_{\text{máx}}$ en un sujeto. Para una composición que contiene partículas de ganaxolona estables, es deseable tener un D50 con o sin sonicación de entre 100 y 500 nm y no más de aproximadamente el 15 % de las partículas de ganaxolona de un tamaño superior a 1 micrómetro.

- [0148] A veces es deseable obtener una distribución más amplia de partículas estables que las obtenidas
- 20 moliendo en solitario para optimizar tanto los niveles máximos como la exposición total obtenidos después de una dosis de fármaco. En varias realizaciones, a las formulaciones de ganaxolona (tanto líquidas como sólidas) se les ha añadido un agente complejante que sirve no solo para estabilizar el crecimiento de partículas, sino que proporciona una gama más amplia de partículas para aumentar la exposición a la ganaxolona a una dosis determinada. Este intervalo de tamaño de partícula ampliado es especialmente deseable en compuestos que tenían la característica de
- 25 metabolizarse extensamente por el hígado después de la administración oral. En una realización, una dispersión de ganaxolona tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 300 nm, una media de aproximadamente 800 nm, un D90 de aproximadamente 600 nm, una desviación estándar de aproximadamente 1,8 micrómetros, y aproximadamente del 7 al 8 % de las partículas mayores de 1 micrómetro.

30 IV. Formas de dosificación

- [0149] Las composiciones de ganaxolona descritas en esta invención se pueden formular para su
- administración a un sujeto mediante cualquier medio convencional incluyendo, pero sin limitación, las vías de
- administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), bucal, intranasal o
- 35 transdérmica.

- [0150] Además, las composiciones farmacéuticas de ganaxolona descritas en esta invención se pueden
- formular en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo, pero sin limitación, dispersiones orales acuosas,
- 40 suspensiones orales acuosas, formas de dosificación sólidas, incluyendo formas de solidificación sólidas orales, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación inmediata,
- 45 formulaciones de liberación modificada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada. En algunas realizaciones, las formulaciones de ganaxolona proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de ganaxolona durante un intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas después de la administración, lo que permite, por ejemplo, una administración una vez al día, dos veces al día (b.i.d) o tres veces al día (t.i.d), si se desea. En una realización, las partículas de ganaxolona se formulan en una forma de dosificación sólida pulsátil o de liberación controlada para administración b.i.d. En otras realizaciones, las partículas de ganaxolona se dispersan en
- 50 una dispersión acuosa para una administración b.i.d. En términos generales, se deseará administrar una cantidad de ganaxolona que sea eficaz para lograr un nivel en plasma acorde con las concentraciones que se encuentran eficaces *in vivo* (por ejemplo, 50 a 100 ng/ml en estado estable) durante un periodo de tiempo eficaz para provocar un efecto terapéutico.

55 Formas de dosificación caracterizadas por perfiles de desintegración

- [0151] Las diversas formulaciones de dosificación de liberación analizadas anteriormente pueden
- caracterizarse por su perfil de desintegración. Un perfil se caracteriza por las condiciones de prueba seleccionadas. Por lo tanto, el perfil de desintegración se puede generar con un tipo de aparato preseleccionado, velocidad del eje,
- 60 temperatura, volumen y pH del medio de dispersión.

- [0152] Se pueden obtener varios perfiles de desintegración. Por ejemplo, se puede medir un primer perfil de desintegración a un nivel de pH aproximado al del estómago (aproximadamente pH 1,2); se puede medir un segundo perfil de desintegración a un nivel de pH aproximado al de un punto en el intestino, o varios niveles de pH aproximados
- 65 a múltiples puntos en el intestino (de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,5, más específicamente, de

aproximadamente 6,5 a 7,0). Se puede medir otro perfil de desintegración usando agua destilada.

[0153] La liberación de formulaciones también puede caracterizarse por sus parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{(0-t)}$.

5 **[0154]** Como una realización, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que es una forma de dosificación de liberación controlada o de liberación pulsátil mediante la cual del 30 al 60 % de las partículas de ganaxolona en peso se liberan de la forma de dosificación en aproximadamente 2 horas después de la administración, y aproximadamente el 90 % en peso de las partículas de ganaxolona se liberan de la forma de dosificación en 10 aproximadamente 7 horas después de la administración. En otra realización, una amplia distribución del tamaño de las partículas de ganaxolona en peso se dispersa en una dispersión acuosa que comprende partículas de ganaxolona de tamaños de partícula eficaces variables de modo que las partículas más pequeñas proporcionan una rápida absorción de ganaxolona y las partículas más grandes proporcionan una absorción retardada de ganaxolona. En otra 15 realización, la forma de dosificación sólida es una forma de dosificación de liberación inmediata por la cual >80 % de las partículas de ganaxolona horas después de la administración.

Formas de dosificación sólidas orales

[0155] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden estar en 20 forma de un comprimido (incluyendo un comprimido en suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de desintegración por mordida, un comprimido de desintegración rápida, un comprimido efervescente, o una cápsula), una píldora, un polvo (incluido un polvo envasado estéril, un polvo dispensable, o un polvo efervescente), una cápsula (incluyendo cápsulas tanto blandas como duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal, o "cápsulas dispersables"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, 25 formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticuladas, microesferas, gránulos, o un aerosol. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En aún otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de comprimido, incluyendo, pero sin limitación, un comprimido de fusión rápida. Además, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar como una sola cápsula o en forma de dosificación de múltiples cápsulas. En algunas 30 realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en dos, tres o cuatro cápsulas o comprimidos.

[0156] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas de ganaxolona con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla a granel como 35 homogéneas, se quiere decir que las partículas de ganaxolona se dispersan uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Las dosificaciones unitarias individuales también pueden comprender recubrimientos de película, que se desintegran tras la ingestión oral o al entrar en contacto con diluyentes. Estas formulaciones de ganaxolona pueden fabricarse mediante técnicas farmacéuticas convencionales.

40

Preparación de formas de dosificación sólidas

[0157] Las técnicas farmacéuticas convencionales para la preparación de formas de dosificación sólidas incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de procedimientos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) 45 molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros procedimientos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento en tambor, granulación por fusión, granulación, secado o recubrimiento por pulverización en lecho fluido (por ejemplo, recubrimiento de wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

50

Componentes de formulación

[0158] Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en esta invención pueden comprender las composiciones de ganaxolona descritas en esta invención y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales 55 como un vehículo compatible, aglutinante, agente complejante, modulador de dispersión iónica, agente de relleno, agente de suspensión, agente saporífero, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente hidratante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En aún otros aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en 60 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación de ganaxolona. En una realización, algunas o todas las partículas de ganaxolona están recubiertas. En otra realización, algunas o todas las partículas de ganaxolona están microencapsuladas. Todavía en otra realización, parte o la totalidad de la ganaxolona es un material amorfo recubierto y/o microencapsulado con excipientes inertes. En aún otra realización, las partículas de ganaxolona no están microencapsuladas y no están recubiertas.

65

[0159] Los vehículos adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, pero sin limitación, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, y similares.

[0160] Los agentes de relleno adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, pero sin limitación, lactosa, carbonato de calcio, fosfato cálcico, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, etc.), polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol, y similares.

[0161] Dado que la ganaxolona es insoluble en agua y es relativamente permeable, presenta una fuerte correlación entre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad. Por lo tanto, es importante optimizar la velocidad de disolución en matrices biológicas para mejorar la absorción del fármaco *in vivo*. Con el fin de liberar la ganaxolona de una matriz de forma de dosificación sólida de la forma más eficiente posible, a menudo se utilizan desintegrantes en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación se comprimen con aglutinante. Los desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma de dosificación al hincharse o por acción capilar cuando la forma de dosificación absorbe la humedad. En algunas realizaciones de la invención, la formulación de ganaxolona de dosificación sólida tiene más de aproximadamente el 1 % en peso de un desintegrante. En diversas realizaciones de la presente invención, las formulaciones de ganaxolona en dosis sólidas tienen entre aproximadamente el 1 % en peso y aproximadamente el 11 % en peso, o entre aproximadamente el 2 % en peso y aproximadamente el 8 % en peso de desintegrante. En aún otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona tienen más de aproximadamente el 2 % en peso de desintegrante. En algunas realizaciones, las combinaciones de desintegrantes proporcionan características de dispersión superiores en comparación con el desintegrante único en un porcentaje en peso total similar.

[0162] Los desintegrantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, pero sin limitación, almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como almidón glicolato de sodio, un polímero reticulado tal como crospondona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina, o tragacanto, almidón glicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en combinación con almidón, y similares.

[0163] En una realización, Ac-Di-Sol es el desintegrante. La cantidad de Ac-Di-Sol utilizada en la formación de comprimidos de compresión directa puede variar con niveles de uso típicos entre el 1 y el 3 por ciento. Cuando se añade a las granulaciones, generalmente se usa el mismo porcentaje que con una formulación de compresión directa. A menudo se añade tanto a las granulaciones húmedas y secas como a las mezclas. La cantidad de Ac-Di-Sol utilizada en las formulaciones de cápsulas generalmente varía del 3-6 por ciento. El contacto reducido entre partículas dentro de una cápsula facilita la necesidad de niveles elevados de desintegrante. Las cápsulas llenas en equipos de dosificación automática, a diferencia de las máquinas semiautomáticas o de llenado manual, son más densas y tienen una estructura más dura debido a las mayores fuerzas de compresión necesarias para formar el tapón y transferirlo con éxito a la cubierta de gelatina o HPMC. Una mayor dureza del tapón da como resultado una mayor eficacia de Ac-Di-Sol.

[0164] Los aglutinantes imparten cohesión a las formulaciones de formas de dosificación orales sólidas: para la formulación de cápsulas llenas de polvo, ayudan en la formación de tapones que se pueden llenar en cápsulas de cubierta blanda o dura y en la formulación de comprimidos, los aglutinantes garantizan que el comprimido permanezca intacto después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de la mezcla antes de una etapa de compresión o llenado. Los materiales adecuados para su uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, pero sin limitación, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa USP Pharmacoat-603, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aquate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®), y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de magnesio y aluminio, ácidos de polisacárido, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospondona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, molasas, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética, tal como goma arábica, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras

de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10, y Povidone® K-12), arabinogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio, y similares.

5 **[0165]** En general, se usan niveles de aglutinante del 20-70 % en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso de aglutinante en formulaciones de comprimidos es una función de si se usa compresión directa, granulación húmeda, compactación con rodillo, o el uso de otros excipientes tales como cargas que pueden actuar como aglutinantes moderados. Los formuladores expertos en la técnica pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero es común un nivel de uso de aglutinante de hasta el 70 % en las formulaciones de comprimidos.

10 **[0166]** Los lubricantes o emolientes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, pero sin limitación, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato sódico, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tal como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de cinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato
15 sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio o sodio, y similares.

20 **[0167]** Los diluyentes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, pero sin limitación, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

25 **[0168]** Los diluyentes no solubles en agua son compuestos que se usan típicamente en la formulación de productos farmacéuticos, tales como fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados y celulosa microcristalina, y microcelulosa (por ejemplo, con una densidad de aproximadamente 0,45 g/cm³, por ejemplo, Avicel, celulosa en polvo), y talco.

30 **[0169]** Los agentes humectantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Polyquat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS y similares. Los agentes humectantes incluyen tensioactivos.

35 **[0170]** Los tensioactivos adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, por ejemplo, docusato y sus sales farmacéuticamente aceptables, lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares.

40 **[0171]** Los agentes de suspensión adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 18000, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630),
45 alginato de sodio, gomas, tal como, por ejemplo, goma tragacanto y goma arábiga, goma guar, xantanos, incluyendo goma xantana, azúcares, celulósicos, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, y similares.

50 **[0172]** Los antioxidantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), butilhidroxianisol (BHA), ascorbato de sodio, vitamina E TPGS, ácido ascórbico, ácido sórbico y tocoferol.

55 **[0173]** Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los aditivos utilizados en las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en las formas de dosificación sólidas de la presente invención. Las cantidades de dichos aditivos pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica, según las propiedades particulares deseadas.

60 **[0174]** En otras realizaciones, se plastifican una o más capas de la formulación farmacéutica. A modo ilustrativo, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Se pueden añadir plastificantes adecuados de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 50 % en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido
65 esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

Comprimidos

[0175] Los comprimidos son formas de dosificación sólidas preparadas compactando las formulaciones de ganaxolona de mezcla a granel descritas anteriormente. En diversas realizaciones, los comprimidos que están diseñados para disolverse en la boca comprenderán uno o más agentes saporíferos. En otras realizaciones, los comprimidos comprenderán una película que rodea el comprimido final. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada de la formulación de ganaxolona. En otras realizaciones, el recubrimiento de película ayuda al cumplimiento del paciente (por ejemplo, recubrimientos de Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película que comprenden Opadry® típicamente varían de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 % del peso del comprimido. Los recubrimientos de película para liberación retardada usualmente comprenden el 2-6 % del peso de un comprimido o el 7-15 % del peso de una perla estratificada por pulverización. En otras realizaciones, los comprimidos comprenden uno o más excipientes.

15 Formulaciones de cápsulas

[0176] Puede prepararse una cápsula, por ejemplo, colocando la formulación de ganaxolona de mezcla a granel, descrita anteriormente, dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones de ganaxolona (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona se colocan en una cápsula dispersable, en la que la cápsula se puede tragar entera o la cápsula se puede abrir y el contenido se espolvorea sobre los alimentos antes de comer. En algunas realizaciones de la presente invención, la dosis terapéutica se divide en múltiples cápsulas (por ejemplo, dos, tres o cuatro). En algunas realizaciones, la dosis completa de la formulación de ganaxolona se administra en forma de cápsula. Por ejemplo, la cápsula puede comprender entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 600 mg de ganaxolona. En algunas realizaciones, la cápsula puede comprender entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 mg de ganaxolona. En otras realizaciones, la cápsula puede comprender de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg de ganaxolona.

[0177] Otra cápsula útil tiene una cubierta que comprende el material de la membrana limitadora de velocidad, que incluye cualquiera de los materiales de recubrimiento analizados anteriormente, y está llena de partículas de ganaxolona. Una ventaja particular de esta configuración es que la cápsula se puede preparar independientemente de las partículas de ganaxolona, por lo que las condiciones del proceso que afectarían adversamente al fármaco pueden usarse para preparar la cápsula. Una realización preferida es una cápsula que tiene una cubierta hecha de un polímero poroso o sensible al pH elaborado mediante un procedimiento de formación térmica. Una realización especialmente preferida es una cubierta de cápsula en forma de membrana asimétrica; es decir, una membrana que tiene una capa delgada en una superficie y la mayor parte de cuyo espesor está constituido por un material poroso altamente permeable. Un procedimiento preferido para la preparación de cápsulas de membrana asimétrica comprende una inversión de fase de intercambio de disolvente, en la que se induce la separación en fases de una solución de polímero, recubierto sobre un molde en forma de cápsula, intercambiando el disolvente con un disolvente no miscible. Se describen ejemplos de membranas asimétricas en la memoria descriptiva de patente europea 0 357 369 B1.

[0178] También se puede usar otra cápsula útil, un "dispositivo de tapón hinchable". Las partículas de ganaxolona se pueden incorporar en una mitad de la cápsula que no se disuelve del dispositivo, que está sellada en un extremo por un tapón de hidrogel. Este tapón de hidrogel se hincha en un entorno acuoso y, después de hincharse durante un tiempo predeterminado, sale de la cápsula abriendo así un puerto a través del cual la ganaxolona puede salir de la cápsula y entregarse al entorno acuoso. Las cápsulas taponadas con hidrogel preferidas son aquellas que no exhiben sustancialmente ninguna liberación de ganaxolona de la forma de dosificación hasta que la forma de dosificación ha salido del estómago y ha residido en el intestino delgado durante aproximadamente 15 minutos o más, preferentemente aproximadamente 30 minutos o más, asegurando así que se libera una cantidad de ganaxolona mínima en el estómago. En la solicitud de patente WO90/19168 se han descrito cápsulas taponadas con hidrogel de este tipo. Se puede preparar un dispositivo de tapón hinchable de ganaxolona cargando ganaxolona en una mitad de cubierta de cápsula que no se disuelve, que se puede formar a partir de una amplia diversidad de materiales, incluyendo, pero sin limitación, polietileno, polipropileno, poli(metacrilato de metilo), cloruro de polivinilo, poliestireno, poliuretanos, politetrafluoroetileno, nylons, poliformaldehídos, poliésteres, acetato de celulosa y nitrocelulosa. A continuación, el extremo abierto de la cubierta de la cápsula se "tapa" con un tapón cilíndrico formado por un material formador de hidrogel, que incluye, pero sin limitación, un homo o copoli(óxido de alquileño) reticulado por reacción con isocianato o grupos éter cíclicos insaturados, como se describe en la solicitud PCT WO 90/09168. La composición y longitud del "tapón" de hidrogel se selecciona para minimizar la liberación de ganaxolona al estómago, para disminuir la incidencia y/o gravedad de los efectos secundarios gastrointestinales. La mitad de la cápsula taponada finalmente se sella con una mitad de cápsula soluble en agua, por ejemplo, gelatina, colocada sobre el extremo taponado con hidrogel de la mitad de la cápsula que no se disuelve que contiene ganaxolona. En una realización del "dispositivo de tapón hinchable", el dispositivo sellado se recubre con un polímero entérico sensible al pH o una mezcla de polímeros, por ejemplo, acetato de celulosa o copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato

de metilo. El peso de la capa de polímero entérico será generalmente del 2 al 20 % en peso, preferentemente del 4 al 15 % en peso del peso de la cápsula sellada sin recubrimiento. Cuando este "dispositivo de tapón hinchable con recubrimiento entérico" preferido se ingiere por vía oral, la capa entérica evita la liberación de ganaxolona en el estómago. La capa entérica se disuelve rápidamente, por ejemplo, en aproximadamente 15 minutos, en el duodeno, provocando la hinchazón del tapón de hidrogel, la salida del tapón de hidrogel, y la liberación de la ganaxolona incorporada en el tracto gastrointestinal en un tiempo superior a aproximadamente 15 minutos, y preferentemente más de aproximadamente 30 minutos después de que la forma de dosificación haya pasado del estómago al duodeno. Los prototipos de "dispositivos de tapón hinchable" sin rellenar se pueden obtener en Scherer DDS Limited, Clydebank, Escocia, bajo la designación Pulsincap™.

10

[0179] En una realización, una formulación de ganaxolona que comprende partículas de ganaxolona secas se puede cargar en una cápsula. Un procedimiento ejemplar para fabricar las partículas de ganaxolona es el proceso de molienda/evaporación. Una suspensión de partículas de ganaxolona que comprende del 10 al 30 % en peso total de ganaxolona, del 1 al 10 % en peso total de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603), del 0,05 al 0,5 % en peso total de lauril sulfato de sodio, del 0,001 al 0,05 % en peso total de emulsión de simeticona (30 % en agua), del 0,5 al 5 % de sacarosa y del 0,1 al 2 % de NaCl en agua se pulveriza en un granulador de pulverización usando parámetros estándar conocidos por los expertos en la técnica. Cada % en peso se basa en el peso total de la suspensión. El agua se evapora al vacío a una temperatura de 70 a 90 °C. Las partículas de ganaxolona resultantes comprenden aproximadamente del 50 al 80 % en peso de ganaxolona basándose en el peso total de las partículas sólidas. Se pueden añadir excipientes adicionales tales como estearato de magnesio, manitol y un desintegrante para propiedades de flujo y redispersión. Las partículas tienen generalmente un tamaño de partícula medio (D50) de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm. En una realización, la cápsula es un dispositivo de tapón hinchable. En otra realización, el dispositivo de tapón hinchable está recubierto además con acetato ftalato de celulosa o copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. En otra realización, la cápsula es una cápsula de gelatina de tamaño 0.

25

[0180] En otra realización, una formulación de complejo de ganaxolona que comprende un granulado de complejo de ganaxolona seco se puede cargar en una cápsula. La suspensión de partículas de complejo de ganaxolona que comprende del 10 al 30 % en peso de ganaxolona, del 1 al 10 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603), del 0,05 al 0,5 % en peso de lauril sulfato de sodio, del 0,015 al 0,2 % en peso de parabeno tal como metilparabeno, del 0,001 al 0,05 % en peso de emulsión de simeticona (30 % en agua), del 0,5 al 5 % de sacarosa y del 0,1 al 2 % de NaCl en agua se bombea en un granulador por pulverización usando parámetros estándar conocidos por los expertos en la técnica. Cada % en peso de la suspensión de partículas de complejo de ganaxolona se basa en el peso total de la suspensión. El agua se evapora al vacío a una temperatura de 70 °C a 90 °C. La granulación de complejo de ganaxolona resultante comprende aproximadamente del 50 - 80 % en peso de ganaxolona basándose en el peso total del sólido. Se pueden añadir excipientes adicionales tales como estearato de magnesio, manitol y un desintegrante para propiedades de flujo y redispersión. El sólido disperso (en SGF o SIF) generalmente tiene un tamaño de partícula medio (D50) de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm. En una realización, la cápsula es un dispositivo de tapón hinchable. En otra realización, el dispositivo de tapón hinchable está recubierto además con acetato ftalato de celulosa o copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

30

[0181] Todavía en otra realización, las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización se cargan en una cápsula. Un procedimiento ejemplar para fabricar las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o de complejo de ganaxolona es el procedimiento de pulverización en lecho fluido. Las suspensiones de ganaxolona o las suspensiones de complejo de ganaxolona descritas anteriormente se pulverizan sobre perlas de azúcar o celulosa microcristalina (MCC) (malla 20-35) con un inserto de columna Wurster a una temperatura de entrada de 50 a 60 °C y una temperatura del aire de 30 a 50 °C. Una suspensión de contenido total de sólidos del 15 al 20 % en peso que contiene del 45 al 80 % en peso de ganaxolona, del 10 al 25 % en peso de hidroximetilpropilcelulosa, del 0,25 al 2 % en peso de SLS, del 10 al 18 % en peso de sacarosa, del 0,01 al 0,3 % en peso de emulsión de simeticona (30 % de emulsión) y del 0,3 al 10 % de NaCl, basándose en el peso total del contenido de sólidos de la suspensión, se pulverizan (pulverización de fondo) sobre las perlas a través de boquillas de 1,2 mm a 10 ml/min y 1,5 bar de presión hasta lograr una estratificación del 400 al 700 % en peso en comparación con el peso inicial de las perlas. Las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización resultantes o partículas de complejo de ganaxolona comprenden aproximadamente del 30 al 70 % en peso de ganaxolona basándose en el peso total de las partículas. En una realización, la cápsula es una cápsula de gelatina blanda de tamaño 0. En una realización, la cápsula es un dispositivo de tapón hinchable. En otra realización, el dispositivo de tapón hinchable está recubierto además con acetato ftalato de celulosa o copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

45

[0182] En algunas realizaciones, la cápsula incluye al menos 250 mg (o al menos 300 mg o al menos 400 mg) de ganaxolona y tiene un peso total de menos de 800 mg (o menos de 700 mg). La cápsula puede contener una pluralidad de perlas que contienen ganaxolona, por ejemplo perlas estratificadas por pulverización. En algunas realizaciones, las perlas tienen un 12-25 % de ganaxolona en peso. En algunas realizaciones, algunas o todas las perlas que contienen ganaxolona se recubren con un recubrimiento que comprende del 6 al 15 % (o del 8 al 12 %) del peso total de las perlas. El trabajo de optimización típicamente implica niveles de carga inferiores, y las perlas constituyen del 30 al 60 % del peso de las perlas terminadas. En lugar o además de perlas que contienen ganaxolona,

60

la cápsula puede contener una composición de ganaxolona granulada, en la que la composición granulada comprende ganaxolona, o ganaxolona, y un modulador de dispersión iónica. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden adicionalmente un agente complejante y una sal inorgánica u orgánica. Por ejemplo, la composición granulada en algunas realizaciones está compuesta por el 0,3 al 20 % (o del 1 al 10 % o del 1 al 5 %) en peso de sal orgánica o inorgánica. Estas granulaciones también contienen típicamente del 5 al 30 % de un agente aglutinante, del 2 al 25 % de un agente espaciador soluble en agua y un agente humectante (del 0,5 al 2 %).

[0183] La cápsula puede ser una forma de dosificación oral de ganaxolona de liberación pulsátil, que comprende: (a) una primera unidad de dosificación que comprende una primera dosis de ganaxolona que se libera sustancialmente inmediatamente después de la administración oral de la forma de dosificación a un paciente; (b) una segunda unidad de dosificación que comprende una segunda dosis de ganaxolona que se libera aproximadamente de 3 a 7 horas después de la administración de la forma de dosificación a un paciente. Para las cápsulas de liberación pulsátil que contienen perlas, las perlas se pueden recubrir con un recubrimiento que comprende del 6 al 15 % (o del 8 al 12 %) del peso total de las perlas. En algunas realizaciones, el recubrimiento es un recubrimiento que es insoluble a un pH de 1 a 2 y soluble a un pH superior a 5,5.

En ciertas realizaciones, la cápsula de liberación pulsátil comprende en peso del 30 al 50 % de la primera dosis de ganaxolona y del 50 al 70 % de la segunda dosis de ganaxolona. Esta cápsula de liberación pulsátil puede contener una pluralidad de perlas en las que algunas perlas son perlas de liberación inmediata y otras perlas se formulan, por ejemplo, con el uso de un recubrimiento, para liberación modificada, típicamente de 3 a 10 horas después de la administración. En otras realizaciones, la cápsula de liberación pulsátil contiene una pluralidad de perlas formuladas para liberación modificada y polvo de ganaxolona, por ejemplo, ganaxolona granulada por pulverización, para liberación inmediata.

Formulaciones que contienen partículas de ganaxolona recubiertas

[0184] En algunas realizaciones, se recubren las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización presentes en las formulaciones de ganaxolona, tal como la formulación de cápsulas descrita anteriormente. Las partículas de ganaxolona pueden tener un recubrimiento de liberación modificada, tal como un recubrimiento entérico usando acetato ftalato de celulosa o copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. En una realización, el recubrimiento entérico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 al 15 % en peso, más específicamente, de aproximadamente el 8 al 12 % en peso, basándose en el peso de las partículas estratificadas por pulverización. En una realización, las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización recubiertas con los recubrimientos entéricos se pueden cargar en una cápsula de liberación modificada en la que tanto las perlas de ganaxolona con recubrimiento entérico como las de liberación inmediata se cargan en una cápsula de gelatina blanda. También se pueden cargar excipientes adecuados adicionales con las partículas recubiertas en la cápsula.

[0185] En otra realización, las mezclas de partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización recubiertas con los recubrimientos entéricos y aquellas sin los recubrimientos entéricos en relaciones apropiadas pueden encapsularse en una cápsula de liberación inmediata adecuada. Las partículas no recubiertas liberan ganaxolona inmediatamente después de la administración, mientras que las partículas recubiertas no liberan ganaxolona hasta que estas partículas alcanzan el intestino. Al controlar las relaciones de las partículas recubiertas y no recubiertas, se pueden obtener perfiles de liberación pulsátil deseables.

En algunas realizaciones, las relaciones entre las partículas no recubiertas y recubiertas son 20/80, o 30/70, o 40/60, o 50/50, p/p para obtener la liberación deseable.

Formas de dosificación estratificadas por pulverización de comprimidos

[0186] En algunas realizaciones, las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización descritas anteriormente se pueden comprimir en comprimidos con excipientes farmacéuticos de uso común. Se puede usar cualquier aparato apropiado para formar el recubrimiento para elaborar los comprimidos recubiertos entéricamente, por ejemplo, recubrimiento en lecho fluido usando una columna Wurster, estratificación de polvo en tambores de recubrimiento o recubrimientos rotatorios; recubrimiento en seco mediante técnica de doble compresión; recubrimiento de comprimidos mediante técnica de recubrimiento de película, y similares. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.322.655; Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook: Capítulo 90 "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms", 1990.

[0187] En diversas realizaciones, las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización descritas anteriormente y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, o menos de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, liberando así la formulación de ganaxolona

en el fluido gastrointestinal.

- [0188]** En otras realizaciones, las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización con recubrimientos entéricos descritos anteriormente y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido. En una realización, las partículas recubiertas entéricamente en el comprimido evitan sustancialmente la liberación de ganaxolona, por ejemplo menos del 15 % en peso, en el estómago, pero liberan sustancialmente toda la ganaxolona (con recubrimiento entérico), por ejemplo, más del 80 % en peso, en el intestino.
- [0189]** Todavía en otras realizaciones, una formulación de ganaxolona de liberación pulsátil comprende una primera unidad de dosificación que comprende una formulación hecha de gránulos que contienen ganaxolona hechos de un procedimiento de secado por pulverización o granulado por pulverización o una formulación hecha de gránulos que contienen complejo de ganaxolona hechos a partir de un procedimiento de secado por pulverización o granulado por pulverización sin recubrimientos entéricos y una segunda unidad de dosificación que comprende partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización o partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización con recubrimientos entéricos. En una realización, la primera unidad de dosificación y la segunda unidad de dosificación se mezclan en húmedo o en seco y se comprimen en una masa para hacer un comprimido de liberación pulsátil. En una realización, la relación en peso entre las partículas no recubiertas y las partículas recubiertas es de aproximadamente -1:4 a 4:1.
- [0190]** En otra realización, los agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes se mezclan (en húmedo o en seco) con las perlas de ganaxolona estratificadas por pulverización o de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización para hacer una mezcla comprimible. La primera y la segunda unidades de dosificación se comprimen por separado y a continuación se comprimen juntas para formar un comprimido bicapa.
- [0191]** Todavía en otra realización, la primera unidad de dosificación está en forma de una capa superior y cubre completamente la segunda unidad de dosificación.

Formulaciones microencapsuladas

- [0192]** En un aspecto de la presente invención, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones de ganaxolona microencapsuladas. En algunas realizaciones, uno o más materiales compatibles diferentes están presentes en el material de microencapsulación. Los materiales ejemplares incluyen, pero sin limitación, agentes complejantes, moduladores de dispersión iónica, modificadores de pH, facilitadores de la erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes saporíferos, y materiales portadores tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.
- [0193]** Los materiales útiles para la microencapsulación descrita en esta invención incluyen materiales compatibles con ganaxolona que aíslan suficientemente la ganaxolona de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con la ganaxolona de la presente invención son aquellos que retrasan la liberación de la ganaxolona *in vivo*.
- [0194]** Los materiales de microencapsulación ejemplares útiles para retrasar la liberación de las formulaciones que comprenden ganaxolona incluyen, pero sin limitación, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) tales como Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tales como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, BeneceL MP824, y BeneceL MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, etilcelulosas (EC) y mezclas de los mismos, tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA) tal como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tal como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tal como Aqualon®-CMC, alcohol polivinílico y copolímeros de polietilenglicol tal como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón alimenticio modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, y Eudragit® NE 40D, acetato ftalato de celulosa, sepifilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas, parabenos, cloruro de sodio, y mezclas de estos materiales.
- [0195]** En aún otras realizaciones, se incorporan plastificantes tales como polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico y triacetina en el material de microencapsulación. En otras realizaciones, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o del Formulario Nacional (NF). En aún otras realizaciones, el material de microencapsulación es Klucel. En aún otras realizaciones, el material de microencapsulación es Methocel.

[0196] La ganaxolona microencapsulada se puede formular mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Dichos procedimientos conocidos incluyen, por ejemplo, procedimientos de secado por pulverización, procedimientos de disolventes con discos giratorios, procedimientos de fusión en caliente, procedimientos de enfriamiento por pulverización, granulación por pulverización mediante lecho fluido, deposición electrostática, extrusión 5 centrífuga, separación por suspensión rotacional, polimerización en líquido-gas o interfaz sólido-gas, extrusión a presión, o baño de extracción de disolvente por pulverización. Además de estos, también podrían usarse varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación de disolvente, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medio líquido, polimerización *in situ*, secado en líquido, y desolvatación en medio líquido. Además, también se pueden utilizar otros procedimientos tales como compactación con rodillo, 10 extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento de nanopartículas.

[0197] El procedimiento de disco giratorio permite: 1) una mayor velocidad de producción debido a mayores velocidades de alimentación y el uso de una mayor carga de sólidos en la solución de alimentación, 2) la producción de más partículas esféricas, 3) la producción de un recubrimiento más uniforme, y 4) obstrucción limitada de la boquilla 15 de pulverización durante el procedimiento.

[0198] La granulación por pulverización a través de un lecho fluido a menudo está más fácilmente disponible para la ampliación. En diversas realizaciones, el material usado en el procedimiento de encapsulación de granulación por pulverización se emulsiona o se dispersa en el material del núcleo en forma concentrada, por ejemplo, 10-60 % 20 de sólidos. El material de microencapsulación se emulsiona, en una realización, hasta que se obtienen gotitas de aproximadamente 1 a 3 µm. Una vez que se obtiene una dispersión de ganaxolona y material de encapsulación, la emulsión se suministra en forma de gotitas a la cámara calentada del granulador por pulverización. En algunas realizaciones, las gotitas se pulverizan en la cámara o se centrifugan en un disco giratorio. A continuación, las microesferas se secan en la cámara calentada y caen al fondo de la cámara donde se recogen.

[0199] La compactación con rodillo, que implica la granulación en seco de un solo polvo o una mezcla de polvos mediante el uso de presión para formar compactos densos (los compactos se muelen posteriormente hasta un tamaño de partícula deseado), proporciona otra alternativa. Es un procedimiento simple que está disponible para su uso y no 25 implica el uso de disolventes para la granulación.

Por lo tanto, la compactación con rodillo elimina la exposición de principios farmacéuticos activos sensibles a la humedad y al secado. La compactación con rodillo también puede proporcionar algunas características mejoradas de estabilidad y enmascaramiento del sabor al producto farmacéutico activo al diluir y aislar dichos componentes en una matriz granulada de ingredientes compatibles. La compactación con rodillo también imparte mayor densidad y flujo al 30 polvo.

[0200] La extrusión/esferonización es otro procedimiento que implica la concentración húmeda de principios farmacéuticos activos, seguido de la extrusión de la masa húmeda a través de una placa perforada para producir varillas cilíndricas cortas. Estas varillas se colocan posteriormente en un esferonizador que gira rápidamente para dar 40 forma a las varillas cilíndricas en esferas uniformes. Las esferas se secan posteriormente utilizando un secador de lecho fluido y a continuación se recubren con un recubrimiento funcional utilizando un lecho fluido equipado con un inserto Wurster y una boquilla de pulverización.

[0201] La coacervación implica la microencapsulación de materiales tales como principios farmacéuticos 45 activos e implica un procedimiento de tres partes de formación de partículas o gotitas, formación de paredes de coacervación, y aislamiento de cápsulas. Este procedimiento puede producir microcápsulas de tamaño de partícula muy pequeño (10-70 micrómetros).

[0202] En una realización, las partículas de ganaxolona se microencapsulan antes de formularse en una de las 50 formas anteriores. En aún otra realización, algunas o la mayoría de las partículas de ganaxolona se recubren antes de ser formuladas adicionalmente utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición (2000).

Formulaciones recubiertas o plastificadas

[0203] En otras realizaciones, las formulaciones de dosificación sólida de ganaxolona están plastificadas (recubiertas) con una o más capas. A modo ilustrativo, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Se pueden añadir plastificantes adecuados de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 50 % en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo, 60 ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

[0204] En otras realizaciones, un polvo que comprende las formulaciones de ganaxolona descritas en esta 65 invención puede formularse para que comprenda uno o más excipientes farmacéuticos y aromas. Tal polvo puede prepararse, por ejemplo, mezclando la formulación de ganaxolona y excipientes farmacéuticos opcionales para formar

una composición de mezcla a granel. Las realizaciones adicionales también comprenden un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla a granel se subdivide uniformemente en unidades de envasado de dosificación unitaria o de envasado multidosis. El término "uniforme" significa que la homogeneidad de la mezcla a granel se mantiene sustancialmente durante el procedimiento de envasado. En algunas realizaciones, al menos de 5 aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 85 % de la ganaxolona tiene un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de 500 nm a aproximadamente 100 nm. En otras realizaciones, la ganaxolona comprende al menos el 90 % de partículas de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de 500 nm a aproximadamente 100 nm.

10 **Polvos efervescentes**

[0205] En aún otras realizaciones, los polvos efervescentes también se preparan según la presente invención. Se han utilizado sales efervescentes para dispersar medicamentos en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, usualmente 15 compuesta por bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando las sales de la presente invención se añaden al agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar dióxido de carbono gaseoso, provocando así "efervescencia". Los ejemplos de sales efervescentes incluyen, por ejemplo: bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Se puede usar cualquier combinación ácido-base que dé como resultado la liberación de dióxido de carbono en lugar de la combinación de bicarbonato de 20 sodio y ácidos cítrico y tartárico, siempre que los ingredientes sean adecuados para uso farmacéutico y den como resultado un pH de aproximadamente 6,0 o superior.

[0206] El procedimiento de preparación de los gránulos efervescentes de la presente invención emplea tres procedimientos básicos: granulación húmeda, granulación seca y fusión. El procedimiento de fusión se utiliza para la 25 preparación de la mayoría de los polvos efervescentes comerciales. Cabe señalar que, aunque estos procedimientos están destinados a la preparación de gránulos, las formulaciones de sales efervescentes de la presente invención también podrían prepararse como comprimidos, según la tecnología conocida para la preparación de comprimidos.

Granulación húmeda y seca

30 [0207] La granulación húmeda es uno de los procedimientos más antiguos de preparación de gránulos. Las etapas individuales en el procedimiento de granulación húmeda de la preparación de comprimidos incluyen la molienda y tamizado de los ingredientes, la mezcla de polvo seco, la concentración en húmedo, la granulación, el secado y la trituración final. En diversas realizaciones, la composición de ganaxolona se añade a los otros excipientes de la 35 formulación farmacéutica después de que se hayan granulado en húmedo.

[0208] La granulación seca implica comprimir una mezcla de polvo en un comprimido rugoso o "lingote" en una prensa de comprimidos rotativa de alta resistencia. A continuación, los lingotes se dividen en partículas granulares mediante una operación de trituración, usualmente por pase a través de un granulador de oscilación. Las etapas 40 individuales incluyen la mezcla de los polvos, la compresión (precompresión) y la trituración (reducción o granulación de lingotes). Ni un aglutinante húmedo o ni la humedad están involucrados en ninguna de las etapas. En algunas realizaciones, la formulación de ganaxolona se granula en seco con otros excipientes en la formulación farmacéutica. En otras realizaciones, la formulación de ganaxolona se añade a otros excipientes de la formulación farmacéutica después de que se han granulado en seco.

45 **Dispersiones sólidas**

[0209] En otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención son dispersiones sólidas. Los procedimientos para producir dichas dispersiones sólidas se conocen en la técnica e incluyen, pero sin 50 limitación, por ejemplo, las Pat. de EE.UU. N.º 4.343.789, 5.340.591, 5.456.923, 5.700.485, 5.723.269, y la sol. de pub. de EE.UU. 2004/0013734. En algunas realizaciones, las dispersiones sólidas de la invención comprenden ganaxolona tanto amorfa como no amorfa y pueden tener una biodisponibilidad mejorada en comparación con las formulaciones convencionales de ganaxolona. En aún otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención son soluciones sólidas. Las soluciones sólidas incorporan una sustancia junto con el agente activo 55 y otros excipientes de manera que el calentamiento de la mezcla da como resultado la disolución del fármaco y la composición resultante se enfría a continuación para proporcionar una mezcla sólida que se puede formular adicionalmente o añadir directamente a una cápsula o comprimirse en un comprimido. Los procedimientos para producir dichas soluciones sólidas se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, las Pat. de EE.UU. N.º 4.151.273, 5.281.420, y 6.083.518.

60 **Formas de liberación modificada, incluyendo liberación controlada y liberación retardada**

[0210] Las formas de dosificación sólidas orales farmacéuticas que comprenden las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención se pueden formular adicionalmente para proporcionar una liberación 65 modificada o controlada de ganaxolona.

[0211] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en esta invención se pueden formular como una forma de dosificación de liberación retardada tal como y formas de dosificación orales de liberación retardada recubiertas entéricamente, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica 5 como se describe en esta invención que utiliza un recubrimiento entérico para afectar a la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación recubierta entéricamente puede ser un comprimido/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, microesferas, perlas o partículas del principio activo y/u otros componentes de la composición, que están recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral recubierta entéricamente también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que 10 contiene microesferas, perlas o gránulos del vehículo sólido o la composición, que están recubiertos o no recubiertos. Los recubrimientos entéricos también se pueden usar para preparar otras formas de dosificación de liberación controlada, incluidas las formas de dosificación de liberación prolongada y de liberación pulsátil.

[0212] En otras realizaciones, las formulaciones de ganaxolona descritas en el presente documento se 15 administran usando una forma de dosificación pulsátil. Las formas de dosificación pulsátiles que comprenden las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden administrarse usando una diversidad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, dichas formulaciones incluyen, pero sin limitación, las descritas en las Pat. de EE.UU. N.º 5.011.692, 5.017.381, 5.229.135, y 5.840.329. Otras formas de dosificación adecuadas para su uso con las formulaciones de ganaxolona se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N.º 4.871.549, 20 5.260.068, 5.260.069, 5.508.040, 5.567.441 y 5.837.284. En una realización, la forma de dosificación de liberación controlada es una forma de dosificación oral sólida de liberación pulsátil que comprende al menos dos grupos de partículas, conteniendo cada uno la formulación de ganaxolona descrita en esta invención. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata de ganaxolona tras la ingestión por parte de un sujeto. El primer grupo de partículas puede estar sin recubrir o comprender un recubrimiento y/o sellante. El segundo grupo de 25 partículas comprende partículas recubiertas, que comprenden de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 75 %, preferentemente de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 70 %, y más preferentemente de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 %, en peso de la dosis total de ganaxolona en dicha formulación, en mezcla con uno o más aglutinantes. El recubrimiento comprende un ingrediente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un retraso de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas 30 después de la ingesta antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados incluyen uno o más recubrimientos diferencialmente degradables tales como, a modo de ejemplo únicamente, recubrimientos sensibles al pH (recubrimientos entéricos) tales como resinas acrílicas (por ejemplo, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, y Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D®) ya sea en solitario o mezclados con 35 derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa, o recubrimientos no entéricos que tienen un espesor variable para proporcionar una liberación diferencial de la formulación de ganaxolona.

[0213] Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para su uso con las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención. Los ejemplos de dichos 40 sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas a base de polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no basados en polímeros que son lípidos, incluidos esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos, o grasas neutras, tales como mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos usando aglutinantes convencionales, y similares. Véanse, por ejemplo, Liberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, págs. 209-214 (1990); Singh et 45 al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., págs. 751-753 (2002); Pat. de EE.UU. N.º 4.327.725, 4.624.848, 4.968.509, 5.461.140, 5.456.923, 5.516.527, 5.622.721, 5.686.105, 5.700.410, 5.977.175, 6.465.014 y 6.932.983.

[0214] En otra realización, una formulación de dosificación de liberación modificada puede comprender una 50 combinación de: (a) un núcleo de comprimido que comprende un agente activo poco soluble en agua, un polímero hinchable en agua farmacéuticamente aceptable, y un agente osmótico; y (b) una capa de recubrimiento exterior que cubre completamente el núcleo del comprimido y comprende un recubrimiento sensible al pH. Se puede aplicar una capa de sellado opcional al núcleo del comprimido y se puede aplicar una capa de recubrimiento opcional que 55 comprende un agente de recubrimiento entérico debajo de la capa de recubrimiento exterior como recubrimiento interno o como capa superior sobre la capa de recubrimiento exterior. El núcleo del comprimido puede comprimirse usando un troquel de comprimidos de cara lisa. En una realización, el agente activo es ganaxolona.

[0215] El agente osmótico en esta forma de dosificación es cualquier compuesto soluble en agua no tóxico 60 farmacéuticamente aceptable que se disolverá suficientemente en agua y aumentará la presión osmótica dentro del núcleo del comprimido. Los agentes osmóticos adecuados incluyen azúcares simples y sales tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de litio, urea, inositol, sacarosa, lactosa, glucosa, sorbitol, fructosa, manitol, dextrosa, succinato de magnesio, fosfato ácido de potasio y similares. El agente osmótico preferido para el núcleo del comprimido es un azúcar simple, tal como 65 lactosa anhidra, en el intervalo del 0-50 % en peso, basándose en el peso del comprimido no recubierto.

[0216] El polímero hinchable en agua puede ser cualquier polímero farmacéuticamente aceptable que se hinche y se expanda en presencia de agua para liberar lentamente ganaxolona. Estos polímeros incluyen óxido de polietileno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares. En una realización preferida, el polímero hinchable en agua será óxido de polietileno (obtenido en Union Carbide Corporation con el nombre comercial Polyox WSR Coagulant o Polyox WSR N 80). Estos materiales forman un gel viscoso en agua u otro sistema de disolvente a una concentración suficiente para controlar la liberación de ganaxolona. Esto generalmente requerirá una concentración del polímero farmacéuticamente aceptable, hinchable en agua, de aproximadamente el 0-50 % en peso del comprimido no recubierto.

[0217] El recubrimiento exterior comprende un recubrimiento sensible al pH que funciona como un polímero entérico en el sentido de que no comienza a disolverse hasta que se encuentran condiciones de pH superiores al pH de la región del estómago. El recubrimiento sensible al pH es el mismo tipo de material que se ha descrito anteriormente. El recubrimiento sensible al pH puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-15 % en peso, más específicamente, aproximadamente el 8-12 % en peso, basándose en el peso del núcleo del comprimido recubierto.

[0218] Cierta formulación de liberación controlada puede liberar menos de aproximadamente el 20 % en peso de ganaxolona en la formulación que se libera en las primeras tres horas después de la administración y más de aproximadamente el 60 por ciento de ganaxolona entre 3 y 10 horas. Otra formulación de ganaxolona de liberación controlada puede liberar menos de aproximadamente el 50 por ciento en las primeras tres horas después de la administración y aproximadamente el 50 por ciento de ganaxolona entre 3 y 10 horas.

Recubrimientos entéricos

[0219] Los recubrimientos entéricos se deben aplicar a un espesor suficiente de modo que todo el recubrimiento no se disuelva apreciablemente en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a aproximadamente 5 después de 1 hora, pero se disuelva a un pH de aproximadamente 5 y superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH pueda usarse como recubrimiento entérico en la práctica de la presente invención para lograr la administración al tracto gastrointestinal inferior. En algunas realizaciones, los polímeros para su uso en la presente invención son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero sin limitación:

Goma laca, también llamada laca purificada, un producto refinado obtenido de la secreción resinosa de un insecto.

Este recubrimiento se disuelve en medios de pH >7;

polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar según el grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amoniaco. Las series E, L, S, RL, RS y NE de Eudragit (Rohm Pharma) están disponibles solubilizadas en disolvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos.

Las series RL, NE y RS de Eudragit son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se utilizan principalmente para la focalización en el colon. La serie E de Eudragit se disuelve en el estómago. Las series L, L-30D y S de Eudragit son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino; Opadry Enteric también es insoluble en el estómago y se disuelve en el intestino.

[0220] Derivados de celulosa. Ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etilcelulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. El acetato ftalato de celulosa (CAP) se disuelve en pH >6. Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un pseudolátex CAP secado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes de Aquateric pueden incluir pluronics, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen: acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS); y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, son adecuados los grados de HPMCP tales como HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, pero sin limitación, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a pH 5,5, y AS-HG (HF), que se disuelve a un pH más alto. Estos polímeros se ofrecen como gránulos o como polvos finos para dispersiones acuosas; acetato ftalato de polivinilo (PVAP). El PVAP se disuelve en pH >5 y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos.

[0221] En algunas realizaciones, el recubrimiento puede contener, y usualmente lo hace, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que se conocen bien en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriethyl (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular,

los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos generalmente contendrán el 10-25 % en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo, y triacetina. Para aplicar los recubrimientos se emplean técnicas de recubrimiento convencionales, tales como el recubrimiento por pulverización o en tambor. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

[0222] Pueden añadirse colorantes, antiadherentes, tensioactivos, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnauba o PEG) a los recubrimientos además de plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento, y para mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

[0223] Un copolímero metacrílico particularmente adecuado es Eudragit L®, particularmente L-30D® y Eudragit 100-55®, fabricado por Rohm Pharma, Alemania. En Eudragit L-30D®, la relación de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster es aproximadamente 1:1. Además, se sabe que el copolímero es insoluble en fluidos gastrointestinales que tienen un pH inferior a 5,5, generalmente 1,5-5,5, es decir, el pH generalmente presente en el fluido del tracto gastrointestinal superior, pero fácilmente soluble o parcialmente soluble a un pH superior a 5,5, es decir, los valores de pH presentes en el intestino delgado.

[0224] En algunas realizaciones, los materiales incluyen goma laca, polímeros acrílicos, derivados celulósicos, acetato ftalato de polivinilo y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, los materiales incluyen las series de Eudragit® E, L, RL, RS, NE, L, L300, S, 100-55, acetato ftalato de celulosa, Aquateric, acetato trimelitato de celulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, y Cotteric.

Formulaciones líquidas

[0225] En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones farmacéuticas de ganaxolona que comprenden las partículas de ganaxolona descritas en esta invención y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para administración oral a un sujeto. La formulación de ganaxolona puede ser un polvo y/o gránulos para suspensión y, tras la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme. Como se describe en esta invención, la dispersión acuosa puede comprender partículas de ganaxolona amorfas y no amorfas que consisten en múltiples tamaños de partícula eficaces, de modo que las partículas de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz más pequeño se absorben más rápidamente, y las partículas de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz más grande se absorben más lentamente. En ciertas realizaciones, la dispersión o suspensión acuosa es una formulación de liberación inmediata. En otra realización, se formula una dispersión acuosa que comprende partículas de ganaxolona amorfas de tal manera que aproximadamente el 50 % de las partículas de ganaxolona se absorben en aproximadamente 3 horas después de la administración y aproximadamente el 90 % de las partículas de ganaxolona se absorben en aproximadamente 10 horas después de la administración. En otras realizaciones, la adición de un agente complejante a la dispersión acuosa da como resultado un intervalo mayor de partículas que contienen ganaxolona para prolongar la fase de absorción del fármaco, de modo que el 50-80 % de las partículas se absorben en las primeras 3 horas y aproximadamente el 90 % se absorben en aproximadamente 10 horas.

[0226] Una suspensión es "sustancialmente uniforme" cuando es mayoritariamente homogénea, es decir, cuando la suspensión está compuesta por aproximadamente la misma concentración de ganaxolona en cualquier punto de la suspensión. Las realizaciones preferidas son aquellas que proporcionan concentraciones esencialmente iguales (dentro del 15 %) cuando se miden en diversos puntos en una formulación oral acuosa de ganaxolona después de la agitación. Son especialmente preferidas las suspensiones y dispersiones acuosas, que mantienen la homogeneidad (hasta un 15 % de variación) cuando se miden 2 horas después de la agitación. La homogeneidad debería determinarse mediante un procedimiento de muestreo coherente con respecto a la determinación de la homogeneidad de toda la composición. En una realización, una suspensión acuosa se puede resuspender en una suspensión homogénea mediante una agitación física que dura menos de 1 minuto. En otra realización, una suspensión acuosa se puede resuspender en una suspensión homogénea mediante una agitación física que dura menos de 45 segundos. En aún otra realización, una suspensión acuosa se puede resuspender en una suspensión homogénea mediante una agitación física que dura menos de 30 segundos. En aún otra realización, no es necesaria ninguna agitación para mantener una dispersión acuosa homogénea.

[0227] En algunas realizaciones, los polvos de ganaxolona para dispersión acuosa descritos en esta invención comprenden partículas de ganaxolona estables que tienen un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de 500 nm formuladas con partículas de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz en peso de más de 500 nm. En dichas realizaciones, las formulaciones tienen una distribución del tamaño de partícula en la que aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 75 nm y aproximadamente 500 nm, aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 90 % de las partículas de ganaxolona en peso están entre aproximadamente 150 nm y aproximadamente 400 nm, y aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 30 % de las partículas de ganaxolona en peso son mayores de aproximadamente 600 nm. Las partículas de ganaxolona descritas en esta invención pueden ser amorfas, semi-amorfas, cristalinas, semicristalinas, o una mezcla de las mismas.

[0228] En una realización, las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en esta invención comprenden partículas de ganaxolona o complejo de ganaxolona en una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de suspensión. En otra realización, las dispersiones orales acuosas descritas en esta invención comprenden partículas de ganaxolona o partículas de complejo de ganaxolona a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml de solución. En aún otra realización, las dispersiones orales acuosas descritas en esta invención comprenden partículas de ganaxolona o complejo de ganaxolona a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml de suspensión. Las dispersiones acuosas descritas en esta invención son especialmente beneficiosas para la administración de ganaxolona a bebés (menores de 2 años), niños menores de 10 años, y cualquier grupo de pacientes que no pueda tragar o ingerir formas de dosificación orales sólidas.

[0229] Las formas de dosificación de formulación líquida de ganaxolona para administración oral pueden ser suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero sin limitación, dispersiones orales acuosas, emulsiones, soluciones y jarabes farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2ª Ed., págs. 754-757 (2002). Además de las partículas de ganaxolona, las formas de dosificación líquidas pueden comprender aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante, (g) al menos un agente saborífero, (h) un agente complejante, y (i) un modulador de dispersión iónica. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden comprender además un inhibidor cristalino.

[0230] Los ejemplos de agentes desintegrantes para su uso en las suspensiones y dispersiones acuosas incluyen, pero sin limitación, un almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa tal como un producto de madera, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcofel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado tal como almidón glicolato de sodio; un polímero reticulado tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio; una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto; almidón glicolato de sodio; bentonita; una esponja natural; un tensioactivo; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; laurilsulfato de sodio; laurilsulfato de sodio en almidón combinado; y similares.

[0231] En algunas realizaciones, los agentes dispersantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en esta invención se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdona®), y los agentes dispersantes a base de carbohidratos tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (Plasdona®, por ejemplo, S-630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88®, y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocida como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)). En otras realizaciones, el agente dispersante se selecciona de un grupo que no comprende uno de los siguientes agentes: polímeros hidrófilos; electrolitos; Tween® 60 u 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L); hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M y Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboximetilcelulosa sódica; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa; celulosa no cristalina; silicato de magnesio y aluminio; trietanolamina; alcohol polivinílico (PVA); polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído; poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); o poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®).

[0232] Los agentes humectantes (incluidos los tensioactivos) adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en esta invención se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación, alcohol acetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (por ejemplo, los Tweens® disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), y polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3350® y 1450®, y Carpool 934® (Union Carbide)), ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato de sodio, simeticona, fosfotidilcolina, y similares.

65

[0233] Los conservantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en esta invención incluyen, por ejemplo, sorbato de potasio, parabenos (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno) y sus sales, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o alcohol bencílico, compuestos fenólicos tal como fenol, o compuestos cuaternarios tal como cloruro de benzalconio. Los conservantes, como se usan en esta invención, se incorporan a la forma de dosificación a una concentración suficiente para inhibir el crecimiento microbiano. En una realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender metilparabeno y propilparabeno en una concentración que varía de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,3 % de metilparabeno en peso con respecto al peso de la dispersión acuosa y del 0,005 % al 0,03 % de propilparabeno en peso con respecto al peso total de la dispersión acuosa. En aún otra realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender metilparabeno del 0,05 a aproximadamente el 0,1 % en peso y propilparabeno al 0,01-0,02 % en peso de la dispersión acuosa.

[0234] Los agentes potenciadores de la viscosidad adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en esta invención incluyen, pero sin limitación, metilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, Plasdone® S-630, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, goma arábiga, quitosanos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente potenciador de la viscosidad dependerá del agente seleccionado y la viscosidad deseada.

[0235] Los ejemplos de agentes edulcorantes naturales y artificiales adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en esta invención incluyen, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitame, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, caramelo duro, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítrico, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, glicirrinato de monoamonio (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de baya, neohesperidina DC, neotame, naranja, pera, melocotón, hierbabuena, crema de hierbabuena, polvo Prosweet®, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, saflor, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, manitol, talina, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes saporíferos, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, crema de naranja, vainilla-menta, y mezclas de los mismos. En una realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o saporífero en una concentración que varía de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 10,0 % en peso de la dispersión acuosa. En otra realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o saporífero en una concentración que varía de aproximadamente el 0,0005 % a aproximadamente el 5,0 % en peso de la dispersión acuosa. Todavía en otra realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente saporífero en una concentración que varía de aproximadamente el 0,0001 % al 0,1 % en peso, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,01 % en peso, o del 0,0005 % al 0,004 % de la dispersión acuosa.

[0236] Además de los aditivos enumerados anteriormente, las formulaciones líquidas de ganaxolona también pueden comprender diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes, y emulsionantes.

45 **Emulsiones**

[0237] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de ganaxolona descritas en esta invención pueden ser sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible en otra, usualmente en forma de gotitas. Generalmente, las emulsiones se crean mediante una dispersión mecánica vigorosa. Los SEDDS, a diferencia de las emulsiones o microemulsiones, forman espontáneamente emulsiones cuando se añaden a un exceso de agua sin ninguna dispersión mecánica externa o agitación. Una ventaja de SEDDS es que solo se requiere una mezcla suave para distribuir las gotitas por toda la solución. Adicionalmente, se puede añadir agua o la fase acuosa justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un principio activo inestable o hidrófobo. Por lo tanto, el SEDDS proporciona un sistema de administración eficaz para administración oral y parenteral de principios activos hidrófobos. El SEDDS puede proporcionar mejoras en la biodisponibilidad de los principios activos hidrófobos. Los procedimientos para producir formas de dosificación autoemulsionantes conocidas en la técnica incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, la Pat. de EE.UU. N.º 5.858.401, 6.667.048, y 6.960.563.

[0238] Ejemplos de emulsionantes son alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, colesterol, ésteres de colesterol, ácido taurocólico, fosfotidilcolina, aceites, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Formulaciones intranasales

[0239] Las formulaciones intranasales se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N.º 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452. Las formulaciones de ganaxolona preparadas según estas y otras técnicas bien conocidas en la técnica se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sexta Ed. (1995). Preferentemente, estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados. Estos ingredientes se conocen por los expertos en la preparación de formas de dosificación nasales y algunos de ellos se pueden encontrar en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21ª edición, 2005, una referencia estándar en el campo. La elección de los vehículos adecuados depende en gran medida de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal deseada, por ejemplo, soluciones, suspensiones, ungüentos o geles. Las formas de dosificación nasales generalmente contienen grandes cantidades de agua además del principio activo. También pueden estar presentes cantidades menores de otros ingredientes, tales como ajustadores de pH, emulsionantes o agentes dispersantes, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes, agentes complejantes o tamponantes y otros agentes estabilizantes y solubilizantes. Preferentemente, la forma de dosificación nasal debe ser isotónica con las secreciones nasales.

Formulaciones bucales

[0240] Las formulaciones bucales que comprenden las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden administrarse usando una diversidad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, dichas formulaciones incluyen, pero sin limitación, las Pat. de EE.UU. N.º 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386, y 5.739.136. Además, las formas de dosificación bucales descritas en esta invención pueden comprender además un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también puede servir para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica de manera que se erosione gradualmente durante un periodo de tiempo predeterminado, en el que la administración de ganaxolona se proporciona esencialmente en todo momento. La administración bucal de fármacos, como apreciarán los expertos en la técnica, evita las desventajas encontradas con la administración oral de fármacos, por ejemplo, absorción lenta del fármaco, degradación del agente activo por fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación de primer pase en el hígado. Con respecto al vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable), se apreciará que se puede usar prácticamente cualquier vehículo de este tipo, siempre que no se comprenda el perfil de liberación del fármaco deseado, y el vehículo sea compatible con ganaxolona y cualquier otro componente que pueda ser presente en la unidad de dosificación bucal. Generalmente, el vehículo polimérico comprende polímeros hidrófilos (solubles en agua e hinchables en agua) que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de vehículos poliméricos útiles en esta invención incluyen polímeros y copolímeros de ácido acrílico, por ejemplo, los conocidos como "carbómeros" (Carbopol®, que puede obtenerse en B.F. Goodrich, es uno de dichos polímeros). También se pueden incorporar otros componentes en las formas de dosificación bucales descritas en esta invención, que incluyen, pero sin limitación, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, saporíferos, colorantes, conservantes, y similares.

Formulaciones transdérmicas

[0241] Las formulaciones transdérmicas descritas en esta invención se pueden administrar usando una diversidad de dispositivos que se han descrito en la técnica. Por ejemplo, dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación, las Pat. de EE.UU. N.º 3.598.122, 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.336.168, 5.665.378, 5.837.280, 5.869.090, 6.923.983, 6.929.801 y 6.946.144. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica usado con las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención puede comprender una fuente de energía, radiofrecuencia o una breve corriente eléctrica a los microelectrodos en la piel creando "canales" o "poros" en el estrato córneo para facilitar la administración de la formulación de ganaxolona, dichos procedimientos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N.º 6.611.706, 6.708.060, y 6.711.435. En otras realizaciones, el dispositivo de administración transdérmica puede comprender un medio para perforar el estrato córneo, por ejemplo, micropunción, aplicación de energía sónica, o perforación hidráulica, para facilitar la administración de la formulación de ganaxolona, dichos procedimientos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Pat. de EE.UU. N.º 6.142.939 y 6.527.716. Los poros descritos por los procedimientos en esta invención tienen típicamente aproximadamente 20-50 micrómetros de profundidad y no deben extenderse a áreas de inervación o vascularización.

[0242] Las formas de dosificación transdérmicas descritas en esta invención pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En general, las formulaciones transdérmicas descritas en esta invención comprenden al menos tres componentes: (1) una formulación de ganaxolona o de complejo de ganaxolona; (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas pueden incluir componentes adicionales tales como, pero sin limitación, agentes gelificantes, cremas y bases de ungüentos, y similares. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica puede

comprender además un material de soporte tejido o no tejido para mejorar la absorción del fármaco y evitar la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento pueden mantener un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión en la piel.

5 Formulaciones inyectables

[0243] Las formulaciones de ganaxolona adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremophor y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Adicionalmente, la ganaxolona se puede disolver en concentraciones de >1 mg/ml usando beta ciclodextrinas solubles en agua (por ejemplo, beta-sulfobutil-ciclodextrina y 2-hidroxiopropilbetaciclodextrina. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones de ganaxolona adecuadas para inyección subcutánea también pueden contener aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede asegurarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada del fármaco de la forma de dosificación inyectable puede producirse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina. Las formulaciones en suspensión de ganaxolona diseñadas para liberación prolongada mediante inyección subcutánea o intramuscular pueden evitar el metabolismo de primer pase y serán necesarias dosificaciones más bajas de ganaxolona para mantener los niveles plasmáticos de aproximadamente 50 ng/ml. En dichas formulaciones, el tamaño de partícula de las partículas de ganaxolona y el intervalo de los tamaños de partícula de las partículas de ganaxolona pueden usarse para controlar la liberación del fármaco controlando la velocidad de disolución en grasa o músculo.

30 V. Formulaciones de ganaxolona estériles

[0244] Algunas de las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden esterilizarse por filtración. Esta propiedad evita la necesidad de esterilizar con calor, lo que puede dañar o degradar la ganaxolona, así como también el crecimiento del tamaño de partícula eficaz.

[0245] La filtración estéril puede resultar difícil debido al pequeño tamaño de partícula requerido de la composición. Sin embargo, este procedimiento es adecuado y se usa comúnmente para dispersiones que comprenden nanopartículas. La filtración es un procedimiento eficaz para esterilizar soluciones homogéneas cuando el tamaño de poro del filtro de membrana es inferior o igual a aproximadamente 0,2 micrómetros (200 nm), ya que un filtro de 0,2 micrómetros es suficiente para eliminar esencialmente todas las bacterias. La filtración estéril normalmente no se usa para esterilizar suspensiones convencionales de ganaxolona de tamaño micrométrico porque las partículas de ganaxolona son demasiado grandes para pasar a través de los poros de la membrana.

[0246] Debido a que algunas de las formulaciones de complejo de ganaxolona descritas en esta invención pueden esterilizarse mediante autoclave, y debido a que las formulaciones pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de ganaxolona muy pequeño, algunas formulaciones de ganaxolona esterilizadas son adecuadas para administración parenteral. Adicionalmente, una formulación de ganaxolona estéril es particularmente útil en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos, bebés o pacientes jóvenes, pacientes con traumatismo craneoencefálico y ancianos.

50 VI. Terapias de combinación

[0247] Las composiciones y procedimientos descritos en esta invención también se pueden usar junto con otros reactivos terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad particular contra la afección que se está tratando. En general, las composiciones descritas en esta invención y, en realizaciones en las que se emplea terapia combinatoria, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica y, debido a diferentes características físicas y químicas, pueden administrarse por diferentes rutas. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, están dentro del conocimiento del médico experto. La administración inicial se puede realizar según los protocolos establecidos conocidos en la técnica, y a continuación, basándose en los efectos observados, el médico experto puede modificar la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración.

[0248] La elección particular de los compuestos usados dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio sobre la afección del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos pueden administrarse concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo

protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del paciente y la elección real de los compuestos usados. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que se está tratando y la condición del paciente.

[0249] Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la afección o afecciones para las que se busca alivio, puede modificarse según una diversidad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del sujeto. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede desviarse de los regímenes de dosificación expuestos en esta invención.

[0250] Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación descrita en esta invención pueden ser una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a una administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación también pueden administrarse secuencialmente, administrándose cualquiera de los compuestos terapéuticos mediante un régimen que requiere una administración de dos etapas. El régimen de administración de dos etapas puede requerir la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada de los agentes activos separados. El periodo de tiempo entre las múltiples etapas de administración puede variar, de unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tal como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma, y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de la molécula diana también puede determinar el intervalo de dosis óptimo.

[0251] En algunas realizaciones, la formulación de ganaxolona se administra con al menos otro agente anticonvulsivo. En otras realizaciones, la formulación de ganaxolona se administra con al menos otro agente antiepiléptico. En aún otras realizaciones, la formulación de ganaxolona se administra con al menos otro agente ansiolítico. Todavía en otras realizaciones, la formulación de ganaxolona se administra con al menos otro agente antidepresivo.

30 **VII. Perfiles farmacocinéticos de las formulaciones de ganaxolona**

[0252] Las formulaciones y formas de dosificación de ganaxolona descritas en esta invención muestran perfiles farmacocinéticos que pueden dar como resultado niveles de C_{\min} de ganaxolona en plasma sanguíneo en estado estable de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. En una realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención proporcionan niveles en plasma sanguíneo inmediatamente antes de la siguiente dosis (C_{\min}) en estado estable de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. En otra realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención proporcionan niveles de C_{\min} en plasma sanguíneo en estado estable de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 75 ng/ml. Todavía en otra realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención proporcionan niveles de C_{\min} en plasma sanguíneo en estado estable de aproximadamente 50 ng/ml. Además de la farmacocinética mejorada en estado estable, las presentes formulaciones de ganaxolona pueden proporcionar una liberación controlada de ganaxolona de manera que la relación C_{\max}/C_{\min} de los niveles de ganaxolona en plasma sanguíneo sea inferior o igual a 4 en el estado estable para una dispersión administrada por vía oral y 3 o menos con una forma de dosificación sólida. En una realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención proporcionan la liberación controlada de ganaxolona de manera que la relación C_{\max}/C_{\min} de los niveles de ganaxolona en plasma sanguíneo varía de aproximadamente 1,5 a 3,5 en estado estable. En otra realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención proporcionan la liberación controlada de ganaxolona de manera que la relación C_{\max}/C_{\min} del nivel en plasma sanguíneo de ganaxolona es de aproximadamente 3,0 en estado estable.

50 **VIIa. Aumento de la exposición a ganaxolona**

[0253] Las formulaciones y formas de dosificación de ganaxolona descritas en esta invención exhiben, en un aspecto particular, una mayor exposición en el estado en ayunas en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales anteriores administradas a la misma dosis en las mismas condiciones.

[0254] Como se ha indicado anteriormente, los niveles elevados de ganaxolona en plasma sanguíneo pueden dar como resultado efectos secundarios no deseados. Por lo tanto, se desean dosis más bajas de ganaxolona que puedan lograr los mismos o mejores efectos terapéuticos que los observados con dosis más grandes de formulaciones convencionales de ganaxolona. Dichas dosis más bajas pueden realizarse con las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención como resultado de la mayor exposición observada con las presentes formulaciones de ganaxolona en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales. Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención exhiben una exposición en el estado en ayunas en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales en un intervalo de entre al menos aproximadamente el 100 % y aproximadamente el 500 %, preferentemente entre aproximadamente el 150 % y aproximadamente el 300 %, del parámetro terapéutico especificado (por ejemplo, $AUC_{0-\infty}$ o $AUC_{0-\tau}$) cuando τ es superior o igual a 24 horas. En una realización, la formulación

de ganaxolona es una dispersión acuosa que exhibe una biodisponibilidad en el estado en ayunas en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales en un intervalo de entre aproximadamente el 150 % y aproximadamente el 300 %. En otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación sólida oral que exhibe una exposición en el estado en ayunas en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales en un intervalo de entre aproximadamente el 150 % y aproximadamente el 400 %. En aún otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación intranasal que presenta efectos farmacodinámicos mejorados en comparación con una dosis oral similar de la formulación convencional. Todavía en otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación bucal que presenta una exposición en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales en un intervalo de entre aproximadamente el 200 % y aproximadamente el 800 %.

[0255] Por ejemplo, Monaghan *et al.* han publicado previamente que las formulaciones de ganaxolona convencionales administradas a sujetos humanos en un estado con alimentación con alto contenido de grasa exhiben perfiles farmacocinéticos de modo que los valores de plasma sanguíneo de $AUC_{(0-\infty)}$ varían de aproximadamente 1,564 ± 566 (ng/h/ml) a aproximadamente 2826 ± 316 (ng/h/ml) con dosis de 900 mg a 1500 mg, respectivamente. En comparación, los valores en plasma sanguíneo de $AUC_{(0-\infty)}$ de una dosis administrada de 900 mg a 1500 mg de la formulación de ganaxolona descrita en esta invención son al menos un 50 % más altos que los valores en plasma sanguíneo de $AUC_{(0-\infty)}$ exhibidos por la formulación convencional de ganaxolona administrada en el estado en ayunas a la misma dosis en las mismas condiciones.

VIIIb. Relaciones reducidas de $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ en plasma sanguíneo de ganaxolona

[0256] Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden exhibir relaciones reducidas de $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ en plasma sanguíneo de ganaxolona en estado estable en comparación con las formulaciones de ganaxolona convencionales administradas a la misma dosis en las mismas condiciones. Por ejemplo, Monaghan *et al.* han publicado anteriormente que las formulaciones convencionales de ganaxolona muestran perfiles farmacocinéticos de manera que múltiples dosis de formulaciones convencionales de ganaxolona administradas en el transcurso de 14 días dieron como resultado relaciones de $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ en plasma sanguíneo de ganaxolona de 13,8 (50 mg), 4,4 (200 mg) y 6,7 (500 mg). En comparación, para algunas realizaciones de la invención, las relaciones de $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ en plasma sanguíneo de las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención son inferiores a 4 en estado estable. En una realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención proporcionan relaciones de $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ en plasma sanguíneo de ganaxolona que varían de aproximadamente 1,5 a 3,5 en estado estable. En otra realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención proporcionan relaciones de $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ en plasma sanguíneo de ganaxolona de aproximadamente 2,5 en estado estable. En algunas realizaciones, una formulación de ganaxolona transdérmica proporciona relaciones de $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$ en plasma sanguíneo de ganaxolona de menos de 1,5 en estado estable.

VIIIc. Perfiles de exposición controlada

[0257] En ciertas realizaciones, aproximadamente el 40 % de la ganaxolona se libera de la forma de dosificación en aproximadamente 3 horas y aproximadamente el 95 % de la ganaxolona se libera de la forma de dosificación en aproximadamente 10 horas después de la administración. Todavía en otra realización, aproximadamente el 30 % de la ganaxolona se libera de la forma de dosificación en aproximadamente 3 horas y aproximadamente el 90 % de la ganaxolona se libera de la forma de dosificación en aproximadamente 10 horas después de la administración. Todavía en otra realización, aproximadamente el 80 % de la ganaxolona se libera de la forma de dosificación en aproximadamente 2 horas y aproximadamente el 90 % de la ganaxolona se libera de la forma de dosificación en aproximadamente 10 horas después de la administración.

VIII d. Reducción de los efectos con alimentación/en ayunas asociados con la administración de ganaxolona

[0258] Es generalmente conocido en la técnica que si se observa un efecto positivo con alimentación/en ayunas con un agente farmacéutico, típicamente está relacionado con la dosis del agente activo administrada de tal manera que una dosis inferior de un agente activo tendrá una menor relación de $AUC_{(alimentación)}/AUC_{(en ayunas)}$ y una dosis más alta de un agente activo tendrá una relación más alta de $AUC_{(alimentación)}/AUC_{(en ayunas)}$. Además, se sabe que las formas de dosificación que eliminan sustancialmente los efectos de los alimentos en la ventana terapéutica (niveles de eficacia frente a niveles que producen efectos secundarios) son más seguras que las formas de dosificación que no lo hacen. Por lo tanto, las formas de dosificación que proporcionan efectos reducidos con alimentación/en ayunas proporcionan menos riesgos y reducen el potencial de efectos secundarios, aumentando así la seguridad y el cumplimiento del sujeto. Las condiciones de alimentación/en ayunas son según las directrices de la FDA para evaluar la exposición a fármacos en los estados de alimentación y en ayunas.

[0259] Las formulaciones convencionales de ganaxolona presentan grandes efectos con alimentación/en ayunas de manera que no se limita a la dependencia de la dosis. Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención se ven menos afectadas por el estado con alimentación o en ayunas del sujeto al que se administra la formulación. La exposición sistémica de las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención es menos

sensible al tipo de comida ingerida que las formulaciones de ganaxolona convencionales. Esto significa que hay una diferencia reducida en los valores de $AUC_{(0-7)}$ de ganaxolona cuando las formulaciones de ganaxolona se administran en estado con alimentación frente a en ayunas en dosis terapéuticamente eficaces. Por lo tanto, en esta invención se describen formulaciones de ganaxolona que pueden reducir sustancialmente el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de la ganaxolona. En una realización, la formulación de ganaxolona es una dispersión acuosa que, cuando se administra a un ser humano menor de dos años, proporciona una relación de los valores de $AUC_{(0-\infty)}$ o $AUC_{(0-7)}$ de ganaxolona, cuando se administra en el estado con alimentación frente a en ayunas, de menos de aproximadamente 4. En otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación oral sólida que cuando se administra a un ser humano mayor de doce años proporciona una relación de los valores de $AUC_{(0-7)}$ de ganaxolona, cuando se administra en el estado con alimentación frente a en ayunas, de menos de aproximadamente 3. En aún otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación oral sólida que cuando se administra a un ser humano mayor de doce años proporciona una relación de los valores de $AUC_{(0-7)}$ de ganaxolona, cuando se administra en estado con alimentación frente a en ayunas, de menos de aproximadamente 2. Todavía en otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación oral sólida que cuando se administra a un ser humano mayor de doce años proporciona una relación de los valores de $AUC_{(0-7)}$ de ganaxolona, cuando se administra en el estado con alimentación frente a en ayunas, de menos de aproximadamente 1,5. En aún otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación oral sólida que cuando se administra a un ser humano mayor de doce años proporciona una relación de los valores de $AUC_{(0-7)}$ de ganaxolona, cuando se administra en el estado con alimentación frente a en ayunas, que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 1,5. En otra realización, la formulación de ganaxolona es una forma de dosificación oral sólida que cuando se administra a un ser humano mayor de doce años proporciona una relación de los valores de $AUC_{(0-7)}$ de ganaxolona, cuando se administra en el estado con alimentación frente a en ayunas, de aproximadamente 2.

VIII. Cantidades de dosis

[0260] Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención se administran y se dosifican según las buenas prácticas médicas, teniendo en cuenta el estado clínico del paciente individual, el lugar y procedimiento de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos por los médicos. En terapia humana, las formas de dosificación descritas en esta invención suministran formulaciones de ganaxolona que mantienen una cantidad terapéuticamente eficaz de ganaxolona de al menos 20 ng/ml o típicamente al menos aproximadamente 50 ng/ml en plasma en estado estable mientras se reducen los efectos secundarios asociados con un nivel elevado de $C_{m\acute{a}x}$ en plasma sanguíneo de ganaxolona.

[0261] En diversas otras realizaciones de la presente invención, la cantidad de ganaxolona administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida para lograr una concentración de ganaxolona terapéuticamente eficaz está típicamente en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 700 mg. En una realización, se administra una formulación de ganaxolona en una forma de dosificación sólida a una concentración de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 650 mg. En otra realización, la formulación de ganaxolona se administra en una forma de dosificación sólida a una concentración de aproximadamente 300-400 mg. En otro aspecto, la forma de dosificación oral sólida se puede administrar dos veces al día (b.i.d). Todavía en otro aspecto, la forma de dosificación oral sólida es una forma de dosificación de liberación controlada administrada b.i.d. que proporciona una liberación pulsátil de ganaxolona de manera que la $C_{m\acute{a}x}$ de ganaxolona en plasma sanguíneo se reduce para evitar efectos adversos reduciendo al mismo tiempo los efectos con alimentación/en ayunas y manteniendo una exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$).

[0262] Una concentración terapéuticamente eficaz de una suspensión o dispersión acuosa oral que comprende una formulación de ganaxolona descrita en esta invención, administrada según los procedimientos descritos en esta invención, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de concentración final. En una realización, se administra una formulación de ganaxolona como una suspensión oral acuosa a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de concentración final. En otra realización, se administra una formulación de ganaxolona como una suspensión oral acuosa a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml de concentración final. Las suspensiones orales acuosas que comprenden una formulación de ganaxolona descrita en esta invención pueden administrarse como una sola dosis al día o administrarse varias veces en un periodo de 24 horas. En un aspecto, la suspensión oral acuosa se puede administrar tres veces al día (t.i.d). En otro aspecto, la suspensión oral acuosa se puede administrar dos veces al día (b.i.d.).

[0263] Las composiciones contempladas de la presente invención proporcionan una cantidad terapéuticamente efectiva de ganaxolona durante un intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas después de la administración, permitiendo, por ejemplo, una administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, etc., si se desea.

[0264] En realizaciones adicionales, más de aproximadamente el 95 %; o más de aproximadamente el 90 %; o más de aproximadamente el 80 %; o más de aproximadamente el 70 % de la ganaxolona dosificada en peso se absorbe en el torrente sanguíneo en 8 horas después de la administración.

65

[0265] En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas proporcionan un perfil de liberación para una forma de dosificación de liberación inmediata de ganaxolona, mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo 29, por lo que aproximadamente el 804 % (o aproximadamente el 70 % o aproximadamente el 90 %) de la ganaxolona se libera de la forma de dosificación en aproximadamente 1 hora en SGF, y para una forma de dosificación de ganaxolona de liberación retardada se libera aproximadamente el 60 % (o preferentemente el 70 % o el 80 %) de la composición en aproximadamente 3 horas en SIF.

IX. Procedimientos de fabricación de formulaciones de ganaxolona que comprenden partículas submicrométricas

[0266] Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención comprenden partículas de ganaxolona que tienen un D50 de menos de aproximadamente 500 nm. La composición de ganaxolona de partida puede ser predominantemente cristalina, predominantemente amorfa, o una mezcla de las mismas. Estas partículas de ganaxolona se pueden preparar usando cualquier procedimiento conocido en la técnica para lograr tamaños de partícula de menos de 500 nm incluyendo, por ejemplo, técnicas de molienda, homogeneización, fractura de fluidos supercríticos, o precipitación. Se describen procedimientos ejemplares en las Pat. de EE.UU. N.º 4.540.602 y 5.145.684.

[0267] También se describen procedimientos para preparar composiciones que comprenden nanopartículas en las Pat. de EE.UU. N.º 5.518.187; 5.718.388; 5.862.999; 5.665.331; 5.662.883; 5.560.932; 5.543.133; 5.534.270; 5.510.118; 5.470.583 y la Sol. de Pub. de EE.UU. 2004/0067251.

A. Molienda para obtener dispersiones de ganaxolona que comprenden partículas submicrométricas

[0268] El proceso de molienda puede ser un proceso seco, por ejemplo, un proceso de molienda de rodillos secos, o un proceso húmedo, es decir, trituración húmeda. En algunas realizaciones, esta invención se pone en práctica según el proceso de trituración húmeda descrito en las Pat. de EE.UU. N.º 4.540.602, 5.145.684, 6.976.647 y el documento EPO 498.482. Por lo tanto, el proceso de trituración húmeda se puede poner en práctica junto con un medio de dispersión líquido y agentes dispersantes o humectantes tal como los descritos en estas publicaciones. Los medios de dispersión líquidos útiles incluyen agua, aceite de cártamo, soluciones salinas acuosas, etanol, n-butanol, hexano, glicol y similares. Los agentes dispersantes y/o humectantes pueden seleccionarse de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos, tales como los descritos en las Pat. de EE.UU. N.º 4.540.602 y 5.145.684, y pueden estar presente en una cantidad del 2,0-70 %, preferentemente del 3-50 %, y más preferentemente del 5-25 % en peso basándose en el peso total de la formulación.

[0269] Los medios de trituración para la etapa de reducción del tamaño de partícula pueden seleccionarse de medios rígidos preferentemente de forma esférica o particulada, por ejemplo, perlas. Sin embargo, se espera que los medios de trituración en forma de otras formas no esféricas sean útiles en la práctica de esta invención.

[0270] Los medios de trituración pueden tener preferentemente un tamaño medio de partícula de hasta aproximadamente 500 micrómetros. En otras realizaciones de la invención, las partículas del medio de trituración tienen un tamaño de partícula medio preferentemente de menos de aproximadamente 500 micrómetros, menos de aproximadamente 100 micrómetros, menos de aproximadamente 75 micrómetros, menos de aproximadamente 50 micrómetros, menos de aproximadamente 25 micrómetros, menos de aproximadamente 5 micrómetros, menos de aproximadamente 3 mm, menos de aproximadamente 2 mm, menos de aproximadamente 1 mm, menos de aproximadamente 0,25 mm o menos de aproximadamente 0,05 mm. Para una trituración fina, las partículas de los medios de trituración tienen preferentemente un tamaño de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6 mm, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mm. Los medios de trituración de menor tamaño darán como resultado partículas de fármaco de menor tamaño en comparación con las mismas condiciones que se utilizan con medios de trituración de mayor tamaño.

[0271] En la selección del material, se prefieren generalmente medios de trituración con mayor densidad, por ejemplo, vidrio (2,6 g/cm³), silicato de circonio (3,7 g/cm³) y óxido de circonio (5,4 g/cm³), para una molienda más eficiente. El óxido de circonio, tal como óxido de circonio al 95 % estabilizado con magnesia, silicato de circonio, y los medios de trituración de vidrio, proporcionan partículas que tienen niveles de contaminación que se cree que son aceptables para la preparación de composiciones terapéuticas o de diagnóstico. Sin embargo, se cree que son útiles otros medios, tales como acero inoxidable, titanio, ágata, vidrio, alúmina y aprox. un 95 % de óxido de circonio estabilizado con itrio. Además, también se espera que sean útiles los medios poliméricos que tienen una densidad típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 g/cm³.

[0272] Si se utilizan medios de trituración poliméricos, entonces los medios de trituración pueden comprender partículas que consisten esencialmente en la resina polimérica. Como alternativa, el medio de trituración puede comprender partículas que comprenden un núcleo que tiene adherido en el mismo un recubrimiento de resina polimérica. La resina polimérica tiene preferentemente una densidad de 0,8 a 3,0 g/cm³. Se prefieren las resinas de mayor densidad, ya que se cree que proporcionan una reducción del tamaño de partícula más eficaz.

[0273] En general, las resinas poliméricas adecuadas para su uso en esta invención son química y físicamente inertes, sustancialmente libres de metales, disolventes y monómeros, y de suficiente dureza y friabilidad para evitar que se astillen o se aplasten durante la trituración. Las resinas poliméricas adecuadas incluyen, pero sin limitación, poliestirenos reticulados, tales como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, policarbonatos, poliacetales, tal como Delrin™, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, poli(tetrafluoroetilenos), por ejemplo, Teflon™, y otros fluoropolímeros, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, éteres y ésteres de celulosa tal como acetato de celulosa, polihidroximetacrilato, acrilato de polihidroxietilo, polímeros que contienen silicona tales como polisiloxanos, y similares. El polímero polimérico puede ser biodegradable. Polímeros poliméricos biodegradables ejemplares incluyen poli(lactidas), poli(glicólido), copolímeros de lactidas y glicólido, polianhídridos, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(iminocarbonatos), poli(N-acilhidroxiprolina)ésteres, poli(N-palmitoil hidroxiprolina)ésteres, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas), y poli(fosfacenos). En el caso de polímeros biodegradables, la contaminación del propio medio puede metabolizarse ventajosamente *in vivo* en productos biológicamente aceptables que se pueden eliminar del cuerpo.

[0274] El material del núcleo se puede seleccionar preferentemente de materiales que se sabe que son útiles como medio de trituración cuando se fabrican como esferas o partículas. Los materiales del núcleo adecuados incluyen, pero sin limitación, óxidos de circonio (tal como óxido de circonio al 95 % estabilizado con magnesia o itrio), silicato de circonio, vidrio, acero inoxidable, titanía, alúmina, ferrita y similares. Los materiales del núcleo preferidos tienen una densidad superior a aproximadamente 2,5 g/cm³. Se cree que la selección de materiales del núcleo de alta densidad facilita la reducción eficiente del tamaño de partícula.

[0275] Se cree que los espesores útiles del recubrimiento de polímero polimérico en el núcleo varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 micrómetros, aunque pueden ser útiles en algunas aplicaciones otros espesores fuera de este rango. El espesor del recubrimiento de polímero es preferentemente menor que el diámetro del núcleo.

[0276] Los núcleos se pueden recubrir con la resina polimérica mediante técnicas conocidas en la técnica. Las técnicas adecuadas incluyen recubrimiento por pulverización, recubrimiento en lecho fluido, y recubrimiento por fusión. Opcionalmente se pueden proporcionar capas promotoras de la adhesión o de unión para mejorar la adhesión entre el material del núcleo y el recubrimiento de resina. La adhesión del recubrimiento de polímero al material del núcleo se puede mejorar tratando el material del núcleo con procedimientos promotores de la adhesión, tales como raspado de la superficie del núcleo, tratamiento de descarga de corona, y similares.

[0277] En algunas realizaciones, la ganaxolona puede prepararse en un tamaño de partícula submicrométrico, por ejemplo, inferior a aproximadamente 500 nm. En ciertas realizaciones, las partículas se pueden preparar con un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de aproximadamente 400 nm. En ciertas realizaciones, se pueden preparar partículas que tienen un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de 300 nm según la presente invención. En otras realizaciones, se pueden preparar partículas que tienen un tamaño de partícula eficaz en peso de menos de 200 nm y aproximadamente 100 nm según la presente invención.

[0278] La trituración puede tener lugar en cualquier molino de trituración adecuado. Los molinos adecuados incluyen un molino de chorro de aire, un molino de rodillos, un molino de bolas, un molino atritor, un molino vibratorio, un molino planetario, un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino de medios de alta energía cuando se desean partículas pequeñas. El molino puede contener un eje giratorio.

[0279] Las proporciones preferidas de los medios de trituración, ganaxolona, el medio de dispersión líquido opcional, y agentes dispersantes, humectantes u otros agentes estabilizadores de partículas presentes en el recipiente de trituración pueden variar dentro de amplios límites y dependen, por ejemplo, del tamaño y la densidad de los medios de trituración, el tipo de molino seleccionado, el tiempo de molienda, etc. El proceso se puede realizar en modo continuo, discontinuo o semidiscontinuo. En molinos de medios de alta energía, puede ser deseable llenar el 80-95 % del volumen de la cámara de trituración con medios de trituración. Por otra parte, en los molinos de rodillos, con frecuencia es deseable dejar el recipiente de trituración lleno hasta la mitad con aire, comprendiendo el volumen restante el medio de trituración y el medio de dispersión líquido, si está presente. Esto permite un efecto en cascada dentro del recipiente en los rodillos que permite una trituración eficiente. Sin embargo, cuando la formación de espuma es un problema durante la trituración húmeda, el recipiente puede llenarse completamente con el medio de dispersión líquido o se puede añadir un agente antiespumante a la dispersión líquida.

[0280] El tiempo de desgaste puede variar ampliamente y depende principalmente de la sustancia farmacológica particular o del agente de formación de imágenes, los medios mecánicos y las condiciones de residencia seleccionadas, el tamaño de partícula inicial y final deseado, etc. En el caso de los molinos de rodillos, pueden requerirse tiempos de procesamiento de varios días a semanas. Por otro lado, generalmente se requieren tiempos de residencia de molienda de menos de aproximadamente 2 horas usando molinos de medios de alta energía.

[0281] Después de que se completa el desgaste, el medio de trituración se separa del producto en partículas

de ganaxolona molido (en forma de dispersión seca o líquida) usando técnicas de separación convencionales, tales como filtración, tamizado a través de un tamiz de malla, y similares.

[0282] En un aspecto de la invención, los medios de trituración comprenden perlas que tienen un tamaño que varía de 0,05-4 mm, preferentemente de 0,1-0,4 mm. Por ejemplo, molienda de alta energía de ganaxolona con perlas de óxido de circonio estabilizado con itrio de 0,4 mm para un tiempo de residencia de molienda de 25 minutos a 1,5 horas en modo de recirculación a 2500 RPM. En otro ejemplo, molienda de alta energía de ganaxolona con bolas de óxido de circonio de 0,1 mm para un tiempo de residencia de molienda de 2 horas en modo discontinuo. Además, la temperatura de molienda no debe exceder los 50 °C ya que la viscosidad de la suspensión puede cambiar drásticamente. Las temperaturas elevadas también pueden dar como resultado la precipitación de ciertos polímeros en la suspensión de molienda y aumentarán el desgaste de los sellos del molino. Si los suministros de suspensión molida exceden el volumen vacío de la cámara de molienda, entonces este proceso requerirá reciclar el material a un tanque contenedor enfriado y volver a moler el material hasta alcanzar el tamaño de partícula deseado (D50) y las propiedades adecuadas en el modo continuo, y el molino también está encamisado con refrigeración. En otro aspecto, el molino se puede encamisar para ayudar a controlar las temperaturas internas tanto en modo continuo como discontinuo. La concentración de molienda es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % de ganaxolona en peso frente al peso del medio de molienda. El medio de molienda se define como el peso de la suspensión que se muele menos el peso del fármaco en esa suspensión. En una realización, la concentración es del 25 % de ganaxolona en peso frente al medio de molienda (peso). En una realización, el medio de molienda contiene al menos un agente para ajustar la viscosidad de modo que las partículas deseadas se suspendan uniformemente, y un agente humectante y/o dispersante para recubrir la suspensión de ganaxolona inicial para que se pueda aplicar una velocidad de alimentación uniforme en modo de molienda continuo. En otra realización, el modo de molienda discontinuo se utiliza con un medio de molienda que contiene al menos un agente para ajustar la viscosidad y/o proporcionar un efecto humectante de modo que la ganaxolona se disperse bien entre el medio de trituración.

25

Xa. Molienda para obtener partículas estables

[0283] Una preocupación con la preparación de cualquier suspensión de partículas pequeñas es la estabilidad de las partículas molidas. Las partículas molidas después de un periodo de tiempo (por ejemplo, cuatro semanas) después de la molienda pueden tender a aglomerarse y dar como resultado un tamaño de partícula aumentado en comparación con el tamaño de partículas inmediatamente después de la molienda. Al crear formulaciones de partículas pequeñas (<500 nm), la mayoría de las composiciones nunca se estabilizan y continúan creciendo hasta que se obtienen partículas grandes (1-30 micrómetros). La velocidad a la que crecen estas partículas depende de la composición y el tiempo de residencia de la molienda. La técnica en torno a la producción de composiciones de partículas pequeñas de moléculas orgánicas se ha centrado en diversos procedimientos y composiciones para suprimir el crecimiento o la agregación de partículas. Un concepto nuevo y no anticipado analizado en esta invención es añadir uno o más agentes complejantes para proporcionar inicialmente un crecimiento rápido del tamaño de partícula durante un periodo de curado que, a continuación, se convierte en una formulación de molécula pequeña muy estable. Este crecimiento en el tamaño de partícula se observa especialmente inicialmente después de añadir metilparabeno con o sin propilparabeno o ácido benzoico/benzoato de sodio.

40

[0284] El tamaño de partícula estable final medido por la media ponderada en volumen (D50) depende de la concentración de los agentes complejantes y/o del tiempo de residencia de molienda. Cuando la concentración de agentes complejantes se mantuvo constante, el crecimiento de partículas posterior a la molienda se correlaciona estrechamente con el tiempo de residencia. Por lo tanto, ciertos aspectos de la presente invención están dirigidos a la observación inesperada de que el tiempo de residencia al que se someten las partículas de agente activo (por ejemplo, partículas de ganaxolona) durante el proceso de molienda, tiene un impacto en la variabilidad del crecimiento posterior en el tamaño de las partículas después de la molienda.

45

El tiempo de residencia de molienda se define mediante la siguiente ecuación:

50

$$\text{Tiempo de residencia de la molienda} = (\text{volumen vacío de la cámara de molienda/volumen de suspensión de molienda}) \times \text{tiempo de molienda (Ecuación 1)}.$$

[0285] En Ecuación 1, el volumen vacío de la cámara es el espacio vacío en la cámara del molino que puede ser ocupado por la suspensión de molienda. Se calcula estimando el espacio vacío de las perlas en las perlas (para perlas de óxido de circonio estabilizado con itrio de 0,4 mm, el espacio vacío de las perlas es aproximadamente el 36-40 % del volumen de las perlas) y el volumen vacío de la cámara es el volumen de la cámara de molienda - el volumen de las perlas + el espacio vacío de las perlas (todo en las mismas unidades de volumen). Al molerse en condiciones de recirculación (pasando varias veces a través de un molino creando un bucle entre una suspensión de molienda en un recipiente y el molino, los tiempos de residencia descritos se obtienen usando caudales que varían de ¼ del volumen vacío estimado/minuto a 3 veces (3x) el volumen vacío de la cámara/minuto estimado. Idealmente, se utilizan caudales de 0,5x el volumen vacío de la cámara por minuto a 1,5x el volumen vacío por minuto.

60

[0286] Como se demuestra en los ejemplos, se ha observado que después de obtener un tamaño de partícula deseado, la molienda continua que no reduce significativamente más el tamaño de partícula, produce más partículas

65

estables al crecimiento en comparación con el tiempo de residencia de molienda más corto. El tamaño de las partículas del complejo de ganaxolona se puede controlar mediante la cantidad de agente complejante o volviendo a moler las partículas estables después del curado. Véase el Ejemplo 45, que muestra que la remolienda estabiliza el tamaño de partícula del complejo de ganaxolona.

5

[0287] Un factor que puede contribuir al crecimiento del tamaño de partícula es la asociación de un agente complejante con una partícula de ganaxolona. También es posible que este complejo pueda asociarse además con otros excipientes de partículas, por ejemplo, un agente potenciador de la viscosidad o un agente humectante. Estos complejos, que inicialmente son reversibles bajo sonicación, se endurecen con el tiempo para convertirse en partículas permanentes más grandes. (Véase la figura 1). El tiempo de curado es el tiempo necesario para que el complejo se endurezca y se convierta en una partícula estable. El efecto del tiempo de residencia de molienda puede afectar a la variabilidad del crecimiento de tamaño debido a que la molienda prolongada produce más partículas con superficies más lisas que tienen menos área de contacto y son menos propensas a la agregación. Como se mostrará a continuación, se pueden obtener suspensiones estables de ganaxolona que contienen partículas con D50 de 100-15 350 nm moliendo una suspensión durante menos tiempo y añadiendo un agente complejante, o moliendo una suspensión a velocidades más altas durante periodos de tiempo más largos.

[0288] Teniendo en cuenta que el tiempo de residencia de molienda tiene un impacto significativo en la estabilidad de ganaxolona, se realizaron experimentos de molienda adicionales. Los objetivos de los experimentos de molienda adicionales fueron (a) preparar formulaciones de ganaxolona que comprenden partículas que tienen un intervalo de tamaños de partícula que incluyen partículas con un D50 ponderado en volumen de menos de 500 nm; (b) preparar formulaciones de ganaxolona que comprenden partículas con D50 de menos de 500 nm que contienen al menos un agente complejante; (c) preparar formulaciones de ganaxolona que comprenden partículas de (a) y (b) que muestran un crecimiento del tamaño de partícula mínimo en fluidos gástricos e intestinales simulados a 36-38 °C; (d) 25 preparar formulaciones de ganaxolona que comprenden partículas de (a) a (c) aromatizadas con saporíferos artificiales, endulzadas con un edulcorante, conservadas para pasar las pruebas de eficacia antimicrobiana y otros ingredientes para mejorar la palatabilidad. Los resultados de estos experimentos se presentan en la sección de Ejemplos.

[0289] Basándose en esta observación inesperada, ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan partículas farmacéuticas que comprenden ganaxolona de las mismas que exhiben un perfil de crecimiento estable a lo largo del tiempo, es decir, las partículas proporcionan una relación de D50 cuatro semanas después de la molienda o 4 semanas después de un periodo de curado si se añade un agente complejante a D50 al final de la molienda de 1,5:1 o menos. La naturaleza novedosa de añadir un agente complejante de molécula pequeña se ve en algunas 35 realizaciones en las que se puede aumentar de forma reproducible el modo de tamaño de partícula (tamaño de partícula poblado más alto) aproximadamente 2 veces en 5-7 días. Después de este periodo, el tamaño de partícula y el modo se mantienen estables durante muchos meses.

[0290] Ciertas realizaciones de la invención también proporcionan un procedimiento para estabilizar el crecimiento de partículas de partículas farmacéuticas que comprende moler un agente activo (incluyendo, pero sin limitación, ganaxolona del mismo) durante un tiempo suficiente para que las partículas proporcionen una relación de D50 cuatro semanas después de la molienda a D50 al final de la molienda de 1,5:1 o menos.

[0291] En realizaciones adicionales, las partículas tienen una relación de D50 cuatro meses después del curado 45 o después de un tiempo de residencia de molienda prolongado hasta de aproximadamente 1,25:1 o menos; o aproximadamente 1,15:1 o menos.

[0292] Para que las partículas de ganaxolona molidas de la presente invención proporcionen un perfil estable al crecimiento con partículas de ganaxolona en el intervalo de 100-350 nm (D50), las partículas tienen un tiempo de residencia de molienda preferido de al menos 40 minutos si se añade un agente complejante, al menos 100 minutos, o al menos 120 minutos sin añadir un agente complejante. Sin embargo, estos tiempos no pretenden ser limitantes. El tiempo de residencia necesario para obtener una formulación estable al crecimiento puede determinarse por un experto en la técnica, dada las directrices proporcionadas por la presente descripción.

[0293] Las partículas resultantes del proceso de molienda descrito en esta invención pueden tener un D50 de menos de 500 nm, menos de 400 nm, menos de 300 nm, menos de 200 nm o menos de 100 nm. Las partículas resultantes también pueden tener un D90 de menos de 1 micrómetro, menos de 500 nm, menos de 400 nm, menos de 300 nm, menos de 200 nm.

[0294] Para las composiciones de partículas estables descritas en esta invención, las partículas incluyen un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

[0295] Los procesos utilizados para obtener las partículas estables pueden ser cualquier procedimiento 65 conocido por un experto en la técnica para producir partículas pequeñas, por ejemplo, los procesos descritos en la

Sección IXA en esta invención.

[0296] El producto final de los procesos de molienda para obtener partículas estables al crecimiento puede comprender las partículas de agente activo suspendidas en un agente dispersante (es decir, una suspensión).

5

Xb. Agentes complejos como estabilizadores del crecimiento de partículas

[0297] Se descubrió que la adición de un agente complejante durante o preferentemente después de la molienda mejora la estabilidad física de las formulaciones de partículas de ganaxolona (por ejemplo, formulaciones en suspensión líquida). Se cree que la mejora en la estabilidad física es el resultado de la formación de complejos de partículas de ganaxolona y el agente complejante que provoca un aumento en el tamaño de partícula de ganaxolona. Sin pretender quedar ligado a ninguna teoría, se plantea la hipótesis de que el aumento del tamaño de partícula de ganaxolona en formulaciones que contienen agentes complejantes se consigue a través de un proceso de formación de complejos de partículas. Por ejemplo, el uno o más agentes complejantes pueden actuar como un agente agregante o aglutinante para que las partículas de ganaxolona se peguen entre sí o para formar agregados de ganaxolona asociados con el agente complejante y posiblemente otros ingredientes en la suspensión. Estos agregados son relativamente débiles durante las primeras etapas (primeros 2-3 días) de la formación de complejo, por ejemplo, en el caso de añadir metilparabeno o metilparabeno y propilparabeno o parabenos y ácido benzoico/benzoato de sodio. Esto es evidente ya que la sonicación de la formulación en esta etapa puede reducir el tamaño de partícula del complejo, aparentemente debido a la naturaleza suelta de los complejos recién formados. Durante un periodo de tiempo, los agregados se endurecen o se curan, y el tamaño de partícula de los agregados no se puede reducir mediante sonicación. En este punto, el proceso de curado está completo. Este proceso de formación de complejo se ilustra en la figura 1.

[0298] Diferentes agentes complejantes afectan a las formaciones de complejo de manera diferente. Por ejemplo, los complejos de metilparabeno ganaxolona suelen tardar de 5 a 7 días en curarse, mientras que los agregados de benzoato de sodio y/o ácido benzoico-ganaxolona (comparativos) tardan mucho más (hasta 3 semanas) en curarse, como se ilustra en la figura 2. La figura 2 muestra los gráficos de crecimiento del tamaño de partícula tanto para metilparabeno como para propilparabeno y benzoato de sodio (ajustado a pH 4,0) con partículas de ganaxolona de 100 a 200 nm. Ambas formulaciones contienen el 5 % de ganaxolona, el 5 % de HPMC, el 1 % de PVA, del 0,1 al 0,2 % de SLS. La formulación de parabenos contenía metilparabeno al 0,1 %, propilparabeno al 0,02 % y simeticona al 0,1 %, mientras que la formulación de benzoato de sodio (comparativa) contenía benzoato de sodio al 0,17 %, ácido cítrico al 0,13 % y citrato de sodio al 0,01 % (pH 4,0). Recientemente se ha descubierto que la adición de antranilato de metilo puede formar un complejo que no cambia después de la sonicación después de 1 día. En el caso del antranilato de metilo (comparativo), se añadió aproximadamente el 0,05 % a una suspensión de partículas de ganaxolona no complejada a 180 nm y se observó un D50 de 390 nm 72 horas después. Los porcentajes para las formulaciones líquidas se dan como % p/p (% en peso/peso total de la formulación).

[0299] Las partículas de ganaxolona curadas parecen tener una estabilidad física mucho mejor que las partículas de ganaxolona que no contienen el agente complejante. Una vez que se forman los complejos de partículas de ganaxolona, no se observa ningún aumento sustancial adicional en el tamaño de partícula de ganaxolona. Las partículas de ganaxolona que se molieron durante menos de 2 horas de tiempo de residencia de molienda y no contienen agentes complejantes continúan aumentando gradualmente de tamaño durante varios meses (figura 3).

[0300] Las concentraciones de agente complejante también afectan al proceso de curado del complejo. Las concentraciones más altas conducen a partículas más grandes y un curado más rápido. Por ejemplo, dos formulaciones de partículas de ganaxolona idénticas (D50 de 140 nm) con metilparabeno al 0,1 % y al 0,2 % tenían valores de D50 de 190 y 300 nm respectivamente después de 5 a 7 días.

[0301] El intervalo de tamaño de partícula (además del tiempo de residencia de molienda) antes del contacto con el estabilizador de crecimiento de partículas también afecta al proceso de curado de agregados. En algunas realizaciones, las partículas de ganaxolona de aproximadamente 140 nm crecieron hasta aproximadamente 300 nm después del curado. Por otro lado, las partículas de ganaxolona de aproximadamente 300 nm solo crecieron hasta aproximadamente 350 nm después del curado.

55

[0302] El agente complejante se selecciona del grupo que consiste en metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, así como las sales de parabeno, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y mezclas de las mismas.

[0303] Los parabenos son ésteres de ácido parahidroxibenzoico. Los parabenos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. Otros parabenos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno. También se pueden utilizar en la presente invención sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de sodio y potasio. Los parabenos especialmente preferidos para su uso en la presente invención incluyen metilparabeno y propilparabeno y sus sales de sodio. Si se utilizan las sales de sodio de parabenos, debe añadirse una cantidad

65

equimolar de un ácido orgánico, por ejemplo, ácido cítrico. Otra evidencia de que el metil y propilparabeno actúan como un agente complejante es que, en las realizaciones preferidas, en las que se muele el 25 % en peso de ganaxolona que contiene el 0,1 %-0,3 % de lauril sulfato de sodio y el 2-5 % en peso de HPMC (Pharmacoat 603) con un tiempo de residencia de 35-40 minutos con un tamaño de partícula D50 en el intervalo de 120-170 nm y se añaden el 0,1 % de metilparabeno y el 0,02 % de propilparabeno, el modo de tamaño de partícula (intervalo de tamaño de partícula más poblado) se duplica aproximadamente, la composición se vuelve visiblemente espesa y no es posible filtrarla a través de filtros de 5 µm o menos y después de 5-10 días, las partículas dejan de crecer y se obtienen partículas estables. Como se mostrará más adelante, las partículas complejadas y curadas exhiben otros atributos deseables que no tienen las formulaciones no complejadas. Una evidencia más convincente del papel del metilparabeno y el propilparabeno en la formación de complejos de partículas de ganaxolona es que la ejecución de estudios de eficacia antimicrobiana en condiciones de USP muestra un efecto conservante típico durante los primeros 7-14 días, que a continuación se pierde y el crecimiento microbiano repunta a medida que hay poco metilparabeno y propilparabeno disponible para actuar como conservantes. De hecho, las suspensiones orales de ganaxolona preferidas usan dos o tres conservantes para obtener una eficacia antimicrobiana suficiente para aprobar las pruebas de conservantes de EE.UU. y Europa.

[0304] El agente complejante puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,5 %, de aproximadamente el 0,015 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 % o de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 0,1 %, basándose en el peso de la suspensión molida.

[0305] Ciertas realizaciones de la invención están dirigidas al crecimiento de partículas inicial debido a la asociación de las partículas de ganaxolona y el agente complejante. Estas realizaciones están dirigidas a partículas farmacéuticas que comprenden ganaxolona de las mismas asociadas con un agente complejante, presentando las partículas una relación de D50 después de la incubación en SGF o SIF a 36-38 °C durante 1-3 horas con respecto a D50 antes de la incubación de SGF o SIF de menos de aproximadamente 3:1; menos de aproximadamente 2,7:1, menos de aproximadamente 2,5:1, menos de aproximadamente 2:1, o menos de aproximadamente 1,5:1. En ciertas realizaciones, la invención se dirige a partículas farmacéuticas que comprenden ganaxolona de las mismas agregadas con un agente complejante, exhibiendo las partículas una relación de D50 después de la incubación en SGF o SIF durante 1-3 horas con respecto a D50 antes de la incubación de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1; de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 2,7:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1,5:1.

[0306] Ciertas realizaciones de la invención están dirigidas a los complejos de ganaxolona "no curados" que no están fuertemente unidos como se evidencia por la reducción del tamaño de partícula por sonicación. Estas realizaciones están dirigidas a partículas farmacéuticas que comprenden ganaxolona de las mismas agregadas con un estabilizador de crecimiento de partículas, exhibiendo las partículas una relación de D50 después de la incubación en SGF o SIF durante 1 hora a 37 °C y sonicación durante 1 minuto con respecto a D50 antes de la incubación de menos de aproximadamente 2:1, menos de aproximadamente 1,7:1, menos de aproximadamente 1,5:1 o menos de aproximadamente 1,4:1. Otras realizaciones exhiben una relación de D50 después de la incubación en SGF o SIF durante 1 hora y sonicación durante 1 minuto con respecto a D50 antes del almacenamiento de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 1,8:1 o de aproximadamente 1,3:1 a menos de aproximadamente 1,5:1.

[0307] Ciertas realizaciones de la invención están dirigidas a los complejos "curados" que exhiben un tamaño de partícula estable. Estas realizaciones están dirigidas a partículas farmacéuticas que comprenden ganaxolona de las mismas complejadas con un agente complejante, las partículas curadas durante un tiempo suficiente hasta que se alcanza un valor extremo tal que el D50 no cambia en más de aproximadamente el 5 % según se mide durante 3 días después del curado. En otras realizaciones, las partículas se curan durante un tiempo suficiente hasta que se alcanza un valor extremo tal que el D50 no cambia en más de aproximadamente el 12 %, más de aproximadamente el 10 %, más de aproximadamente el 8 % o más del 5 % durante 1 mes después del periodo de curado.

[0308] En otras realizaciones, las partículas se curan durante un tiempo suficiente hasta que se alcanza un valor extremo tal que el D50 no cambia en más de aproximadamente el 5 % (sobre la variabilidad del instrumento en el tamaño de partícula de medida) después de 20 días después del curado, 40 días después del curado, 60 días después del curado, u 80 días después del curado, condiciones de almacenamiento de 5 °C a 25 °C)

[0309] Un experto en la técnica puede determinar el valor extremo necesario para alcanzar partículas estables. Por ejemplo, el valor extremo se puede alcanzar en aproximadamente 5 días a aproximadamente 25 días; en aproximadamente 5 días a aproximadamente 7 días, en aproximadamente 7 días a aproximadamente 14 días, en aproximadamente 14 días a aproximadamente 21 días, o aproximadamente 10 días a aproximadamente 15 días.

[0310] En ciertas realizaciones, las partículas tienen un D50 antes del almacenamiento de menos de 350 nm, menos de 250 nm o menos de 150 nm. En otras realizaciones, las partículas tienen un D50 antes del almacenamiento de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 350 nm, de aproximadamente 75 nm a aproximadamente 250 nm o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 150 nm.

[0311] La formulación que comprende las partículas del complejo ganaxolona puede comprender los complejos suspendidos en un agente dispersante (es decir, una suspensión).

5 **[0312]** También se encontró que la adición de un agente complejante en las formulaciones en suspensión de ganaxolona reduce los efectos secundarios de la ganaxolona mientras se logra una exposición adecuada. Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que el menor efecto secundario se logra mediante una distribución del tamaño de partícula general más grande de los complejos de ganaxolona-conservante mientras que se logra una exposición adecuada a través de una mayor superficie del complejo frente a una única partícula del mismo tamaño.

10

[0313] En ciertas realizaciones, se pueden obtener formulaciones deseables usando cantidades apropiadas de un agente complejante, un polímero hidrófilo tal como HPMC y/o PVA y otros componentes en formulaciones en suspensión de ganaxolona para lograr un equilibrio óptimo entre la máxima biodisponibilidad y los mínimos efectos secundarios. Una formulación en suspensión de ganaxolona ejemplar comprende aproximadamente el 5 % en peso de ganaxolona, aproximadamente el 5 % en peso de HPMC, aproximadamente el 0,1 % en peso de SLS, aproximadamente el 0,1 % en peso de metilparabeno, aproximadamente el 0,02 % en peso de propilparabeno, el 0,09 % de citrato de sodio, el 0,12 % de ácido cítrico, el 0,06 % de citrato de sodio, el 0,03 % de emulsión de simeticona (30 % en agua) y aproximadamente el 1 % en peso de PVA, basándose en el peso total de la formulación en suspensión final. Pueden añadirse ingredientes adicionales tales como agentes saboríferos y edulcorantes a niveles apropiados para hacer estas formulaciones más apetecibles. Otra formulación ejemplar comprende la misma composición que la inmediatamente anterior, excepto que los niveles de HPMC se redujeron al 2,5 % y se eliminó el PVA.

25 **[0314]** Se encontró que las suspensiones de ganaxolona que comprendían HPMC, SLS, metilparabeno, propilparabeno y PVA proporcionan resultados farmacocinéticos deseables en estudios con animales. Una composición sin PVA proporcionó una exposición más alta (2 veces) pero también proporcionó puntuaciones de sedación más altas en perros. Si el PVA es deseable o no en los seres humanos dependerá de las relaciones terapéuticas relativas.

30 **[0315]** Los complejos de partículas de ganaxolona curados son más deseables ya que estas composiciones proporcionarán un resultado más uniforme debido a un cambio reducido en el tamaño de partícula con el tiempo, mejor estabilidad térmica, y menos agregación en el tracto gastrointestinal.

[0316] Como se ha analizado anteriormente, la ganaxolona tiene una solubilidad acuosa muy baja. Un procedimiento para mejorar la biodisponibilidad de ganaxolona es mediante el uso de partículas de ganaxolona más pequeñas (por ejemplo, menos de aproximadamente 500 nm). Sin embargo, se espera que un aumento en la biodisponibilidad también produzca un aumento en los efectos secundarios (por ejemplo, sedación). Las formulaciones curadas que comprenden complejos de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula apropiado (por ejemplo, 200 a 350 nm) pueden minimizar los efectos secundarios mientras se mantiene una exposición adecuada. Para formas de dosis sólidas de Ganaxolona en las que la desintegración puede controlarse mediante otras técnicas y con fármacos sin un efecto secundario sedante, la disolución máxima y el tamaño de partícula estable más pequeño abarcarán usualmente las realizaciones más preferidas. Como se demostrará más adelante, una vez que se complete el periodo de curado, el material se puede volver a moler para obtener partículas estables más pequeñas si se desea.

45 **[0317]** También se ha encontrado que las formulaciones que contienen complejos de ganaxolona reducen la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos entre la ganaxolona dosificada en los estados con alimentación y en ayunas. El Ejemplo T, a continuación, demuestra el efecto del conservante en partículas de ganaxolona sobre $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{(0-T)}$.

50 **[0318]** En vista del efecto inesperado del metilparabeno y el propilparabeno sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{(0-T)}$ de las partículas de ganaxolona, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas, en las que la relación de la $C_{m\acute{a}x}$ en ayunas proporcionada por la composición o composiciones con complejos de ganaxolona con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ proporcionada por la composición sin los complejos de parabenos es menor de aproximadamente 1:2; menor de aproximadamente 1,6 o menor de aproximadamente 1:1,4. En ciertas realizaciones, la relación del $AUC_{(0-T)}$ en ayunas proporcionado por la composición con un agente complejante con respecto al $AUC_{(0-T)}$ proporcionado por la composición sin el agente complejante es menor de 1,4:1; menor de aproximadamente 1,3:1 o menor de aproximadamente 1,2:1. En otras realizaciones, la relación de la $C_{m\acute{a}x}$ con alimentación proporcionada por la composición estable con el agente complejante con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ proporcionada por la composición sin el agente complejante es menor de aproximadamente 1:1,4; menor de aproximadamente 1:1,2 o menor de aproximadamente 1:1. La presente invención también está dirigida a formulaciones que contienen composiciones estables de ganaxolona con agentes complejantes, en las que la relación entre el $AUC_{(0-T)}$ con alimentación con respecto al $AUC_{(0-T)}$ en ayunas proporcionada por la composición es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, o de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3:1. En otros aspectos, la relación de la $C_{m\acute{a}x}$ con alimentación con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ en ayunas proporcionada por la composición es de aproximadamente 2:1 a 65 aproximadamente 7:1, de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 2,8:1 a

aproximadamente 3,8:1.

Xc. Polímeros de vinilo como modificadores farmacocinéticos

5 **[0319]** El uso de polímeros vinílicos (por ejemplo, alcohol polivinílico (PVA)) durante o después de la molienda parece tener poco efecto sobre el tamaño de partícula posterior a la molienda en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. Sin embargo, los datos sugieren que los polímeros de vinilo previenen la floculación de las partículas de ganaxolona en el fluido gástrico simulado (SGF) y el fluido intestinal simulado (SIF). La reducción de la floculación de las partículas de ganaxolona en SGF y SIF es mayor en las formulaciones en suspensión de ganaxolona
10 que contienen polímeros de vinilo y agentes complejantes. Una vez finalizado el periodo de curado, las partículas de complejo de ganaxolona son estables y no se observa la estabilización añadida de PVA para suprimir la aglomeración/floculación.

[0320] También se encontró que el uso de polímeros de vinilo reduce los niveles de exposición a ganaxolona
15 y reduce la variabilidad de exposición entre el estado con alimentación y en ayunas. Se encontró además que el uso de polímeros de vinilo en formulaciones de ganaxolona (por ejemplo, en suspensiones) reduce la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a $AUC_{(0-T)}$. Los datos que demuestran el efecto de los polímeros vinílicos sobre la variabilidad de exposición entre el estado con alimentación y en ayunas y la relación de $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a $AUC_{(0-T)}$ se muestran en el Ejemplo 18, tabla 7, en el que se ilustra el PVA.
20

[0321] El polímero de vinilo preferido de la presente invención es alcohol polivinílico. La cantidad de polímero de vinilo puede estar en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, basándose en el peso total de las partículas, o puede estar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 %, basándose en el peso total de las partículas, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 1,5 %, basándose
25 en el peso total de la formulación líquida.

[0322] En vista de este efecto inesperado de los polímeros de vinilo sobre la farmacocinética de la ganaxolona, ciertas realizaciones de la presente invención están dirigidas a composiciones farmacéuticas que comprenden partículas que comprenden ganaxolona de las mismas y un polímero de vinilo, teniendo las partículas un D50 de
30 menos de aproximadamente 500 nm. En ciertas realizaciones, las partículas tienen un D90 de menos de aproximadamente 500 nm.

[0323] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen ganaxolona y un polímero de vinilo pueden tener la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ en ayunas proporcionada por la composición con el polímero de vinilo con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ proporcionada por la composición sin el polímero de vinilo de menos de aproximadamente 0,75:1; menos de aproximadamente 0,60:1 o menos de aproximadamente 0,50:1.
35

[0324] En ciertas realizaciones, la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ en ayunas proporcionada por la composición con el polímero de vinilo con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ proporcionada por la composición sin el polímero de vinilo es más de
40 aproximadamente 0,20:1; más de aproximadamente 0,30:1 o más de aproximadamente 0,40:1.

[0325] En otras realizaciones, la relación entre el $AUC_{(0-T)}$ en ayunas proporcionado por la composición con el polímero de vinilo con respecto al $AUC_{(0-T)}$ proporcionado por la composición sin el polímero de vinilo es de menos de aproximadamente 0,8:1; menos de aproximadamente 0,70:1 o menos de aproximadamente 0,6:1.
45

[0326] En ciertas realizaciones, la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ con alimentación proporcionada por la composición con el polímero de vinilo con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ proporcionada por la composición sin el polímero de vinilo es de menos de aproximadamente 0,95:1; menos de aproximadamente 0,85:1 o menos de aproximadamente 0,75:1.

50 **[0327]** En otras realizaciones, la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ con alimentación proporcionada por la composición con el polímero de vinilo con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ proporcionada por la composición sin el polímero de vinilo es más de aproximadamente 0,20:1; más de aproximadamente 0,30:1 o más de aproximadamente 0,40:1.

[0328] En realizaciones adicionales, la relación entre el $AUC_{(0-T)}$ con alimentación proporcionado por la composición con el polímero de vinilo con respecto al $AUC_{(0-T)}$ proporcionado por la composición sin el polímero de vinilo es de menos de aproximadamente 0,9:1; menos de aproximadamente 0,80:1 o menos de aproximadamente 0,7:1.
55

[0329] En ciertas realizaciones, la relación del $AUC_{(0-T)}$ con alimentación con respecto al $AUC_{(0-T)}$ en ayunas proporcionada por la composición de PVA es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 4:1, o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1.
60

[0330] En otras realizaciones, la relación de la $C_{m\acute{a}x}$ con alimentación con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ en ayunas proporcionada por la composición de PVA es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1, de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 2,4:1, o de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 2,2:1.
65

[0331] El uso de polímeros de vinilo con ganaxolona también da como resultado una floculación reducida de las partículas. En ciertas realizaciones que contienen polímeros de vinilo, el D50 no aumenta más de aproximadamente el 25 %, no más de aproximadamente el 20 % o no más de aproximadamente el 15 % después de 3 horas en SGF.

5 En otras realizaciones, el D50 no aumenta más de aproximadamente el 25 %, no más de aproximadamente el 20 % o no más de aproximadamente el 15 % después de 3 horas en SIF.

[0332] En realizaciones que contienen ganaxolona y un polímero de vinilo, la ganaxolona puede complejarse con ingredientes tales como parabenos, ácidos orgánicos, sales de ácidos orgánicos, ácidos aromáticos y ésteres aromáticos, ácidos inorgánicos, sales inorgánicas, sales farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos (véase anteriormente).

[0333] En ciertas realizaciones que contienen tanto polímeros de vinilo como al menos un agente complejante, el D50 no aumenta más de aproximadamente el 15 %, no más de aproximadamente el 12 % o no más de aproximadamente el 8 % después de 1 hora en SGF. En otras realizaciones, el D50 no aumenta más de aproximadamente el 15 %, no más de aproximadamente el 10 % o no más de aproximadamente el 8 % después de 1 hora en SIF.

[0334] Una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden ganaxolona, teniendo las partículas un D50 de menos de 500 nm, proporcionando la composición una relación proporción de $AUC_{(0-1)}$ con alimentación con respecto a $AUC_{(0-1)}$ en ayunas en perros beagle de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2,5:1, de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,9:1, o de aproximadamente 1,4:1 a aproximadamente 1,8:1.

[0335] Aunque se han ilustrado ciertas formulaciones que proporcionan parámetros farmacocinéticos particulares, ciertas realizaciones de la invención están dirigidas a formulaciones de ganaxolona que proporcionan perfiles farmacocinéticos particulares, independientemente de los excipientes particulares utilizados en la formulación. Los perfiles incluyen (i) una relación entre la $C_{máx}$ con alimentación con respecto a la $C_{máx}$ en ayunas de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 2,5:1, (ii) un $AUC_{(0-24)}$ de aproximadamente 100 a aproximadamente 375 ng^*h/ml o de aproximadamente 150 a aproximadamente 325 ng^*h/ml para una dosis de 200 a 500 mg de ganaxolona administrada a un ser humano adulto en el estado en ayunas, (iii) una $C_{máx}$ de aproximadamente 25 a aproximadamente 85 ng/ml después de una dosis de 200 a 500 mg de ganaxolona administrada a un sujeto adulto en el estado en ayunas, (iv) un $AUC_{(0-24)}$ horas de aproximadamente 250 a aproximadamente 1200 ng^*h/ml , o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 ng^*h/ml después de una dosis de 200 a 500 mg de ganaxolona administrada a un sujeto adulto en el estado con alimentación, y (v) una $C_{máx}$ de aproximadamente 60 a aproximadamente 350 ng/ml , o de aproximadamente 80 a aproximadamente 275 ng/ml después de una dosis de 200 a 500 mg de ganaxolona administrada a un sujeto adulto en el estado con alimentación.

XIa. Molienda con simeticona como agente antiespumante

[0336] La formación de espuma durante el nanodimensionamiento de productos farmacéuticos puede presentar problemas de formulación y puede tener consecuencias negativas para la reducción del tamaño de partícula. Por ejemplo, los altos niveles de espuma o burbujas de aire en el molino pueden causar un aumento drástico en la viscosidad, haciendo que el proceso de molienda no funcione. Incluso un nivel muy bajo de presencia de aire puede reducir drásticamente la eficiencia de la molienda haciendo que el tamaño de partícula deseado sea inalcanzable. Esto puede deberse a que el aire resultante en el molino amortigua las bolas de molienda y limita la eficiencia de trituración. El aire también puede formar una microemulsión con los ingredientes molidos, lo que presenta muchos problemas con respecto a la administración de una dosis precisa y la palatabilidad.

[0337] La simeticona es un agente antiespumante conocido. Sin embargo, la simeticona no es soluble en agua y, por lo tanto, se espera que interfiera con la determinación del tamaño de partícula por dispersión de láser/luz. Por lo tanto, no se espera que la simeticona sea un agente antiespumante adecuado a utilizar en la reducción de partículas de agentes farmacéuticos.

[0338] Independientemente de esta expectativa, la presente invención se dirige a la observación de que la simeticona es adecuada para usarse como agente antiespumante en la reducción del tamaño de partícula de productos farmacéuticos ya que no interfiere con la medición de las partículas. Esto puede deberse a que la simeticona es transparente al tungsteno y a la luz láser.

[0339] Se puede añadir simeticona al proceso de molienda, por ejemplo, como una emulsión al 30 % vendida por Dow Corning (Dow Corning 7-9245 o Dow Corning Q7-2587), sin embargo, puede utilizarse cualquier porcentaje adecuado de simeticona en cualquier formulación adecuada.

[0340] La cantidad de emulsión de simeticona al 30 % utilizada en los procedimientos de reducción de partículas de la presente invención puede ser cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, 500 ppm o menos, o 350

ppm o 100 ppm o menos, para eliminar o eliminar sustancialmente la espuma de la suspensión de molienda de ganaxolona, facilitando la exclusión del aire del molino. Un experto en la técnica podría determinar la cantidad de simeticona a partir de diferentes porcentajes de formulaciones de simeticona.

5 **[0341]** En vista de la observación de que la simeticona es un agente antiespumante adecuado para su uso en reducciones de partículas, ciertas realizaciones de la presente invención están dirigidas a un procedimiento de molienda de productos farmacéuticos que comprende incorporar un agente farmacéuticamente activo, una cantidad adecuada de simeticona, perlas de molienda y excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales en un molino; y moler la mezcla durante un tiempo adecuado para obtener partículas de tamaño nanométrico. En realizaciones
10 preferidas, el agente activo es ganaxolona del mismo. Los excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquiera de los excipientes utilizados en la preparación de partículas pequeñas como se describe en esta invención.

[0342] La simeticona se puede añadir como su forma líquida pura (100 %) o se puede mezclar con un vehículo
15 adecuado antes de incorporarla al proceso de molienda de la presente invención. Por ejemplo, la simeticona se puede añadir en forma de un líquido diluido, incluyendo, pero sin limitación,

[0343] una solución o una emulsión, o una suspensión. La concentración de simeticona en el líquido puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 %; de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %
20 o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %. Preferentemente, la simeticona está en una emulsión al 30 %.

[0344] La cantidad de simeticona presente en la suspensión de molienda puede ser cualquier cantidad adecuada que proporcione los beneficios deseados descritos anteriormente. La cantidad típica empleada con buenos
25 resultados varía de 50-300 ppm.

[0345] En ciertas realizaciones, las partículas de ganaxolona recuperadas contienen una cantidad traza de simeticona en el producto final. El producto final que comprende partículas de ganaxolona puede comprender de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % de simeticona, o de aproximadamente el 0,005 % a
30 aproximadamente el 0,05 % de simeticona, basándose en el peso total de la composición.

[0346] El producto final de los procesos de molienda que utilizan simeticona puede comprender las partículas de agente activo suspendidas en un agente dispersante (es decir, una suspensión).

35 **XIb. Microprecipitación para obtener dispersiones de ganaxolona que comprenden nanopartículas**

[0347] Las partículas de ganaxolona también se pueden preparar mediante nucleación y precipitación homogéneas en presencia de un agente humectante o dispersante como se describe en la patente de EE.UU. N.º 5.560.932 y la patente de EE.UU. N.º 5.665.331. Dichas partículas de ganaxolona son estables y no muestran un
40 aumento apreciable en el tamaño de partícula eficaz con el tiempo. Este es un procedimiento para preparar dispersiones estables de ganaxolona en presencia de uno o más agentes dispersantes o humectantes y uno o más agentes tensioactivos potenciadores de la estabilidad coloidal. Tal procedimiento comprende, por ejemplo: (1) dispersar ganaxolona en un medio líquido adecuado; (2) añadir la mezcla de la etapa (1) a una mezcla que comprende al menos un agente dispersante o un agente humectante de modo que a la temperatura apropiada, la ganaxolona se
45 disuelva; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) usando un antisolvente apropiado (por ejemplo, agua). El procedimiento puede ir seguido de la eliminación de cualquier sal formada, si está presente, mediante diálisis o filtración y concentración de la dispersión por medios convencionales. En una realización, las partículas de ganaxolona están presentes en una forma esencialmente pura y dispersas en un medio de dispersión líquido adecuado. Un medio de dispersión líquido preferido es agua. Sin embargo, se pueden usar otros medios líquidos incluyendo, por ejemplo,
50 soluciones salinas acuosas, aceites (por ejemplo, cártamo, oliva o cremophor), y disolventes tales como etanol, t-butanol, hexano y glicol. El pH de los medios de dispersión acuosos se puede ajustar mediante técnicas conocidas en la técnica. En esta realización, las partículas de ganaxolona comprenden una fase discreta que se ha mezclado con un agente dispersante o humectante. Los agentes dispersantes o humectantes útiles se determinan experimentalmente, pero minimizan eficazmente la diferencia en la lipofilia de la ganaxolona y el medio de dispersión
55 induciendo un complejo ordenado no covalente entre el medio, el agente humectante y la ganaxolona.

XIc. Homogeneización para obtener dispersiones de ganaxolona que comprenden nanopartículas

[0348] Todavía en otra realización, las partículas de ganaxolona descritas en esta invención se producen por
60 homogeneización a alta presión (véase generalmente la Pat. de EE.UU. N.º 5.510.118). Tal procedimiento comprende dispersar partículas de ganaxolona en un medio de dispersión líquido, seguido de someter la dispersión a homogeneización repetida para reducir el tamaño de partícula de la ganaxolona al tamaño de partícula promedio eficaz deseado. Las partículas de ganaxolona se pueden reducir de tamaño en presencia de al menos uno o más agentes dispersantes o humectantes. Como alternativa, las partículas de ganaxolona pueden ponerse en contacto con uno o
65 más agentes dispersantes o agentes humectantes antes o después del desgaste. Se pueden añadir otros compuestos,

tal como un diluyente, a la composición de ganaxolona/agente dispersante antes, durante o después del proceso de reducción de tamaño. En una realización, a continuación se puede añadir ganaxolona sin procesar a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una premezcla. La concentración de ganaxolona en el medio líquido puede variar de aproximadamente el 0,1-60 % p/p, y preferentemente es del 5-30 % (p/p). Se prefiere, pero no es esencial, que los agentes dispersantes o humectantes estén presentes en la premezcla. La concentración de los agentes dispersantes o agentes humectantes puede variar de aproximadamente el 0,1 al 90 %, y preferentemente es del 1-75 %, más preferentemente del 20-60 %, en peso basándose en el peso combinado total de la ganaxolona y agentes dispersantes o agentes humectantes. La viscosidad aparente de la suspensión de premezcla es preferentemente menor de aproximadamente 1000 centipoises. A continuación, la premezcla se puede transferir al microfluidizador y se puede hacer circular continuamente primero a bajas presiones, después a la capacidad máxima con una presión de fluido de aproximadamente 3000 a 30.000 psi hasta que se logre la reducción del tamaño de partícula deseada. Las partículas deben reducirse de tamaño a una temperatura que no degrade significativamente la sustancia farmacológica ni provoque un crecimiento significativo del tamaño de partícula a través de solubilización. A continuación, se puede utilizar uno de dos procedimientos para recoger la suspensión y volver a pasarla por un microfluidizador. El procedimiento de "pase discreto" recoge cada pase a través del microfluidizador hasta que ha pasado toda la suspensión antes de reintroducirla de nuevo en el microfluidizador. Esto garantiza que cada sustancia o partícula haya "visto" la cámara de interacción la misma cantidad de veces. El segundo procedimiento recircula la suspensión al recogerla en un tanque receptor y permitir que toda la mezcla se mezcle al azar y pase a través de la cámara de interacción.

[0349] Los agentes dispersantes y/o agentes humectantes, si no están presentes en la premezcla, se pueden añadir a la dispersión después del desgaste en una cantidad como se describe para la premezcla anterior. Posteriormente, la dispersión se puede mezclar, por ejemplo, agitando vigorosamente. Opcionalmente, la dispersión se puede someter a una etapa de sonicación, por ejemplo, usando una fuente de alimentación ultrasónica. Por ejemplo, la dispersión se puede someter a energía ultrasónica que tiene una frecuencia de 20-80 kHz durante un tiempo de aproximadamente 1 a 120 segundos.

[0350] La cantidad relativa de ganaxolona y agentes dispersantes y/o agentes humectantes puede variar ampliamente. Los agentes dispersantes y/o agentes humectantes están presentes preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10 mg por metro cuadrado de superficie de ganaxolona. Los agentes dispersantes o humectantes pueden estar presentes en una cantidad del 0,1-90 %, preferentemente del 5-50 % en peso, basándose en el peso total de las partículas de ganaxolona secas durante la reducción del tamaño de partícula.

[0351] La dispersión de ganaxolona resultante es estable y consiste en el medio de dispersión líquido y las partículas descritas anteriormente. La dispersión de partículas de ganaxolona se puede aplicar por pulverización sobre esferas o perlas de azúcar o sobre un excipiente farmacéutico en un revestidor por pulverización en lecho fluido mediante técnicas bien conocidas en la técnica.

XId. Granulación por pulverización en lecho fluido para obtener composiciones de ganaxolona amorfa

[0352] En aún otra realización, las partículas de ganaxolona descritas en esta invención se producen por secado por pulverización o por pulverización en un lecho fluido. Tal procedimiento comprende pulverizar una mezcla de ganaxolona y al menos un agente potenciador de la solubilidad y/o agente humectante y/o agente potenciador de la viscosidad y, opcionalmente, un compuesto inhibidor de la cristalización en un disolvente compuesto por uno o más disolventes orgánicos o una mezcla de agua y uno o más alcoholes, en condiciones que permitan que el disolvente se elimine de dicha mezcla lo suficientemente rápido en el caso de un lecho fluido para depositar material amorfo o semiamorfo sobre una perla portadora, o en el caso de secado directo por pulverización sobre la mezcla de excipientes produciendo un polvo.

[0353] En una realización, el proceso generalmente se realiza mediante a) la introducción de un excipiente portador en forma de polvo seco, gránulos o microgránulos de pulverización en un secador de lecho fluido en el que el lecho se mantiene a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C; b) la pulverización sobre el lecho fluido de excipiente de un alcohol farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, etanol, n-butanol, metanol y mezclas de los mismos) o una solución de disolvente orgánico (acetona, acetato de etilo, tolueno) que contenga ganaxolona y al menos un potenciador de la solubilidad (por ejemplo, colesterol, vitamina E TPGS, Cremophor y un inhibidor de cristales (por ejemplo, Povidona K-12, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y un aglutinante (lactosa, sacarosa, almidón) que puede volverse amorfo tras el secado por pulverización de modo que existan partículas estables de solución de ganaxolona en una mezcla con el excipiente portador, en la que dichas partículas estables de ganaxolona son amorfas o una combinación de material amorfo y cristalino con un amplio intervalo de tamaño de partículas de 200 nm a 2 micrómetros. Las partículas de ganaxolona resultantes son estables y mantienen un aumento de las propiedades de disolución cinética determinadas por procedimientos de disolución estándar (*in vitro*) durante un periodo de 1 año a 25 °C en una forma de dosificación sólida. La mezcla que contiene ganaxolona se puede procesar adicionalmente en una forma de dosificación sólida o envasarse para su reconstitución en una dispersión acuosa.

65

- [0354]** En otra realización, el proceso se realiza mediante a) la introducción de un excipiente portador en forma de polvo seco, gránulos o microgránulos de pulverización en un secador de lecho fluido en el que el lecho se mantiene a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C; b) la pulverización sobre el lecho fluido de excipiente de una mezcla de ganaxolona que contiene agua y al menos un potenciador de la solubilidad, un inhibidor de cristales, y un agente dispersante de manera que existan partículas estables que contienen ganaxolona en una mezcla con el excipiente, en la que dichas partículas estables de ganaxolona tienen un tamaño de partícula eficaz de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 1 µm. Las partículas de ganaxolona resultantes son estables y no aumentan apreciablemente el tamaño de partícula eficaz con el tiempo.
- [0355]** El excipiente portador es preferentemente un compuesto o polímero altamente soluble en agua. La mezcla resultante de excipiente portador soluble en agua, tal como azúcar o alcohol de azúcar, y ganaxolona es ventajosa porque los excipientes portadores pueden dispersarse en agua, aumentando así la velocidad de disolución de las partículas de ganaxolona en medios acuosos.
- [0356]** Los excipientes portadores útiles que se pueden emplear en el lecho fluido para composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, sacáridos, tales como azúcares y alcoholes de azúcar (por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol), almidones, harina, preparaciones de celulosa y/o sales tales como carbonatos, bicarbonatos y fosfatos, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio.
- [0357]** Los azúcares y alcoholes de azúcar utilizados como excipiente portador incluyen azúcar o alcoholes de azúcar que tienen un peso molecular de menos de 500 daltons, y capaces de dispersarse y disolverse fácilmente en agua, mejorando así la velocidad de disolución de ganaxolona. Los ejemplos de azúcares y alcoholes de azúcar útiles en la presente invención incluyen xilitol, manitol, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, manosa, galactosa, sacarosa, lactosa, y similares. Pueden usarse en solitario o como una mezcla de dos o más de estos compuestos. En una realización, los azúcares son sacarosa o manitol.
- [0358]** Los potenciadores de la solubilidad útiles, distintos de los disolventes orgánicos, que se pueden emplear en el lecho fluido para composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, propilenglicol, PEG que tiene un peso molecular superior a 400 daltons, colesterol, lecitina, Cremophor, Vitamina E TPGS, triacetina, aceite de oliva y aceite de ricino.
- [0359]** Los inhibidores de cristal útiles que pueden emplearse con secado por pulverización para composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidonas (por ejemplo, povidona K-12), y propilenglicol.
- [0360]** Las partículas de ganaxolona generadas por cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención se pueden utilizar en formulaciones de dosificación líquidas sólidas o acuosas, tales como formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación pulsátiles, formas de dosificación multiparticuladas, formulaciones de fusión rápida de dosis sólidas, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas, dispersiones acuosas o formulaciones en aerosol.

XII. Procedimientos para hacer formulaciones de ganaxolona de partículas pequeñas

- [0361]** Las formulaciones de ganaxolona de partículas pequeñas se pueden fabricar usando los procedimientos descritos, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N.º 4.783.484, 4.826.689, 4.997.454, 5.741.522 y 5.776.496.
- [0362]** Dichos procedimientos incluyen: (1) formar una solución de ganaxolona en un disolvente orgánico adecuado. Esto puede ocurrir cuando la ganaxolona se sintetiza como un sólido disuelto, o se puede hacer simplemente disolviendo partículas de ganaxolona en el disolvente de elección. Cualquier disolvente que sea miscible en agua es satisfactorio e incluye, por ejemplo, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO). (2) Diluir la solución con un no disolvente que no provoque la precipitación de ganaxolona. El no disolvente provoca una mayor dispersión de las moléculas disueltas de ganaxolona en la fase líquida. Una mayor dilución de la solución con no disolvente produce partículas más grandes y una menor dilución de la solución con un no disolvente produce partículas más pequeñas. El no disolvente no debe precipitar la ganaxolona cuando se añade a la solución. Se prefieren los no disolventes en los que el compuesto es ligeramente más soluble que en agua, por ejemplo, incluyen alcoholes alifáticos inferiores, tal como etanol. Además, las proporciones de no disolvente con respecto a disolvente en una relación de 2 o más pueden producir partículas de tamaño de 1 a 3 micrómetros (dependiendo de otros parámetros); y relaciones de menos de 2 producen partículas submicrométricas, al menos cuando se aplican a soluciones de DMSO diluidas con etanol. (3) Para precipitar la ganaxolona de la solución en un tamaño de partícula deseado, se prepara una solución acuosa de un tensioactivo y/o aglutinantes solubles y agentes dispersantes en cantidad suficiente para efectuar la precipitación completa de la ganaxolona y estabilizar la suspensión resultante de partículas frente a la agregación. El tensioactivo proporciona la estabilización frente a la agregación, y el agua es el agente precipitante. La presencia de tensioactivo adicional es aconsejable para asegurar la estabilización de modo que las partículas precipitadas suspendidas en el líquido no se agreguen, formando partículas de un tamaño

inapropiadamente grande. Los tensioactivos se eligen por su compatibilidad con el compuesto y su capacidad para estabilizar una suspensión de partículas de ganaxolona. Por ejemplo, se prefiere una solución de polivinilpirrolidona (PVP) C-30 al 5 % o C-15 al 0,1 % en agua; pero también se puede usar Pluronic F-68 al 5 %, gelatina al 0,33 %, gelatina al 0,33 % más Hetastarch al 0,6 %, gelatina al 0,33 % más propilenglicol al 0,002 %, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo al 2 %, y gelatina al 0,33 % más sacarosa al 2 %. Otra realización usa HPMC al 5 % (Pharmacoat 603), SLS al 0,3 % y PVA al 1 %. Para precipitar las partículas de ganaxolona en los tamaños deseados, la solución acuosa y la solución orgánica se combinan en condiciones controladas de temperatura, relación de velocidad de infusión con respecto a velocidad de agitación, y la proporción de no disolvente con respecto a disolvente en la solución dispersa. La precipitación de ganaxolona se produce exotérmicamente, calentando la solución orgánica y la suspensión resultante. La temperatura de la solución y la suspensión resultante se controlan para lograr el tamaño de partícula de precipitado que se desea. Las temperaturas de solución más altas durante la precipitación producen partículas más grandes, y las temperaturas de solución más bajas durante la precipitación producen partículas más pequeñas. Además, las velocidades de infusión más rápidas a una velocidad de agitación constante de la solución orgánica producen partículas más pequeñas, y las velocidades de infusión más lentas producen partículas más grandes. (4) Cuando se completa la precipitación, puede añadirse una solución acuosa de tensioactivo adicional para estabilizar las partículas de ganaxolona suspendidas frente a la aglomeración. La solución adicional se puede añadir rápidamente, ya que ahora toda la ganaxolona se precipita en partículas de tamaño uniforme. Las partículas precipitadas se separan rápidamente de los disolventes orgánicos para evitar la redisolución y la reprecipitación de las partículas de tamaños no deseados. La centrifugación es la forma preferida de hacerlo. Inmediatamente después de separar las partículas del líquido orgánico, las partículas se lavan o se aclaran con una solución salina normal para eliminar el disolvente y el exceso de tensioactivo.

[0363] Las partículas de ganaxolona generadas por los procedimientos descritos en esta invención se pueden utilizar en formulaciones de dosificación líquidas sólidas o acuosas, tales como formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida de dosis sólidas, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas, dispersiones acuosas o formulaciones en aerosol.

XIII. Otras formulaciones que utilizan partículas pequeñas de ganaxolona

[0364] En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden (i) ganaxolona de las mismas, (ii) un polímero celulósico y (iii) lauril sulfato de sodio; en la que el 90 % de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula eficaz de menos de aproximadamente 500 nm. Otra realización comprende (i), (ii), (iii) y (iv) un agente complejante. En otras realizaciones, las partículas que comprenden (i), (ii) y (iii) anteriores, y (i), (ii), (iii) y (iv) pueden tener cualquier tamaño de partícula, intervalo o cualquier otra característica eficaz (por ejemplo, perfil farmacocinético) como se describe en esta invención. Adicionalmente, se pueden añadir un modulador de dispersión iónica y un espaciador soluble en agua. Estas formulaciones también pueden contener un polímero seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, polisacáridos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de acetato de vinilo y alcohol vinílico, carboximetilcelulosa y mezclas de los mismos.

[0365] En ciertas realizaciones, el polímero celulósico de (ii) es hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603).

[0366] En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden (i) ganaxolona de las mismas, (ii) un polímero seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, polisacáridos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de acetato de vinilo y alcohol vinílico, carboxialquilcelulosas y mezclas de los mismos, y (iii) un material seleccionado del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio y diocilsulfosuccinato de sodio, en la que el 90 % de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula eficaz de menos de aproximadamente 500 nm. En otras realizaciones, las partículas que comprenden (i), (ii) y (iii) anteriores, pueden tener cualquier tamaño de partícula eficaz, intervalo o cualquier otra característica (por ejemplo, perfil farmacocinético) como se describe en esta invención. Estas formulaciones también pueden contener un polímero celulósico.

[0367] En ciertas realizaciones, el polímero de (ii) es un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

[0368] En ciertas realizaciones, el modulador de dispersión iónica es una sal orgánica o inorgánica que no contiene un grupo contraión de ácido sulfónico o ácido sulfónico/sal inorgánica al final de una cadena de alquilo que contiene más de un átomo de carbono saturado unido al átomo de carbono que lleva el resto de ácido sulfónico.

[0369] En ciertas realizaciones, el espaciador soluble en agua es un sacárido o sal inorgánica que no contienen un grupo contraión de ácido sulfónico o ácido sulfónico/sal inorgánica al final de una cadena de alquilo que contiene más de un átomo de carbono saturado unido al átomo de carbono que lleva el resto de ácido sulfónico.

[0370] Las formulaciones de la presente invención también pueden incluir conservantes que incluyen, pero sin limitación, parabenos, ácidos orgánicos, sales de ácidos orgánicos, ácidos aromáticos, ésteres aromáticos, ácidos inorgánicos, sales inorgánicas, sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

[0371] Los agentes humectantes tales como lauril sulfato de sodio tampoco parecen afectar al tamaño de partícula posterior a la molienda en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. Sin embargo, la adición de agentes humectantes durante el proceso de molienda mejora las propiedades de procesamiento, tal como la reducción de la contrapresión y una trituración más eficiente al reducir la viscosidad general de la suspensión de molienda.

[0372] También se puede añadir un agente antiespumante para mejorar el proceso de molienda. Por ejemplo, la presencia de simeticona (por ejemplo, a un nivel del 0,01 %) durante el proceso de molienda no alteró la caracterización de la formulación y mejoró en gran medida la eficiencia y la fiabilidad del proceso de molienda. La adición de simeticona también produce una formulación acuosa final que formará menos espuma y proporcionará una dosificación más precisa para el paciente. En ciertas realizaciones, los intervalos de ganaxolona, HPMC, PVA, SLS, parabenos, ácido benzoico/benzoato de sodio y simeticona en la molienda y las formulaciones de suspensión final se dan en la TABLA 1 como porcentaje en peso (% en peso) basándose en el peso total de las respectivas composiciones.

TABLA 1		
Componente	Intervalo de composición de molienda, % en peso con respecto al peso total	Intervalo de composición de la formulación, % en peso con respecto al peso total
GNX	10 a 30	3 a 20
	O de 15 a 27	O de 4 a 10
	O de 10 a 25	O de 4 a 6
HPMC	2 a 10	2 a 10
	O de 2 a 6	O de 2 a 6
PVA	0 a 5	0 a 5
	O de 0,5 a 2,5	0,5 a 2,5
SLS	0 a 1	0 a 1
	O de 0,1 a 0,5	0,1 a 0,5
Simeticona, niveles del 100 % o 3x si se utiliza una emulsión al 30 %	0 a 1	0 a 1
	O de 0 a 0,04	O de 0 a 0,04
Metilparabeno	0 a 0,25	0 a 0,25
	O de 0 a 0,1	O del 0 al 0,1 %
Propilparabeno	0 a 0,25	0 a 0,25
	O de 0 a 0,04	O de 0 a 0,04
Benzoato de sodio/ácido benzoico	0 a 0,2	0 a 0,2

[0373] Las partículas descritas anteriormente se pueden preparar según cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención o mediante los procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. N.º 6.375.986; 6.428.814; 6.432.381; 6.592.903; 6.908.626; o 6.969.529.

[0374] En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende partículas que comprenden (i) ganaxolona de la mismas, (ii) un polímero seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, polisacáridos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de acetato de vinilo y alcohol vinílico, carboxialquilcelulosas, polímeros celulósicos, y mezclas de los mismos, y (iii) un material seleccionado del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio y dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), y (iv) un modulador de dispersión iónica y (v) un espaciador soluble en agua, en la que el 90 % de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula eficaz de menos de aproximadamente 500 nm (o cualquier tamaño de partícula eficaz, intervalo, o cualquier otra característica como se describe en esta invención), en la que la composición comprende (a) un componente de liberación inmediata que comprende una primera porción de las partículas y que proporciona una liberación inmediata de la ganaxolona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) un componente de liberación controlada que comprende una segunda porción de las partículas y que proporciona una liberación controlada de la ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0375] En ciertas realizaciones, el componente de liberación controlada proporciona una liberación seleccionada del grupo que consiste en liberación sostenida o liberación retardada.

[0376] En ciertas realizaciones, el componente de liberación controlada comprende un recubrimiento que comprende un material hidrófobo, recubierto en la segunda porción de partículas.

[0377] En ciertas realizaciones, el componente de liberación controlada comprende una matriz que comprende la segunda porción de partículas dispersas en un material hidrófobo.

[0378] En ciertas realizaciones, el componente de liberación inmediata y el componente de liberación controlada se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un comprimido, una píldora, multiparticulados, un polvo, una cápsula, una dispersión sólida, una solución sólida, una microesfera o un gránulo.

10

[0379] En ciertas realizaciones, el material hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en un polímero acrílico, un polímero celulósico, goma laca, zeína, alcoholes grasos, grasas hidrogenadas, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, hidrocarburos, ceras, ácido esteárico, alcohol estearílico, y mezclas de los mismos.

15 **[0380]** En ciertas realizaciones, el material hidrófobo es un polímero entérico.

[0381] En ciertas realizaciones, el polímero entérico se selecciona del grupo que consiste en goma laca, polímeros acrílicos, derivados de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, y mezclas de los mismos.

20 **[0382]** En ciertas realizaciones, el componente de liberación retardada proporciona una dosis de la ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma retardada de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas después de la administración.

25 **[0383]** En ciertas realizaciones, el componente de liberación retardada proporciona una dosis de la ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma retardada de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas después de la administración.

30 **[0384]** En ciertas realizaciones, el componente retardado proporciona una dosis de la ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma retardada de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 horas después de la administración.

35 **[0385]** En ciertas realizaciones, el componente de liberación controlada proporciona una liberación sostenida de la ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas después de la administración.

[0386] En ciertas realizaciones, el componente de liberación controlada proporciona una liberación sostenida de la ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración.

40 **[0387]** En ciertas realizaciones, el recubrimiento comprende además un plastificante, un colorante, un antiadherente, un tensioactivo, un agente antiespumante, un lubricante o una mezcla de los mismos.

45 **[0388]** En ciertas realizaciones, el componente de liberación inmediata y el componente de liberación controlada comprenden independientemente uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables del grupo que consiste en vehículos, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes saporíferos, agentes edulcorantes, agentes disgregantes, agentes dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes o una o más combinaciones de los mismos.

50 **[0389]** Las formas de dosificación farmacéuticas descritas en esta invención que tienen un componente de liberación inmediata y un componente de liberación controlada en esta sección (XIII) pueden proporcionar cualquier perfil farmacocinético como se describe en esta invención.

55 **[0390]** Las formas de dosificación se pueden preparar según cualquiera de los procedimientos descritos en esta invención o mediante los procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. N.º 5.209.746; 5.213.808; 5.221.278; 5.260.068; 5.260.069; 5.308.348; 5.312.390; 5.318.588; 5.340.590; 5.391.381; 5.456.679; 5.472.708; 5.508.040; 5.840.329; 5.980.508; 6.214.379; 6.228.398; 6.248.363; 6.514.518; 6.569.463; 6.607.751; 6.627.223; 6.730.325; 6.793.936; 6.902.742 y 6.923.988.

60 **XIV. Procedimientos de uso de las formulaciones de ganaxolona**

[0391] Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de un sujeto que ha tenido o se anticipa a un estado convulsivo incluyendo, pero sin limitación, estado epiléptico, convulsiones epilépticas o espasmos. Los tipos específicos de convulsiones epilépticas incluyen, pero sin limitación, convulsiones tónico-clónicas (Grand Mal), convulsiones parciales

65

(focales), convulsiones catameniales, convulsiones agudas repetitivas, convulsiones psicomotoras (parciales complejas), convulsiones de ausencia (Petit Mal) y convulsiones mioclónicas.

[0392] Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención también se pueden usar para el tratamiento de espasmos infantiles (IS). El espasmo infantil es un tipo específico de convulsión que se observa en un síndrome de epilepsia de la infancia y la infancia temprana conocido como síndrome de West. El inicio es predominantemente en el primer año de vida, típicamente entre los 3-6 meses. El patrón típico del IS es una inclinación repentina hacia delante y rigidez del cuerpo, brazos y piernas; aunque también puede haber arqueamiento del torso. Los espasmos tienden a comenzar poco después de despertarse del sueño. Los espasmos individuales suelen durar de 1 a 5 segundos y ocurren en racimos, que van de 2 a 100 espasmos a la vez. Los bebés pueden tener docenas de racimos y varios cientos de espasmos al día. Los espasmos infantiles generalmente se detienen a los 5 años, pero a menudo son reemplazados por otros tipos de convulsiones. El síndrome de West está caracterizado por espasmos infantiles, patrones anormales y caóticos de ondas cerebrales y retraso mental.

[0393] Las condiciones adicionales en las que las formulaciones de pequeñas partículas de ganaxolona descritas en esta invención se pueden usar para tratar incluyen, pero sin limitación, ansiedad, estrés, pánico, depresión y trastornos relacionados con la depresión (por ejemplo, depresión posparto), insomnio, síndrome premenstrual, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), abstinencia por abuso de sustancias (por ejemplo, alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos y cocaína), e hipertensión. Las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención también pueden usarse en el tratamiento del dolor, dolores de cabeza tipo migraña y dolores de cabeza (incluida la migraña) asociados con el período pre y perimenstrual.

[0394] Otras afecciones que se pueden tratar usar con las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención incluyen enfermedades por almacenamiento de esfingolípidos, tales como acumulación de lípidos de Neimann Pick Tipo-C (NPC) y Mucopolidosis Tipo IV (ML-IV).

[0395] Adicionalmente, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas incluyendo, pero sin limitación, demencia asociada al SIDA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Parkinson.

[0396] Los niveles de dosificación reales de las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden variarse para obtener una cantidad de principio activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y procedimiento de administración particulares. Por lo tanto, el nivel de dosificación seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de la duración deseada del tratamiento, y de otros factores. Sin embargo, un aspecto de las formulaciones y composiciones descritas en esta invención es proporcionar formulaciones de ganaxolona que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de ganaxolona de modo que los niveles en plasma sanguíneo de ganaxolona que se mantienen en estado estable sean de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml (C_{min}) tras la administración. En una realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden usarse para el tratamiento de espasmos infantiles o un trastorno relacionado con la epilepsia en el que la formulación proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de ganaxolona (C_{min}) de aproximadamente 25 a 50 ng/ml de ganaxolona en el plasma sanguíneo en estado estable. En otra realización, las formulaciones de ganaxolona descritas en esta invención pueden usarse para el tratamiento de un trastorno no relacionado con la epilepsia en el que la formulación proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de ganaxolona (C_{min}) de aproximadamente 15 a 30 ng/ml de ganaxolona en el plasma sanguíneo en un estado estable.

XV. Análisis farmacocinético

[0397] Puede usarse cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración en plasma sanguíneo en seres humanos después de la administración de una formulación de ganaxolona descrita en esta invención y, por lo tanto, establecer si esta formulación cumple criterios farmacocinéticos expuestos en esta invención. Por ejemplo, se puede realizar un estudio cruzado de dosis única aleatorizado utilizando un grupo de sujetos humanos adultos sanos. El número de sujetos debería ser suficiente para proporcionar un control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y generalmente es de aproximadamente 10 o más, aunque para ciertos fines un grupo más pequeño puede ser suficiente. Cada sujeto recibe la administración en el momento cero de una dosis única (por ejemplo, 300 mg) de una formulación de prueba de ganaxolona, normalmente aproximadamente a las 8 am después de un ayuno de una noche. Los sujetos continúan en ayunas y permanecen en posición vertical durante aproximadamente 4 horas después de la administración de la formulación de ganaxolona. Se extraen muestras de sangre de cada sujeto antes de la administración (por ejemplo, 15 minutos) y en varios intervalos después de la administración. Para el presente propósito, se prefiere tomar varias muestras dentro de la primera hora y tomar muestras con menos frecuencia a partir de entonces. De manera ilustrativa, las muestras de sangre se podrían extraer 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración, y a continuación cada hora de 2 a 10 horas después de la administración. También se pueden tomar muestras de sangre adicionales más tarde, por ejemplo, 12 y 24 horas después de la administración. Si se van a utilizar los mismos sujetos para el estudio de una segunda formulación de prueba, debe transcurrir un período de al menos 7 días antes de la administración de la segunda formulación. El

plasma se separa de las muestras de sangre mediante centrifugación y el plasma separado se analiza en busca de ganaxolona mediante un procedimiento validado de cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas en tándem (LC/APCI-MS/MS) tal como, por ejemplo, Ramu et al., Journal of Chromatography B, 751 (2001) 49-59).

5

[0398] Se pretende que las concentraciones plasmáticas de ganaxolona a las que se hace referencia en esta invención signifiquen concentraciones totales de ganaxolona que incluyen tanto la ganaxolona libre como la unida.

Cualquier formulación que proporcione el perfil farmacocinético deseado es adecuada para la administración según los presentes procedimientos. Los tipos ejemplares de formulaciones que dan dichos perfiles son dispersiones líquidas

10 y formas de dosis sólidas de la formulación de ganaxolona descrita en esta invención. Las dispersiones acuosas de ganaxolona son estables a temperaturas de 4 °C hasta 40 °C durante al menos 3 meses.

EJEMPLOS

15 **[0399]** Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes. Los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica apreciarán fácilmente que pueden ser necesarias ciertas modificaciones en los ejemplos descritos en esta invención, particularmente para cambios en el tamaño del lote de formulación. Cualquier procedimiento, material o excipiente que no se describa en particular será generalmente conocido y estará disponible para los expertos en el diseño y ensayo de fármacos y análisis

20 farmacocinético. Los datos de tamaño de partícula, para los ejemplos en los que se informa un tamaño de partícula de ganaxolona, se obtuvieron usando un analizador de tamaño de partícula de dispersión de luz láser Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, California) y se informaron como mediana ponderada en volumen (D50). Los estudios de partículas de ganaxolona en líquidos, perlas, polvos y formas de dosificación de liberación inmediata en SGF y SIF se realizan dispersando una cantidad apropiada de la formulación de ganaxolona en 20 ml de SGF o SIF en un vial para

25 obtener una concentración de medición de ganaxolona de aproximadamente 0,5 mg/ml. Por ejemplo, en una realización, se dispersaron 200 mg de una formulación en suspensión de ganaxolona que contenía el 5 % en peso de ganaxolona y niveles apropiados de HPMC, PVA, SLS, y se dispersaron conservantes en 20 ml de SGF o SIF en un vial para la medición. El vial se sumerge en un baño de aceite mantenido a una temperatura de 36 a 38 °C durante 3 h. La muestra se evalúa visualmente para detectar signos de floculación y se mide el tamaño de partícula en un Horiba

30 LA-910 para obtener los valores de D50.

Abreviaturas

[0400] Las siguientes abreviaturas se utilizan en los ejemplos siguientes. Los expertos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas entenderán otras abreviaturas utilizadas en los ejemplos.

	GNX	Ganaxolona
	HDPE	Polietileno de alta densidad
	HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
40	PVA	Alcohol polivinílico
	SLS	Lauril sulfato de sodio
	DOSS	Docusato de sodio
	SGF	Fluido gástrico simulado
	SIF	Fluido intestinal simulado
45	P	Peso

Ejemplo 1

[0401] El propósito de este ejemplo es describir la preparación de una dispersión acuosa de partículas que comprenden ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz de menos de 500 nm.

[0402] La ganaxolona cristalina se premezcla con polivinilpirrolidina/acetato de vinilo (S-630) y lauril sulfato de sodio en concentraciones del 30 %, 10 % y el 0,1 % (peso/peso de la suspensión de molienda) en agua desionizada, respectivamente, y se muele en condiciones de molienda de alta energía (Dyno®-Mill (Willy Bachofen

55 AG)) con camisa de agua con un medio de trituración que consiste en ZrO₂ que tiene un tamaño que varía de 0,4 a 0,6 mm. La ganaxolona cristalina se muele con el medio de trituración durante un total de 1 hora. No se permite que la temperatura de molienda supere los 50 °C. La concentración de molienda es de aproximadamente el 30 % de ganaxolona en peso frente al medio de molienda. El medio de molienda contiene aproximadamente el 10 % en peso/volumen de PVP/VA (S-630) y el 0,1 % de SLS. La dispersión de ganaxolona mezclada resultante se separa del

60 medio de trituración mediante filtración a través de un filtro de 5 micrómetros para producir una dispersión de ganaxolona que a continuación puede evaluarse para determinar su rendimiento en farmacocinética animal. Las dispersiones acuosas líquidas se formulan diluyendo la dispersión molida con agua desionizada hasta una concentración final de 50 mg/ml después de la adición de sacarosa, metil y propilparabeno y saborífero de fresa artificial (0,005 % en volumen/volumen).

65

Ejemplo 2

[0403] El propósito de este ejemplo es describir la preparación de una dispersión acuosa de partículas que comprenden ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz de aproximadamente 150 nm.

5 **[0404]** La ganaxolona cristalina se premezcla con polivinilpirrolidiona/acetato de vinilo (S-630) y dioctil sulfosuccinato de sodio en concentraciones del 30 %, 2,5 % y el 0,05 % (peso/peso) en agua desionizada, respectivamente, y se muele en condiciones de molienda de alta energía (Dyno®-Mill (Willy Bachofen AG)) con camisa de agua con un medio de trituración que consiste en perlas de óxido de circonio que tiene un tamaño que varía de 0,1 a 0,2 mm. La ganaxolona cristalina se muele con el medio de trituración durante un total de 1 hora. No se permite que la temperatura de molienda supere los 50 °C. La concentración de molienda es de aproximadamente el 30 % de ganaxolona en peso frente al medio de molienda. El medio de molienda contiene aproximadamente el 10 % en peso/peso de PVP/VA (S-630) y el 0,05 % de DOSS (peso/peso) y agua desionizada. La dispersión de ganaxolona mezclada resultante se separa del medio de trituración mediante filtración a través de 5 micrómetros para producir una dispersión de ganaxolona que a continuación puede evaluarse para determinar su rendimiento en farmacocinética animal. Las dispersiones acuosas líquidas se formulan diluyendo la dispersión molida con agua desionizada hasta una concentración final de 50 mg/ml después de la adición de sacarosa, metil y propilparabeno y saborífero de fresa artificial (0,01 % en volumen/volumen).

20 **Ejemplo 3**

[0405] El propósito de este ejemplo es describir la preparación de una dispersión acuosa de partículas que comprenden ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz de aproximadamente 150 nm.

25 **[0406]** La ganaxolona cristalina se premezcla con hidroxipropilmetilcelulosa, y DOSS en concentraciones del 25 %, 10 % y el 0,3 % (peso/peso) en agua desionizada, respectivamente (en procedimientos alternativos, la HPMC puede estar en un intervalo de aproximadamente del 0,5 % al 5 %, o del 1,5 % al 3 %), y se muele en condiciones de molienda de alta energía (Dyno®-Mill (Willy Bachofen AG)) con camisa de agua con un medio de trituración que consiste en perlas de óxido de circonio que tiene un tamaño que varía de 0,1 a 0,2 mm. La ganaxolona cristalina se muele con el medio de trituración durante un total de 1 hora. No se permite que la temperatura de molienda supere los 50 °C. La concentración de molienda es de aproximadamente el 25 % de ganaxolona en peso frente al medio de trituración. El medio de trituración consiste en perlas de ZrO₂ de 0,1 a 0,2 mm que llenan el 85 % del volumen del recipiente de trituración (volumen/volumen). La dispersión de ganaxolona mezclada resultante se separa del medio de trituración mediante filtración a través de un filtro de 5 micrómetros para producir una dispersión de ganaxolona que a continuación puede evaluarse para determinar su rendimiento en farmacocinética animal. Las dispersiones acuosas líquidas se formulan diluyendo la dispersión molida con agua desionizada que contiene el 2 % de HPMC y el 0,1 % de SLS (peso/peso) hasta una concentración final de 20 mg/ml para pruebas con animales. Una dispersión adecuada para uso humano requerirá la adición de sacarosa, metil y propilparabeno y saborífero de fresa artificial (0,005 % en volumen/volumen).

40 **Ejemplo 4 (comparativo)**

[0407] El propósito de este ejemplo es describir la preparación de una dispersión acuosa de partículas que comprenden ganaxolona que tienen un tamaño de partícula eficaz de aproximadamente 100 nm.

45 **[0408]** La ganaxolona cristalina se premezcla con hidroxipropilmetilcelulosa, y lauril sulfato de sodio en concentraciones del 25 %, 2 % y el 0,1 % (peso/peso) en agua desionizada, respectivamente (en procedimientos alternativos, la HPMC puede estar en un intervalo de aproximadamente del 0,5 % al 10 %, o del 1,5 % al 3 %), y se muele en condiciones de molienda de alta energía (Dyno®-Mill (Willy Bachofen AG)) con camisa de agua con un medio de trituración que consiste en perlas de óxido de circonio que tiene un tamaño que varía de 0,1 a 0,2 mm. La ganaxolona cristalina se muele con el medio de trituración durante un total de 2 horas a una velocidad de eyección de 15 metros/s. No se permite que la temperatura de molienda supere los 50 °C. La concentración de molienda es de aproximadamente el 25 % de ganaxolona en peso frente al medio de molienda. El medio de molienda contiene aproximadamente el 2 % en peso/peso de la HPMC y el 0,1 % de SLS (p/p) en agua desionizada. La dispersión de ganaxolona mezclada resultante se separa del medio de trituración por filtración a través de un filtro de 5 micrómetros para producir una dispersión de ganaxolona que a continuación se puede evaluar para determinar el rendimiento en farmacocinética animal por dilución con agua destilada que contiene el 2 % de HPMC y el 2,5 % de sacarosa (p/p) a una concentración final de 20 mg/ml).

60 **Ejemplo 5**

[0409] En el Ejemplo 5, se obtuvieron partículas de ganaxolona con un tamaño de partícula eficaz por debajo de 500 nm utilizando los parámetros del Ejemplo 1 utilizando el 30 % de ganaxolona, el 10 % de polivinilpirrolidiona/acetato de vinilo, el 0,3 % de DOSS, de 0,1 a 0,2 mm de perlas de ZrO₂ al 85 % en volumen con un tiempo de residencia de molienda de aproximadamente 30 minutos.

Ejemplo 6

5 **[0410]** En el Ejemplo 6, se obtuvieron partículas de ganaxolona con un tamaño de partícula eficaz por debajo de 500 nm utilizando los parámetros del Ejemplo 1 utilizando el 30 % de ganaxolona, el 10 % de HPMC, el 0,3 % de DOSS, de 0,1 a 0,2 mm de perlas de ZrO₂ al 85 % en volumen con un tiempo de residencia de molienda de aproximadamente 30 minutos.

Ejemplo 7

10 **[0411]** En el Ejemplo 7, se obtuvieron partículas de ganaxolona con un tamaño de partícula eficaz por debajo de 200 nm utilizando los parámetros del Ejemplo 1 utilizando el 30 % de ganaxolona, el 2 % de HPMC, el 0,1 % de SLS, de 0,1 a 0,2 mm de perlas de ZrO₂ al 80 % en volumen con un tiempo de residencia de molienda de aproximadamente 2 horas.

Ejemplo 8

15 **[0412]** En el Ejemplo 8, se obtuvieron partículas de ganaxolona con un tamaño de partícula eficaz por debajo de 250 nm utilizando los parámetros del Ejemplo 1 utilizando el 30 % de ganaxolona, el 10 % de polivinilpirrolidiona/acetato de vinilo, el 0,1 % de SLS, de 0,4 a 0,6 mm de perlas de vidrio al 85 % en volumen con un tiempo de residencia de molienda de aproximadamente 1 hora.

Ejemplo 9 (comparativo)

25 **[0413]** La dispersión de un ejemplo anterior, antes de la adición de saboríferos/edulcorantes/conservantes, se pulveriza en un granulador en lecho fluido (por ejemplo, columna Wurster) manteniendo una temperatura de lecho de 80 °C sobre perlas esféricas de sacarosa de aproximadamente 50 µm de diámetro. La composición de ganaxolona se pulveriza a un nivel de aproximadamente el 30-40 % en peso con respecto al peso de las perlas y se seca. Estas perlas de micropartículas de ganaxolona se pueden introducir en cápsulas de gelatina para una formulación de liberación inmediata, o algunas de las perlas se pueden volver a introducir en el granulador y se aplica una dispersión de Eudragit L30 D 55 con pistolas de pulverización hacia abajo a un nivel de recubrimiento del 0,5 % (peso/peso). Estas perlas recubiertas ahora se pueden usar con las perlas no recubiertas en un relleno de cápsula automático en una relación del 40 %/60 % (sin recubrir/recubierto) para proporcionar una dosis de 300 mg de Ganaxolona en un peso total de aproximadamente 800 mg.

Ejemplo 10 (comparativo)

Pruebas de disolución para formulaciones de ganaxolona:

40 **[0414]** Generalmente, todos los experimentos se realizan a una temperatura de 36 °C a 38 °C. El medio de disolución es preferentemente SGF o SIF que contiene el 10 % de lauril sulfato de sodio (SLS). El volumen del medio es de 900 ml. Las velocidades operativas son 75 rpm para el Aparato 1 (canasta) y 50 rpm para el Aparato 2 (paleta) para formas de dosificación sólidas-orales y de 25 rpm para suspensiones. En casi todas las canastas se utiliza un tamiz de malla 40, pero se pueden utilizar otros tamaños de malla cuando la necesidad se documenta mediante datos de soporte.

50 **[0415]** Generalmente, el Aparato 2 se prefiere para los comprimidos. El Aparato 1 se prefiere generalmente para cápsulas y para formas de dosificación que tienden a flotar o que se desintegran lentamente. Se puede usar una plomada, tal como unas pocas vueltas de alambre de platino, para evitar que la cápsula flote.

[0416] El tiempo de prueba es generalmente de 30 a 60 minutos, con una especificación de un solo punto de tiempo para fines de farmacopea. Para permitir tiempos de desintegración típicos, los tiempos de prueba de menos de 30 minutos se basarán en la necesidad demostrada. Los tiempos de prueba de disolución y las especificaciones se establecen usualmente basándose en una evaluación de los datos del perfil de disolución. Las especificaciones típicas para la cantidad de principio activo disuelto, expresada como porcentaje del contenido etiquetado (Q), están en el intervalo del 70 % al 80 % de Q disuelto. Generalmente, no se usa un valor de Q superior al 80 %, ya que es necesario tener en cuenta los intervalos de uniformidad del contenido y del ensayo.

60 **[0417]** Para una dispersión oral, añadir 20 ml o un volumen equivalente a 1000 mg de ganaxolona a cada recipiente de tipo II a una velocidad de paleta de 75 RPM que contiene 500 ml de SGF que contiene el 10 % de SLS de 36 a 38 °C y a los 45 minutos obtener 5 ml de muestra a través de una jeringa. Filtrar 3 ml de cada recipiente a través de un disco de filtro equipado con jeringa (0,05 micrómetros) en un tubo de centrifuga de tipo eppendorf y centrifugar a 10000 RPM durante 30 minutos. Añadir por pipeteo cuidadosamente 2 ml de sobrenadante del tubo en un matraz volumétrico de 10 ml. Diluir hasta 10 ml con metanol y tapar e invertir al menos 5 veces.

[0418] Analizar una muestra de cada volumétrico por duplicado con un ensayo de HPLC validado de la siguiente manera:

- 5 Columna: Waters, SunFire, 250 x 4,6 mm, 5 μ m
 Fase móvil: ACN/MeOH/agua = 65/5/30 (v/v)
 Caudal: 1,0 ml/min
 Detección: RI
 Conc. de la muestra: de 0,1 a 0,4 mg/ml mg/ml en MeOH
- 10 Tiempo de ciclo: 45 min
 Volumen de inyección: 50 μ l
 Ganaxolona: TR ~20 min

- Preparar una solución estándar de ganaxolona a 1 mg/ml en metanol y diluir a 0,5, 0,25 y 0,125 mg/ml en metanol e
- 15 inyectar 50 μ l de cada concentración antes y después de cada ciclo por duplicado. Trazar los resultados frente a la curva estándar para determinar el % de ganaxolona disuelto. Para una forma de dosificación sólida de liberación pulsátil o retardada, el procedimiento general es similar, excepto que inicialmente se usa SLS al 10 % en SGF (primera hora) y a continuación el medio se reemplaza por SIF que contiene SLS al 10 % y se evalúa otro periodo de disolución (3 horas). Usando líquido intestinal USP ajustado a pH 6,8, aproximadamente el 70 % del peso de las partículas de
- 20 Ganaxolona con recubrimiento entérico se liberará en 3 horas a una velocidad de paleta de 75 RPM.
 Para conocer los perfiles de liberación farmacológica para formulaciones de Ganaxolona, véase el Ejemplo 29.

Ejemplo 11 (comparativo)

- 25 **[0419]** Se obtienen perros Beagle criados con este propósito y se alojan en una instalación aprobada por el USDA según las directrices de AAALAC. El peso esperado de los perros es de 8 a 12,0 kg al comienzo de la evaluación, y se pesan antes de cada periodo del estudio. Los animales se asignan al azar en bloques en grupos de 3 por tratamiento. Cada estudio probará formulaciones de ganaxolona (como se describe en los Ejemplos 1-3) junto con un grupo de referencia al que se le administra una formulación convencional de ganaxolona- β -ciclodextrina
- 30 (formulación de referencia). Los animales en ayunas se mantienen en ayunas durante una noche sin agua antes de cada día de estudio. Los perros alimentados designados reciben una lata (aproximadamente 400 g) de Alpo "Chunky with Beef for Dogs", que tiene el 55 % de las calorías totales de grasa, aproximadamente 45 minutos antes de la dosificación. Cuando se administran dispersiones acuosas, las formulaciones de dispersión acuosa de ganaxolona de prueba y las formulaciones de referencia de ganaxolona se diluyen con agua desionizada en las 2 horas posteriores
- 35 a la dosificación para administrar aproximadamente 10 mg/kg de ganaxolona en un volumen de 2,0 ml/kg. Si la suspensión líquida se va a administrar sin diluir, se administra una dosis de 5 a 10 mg/kg por sonda oral seguida de un lavado con agua de 7,5 a 10 ml/kg. Cuando se administran cápsulas de ganaxolona, tanto la cápsula de prueba como las cápsulas de referencia se administran en una dosis de aproximadamente 10 mg/kg. Las cápsulas se administran por vía oral como es típico. Se ofrece comida de laboratorio estándar y agua ad libitum 4 h después de la
- 40 dosificación. Para eliminar la variabilidad de la absorción de fármacos entre los perros, todos los estudios deben realizarse en un diseño cruzado aleatorio. Se extraen aproximadamente 2 mililitros de muestra de sangre con una aguja 21G y mediante muestro de punción venosa directa en la predosis, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h y 48 h. La sangre se transfiere inmediatamente a un tubo de recogida de sangre con EDTA de potasio (VACUTAINER, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) y se almacena en hielo hasta que las muestras se
- 45 centrifugan a 2500-4000 rpm durante 15 min. El plasma se transfiere a tubos de polipropileno, y las muestras se almacenan a -70 °C hasta que se analizan mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).

- [0420]** Se usa un procedimiento validado que usa cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem
- 50 de ionización química a presión atmosférica (LC/APCI-MS/MS) para la determinación de ganaxolona en plasma de perro para el análisis de todas las muestras. Este procedimiento se realiza según el procedimiento validado previamente publicado (Ramu et al Journal of Chromatography B, 751 (2001) 49-59).

Ejemplo 12. Procesamiento de datos PK

- 55 **[0421]** Se utiliza WinNonlin v. 3.1 (Scientific Consulting, Inc., Apex, NC) para el análisis no compartimental de los datos. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-72\text{ h}}$) se calcula a partir de las concentraciones plasmáticas observadas de 0 a 72 h. Cualquier concentración plasmática por debajo del límite de cuantificación se establece igual a cero. La media geométrica y aritmética y el error estándar geométrico de la media
- 60 (S.E.M.) del AUC, la concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo de $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) se pueden calcular con Microsoft Excel. El tratamiento y los efectos de los animales sobre los valores del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ observada se determinan con los programas estadísticos de SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EE.UU.). Además, se examina un modelo de interacción con el perro, la formulación y el estado con alimentación/en ayunas para confirmar la interacción del alimento con la formulación. Los valores del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ se transforman logarítmicamente para normalizar las
- 65 distribuciones. La prueba de rango con signo de pares coincidentes de Wilcoxon se utiliza para evaluar las diferencias

en los valores de $T_{\text{máx}}$ entre los grupos. Las diferencias solo se consideran significativas a $p \leq 0,05$.

Ejemplo 13. Suspensiones de partículas submicrométricas de ganaxolona (comparativo)

5 **[0422]** Las formulaciones en suspensión de partículas submicrométricas de ganaxolona que comprenden HPMC, SLS y PVA como estabilizadores muestran perfiles de estabilidad útiles en condiciones de almacenamiento. Se almacenaron formulaciones de partículas submicrométricas que contenían el 5 % en peso de ganaxolona basándose en el peso total de la formulación y cantidades variables de HPMC, SLS y PVA a temperatura ambiente durante 7 meses. Se realizaron evaluaciones visuales con respecto al aspecto de estas formulaciones. Los resultados

10 se muestran en la tabla 2.

TABLA 2. Formulaciones de partículas de ganaxolona no conservadas que contienen HPMC, SLS y PVA				
Entrada	HPMC (% en peso)	SLS (% en peso)	PVA (% en peso)	Evaluación visual después de 7 meses
1	2	0,2	1	suspensión blanca, cantidad traza de sólido en el fondo
2	2	0,2	1,5	suspensión blanca, pequeña cantidad sólida en el fondo
3	2	0,2	2	suspensión blanca, pequeña cantidad de sólido en el fondo
4	2	0,2	2,5	suspensión blanca, parte de sólido en el fondo
5	2	0,2	3	líquido sedimentado, parcialmente transparente en la parte superior
6	2	0,2	3,5	líquido sedimentado, casi transparente en la parte superior
7	2	0,2	4	líquido sedimentado, transparente en la parte superior
8	5	0,3	1	suspensión blanca, sin sedimentación aparente
9	5	0,3	1,5	suspensión blanca, pequeña cantidad de sólido en el fondo
10	5	0,3	2	suspensión blanca, parte de sólido en el fondo
11	5	0,3	2,5	suspensión blanca, parte de sólido en el fondo
12	5	0,3	3	dos capas, capa parcialmente transparente en la parte superior
13	5	0,3	3,5	líquido sedimentado, transparente en la parte superior
14	5	0,3	4	líquido sedimentado, transparente en la parte superior
15	5	0,2	1	suspensión blanca, sin sedimentación aparente
16	2,5	0,2	1,25	suspensión blanca, sin sedimentación aparente

Ejemplo 14. Estabilidad física en fluidos gástricos e intestinales simulados (comparativo)

15 **[0423]** Se ensayó la estabilidad física de las formulaciones en suspensión de partículas de ganaxolona en fluidos gástricos e intestinales simulados a 36-38 °C sin agitar a menos que se especifique de otro modo.

20 **[0424]** Las formulaciones en suspensión de ganaxolona que contenían HPMC y un tensioactivo tal como SLS o docusato de sodio (DOSS), preparadas como se describe en el Ejemplo 39, se sometieron a floculación en SGF y SIF. Los resultados de las pruebas para dos formulaciones, Ej.-39F (15 % de GNX, 7,5 % de HPMC y 0,3 % de SLS) y Ej.-39E (15 % de GNX, 2,5 % de HPMC y 0,1 % de DOSS) se muestran en la Tabla 3. El crecimiento del tamaño de partícula se produjo principalmente en las primeras 1 a 1,5 h después del tratamiento con SGF o SIF, ya que los valores de D50 alcanzaron niveles micrométricos después de 90 min (entradas 2 y 3, Tabla 3). Es interesante observar que estas formulaciones son bastante estables en agua desionizada (entradas 1 y 5).

TABLA 3. Estabilidad de las formulaciones de partículas de ganaxolona que contienen solo HPMC y SLS o DOSS en varios fluidos (D50 inicial: 106 nm) de 36 °C a 38 °C

Entrada	Formulación	Condiciones de prueba	D50
1	Ej.-39F	Agua, 90 min	148 nm
2	Ej.-39F	SIF, 90 min	1,341 um
3	Ej.-39F	SGF, 90 min	1,722 um
4	Ej.-39F	Agua, 3 h	124 nm
5	Ej.-39F	SIF, 3 h	2,581 um
6	Ej.-39F	SGF, 3 h	1,787 um
7	Ej.-39E	SGF, 100 min	1,382 um
8	Ej.-39F	Solución de NaCl 0,2 N, 90 min	1,349 um

Ejemplo 15. Formulaciones en suspensión de ganaxolona que contienen alcohol polivinílico (PVA) (comparativo)

- 5 [0425] El efecto de estabilización de PVA se demuestra mediante la formulación Ej.-40A. Esta formulación se preparó diluyendo la suspensión de molienda final como se describe en el Ejemplo 40 (Ej.-40) con un diluyente que contenía cantidades apropiadas de HPMC, PVA y SLS (Tabla 4, entrada 2) en agua desionizada. Después de 3 h, los valores de D50 crecieron solo aproximadamente 19 nm desde un valor inicial de 142 nm. En comparación, la suspensión de molienda Ej.-40 que no contiene PVA se sometió a floculación en las mismas condiciones con el valor de D50 aumentando a 360 nm en SIF y 699 nm en SGF desde el mismo valor inicial de 142 nm (entradas 4-5). Además, la formulación Ej.-49A, que tenía una composición casi idéntica a la de la formulación Ej.-40A, excepto que no contenía PVA, mostró un valor de D50 de 300 nm después de 3 h en fluido gástrico simulado, un aumento de 176 nm desde el D50 inicial de 124 nm (entrada 4).

TABLA 4¹. Efecto del PVA sobre la estabilidad de la suspensión de ganaxolona en SGF y SIF

Entrada	Formulación	% de GNX	% de HPMC	% de SLS	% de PVA	D50 (nm)	Condiciones de la prueba
1	Ej.-40A	5	5	0,3	1	161	SGF, 3 h
2	Ej.-40A	5	5	0,3	1	157	SIF, 3 h
3	Ej.-49A	5	5	0,1	0	300	SGF, 3 h
4	Ej.-40	25	2	0,1	0	699	SGF, 3 h
5	EX-40	25	2	0,1	0	360	SIF, 3 h

¹ Los porcentajes basados en el % en peso/peso total de la formulación y la condición incluyen almacenamiento de 36 °C a 38 °C sin agitación.

15

Ejemplo 16. Efecto de la relación de ganaxolona/HPMC sobre la estabilidad de la formulación en suspensión de ganaxolona en SGF y SIF

- [0426] La relación de ganaxolona con respecto a HPMC es importante para la estabilidad de la formulación en suspensión de ganaxolona en SGF y SIF. Las formulaciones en suspensión de ganaxolona que contenían el 15 % en peso de ganaxolona, el 3 % en peso de HPMC, el 1 % en peso de PVA, el 0,1 % en peso de metilparabeno, el 0,02 % en peso de propilparabeno y el 0,05-0,2 % en peso de SLS en agua desionizada mostraron un aumento en el valor de D50 de 155 a 261 nm en SGF (entradas 2-3, Tabla 5) después de 2 h. El aumento de D50 no se correlaciona con las concentraciones de SLS. La dilución de estas formulaciones con HPMC adicional con respecto al 5 % en peso de ganaxolona y el 5 % en peso de HPMC mientras se mantienen constantes otros componentes, dio como resultado un crecimiento del tamaño de partícula de solo <28 nm en 70 min (entradas 5-11 y 13, Tabla 5). Como se muestra en la Tabla 3, el crecimiento del tamaño de partícula se produjo principalmente durante las primeras 1 a 1,5 h de tratamiento. Por lo tanto, estas formulaciones fueron significativamente más estables en SGF que las que tenían mayores relaciones de ganaxolona con respecto a HPMC. El aumento del nivel de HPMC al 8,5 % proporcionó pocos beneficios de estabilización adicionales. Los datos también mostraron que el nivel exacto de SLS en estas formulaciones tuvo poco impacto en la estabilidad gastrointestinal.

30

[0427] Las formulaciones de las entradas 14-16 de la Tabla 5 tenían metilparabeno al 0,2 % y tenían un rendimiento de estabilidad similar en SGF y SIF.

Tabla 5. Estabilidad gástrica e intestinal de las partículas de ganaxolona								
Entrada	GNX % en peso	HPMC % en peso	SLS % en peso	Metilparabeno % en peso	Propilparabeno % en peso	PVA % en peso	D50 (nm)	Prueba Condiciones ¹
1	5	3	0,05	0,1	0,02	1	171	Inicial
2	15	3	0,05	0,1	0,02	1	331	SGF, 2 h
3	15	3	0,1	0,1	0,02	1	326	SGF, 2 h
4	15	3	0,2	0,1	0,02	1	432	SGF, 2 h
5	5	5	0,2	0,1	0,02	1	180	inicial
6	5	5	0,2	0,1	0,02	1	182	SGF, 70 min
7	5	5	0,2	0,1	0,02	1	190	SIF, 70 min
8	5	5	0,1	0,1	0,02	1	209	SGF, 70 min
9	5	5	0,05	0,1	0,02	1	204	SGF, 70 min
10	5	5	0,025	0,1	0,02	1	207	SGF, 70 min
11	5	5	0,017	0,1	0,02	1	203	SGF, 70 min
12	5	8,5	0,017	0,1	0,02	1	201	SGF, 70 min
13	5	5	0,025	0,1	0,02	2	202	SGF, 70 min
14	5	5	0,017	0,2	0,02	1	185	Inicial
15	5	5	0,017	0,2	0,02	1	209	SGF, 3 h
16	5	5	0,017	0,2	0,02	1	213	SIF, 3 h

¹ La temperatura de prueba es la misma que la descrita en el Ejemplo 14.

5 Ejemplo 17. Formulaciones que contienen benzoato de sodio como conservantes (comparativo)

[0428] También se evaluaron formulaciones en suspensión de ganaxolona que contenían benzoato de sodio como conservantes con ácido cítrico/citrato de sodio (pH 4,0) como agentes tamponantes. Con el 0,17 % en peso de benzoato de sodio, el 0,13 % en peso de ácido cítrico y el 0,01 % en peso de citrato de sodio añadidos, dos formulaciones que contenían el 5 % en peso de ganaxolona, el 5 % en peso de HPMC, el 1 % en peso de PVA y el 0,1 % en peso de SLS en agua desionizada con valores de D50 iniciales de 196 y 321 nm respectivamente mostraron una buena estabilidad frente a la floculación tanto en SGF como en SIF (Tabla 6).

TABLA 6. Estabilidad de SGF y SIF de formulaciones en suspensión de ganaxolona que contienen benzoato de sodio como conservantes					
Entrada	Ácido cítrico, % en peso	Benzoato de sodio, % en peso	Citrato sódico, % en peso	D50 (nm) sin sonicación/1 min de sonicación	Pruebas Condiciones ¹
1	0,13	0,17	0,01	196/176	Inicial
2	0,13	0,17	0,01	222/191	SGF, 3 h
3	0,13	0,17	0,01	248/201	SIF, 3 h
4	0,13	0,17	0,01	321/314	Inicial
5	0,13	0,17	0,01	327/320	SGF, 3 h
6	0,13	0,17	0,01	328/321	SIF, 3 h

¹ La temperatura de prueba es la misma que la descrita en el Ejemplo 14.

Ejemplo 18. Efecto del PVA sobre C_{máx}

[0429] La adición de PVA a las formulaciones en suspensión de ganaxolona reduce los niveles de C_{máx}. Se determinaron los niveles de C_{máx} para formulaciones en suspensión de ganaxolona que contenían 1:1 de GNX/HPMC (% en peso), SLS (0,2-0,4 % de SLS/GNX) y con y sin PVA (20 % de PVA/GNX). Se administraron por vía oral partículas de 110 nm, 140 nm y 320 nm a perros beagle a una dosis de 5 mg/kg en condiciones de alimentación y ayunas. Los resultados farmacocinéticos se muestran en la Tabla 7. La formulación sin PVA (Ej.-18A) logró una exposición más alta que aquellas con PVA (Ej.-18B y Ej.-18C). Sin embargo, la adición de PVA redujo la variabilidad tanto para los estados de alimentación como en ayunas, especialmente para los valores de AUC. La relación de C_{máx} con respecto a AUC también fue menor con PVA añadido. La formulación Ej.-18C es idéntica a Ej.-18B excepto por los conservantes añadidos (0,1 % en peso de metilparabeno, 0,02 % en peso de propilparabeno y 0,09 % en peso de benzoato de sodio a pH 4) y el tamaño de partícula es mayor debido a la presencia del conservante. Sorprendentemente, se encuentra que la formulación Ej.-18C tuvo una exposición mayor que la formulación Ej.-18B a pesar de que el tamaño de partícula (D50) del Ej.-18C es más del doble que el del Ej.-18B (320 nm frente a 140 nm). La formulación Ej.-18C muestra una variabilidad aún menor, así como una exposición total mejorada en comparación con la formulación de menor tamaño de partícula (Ej.-18A). El efecto del alimento es ligeramente mayor en la suspensión optimizada debido a la absorción prolongada del fármaco debido al mayor tamaño de partícula.

5 10 15

Referencia de la formulación	Tamaño de partícula (D50)	PVA/Conservante	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{0-72 h} (ng□h/ml)	Ingesta de alimento
Ej.-18A (comparativo)	110 nm	Ninguno/Ninguno	448 ± 96	2422 ± 1059	En ayunas
Ej.-18A (comparativo)	110 nm	Ninguno/Ninguno	1194 ± 104	4637 ± 2600	Con alimentación
Ej.-18B (comparativo)	140 nm	Sí/Ninguno	268 ± 36	1643 ± 295	En ayunas
Ej.-18B (comparativo)	140 nm	Sí/Ninguno	640 ± 92	3525 ± 1190	Con alimentación
Ej.-18C	320nm	Sí/Sí	243 ± 40	1855 ± 321	En ayunas
Ej.-18C	320nm	Sí/Sí	642 ± 40	5512 ± 681	Con alimentación

20 **[0430]** Los datos proporcionados en la Tabla 8 demuestran además la variabilidad reducida tanto para el estado en alimentación como para el estado en ayunas para las formulaciones de ganaxolona que contienen PVA. La formulación Ej.-18D tiene un tamaño de partícula de 120 nm, que es muy similar al de Ej.-18A anterior. Esta formulación era idéntica a Ej.-18A excepto que se añadió PVA. En este estudio, se obtuvo un efecto de alimentación/en ayunas de 1,6-1,7X AUC₀₋₇₂(alimentación): AUC₀₋₇₂(en ayunas).

25

	Grupo N.º	AUC _{0-72 h} (ng□h/ml)		AUC _{inf} (ng□h/ml)		C _{máx} (ng/ml)	
		MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE
Formulación Ej.-18D en machos en ayunas (comparativa)	1	1440	460	1616	474	273	45
Formulación Ej.-18D en machos con alimentación (comparativa)	2	2403	422	2624	430	563	192

Ejemplo 19. Uso de simeticona en el proceso de molienda

30 **[0431]** La presencia de simeticona (por ejemplo, a un nivel del 0,1 % en peso) durante el proceso de molienda da como resultado suspensiones de ganaxolona más estables (es decir, las partículas experimentaron un menor crecimiento del tamaño de partícula posterior a la molienda en comparación con las producidas sin simeticona durante la molienda). Los resultados experimentales para dos ciclos de molienda casi idénticos, excepto los niveles de simeticona se muestran en la Tabla 9.

Ciclo de molienda	Tamaño (g)	Ingredientes (concentraciones) Durante la molienda, % en peso	Simeticona durante la molienda, % en peso	Tiempo de residencia (min)	D50 (final de la molienda)	D50 (totalmente curado)
Ej.-42	1200	ganaxolona (25 %), HPMC (5 %), SLS (0,1 %), PVA (1 %), metilparabeno (0,1 %), propilparabeno (0,02 %)	0,1 %	27,5	180	327
Ej.-44	1200	ganaxolona (25 %), HPMC (3 %), SLS (0,1 %), PVA (1 %), metilparabeno (0,1 %), propilparabeno (0,02 %)	0	25,4	162	380

Ejemplo 20. Control del tamaño de partícula ajustando el tiempo de residencia de la molienda

5 [0432] Los ciclos de molienda en agua desionizada se realizan con el 1 % en peso de PVA y cantidades apropiadas de conservantes además de HPMC (del 3 al 5 % en peso) y SLS (del 0,05 al 0,1 % en peso) utilizando perlas de óxido de circonio de 0,1-0,2 mm (entradas 1-4, tabla 10). Cada % en peso se basa en el peso total de la mezcla de molienda (sin perlas de óxido de circonio). Para las entradas 1, 3 y 4, los conservantes fueron el 0,1 % en peso de metilparabeno y el 0,02 % en peso de propilparabeno, y para la entrada 5, el conservante fue el 0,1 % en peso de benzoato de sodio tamponado con el 0,12 % en peso de ácido cítrico y el 0,0093 % en peso de citrato de sodio. Después de alcanzar el tamaño de partícula eficaz D50 entre 150-170 nm, se interrumpieron los ciclos 2 y 3, mientras que se permitió que continuara el ciclo 1. Los datos sugieren que la molienda continua no redujo más el tamaño de partícula. Sin embargo, produjo partículas más estables en comparación con los ciclos con un tiempo de residencia más corto. Además, después de que el ciclo 3 se volviera a moler dos días después (D50 303 nm) en las mismas condiciones durante 69 minutos adicionales de tiempo de residencia (entrada 5), las partículas se volvieron aún más estables.

10 [0433] También se realizaron ciclos de molienda solo con HPMC y SLS. Se añadieron PVA y conservantes después de la molienda (entradas 5-9, Tabla 10). Como en el caso del ciclo 1, un mayor tiempo de residencia dio como resultado partículas más estables.

Ciclo de molienda	D50 al final de la molienda (nm) ^e	Tiempo de residencia (min)	Aumento en D50 4 semanas después de la molienda (nm)
1 ^a	153	75	39
2 ^b (comparativo)	160	25	201
3 ^c	162	25,4	209
4 ^d	167	69	23
5 ^f	143	33	177
6 ^f	139	35	156
7 ^f	155	34	160
8 ^f	163	24	217
9 ^f	142	68	52

a. Una concentración de ganaxolona (15 %), PVA (1 %), metilparabeno al 0,1 % y propilparabeno (0,02 %) estuvieron presentes durante la molienda; b. Una concentración de ganaxolona (25 %), PVA (1 %), benzoato de sodio (0,1 %), ácido cítrico (0,12 %), citrato de sodio (0,0093 %) y simeticona (0,025 %) estuvieron presentes durante la molienda; c. Una concentración de ganaxolona (25 %), PVA (1 %), metilparabeno (0,1 %), propilparabeno (0,02 %) estuvieron presentes durante la molienda; d. La suspensión de molienda de la entrada 3 (diluida 2 veces) se volvió a moler después de 2 días; e. El tamaño de partícula se midió en un analizador del tamaño de partícula Horiba LA-910; f. PVA (1 %), metilparabeno (0,1 %), propilparabeno (0,02 %) se añadieron después de la molienda.

Ejemplo 21. Preparación de formulaciones en suspensión de ganaxolona farmacéuticamente útiles (50 mg/ml)

a partir de la suspensión de molienda

[0434] Procedimiento A (dilución en una etapa): Una suspensión de molienda de concentración conocida de ganaxolona preparada como se describe en los Ejemplos 37-52 se diluye con una cantidad apropiada de diluyente que contiene niveles apropiados de excipientes y otros componentes necesarios tales como conservantes, saporíferos, edulcorantes y agente antiespumante para lograr una concentración de fármaco de 50 mg/ml.

[0435] Procedimiento B (dilución en dos etapas): Una suspensión de molienda preparada como se describe en los Ejemplos 37-52 se diluye primero a una concentración de fármaco intermedia (aprox. 80 mg/ml) con una cantidad apropiada de diluyente que contiene niveles apropiados de excipientes y todos los componentes necesarios tales como conservantes, saporíferos y edulcorante, agente antiespumante. Por ejemplo, para una suspensión de molienda con una concentración inicial de ganaxolona del 25 % en peso, se diluye mezclando una parte de la suspensión de molienda con dos partes del diluyente, dará la concentración intermedia del 8 % en peso que es aproximadamente equivalente a 80 mg/ml (suponiendo que la densidad de la suspensión es de aproximadamente 1 g/ml). Las concentraciones apropiadas de excipientes y otros componentes se eligen para el diluyente de modo que todos los componentes estén presentes en los niveles deseados después de la dilución intermedia. A continuación, la concentración precisa de ganaxolona se determina mediante un ensayo apropiado (por ejemplo, HPLC). La dilución final se realiza con la cantidad apropiada de diluyente que contiene los niveles correctos de todos los excipientes y otros componentes.

Ejemplo 22. Efecto de los niveles de HPMC, SLS y PVA sobre las formulaciones en suspensión de ganaxolona que contienen parabenos

[0436] Se estudió el efecto de los niveles de HPMC, SLS y PVA sobre la estabilidad de las formulaciones de partículas de ganaxolona que contienen parabenos. Cada una de las formulaciones en suspensión acuosa contiene el 5 % en peso de ganaxolona, 0,1 % en peso de metilparabeno, 0,02 % en peso de propilparabeno, cada una basándose en el peso total de la formulación, y cantidades variables de HPMC, SLS y PVA en agua desionizada. Se realizaron evaluaciones visuales después de 7 meses de almacenamiento a temperatura ambiente para evaluar la estabilidad de la formulación. Las composiciones y los resultados de estabilidad se muestran en la Tabla 11.

30

Tabla 11. Formulaciones en suspensión de ganaxolona que contienen parabenos que contienen HPMC, SLS y PVA

Entrada	HPMC (% en peso)	SLS (% en peso)	PVA (% en peso)	Evaluación visual después de 7 meses
1	2	0,1	3,5	líquido sedimentado, parcialmente transparente en la parte superior
2	5	0,3	1	suspensión blanca, pequeña cantidad de sólido en el fondo
3	5	0,3	1,5	suspensión blanca, parte de sólido en el fondo
4	5	0,3	2	suspensión blanca, parte de sólido en el fondo
5	5	0,3	2,5	suspensión blanca, parte de sólido en el fondo
6	5	0,3	3	suspensión blanca, pequeña capa parcialmente transparente en la parte superior
7	5	0,3	3,5	líquido sedimentado, transparente en la parte superior
8	5	0,3	4	líquido sedimentado, transparente en la parte superior
9	3	0,2	1	suspensión blanca, parte de sólido en el fondo
10	3	0,2	1,5	suspensión blanca, sólido sustancial en el fondo
11	3	0,2	2	suspensión blanca, sólido sustancial en el fondo
12	3	0,2	2,5	líquido sedimentado, parcialmente transparente en la parte superior
13	3	0,2	3	líquido sedimentado, parcialmente transparente en la parte superior
14	3	0,2	3,5	líquido sedimentado, casi transparente en la parte superior
15	3	0,2	4	líquido sedimentado, transparente en la parte superior

[0437] Los datos de la Tabla 11 muestran que el 5 % en peso de HPMC, el 0,3 % en peso de SLS en las formulaciones de ganaxolona mostraron buena estabilidad con la cantidad del intervalo del 1 % en peso al 3 % en

peso de PVA (entradas 2-6). Cuando los niveles de PVA se aumentan aún más hasta un 3,5 al 4 % en peso mientras los otros componentes se mantienen constantes, se observó cierto asentamiento de partículas en el fondo y líquido transparente en la parte superior de las formulaciones (entradas 7 y 8).

5 **[0438]** Las formulaciones enumeradas en las entradas 9-11 mostraron una buena estabilidad con la cantidad de PVA comprendida del 1 % en peso al 2 % en peso mientras que las cantidades de HPMC (3 % en peso) y SLS (0,2 % en peso) se mantuvieron constantes. Cuando el nivel de PVA aumentó del 2,5 al 4 % en peso mientras los otros componentes se mantuvieron constantes, se observó cierto asentamiento de partículas en el fondo y líquido transparente en la parte superior de las formulaciones (entradas 12-15).

10

[0439] Parece haber un intervalo de composición óptimo para obtener una buena estabilidad de la formulación. Es deseable menos o igual al 3,5 % en peso de PVA (o del 0,5 al 2,5 % en peso) para obtener una buena estabilidad de las formulaciones de ganaxolona que contienen parabenos, especialmente al 5 % en peso (o el 3 % en peso) o concentraciones inferiores de HPMC.

15

Ejemplo 23. Efecto del conservante sobre la estabilidad de la formulación en suspensión de ganaxolona en SGF y SIF

20 **[0440]** Se estudió el efecto de un conservante sobre la estabilidad de la formulación en suspensión de ganaxolona en SGF y SIF. Las formulaciones enumeradas en las entradas 1-6, Tabla 12A contenían el 8-9,5 % en peso de GNX, 4-4,8 % en peso de HPMC, 0,24-0,29 % en peso de SLS, 6-7 % en peso de sacarosa, basándose en el peso total de la formulación. Se añadieron diversas cantidades de parabenos como se muestra en la Tabla 12A inmediatamente antes de la dispersión y almacenamiento en SGF y SIF a 36-38 °C.

25 **[0441]** Puede verse en la Tabla 12A que los parabenos tienen un efecto estabilizador sobre las formulaciones de partículas de ganaxolona en SGF y SIF cuando se añaden inmediatamente antes de la dispersión en estos medios. El tamaño medio de partícula (D50) creció hasta aproximadamente 200-270 nm desde el valor inicial de 106 nm. Estos resultados se compararon favorablemente con los de las formulaciones base (sin parabenos) cuyo D50 excedió 1 micrómetro después de 90 minutos en SGF o SIF como se muestra en la Tabla 2. Además, un minuto de sonicación
30 de las formulaciones después de una hora de almacenamiento reduce el tamaño de partícula a aproximadamente 141 a 147 nm.

[0442] Significativamente, cuando se añadieron parabenos o benzoato de sodio como agentes complejantes después de la molienda y las partículas de ganaxolona se dejaron curar para alcanzar el valor extremo donde las
35 partículas se volvieron estables, la dispersión y el almacenamiento en SGF y SIF a 36-38 °C durante 3 h no provocaron prácticamente ningún aumento en el tamaño de partícula (D50). Los resultados se muestran en la Tabla 12B.

TABLA 12A. Efecto del metilparabeno y propilparabeno sobre la estabilidad física de las formulaciones en suspensión de ganaxolona (D50 inicial 106 nm)

Entrada	Metilparabeno % en peso	Propilparabeno % en peso	D50 sin sonicación, nm (1 min de sonicación)	Condiciones de prueba 36 a 38 °C
1	0,07	0	251 (144)	SGF, 1 h
2	0,07	0	187 (141)	SIF, 1 h
3	0	0,014	269 (144)	SGF, 1 h
4	0	0,014	191 (141)	SIF, 1 h
5	0,1	0,02	218 (147)	SGF, 1 h
6	0,1	0,02	208 (142)	SIF, 1 h

Entrada	Agente complejante/cantidad (% p/p)	D50 inicial sin sonicación (1 min de sonicación)	D50 sin sonicación, nm, después del almacenamiento en SGF, 3 h (1 min de sonicación)	D50 sin sonicación, nm, después del almacenamiento en SIF, 3 h (1 min de sonicación)
1	Metilparabeno/0,1 % de propilparabeno/0,02 %	314 nm (311 nm)	326 nm (313 nm)	344 nm (330 nm)
2 (comparativo)	Benzoato de sodio/0,09 % de ácido cítrico/0,12 % de citrato de sodio/0,093 %	321 nm (314 nm)	322 nm (312 nm)	329 nm (313 nm)

^a La composición de la formulación de prueba es: 5 % de ganaxolona, 5 % de HPMC, 0,1 % de SLS (todo basándose en el peso total de la formulación).

Ejemplo 24. El efecto sinérgico del conservante y el PVA en combinación sobre la estabilidad física de las formulaciones en suspensión de ganaxolona

- 5 [0443] Se estudió el efecto sinérgico de una combinación de conservante y PVA sobre la estabilidad física de la formulación en suspensión de ganaxolona. Todas las formulaciones contenían el 4,5-8 % en peso de GNX, 2,2-4 % en peso de HPMC, 0,09-0,24 % en peso de SLS, 4,5-9 % en peso de sacarosa, basándose en el peso total de la formulación, y cantidades variables de parabeno y PVA como se muestra en la Tabla 13.

Entrada	Metilparabeno, % en peso	Propilparabeno % en peso	PVA, % en peso	D50, nm (1 min de sonicación)	Condiciones de prueba ¹
1	0,1	0,02	0	218 (147)	SGF, 1 h
2	0,1	0,02	0	208 (142)	SIF, 1 h
3	0,07	0,015	1,3	149 (139)	SGF, 1 h
4	0,08	0,016	1,1	150 (138)	SIF, 1 h

¹ La temperatura de prueba es la misma que la descrita en el Ejemplo 14.

- 10 [0444] Los resultados de la Tabla 13 indican que las formulaciones en suspensión de ganaxolona que contienen tanto parabenos como PVA mostraron estabilidad física adicional tanto en fluidos simulados gástricos (SGF) como intestinales (SIF). Mientras que el tamaño de partícula de ganaxolona en formulaciones que contienen solo parabenos creció más de 80 nm en 1 h tanto en fluido gástrico como intestinal (Tabla 13, entradas 1-2), aquellos en formulaciones que contenían aprox. PVA al 1 %, además de los parabenos, crecieron sólo ligeramente (menos de 30 nm) (entradas 15 3-4). Estos resultados sugieren sinergias entre los parabenos y el PVA en la estabilización de las partículas de ganaxolona en los fluidos gástricos e intestinales. Además, un minuto de sonicación de las formulaciones que contienen tanto parabenos como PVA después de una hora de almacenamiento reduce el tamaño de partícula a aproximadamente de 138 a 139 nm.

20 **Ejemplo 25. Efectos de múltiples conservantes sobre la farmacocinética (PK)**

- [0445] En los siguientes ejemplos, se estudió el efecto de la combinación de parabenos y benzoato de sodio y/o ácido benzoico sobre la farmacocinética, frente al efecto del benzoato de sodio y/o ácido benzoico sin parabenos (comparativo). Los tamaños de partícula para ambas formulaciones fueron similares (320 nm para Ej.-18C y 360 nm para Ej.-25A). Los estudios se realizaron utilizando perros beagle alimentados y en ayunas y los resultados PK se resumen en la Tabla 14.

- [0446] Los resultados de la Tabla 14 indican que las formulaciones en suspensión de ganaxolona conservadas combinadas de parabeno/benzoato de sodio/ácido benzoico proporcionan un efecto alimenticio menor (aproximadamente 3 veces) que las formulaciones de benzoato de sodio en solitario (aproximadamente 4 veces) a

5 mg/kg. Además, la formulación conservada combinada de parabeno/benzoato de sodio/ácido benzoico mostró una mejora significativa en la variabilidad de exposición en comparación con la formulación de benzoato de sodio en solitario.

Tabla 14. Resultados PK comparativos en perros beagle (5 mg/kg, alimentados/en ayunas) para formulaciones de partículas de ganaxolona conservadas con benzoato de sodio en solitario (comparativo) y combinación de benzoato de sodio/parabenos.

Formulación	Conservantes	C _{máx} (ng/ml)	AUC ₀₋₇₂ horas (ng*h/ml)	Ingesta de alimento
Ej.-25A (comparativo)	Benzoato de sodio/ácido benzoico	267 ± 93	1551 ± 264	En ayunas
Ej.-25A (comparativo)	Benzoato de sodio/ácido benzoico	802 ± 157	6352 ± 2469	Con alimentación
Ej.-18C	Parabenos + benzoato de sodio/ácido benzoico	243 ± 40	1855 ± 321	En ayunas
Ej.-18C	Parabenos + benzoato de sodio/ácido benzoico	642 ± 40	5512 ± 681	Con alimentación

5

[0447] Para las formulaciones líquidas, las cantidades de los componentes de formulación se dan como porcentaje en peso del peso total de la formulación (% p/p) a menos que se indique de otro modo. Para las formas de dosificación sólidas, los componentes de formulación se dan como un porcentaje de ganaxolona (% en peso/GNX). Por ejemplo, en una forma de dosificación sólida, el 100 % de HPMC indica que el peso de la HPMC en la formulación es igual al peso de ganaxolona en la formulación.

10

[0448] Las mediciones del tamaño de partícula para suspensiones líquidas de ganaxolona se realizan usando un analizador de tamaño de partícula Horiba LA 910 añadiendo una suspensión líquida de ganaxolona mediante una pipeta de 5 ml en la cámara del Horiba (que contiene aprox. 125 ml de agua destilada que ha sido blanqueada) para lograr una transmitancia de luz de tungsteno del 75 al 80 %. Otros ajustes son un ajuste de recirculación de 4, un ajuste de agitación de 1, y un índice de refracción relativo de 115-010.

15

Ejemplo 26. Formulación de ganaxolona estratificada por pulverización (comparativa)

[0449] Se añaden 100 g de una esfera (malla 20-35) a un lecho fluido Glatt GPCG-3 con inserto de columna Wurster (4 pulgadas), temperatura de entrada de 50 a 60 °C y temperatura del aire de 30 a 50 °C (volumen total de aire aprox. 150-200 cm³/h). Una suspensión con el 17,6 % de contenido total de sólidos que contiene ganaxolona (197 nm, 71 % de contenido de sólidos), hidroximetilpropilcelulosa (Pharmacoat 603, 14,9 % de sólidos), SLS (0,1 % de sólidos), sacarosa (13,4 % de sólidos) y el 30 % de emulsión de simeticona (DC7-9245, 0,1 % de sólidos) con un peso total de suspensión pulverizada de 697 g (574 ml de agua), se pulveriza (pulverización inferior) a través de boquillas de 1,2 mm a 10 ml/min y a 1,5 bar de presión hasta alcanzar una estratificación del 123 % en comparación con el peso de perla inicial.

20

[0450] La dispersión en agua (1 g en 300 ml) a 36-38 °C girando a 75 RPM demostró una desintegración completa en 10 minutos. La disolución de perlas de azúcar recubiertas con ganaxolona en SGF o SIF a 0,5 mg/ml a 36-38 °C durante 1 hora mostró aglomeración (sedimentación en el recipiente) y un tamaño de partícula eficaz de >5 um.

30

Ejemplo 27. Preparación de formulaciones de partículas sólidas secas de ganaxolona

35

[0451] La suspensión de partículas de ganaxolona (1,0 g), preparada como se describe a continuación en los Ejemplos 37-52, se coloca en un vial de centelleo de vidrio de 25 ml instalado en un evaporador rotatorio Buchi. El vial se centrifuga a aprox. 150 rpm y la temperatura del baño de agua se establece entre 70-90 °C. Se aplica vacío gradualmente durante los 2 minutos iniciales para minimizar los choques. Después de que los choques ya no sean un problema, se aplica vacío total (aprox. 2-4 mbar) hasta que se observa un polvo libre de agua o condensación visible (aprox. 10 min). A continuación, el vial se seca en el evaporador durante 10-15 minutos más.

40

[0452] En los casos en los que se requiera añadir componentes adicionales a la suspensión de partículas de ganaxolona antes del secado, estos componentes se pesan en el vial primero y se añaden aprox. 0,5 g de agua desionizada para obtener una solución completa. A continuación, a esta solución se le añaden 1,0 g de la suspensión de partículas de ganaxolona. El contenido en el vial se remueve manualmente. Después de mezclar vigorosamente el contenido, el vial se coloca en un evaporador rotatorio Buchi para secar el contenido como se ha descrito anteriormente.

45

Ejemplo 28. Preparación de fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado (SIF)

50

[0453] Se añaden fosfato de potasio monobásico (6,8 g) e hidróxido de sodio (0,616 g) en 250 ml de agua destilada en un matraz volumétrico de 1000 ml y se agita hasta que se disuelven. Se añaden 700 ml de agua destilada y se comprueba el pH. El pH se ajusta a pH 6,8 +/- 0,1 mediante la adición de hidróxido de sodio 0,2 N o ácido clorhídrico 0,2 N, y el volumen se lleva a 1000 ml.

Fluido gástrico simulado (SGF)

[0454] Se añaden cloruro de sodio (2 g), 750 ml de agua destilada y 7,0 ml de ácido clorhídrico concentrado en un matraz volumétrico de 1000 ml. El matraz se agita para mezclar y el volumen se lleva a 1000 ml con agua destilada. El pH debe ser de aprox. 1,2.

Ejemplo 29. Pruebas de dispersión de formulaciones de partículas sólidas de ganaxolona en fluido gástrico e intestinal simulado

[0455] La formulación de partículas sólidas de ganaxolona se dispersa en fluido gástrico e intestinal simulado y su dispersabilidad se monitoriza mediante evaluación visual para determinar la floculación y la medición del tamaño de partícula usando un analizador de partículas Horiba-LA-910. El procedimiento detallado se describe a continuación.

20 Mezcla o dispersión líquida de liberación inmediata en proceso

[0456] En un vial de HDPE translúcido de 25 ml (volumen de llenado total) con tapa de HDPE se coloca una cantidad apropiada de formulación de ganaxolona (por ejemplo, 9,8 mg de polvo de ganaxolona seco que contiene el 76 % de ganaxolona y niveles apropiados de excipientes) para lograr una concentración final de ganaxolona de aprox. 0,5 mg/ml cuando se diluye con 15 ml de fluido gástrico o intestinal simulado. Después de añadir el dispersante, el vial se agita manualmente hasta que la formulación se dispersa por completo. A continuación, el vial se coloca en un baño de aceite calentado a 37 °C sin agitar, a menos que se especifique de otro modo, hasta el tiempo de prueba deseado. El vial se retira del baño y se inspecciona visualmente para detectar signos de floculación. A continuación, se agita antes de medir el tamaño de partícula utilizando un analizador de partículas Horiba-LA-910. Típicamente, los materiales se incuban durante 3 horas para aproximarse al periodo de vaciado gástrico humano.

Medición del tamaño de partícula

[0457] Si se miden perlas recubiertas en las que el núcleo de las perlas contiene materiales insolubles, calcular el peso del núcleo de las perlas en el experimento de SIF o SGF, dispersar un peso igual de perlas del núcleo en el mismo volumen de SIF o SGF y verter la cantidad completa en 120 g de agua destilada en la cámara Horiba LA-910. Vaciar el instrumento y drenar. Añadir 120 g de agua destilada y verter toda la cantidad de formulación incubada (en 15 ml de SGF o SIF) en la cámara Horiba. Medir el tamaño de partícula. Este proceso resta cualquier interferencia del tamaño de partícula de las perlas del núcleo. En el caso de los núcleos de MCC, que son insolubles, medir el tamaño de partícula mediante el procedimiento utilizado para la suspensión líquida. Después de la medición inicial del tamaño de partícula de la formulación de ganaxolona redispersada, someter a sonicación con la configuración a baja potencia en el Horiba LA-910 durante 1 minuto, a menos que se especifique de otro modo, y volver a medir el tamaño de partícula. Como para cualquier estudio de suspensión o dispersión, la diferencia de D50, así como el solapamiento de las 2 trazas, puede dar una indicación cualitativa de la cantidad de formulación que forma un aglomerado suelto.

-Dispersión de suspensiones, comprimidos y cápsulas de ganaxolona (liberación inmediata y retardada)

[0458] Colocar la forma de dosificación sólida de ganaxolona en un aparato de disolución de tipo II con una canasta a 37 °C que contiene SGF a una concentración de ganaxolona de 0,5 a 1,0 mg/ml para el componente de liberación inmediata. Agitar a 75 RPM y muestrear a 1 hora para determinar el tamaño de partícula. Medir el tamaño de partícula como se ha descrito anteriormente (alícuota de 15 ml) usando un procedimiento de medición directa si todos los excipientes son solubles en agua o filtrándolos a través de un filtro de 5 micrómetros o mediante vaciado usando la misma cantidad de mezcla menos la ganaxolona dispersada en las mismas condiciones que las perlas recubiertas de ganaxolona de liberación inmediata anteriores. Si se trata de una dosificación de liberación retardada o de liberación pulsátil, después de la incubación de SGF, reemplazar el SGF por SIF (para hacer de 0,5 a 1 mg/ml de ganaxolona en el componente de liberación retardada. Utilizar las mismas condiciones que para SGF pero dejar agitar durante 3 horas. Muestrear y medir el tamaño de partícula como se ha descrito anteriormente para la porción del estudio de SGF.

60 Ejemplo 30. Resultados de la prueba de dispersión de ganaxolona (comparativo)

[0459] La Tabla 15 muestra los resultados de prueba para una formulación en suspensión de partículas de ganaxolona (12,6 % de ganaxolona, 2,6 % de HPMC, 0,026 % de SLS, 0,018 % de emulsión de simeticona (30 % de simeticona en agua) y 2,4 % de sacarosa) y otras dos formas secas (secadas por evaporación rotatoria y estratificadas por pulverización sobre sacarosa o perlas de celulosa microcristalina). La forma estratificada por pulverización se

preparó evaporando la suspensión de estratificación sobre perlas de azúcar (Paulaur malla 30/35) a través de un proceso de recubrimiento en lecho fluido que produce aproximadamente un 35 % de carga de ganaxolona (% en peso de GNX/% en peso de perlas totales), según lo ensayado por HPLC-índice de refracción. Aunque la formulación líquida inicial tenía valores de D50 de 343 y 361 nm después de 3 h en los fluidos tanto gástrico como intestinal a 36-38 °C, las dos formas secas tenían valores de D50 en el intervalo de 11-25 micrómetros en la misma prueba. Además, la acción de 1 minuto de sonicación no devolvió D50 a su valor original.

TABLA 15. Resultados de la dispersión de la suspensión de ganaxolona que contiene HPMC, SLS, sacarosa y simeticona (sin agente complejante añadido) o después de la eliminación de agua mediante evaporación al vacío rotatoria (Rotovap) o estratificada por pulverización sobre perlas de azúcar

Entrada	Forma de dosificación	D50 (µm)/D50 después de 1 minuto de sonicación	Observación visual	Condiciones de dispersión ¹
1	suspensión de estratificación	0,211/0,202	Suspensión uniforme	Inicial
2	suspensión de estratificación	0,343/0,291	Floculado	SGF, 3 h
3	suspensión de estratificación	0,361/0,247	Floculado	SIF, 3 h
4	Secada por Rotvap	0,325/0,305	Suspensión uniforme	Agua destilada, ambiente, 5 min
5	Secada por Rotvap	11,1/2,2	Floculación	SGF, 100 min
6	Secada por Rotvap	11,3/3,1	Floculación	SIF, 100 min
7	Estratificada sobre perlas de azúcar	19,5/8,8	Floculación	SGF, 3 h
8	Estratificada sobre perlas de azúcar	25,5/7,6	Floculación	SIF, 3 h

¹ La temperatura para las pruebas de SGF y SIF es la misma que la descrita en el Ejemplo 14.

10 **Ejemplo 31. Efectos de la sacarosa, HPMC, SLS y PVA sobre formulaciones de partículas de ganaxolona sin un agente complejante (Tabla 16) (comparativo)**

15 **[0460]** Como muestran los datos de la Tabla 16, un nivel más alto de SLS dio como resultado un menor crecimiento de partículas tras la dispersión en fluidos gástricos e intestinales simulados (entradas 1-2) para formulaciones de partículas de ganaxolona no complejadas. Duplicar el nivel de sacarosa del 46,6 al 98,3 %, mientras se mantuvo constante el nivel de SLS mostró efectos positivos, pero menores en la dispersión (entrada 3). La adición de aprox. el 10 % de PVA mostró un efecto similar al de duplicar el nivel de sacarosa al mismo nivel de SLS (entrada 4).

TABLA 16. Resultados de la prueba de dispersión de formulaciones de partículas de ganaxolona no complejadas secas ((D50 inicial: 147 nm, del ciclo de molienda Ej.-21) en fluidos tanto gástricos como intestinales simulados

Entrada	% de sacarosa (p/GNX)	% de HPMC (p/GNX)	% de SLS (p/GNX)	% de PVA (p/GNX)	D50 (µm)/1 min de sonicación	Condiciones de dispersión ¹
1	46,6	22,1	0,93	0	24,7/1,2	SGF
					14,9/1,6	SIF
2	46,6	22,1	2,79	0	0,984/0,26	SGF
					1,21/0,28	SIF
3	98,3	22,1	0,98	0	13,9/0,30	SGF
					12,2/0,28	SIF
4	48,8	22,1	0,98	9,75	12,3/3,19	SGF
					11,2/4,22	SIF

¹ Las condiciones son las mismas que en el Ejemplo 14

Ejemplo 32. Dispersión de formulaciones de partículas sólidas de ganaxolona con un agente complejante de parabenos

Ejemplo 32a. Partículas sólidas preparadas a partir de una formulación en suspensión de 6 meses que contiene un agente complejante

[0461] Partículas sólidas de ganaxolona preparadas a partir de una formulación en suspensión estable de 6 meses como se describe en el Ejemplo 45 (Ej.-45) que contiene el 52 % de HPMC, 10,4 % de PVA, 1,25 % de parabenos y el 1,0 % de SLS redispersados bien tanto en fluidos gástricos como intestinales a 36-38 °C (entrada 5, Tabla 17). La adición del 54,8 % de sacarosa mejoró aún más la redispersabilidad, especialmente en fluido gástrico simulado (entrada 3). La adición del 2,3 % de SLS adicional a esta formulación redujo aún más el crecimiento de partículas tras la dispersión, particularmente en fluido gástrico simulado (entrada 4). La duplicación del nivel de sacarosa también proporcionó un efecto de estabilización positivo (entrada 2).

TABLA 17. Resultados de las pruebas de dispersión de formulaciones secas de ganaxolona estables que contienen un agente complejante ((Ej.-45) en fluidos gástricos e intestinales simulados (D50: 205 nm)

Entrada	% de sacarosa (p/GNX)	% de HPMC (p/GNX)	% de SLS (p/GNX)	% de parabenos ^a (p/GNX)	D50 (µm)/1 min de sonicación	Condiciones de dispersión ^b
1	104,2	52,1	1,0	1,25	0,203	Agua DI, ambiente
2	104,2	52,1	1,0	1,25	0,329/0,215	SGF, 2 h
					0,333/0,217	SIF, 2 h
3	54,8	52,1	1,0	1,25	0,363/0,213	SGF, 3 h
					0,333/0,216	SIF, 3 h
4	54,8	52,1	3,3	1,25	0,314/0,211	SGF, 3 h
					0,328/0,219	SIF, 3 h
5	0	52,1	1,0	1,25	0,408/0,285	SGF, 3 h
					0,367/0,283	SIF, 3 h

^a1,04 % de metilparabeno y 0,21 % de propilparabeno; ^b La temperatura para las pruebas de SGF y SIF es la misma que la descrita en el Ejemplo 14.

Ejemplo 32b. Partículas sólidas preparadas a partir de una formulación en suspensión de ganaxolona de 1 semana que contiene metilparabeno como agente complejante

[0462] Partículas sólidas de ganaxolona preparadas a partir de una formulación en suspensión de metilparabeno de 1 semana que contiene el 0,98 % de metilparabeno además del 24,4 % de HPMC, 0,15 % de simeticona (30 % de emulsión en agua), 1,46 % de SLS se ensayaron para la dispersión en fluidos tanto gástricos como intestinales a 36-38 °C (Tabla 18). Según las observaciones anteriores, un nivel más alto de SLS dio como resultado un menor crecimiento del tamaño de partícula tras la dispersión (entrada 2) tanto en fluido gástrico como intestinal. La adición del 25 % de sacarosa a la formulación anterior redujo aún más el crecimiento del tamaño de partícula tras la dispersión (entrada 3). La adición del 9,76 % de PVA proporcionó un beneficio menos obvio.

TABLA 18. Resultados de las pruebas de dispersión de formulaciones de partículas secas de ganaxolona (GNX) preparadas a partir de una suspensión de molienda que contiene metilparabeno en fluidos gástricos e intestinales (inicial: 310 nm): Efectos de la sacarosa, SLS, PVA y simeticona (todos los % expresados como % en peso/GNXp)

Entrada	% de sacarosa	% de HPMC	30 % de SE	% de SLS	% de metilparabeno	% de PVA	D50 (µm)/D50 (µm) después de 1 min de sonicación	Condiciones de dispersión ¹
1	0	24,4	0,15	1,46	0,98	0	30,0/0,333	A
							19,5/0,312	B
2	0	24,4	0,15	2,93	0,98	0	5,6/0,303	A
							8,2/0,302	B

(continuación)

5 TABLA 18. Resultados de las pruebas de dispersión de formulaciones de partículas secas de ganaxolona (GNX) preparadas a partir de una suspensión de molienda que contiene metilparabeno en fluidos gástricos e intestinales (inicial: 310 nm): Efectos de la sacarosa, SLS, PVA y simeticona (todos los % expresados como % en peso/GNXp)

Entrada	% de sacarosa	% de HPMC	30 % de SE	% de SLS	% de metilparabeno	% de PVA	D50 (µm)/D50 (µm) después de 1 min de sonicación	Condiciones de dispersión ¹
3	25	24,4	0,15	2,93	0,98	0	0,517/0,291	A
							0,807/0,288	B
4	24,4	24,4	0,15	2,93	0,98	9,76	2,29/0,309	A
							2,13/0,328	B
5	0	24,4	0,49	2,93	0,98	0	9,02/0,304	A
							11,23/0,314	B
6	0	24,4	0,98	2,93	0,98	0	7,66/0,315	A
							9,44/0,311	B

¹ Condiciones de redispersión: A, fluido gástrico simulado, 36-38 °C, 3 h; B. Fluido intestinal simulado, 36-38 °C, 3 h. SE = Simeticona

Ejemplo 33. Comparación directa de la redispersabilidad en fluidos gástricos e intestinales simulados de partículas sólidas de ganaxolona: Con (invención) y sin (comparativo) un agente complejante (metilparabeno) añadido

10 **[0463]** Se prepararon dos formulaciones líquidas de partículas de ganaxolona como se describe en los Ejemplos 51 y 52 respectivamente: una contenía el 0,98 % de metilparabeno además del 24,3 % de HPMC y el 1,46 % de SLS (Ej.-51) (invención) y la otra contenía solo niveles comparables de HPMC y SLS (Ej.-52) (comparativo). Cuando estas dos formulaciones líquidas se ensayaron conjuntamente en fluido gástrico e intestinal simulado a 37 °C, el agente complejante que contenía la formulación Ej.-51 (entrada 1, Tabla 19) mostró un crecimiento del tamaño de partícula significativamente menor en comparación con la formulación Ej.-52 sin el agente complejante (entrada 2, Tabla 19). Añadiendo cantidades adicionales de HPMC y SLS (entradas 3-4, tabla 19), se obtuvieron resultados similares. Estos resultados son consistentes con los analizados anteriormente. Las partículas sólidas de ganaxolona preparadas a partir de las suspensiones enumeradas en las entradas 3-4, Tabla 19 se redispersaron en fluido gástrico e intestinal simulado, la formulación que contenía parabenos mostró un menor crecimiento del tamaño de partícula que su equivalente sin parabenos (entradas 3-4, Tabla 20).

15 Tabla 19. Estudio de estabilidad gástrica e intestinal de formulaciones preparadas a partir de Ej.-51 y Ej.-52: Efecto del metilparabeno como agente complejante (formulaciones ensayadas como suspensión)

Entrada	HPMC (p/GNX)	% de SLS (p/GNX)	% de metilparabeno (p/GNX)	D50 (µm) Sin sonicación/1 min de sonicación	Condiciones de prueba ¹
1	24,4	1,46	0,98	0,382/0,324	A
				0,394/0,326	B
2 (comparativo)	23,5	1,41	0	0,897/0,290	A
				7,36/0,283	B
3 (comparativo)	47,1	2,82	0	0,828/0,258	A
				0,933/0,267	B
4	48,8	2,93	0,98	0,350/0,314	A
				0,353/0,313	B

¹ condiciones de dispersión: A, fluido gástrico simulado, 36-38 °C, 3 h; B. Fluido intestinal simulado, 36-38 °C, 3 h.

20

[0464] Se llevaron a cabo estudios de dispersión comparativos adicionales de partículas sólidas de ganaxolona

con y sin parabenos en fluidos gástricos e intestinales simulados. Las partículas de ganaxolona con el 0,98 % de metilparabeno como agente complejante (se dejó curar durante 1 semana) mostraron un crecimiento de partículas significativamente menor tras la dispersión a 37 °C que el de las que no contenían agente complejante (entradas 2-3, Tabla 20). La presencia del 9,4-9,8 % de PVA no alteró significativamente los comportamientos de dispersión de partículas sólidas de ganaxolona con y sin el agente complejante (entradas 1 y 4, 2 y 3, tabla 20). Para la formulación enumerada en la entrada 4, Tabla 19, la adición de aprox. el 52 % de sacarosa redujo significativamente el crecimiento del tamaño de partícula tras la dispersión (entrada 8, tabla 6.6). Sin embargo, duplicar el nivel de sacarosa no mostró ningún beneficio significativo adicional (entrada 9, Tabla 20). Se observaron tendencias similares para formulaciones sólidas de ganaxolona que no contenían agente complejante (entradas 6 y 7, 10 y 11, Tabla 20). En comparación con la formulación enumerada en la entrada 8, Tabla 20, la reducción de los niveles de sacarosa, HPMC y SLS dio como resultado un tamaño de partícula más grande tras la dispersión, especialmente en fluido intestinal simulado (entrada 5, Tabla 20).

TABLA 20. Resultados de dispersión comparativos de formulaciones de partículas secas de ganaxolona preparadas a partir de una suspensión de ganaxolona con metilparabeno (Ej.-51, 24,4 % de HPMC, 0,98 % de metilparabeno, D50 inicial: 148 nm, D50 complejado: 310 nm curado durante 7 días a 20 °C) y sin metilparabeno (Ej.-52, D50: 147 nm) en fluidos gástricos e intestinales: Efectos de la sacarosa, SLS, PVA

Entrada	% de sacarosa (p/GNX)	HPMC (p/GNX)	% de SLS (p/GNX)	% de PVA (p/GNX)	% de metilparabeno (p/GNX)	D50 (µm) Sin sonicación/1 min de sonicación	condiciones de dispersión ¹
1	0	48,3	2,90	9,8	0,98	0,69/0,332	SGF, 3 h
						1,14/0,336	SIF, 3 h
2 (comparativo)	0	46,6	2,80	9,4	0	4,04/0,768	SGF, 3 h
						3,57/0,677	SIF, 3 h
3 (comparativo)	0	47,1	2,82	0	0	4,02/1,12	SGF, 3 h
						4,13/1,24	SIF, 3 h
4	0	48,8	2,93	0	0,98	0,636/0,314	SGF, 3 h
						1,28/0,322	SIF, 3 h
5	15,4	32,9	1,9	0	1,3	0,754/0,317	SGF, 3 h
						2,64/0,322	SIF, 3 h
6 (comparativo)	47,0	23,5	2,8	0	0	2,89/0,303	SGF, 3 h
						15,87/0,296	SIF, 3 h
7 (comparativo)	94,1	23,5	2,8	0	0	6,89/0,280	SGF, 3 h
						13,98/0,288	SIF, 3 h
8	51,8	49,3	3,0	0	0,98	0,366/0,283	SGF, 3 h
						0,413/0,304	SIF, 3 h
9	103,8	46,7	2,8	0	0,98	0,383/0,292	SGF, 3 h
						0,588/0,304	SIF, 3 h
10 (comparativo)	52,1	52,1	3,1	0	0	2,09/0,301	SGF, 3 h
						3,94/0,316	SIF, 3 h
11 (comparativo)	104,4	47,1	3,1	0	0	2,72/0,293	SGF, 3 h
						5,46/0,301	SIF, 3 h

¹ La temperatura para las pruebas de SGF y SIF es la misma que la descrita en el Ejemplo 14.

15

Ejemplo 34. Efecto de las sales en la dispersión de formulaciones de partículas de ganaxolona secas con

(invención) y sin (comparativo) un agente complejante añadido

- 5 **[0465]** El cloruro de sodio es muy eficaz para mejorar la dispersión de una formulación de partículas de ganaxolona secas (descrita en el Ejemplo 51) curada con un agente complejante en fluido tanto gástrico como intestinal simulado. Los resultados se muestran en la tabla 21. A un nivel del 1,5 % p/GNX, el cloruro de sodio redujo D50 de 13,2 μm a 3,17 μm tras la dispersión en fluido gástrico simulado a temperatura ambiente (entradas 1-2). El aumento del nivel de cloruro de sodio al 2,0 % en relación con la ganaxolona, en las mismas condiciones, disminuyó D50 a 0,548 μm en el fluido gástrico. Por encima del 3,0 %, el cloruro de sodio esencialmente evitó el crecimiento del tamaño de partícula tras la dispersión en el fluido gástrico e intestinal (entradas 6-9, 11, Tabla 21). A un nivel bajo de cloruro de sodio, se puede obtener un efecto de estabilización adicional añadiendo un espaciador soluble en agua que tiene más plasticidad que las sales. El espaciador soluble en agua utilizado para ilustrar este punto es la sacarosa. Como se muestra en la entrada 4, a un nivel de cloruro de sodio al 1,5 %, la adición de sacarosa al 2,5 % (en relación con la ganaxolona) redujo D50 al mismo nivel que el cloruro de sodio al 3,0 %. El aumento del nivel de sacarosa al 5 % proporcionó pocos beneficios adicionales (entrada 3). Para la formulación de partículas de ganaxolona sólidas estabilizadas que contiene metilparabeno como agente complejante y curada durante >7 días, el aumento de los valores de D50 se debe principalmente a la agregación suelta tras la dispersión. Una sonicación de 1 minuto en la configuración a baja potencia fácilmente revierte estos agregados sueltos a partículas individuales más pequeñas, como se muestra en la Tabla 21.
- 10 **[0466]** Para la formulación de partículas de ganaxolona regulares que no ha sido estabilizada por un agente complejante, la adición de cloruro de sodio a un nivel tan alto como del 23,5 % con respecto a ganaxolona dio como resultado un D50 de 22,7 μm tras la dispersión en fluido gástrico simulado a temperatura ambiente. Este aumento significativo en D50 tras la dispersión solo puede revertirse parcialmente después de 1 min de sonicación de baja potencia (entrada 12, tabla 21). Las trazas de distribución de partícula reales (después de 1 min de sonicación de baja potencia) para las entradas 9 (con metilparabeno) y 12 (sin metilparabeno) se muestran en la figura 5.
- 15
- 20
- 25

Tabla 21. Efecto del cloruro de sodio sobre la dispersión de partículas secas de ganaxolona (con y sin agente complejante) y en fluido gástrico e intestinal simulado (SGF y SIF)

Entrada	% de HPMC p/GNX	% de SLS p/GNX	% de simeticona, emulsión al 30 % p/GNX	% de metilparabeno p/GNX	% de NaCl p/GNX	% de sacarosa p/GNX	D50 (µm) sin sonicación/D50 (µm) después de 1 min de sonicación	Dispersión condiciones
1	24,4	1,46	0,15	0,98	0	0	13,2/0,332	SGF, 5 min, ta
2	24,4	1,46	0,15	0,98	1,5	0	3,17/0,337	SGF, 5 min, ta
3	24,4	1,46	0,15	0,98	1,5	5	4,45/0,353	SIF, 5 min, ta
							0,364/0,316	SGF, 5 min, ta
							0,396/0,322	SIF, 5 min, ta
							0,490/0,331	SGF, 3 h, 36-38 °C, agitada
							0,561/0,329	SIF, 3h, 36-38 °C, agitada
4	24,4	1,46	0,15	0,98	1,5	2,5	0,395/0,323	SGF, 5 min, ta
							0,370/0,312	SIF, 5 min, ta
							0,416/0,326	SGF, 3 h, 36-38 °C, agitada
							0,533/0,331	SIF, 3h, 36-38 °C, agitada
Entrada	% de HPMC p/GNX	% de SLS p/GNX	% de simeticona, emulsión al 30 % p/GNX	% de metilparabeno p/GNX	% de NaCl p/GNX	% de sacarosa p/GNX	D50 (µm) sin sonicación/D50 (µm) después de 1 min de sonicación	Condiciones de dispersión
5	24,4	1,46	0,15	0,98	2,0	0	0,548/0,334	SGF, 5 min, ta
							0,506/0,326	SIF, 5 min, ta
6	24,4	1,46	0,15	0,98	3,0	0	0,355/0,319	SGF, 5 min, ta
							0,367/0,315	SIF, 5 min, ta
							0,485/0,329	SGF, 3 h, 36-38 °C, agitada
							0,609/0,334	SIF, 3h, 36-38 °C, agitada
7	24,4	1,46	0,15	0,98	6,1	0	0,338/0,314	SGF, 5 min, ta
							0,429/0,337	SIF, 5 min, ta
8	24,4	1,46	0,15	0,98	12,2	0	0,353/0,317	SGF, 5 min, ta
							0,367/0,318	SIF, 5 min, ta
							0,344/0,319	SGF, 5 min, ta
10	24,4	1,46	0,15	0,98	24,4	0	0,440/0,322	SGF, 70 min, 36-38 °C
							0,459/0,324	SIF, 70 min, 36-38 °C
11	24,4	1,46	0,15	0,98	36,6	0	0,346/0,315	SGF, 5 min, ta
							0,372/0,317	SIF, 5 min, ta
12 (comparativo)	23,5	1,41	0,14	0	23,5	0	22,7/8,9	SGF, 5 min, ta

[0467] Otras sales también son eficaces para mejorar la redispersabilidad de partículas sólidas de ganaxolona en fluido gástrico e intestinal simulado. En la tabla 22 se muestran los resultados de las pruebas de citrato de sodio.

Tabla 22. Efecto del citrato de sodio en la dispersión de partículas secas de ganaxolona (agente complejante añadido) en fluido gástrico e intestinal simulado (SGF y SIF)

Entrada	% de HPMC p/GNX	% de SLS p/GNX	% de simeticona, emulsión al 30 % p/GNX	% de metilparabeno p/GNX	% de citrato de Na p/GNX	D50 (µm) Sin sonicación/1 min de sonicación	Condiciones de dispersión
1	24,4	1,46	0,15	0,98	24,4	0,454/0,333	SGF, 5 min, ta
2	24,4	1,46	0,15	0,98	24,4	0,820/0,337	SGF, 70 min, 36-38 °C
3	24,4	1,46	0,15	0,98	24,4	0,982/0,342	SIF, 70 min, 36-38 °C

5

Ejemplo 35. Preparación de partículas sólidas de ganaxolona que contienen sacarosa, cloruro sódico además de los excipientes de molienda

[0468] Se colocó lo siguiente en un vial de centelleo de vidrio de 25 ml: 5,13 mg de cristales de sacarosa y 10 12,5 mg de una solución de cloruro de sodio al 25 % en peso. A continuación, se añadió agua desionizada (0,5 g) para disolver los cristales de sacarosa y lograr una solución homogénea.

[0469] A continuación, se añadieron al vial suspensiones acuosas de ganaxolona (1 g) que contenían el 20,5 % de ganaxolona, 5,0 % de HPMC, 0,3 % de lauril sulfato de sodio, 0,2 % de metilparabeno, 0,03 % de simeticona (30 % de emulsión en agua) (todos % p/p) y la mezcla se agitó para mezclarla bien. A continuación, el contenido del vial se evaporó a presión reducida (evaporador de vacío rotatorio a 2-4 mbar) a 70-85 °C hasta que se obtuvo un polvo seco. 15

[0470] Los ejemplos enumerados en la Tabla 23 se prepararon de la misma manera con cantidades apropiadas de cada componente. 20

Tabla 23

Ejemplo	Suspensión de molienda (g)	Solución de NaCl (25 % en peso)	Sacarosa (g)	Agua desionizada (g)
1	1,0	0,3	0	0,5
2	1,0	0,2	0	0,5
3	1,0	0,1	0	0,5
4	1,0	0,05	0	0,5
5	1,0	0,025	0	0,5
6	1,0	0,0125	0,01025	0,5
7	1,0	0,0164	0	0,5

Ejemplo 36. Efecto de la ebullición en formulaciones de ganaxolona con (invención) y sin (comparativo) un agente complejante

[0471] Aprox. 2 g de la suspensión de molienda de Ej.-51 y Ej.-52 preparada como se describe en los Ejemplos 25 51 y 52 respectivamente se pusieron en un vial de vidrio de 25 ml y el vial se cerró herméticamente. Los viales se calentaron en un baño de aceite a 100 °C. El tamaño de partícula del Ej.-51 que contenía metilparabeno como agente complejante no cambió después del calentamiento. Por el contrario, el Ej.-52 que no contenía un agente complejante aumentó su D50 y el aumento pareció depender del tiempo. Además, ambas formulaciones se volvieron más viscosas 30 y el Ej.-51 se convirtió en un semisólido (se diluyó con agua para medir el tamaño de partícula).

Formulación	D50 inicial (nm) antes/después de 1 min de sonicación	D50 (nm) después de 20 min a 100 °C	D50 (nm) después de 4 h a 100 °C
Ej.-51	320/298	326/311	320/310
Ej.-52 (comparativo)	149/140	246/207	317/302

Ejemplo 37.1. Resultados de las pruebas de dispersión de formulaciones de partículas de ganaxolona sólidas con benzoato de sodio como agente de curado en fluido gástrico e intestinal simulado (comparativo)

5

[0472] Las formulaciones de partículas de ganaxolona sólidas que contenían benzoato de sodio/ácido benzoico como agente complejante se prepararon según el procedimiento de molienda para formulaciones con parabenos como agente complejante (véase el procedimiento descrito en el Ejemplo 52), excepto usando una suspensión de partículas de ganaxolona que contenía el 21,25 % de ganaxolona, 5 % de HPMC, 0,3 % de lauril sulfato de sodio, 0,03 % de emulsión de simeticona (30 %) con el 0,09 % de benzoato de sodio, 0,12 % de ácido cítrico y 0,0093 % de citrato de sodio añadido después de la molienda (todos % p/p) (Ej.-52) y curada durante 12 días en el momento de su uso.

10

[0473] Como se muestra en la Tabla 25, las partículas sólidas de ganaxolona preparadas a partir de la suspensión de molienda Ej.-52 que contenía el 23,5 % de HPMC, 1,41 % de SLS y 0,14 % de emulsión de simeticona (30 %) mostraron una mala dispersibilidad. La adición posterior a la molienda de benzoato de sodio (0,42 %), ácido cítrico (0,56 %) y citrato de sodio (0,043 %) a esta suspensión mejoró su redispersabilidad en fluido gástrico e intestinal (entrada 3). Como en el caso de las formulaciones sólidas que contenían parabenos, la adición de cloruro de sodio (23,5 %) redujo aún más su D50 tras la dispersión en fluido gástrico e intestinal simulado (entrada 4).

15

Entrada	% de HPMC p/GNX	% de SLS p/GNX	% de simeticona, emulsión al 30 % p/GNX	% de benzoato de sodio/ácido cítrico/citrato de sodio p/GNX	% de NaCl p/GNX	D50 (µm) sin sonicación/D50 (µm) 1 min de sonicación	Condiciones de dispersión
1	23,5	1,41	0,14	0	0	37,2/4,9	SGF, 5 min ta
2	23,5	1,41	0,14	0	23,5	22,7/8,9	SGF, 5 min, ta
3	23,5	1,41	0,14	0,42/0,56/0,043	0	16,5/0,747	SGF, 5 min, ta
						14,3/0,525	SIF, 5 min, ta
4	23,5	1,41	0,14	0,42/0,56/0,043	23,5	9,0/0,347	SGF, 5 min, ta
						7,5/0,343	SIF, 5 min, ta

20

Ejemplo 38.1. Filtrabilidad de las suspensiones de partículas de ganaxolona con (invención) y sin (comparativo) un agente complejante (metilparabeno)

[0474] La suspensión de partículas de ganaxolona (247 mg, Ej.-51) que contenía el 20,5 % de ganaxolona, 5 % de HPMC, 0,3 % de lauril sulfato de sodio, 0,2 % de metilparabeno y 0,03 % de emulsión de simeticona (30 %) se diluyó con agua desionizada (100 ml) y se mezcló vigorosamente para obtener una concentración de ganaxolona de 0,5 mg/ml.

25

[0475] Se diluyó la suspensión de partículas de ganaxolona (235 mg, Ej.-52) que contenía el 21,25 % de ganaxolona, 5 % de HPMC, 0,3 % de lauril sulfato de sodio, 0,03 % de emulsión de simeticona con agua desionizada (100 ml) y se mezcló vigorosamente para obtener 0,5 de mg/ml de concentración de ganaxolona (comparativo).

30

[0476] La filtrabilidad de las suspensiones diluidas se evaluó mediante la transmitancia (lámpara) y el cambio

de tamaño de partícula antes y después de la filtración. Para obtener aproximadamente el 75 % de transmitancia (lámpara) antes de la filtración, para la suspensión diluida de Ej.-51, se mezclaron 10 g con 120 ml de agua desionizada en la cámara de muestras Horiba LA-910 y se midió el tamaño de partícula. La cámara se drenó y se aclaró con agua.

A continuación, en la cámara se mezclaron 10 g de la suspensión diluida filtrada a través de un filtro de jeringa de fibra de vidrio de 1 micrómetro y 120 ml de agua desionizada, y se midió el tamaño de partícula.

[0477] Para la suspensión diluida del Ej.-52, se utilizaron 25 g de la suspensión y 80 ml de agua desionizada. La transmitancia (% de lámpara T) y D50 se compararon antes y después de la filtración para determinar la cantidad de partículas de ganaxolona retenidas en el filtro. Una transmitancia más alta indica una menor concentración de partículas en la cámara de medición. Además, la disminución de D50 después de la filtración indica la eliminación de partículas con propiedades físicas alteradas (agregados o adhesión a la membrana) durante la filtración. Como muestran los datos de la Tabla 26, el filtro retuvo una cantidad significativa de las partículas de ganaxolona complejadas con metilparabeno, como se muestra por la pérdida del valor de transmitancia de la lámpara, que indica cuántas partículas hay en la cámara de muestras (entrada 1). Esta afirmación también es coherente con la contrapresión significativa que se encuentra durante la filtración. Por el contrario, las partículas de ganaxolona no asociadas con un agente complejante no fueron retenidas por el filtro (entrada 2). En este caso, prácticamente no se encontró contrapresión.

entrada	% de HPMC (p/GNX)	% de SLS (p/GNX)	Emulsión de simeticona al 30 % (p/GNX)	% de metilparabeno (p/GNX)	Antes de la filtración		Después de filtración	
					D50 (µm)	% de T (lámpara)	D50 (µm)	% de T (lámpara)
1	24,4	1,46	0,15	0,98	0,324	77,5	0,191	94,4
2 (comparativo)	23,5	1,41	0,14	0	0,152	77,1	0,146	79,1

20

Ejemplo 37.2. Molienda de partículas de ganaxolona en medio acuoso que contiene HPMC y lauril sulfato de sodio (modo discontinuo) (comparativo)

[0478] Se molieron partículas de ganaxolona en agua desionizada (180 g) que contenían el 30 % en peso de ganaxolona (Marinus Pharmaceuticals Inc., Connecticut, EE.UU.), 3 % en peso de HPMC y 0,1 % (p/p) de lauril sulfato de sodio en un DYNO Mill KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) con una cámara discontinua de vidrio de 300 ml y utilizando perlas de óxido de circonio de 0,1-0,2 mm (85 % del volumen de la cámara). La molienda se llevó a cabo durante 120 min a una velocidad periférica de 22,5 m/s. El tamaño de partícula (D50) después de la molienda fue de 106 nm.

30

Ejemplo 38.2. Molienda de la dispersión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC (modo continuo) (comparativo)

[0479] La dispersión acuosa de ganaxolona en polvo (1200 g) que comprendía una mezcla del 20 % en peso de ganaxolona y del 3 % en peso de HPMC se molió en un DYNO Mill KDL con una cámara continua revestida con SiC de 600 ml y perlas de óxido de circonio estabilizado con 0,4 mm de itrio (88 % de carga en volumen). La suspensión de molienda se hizo recircular mediante una bomba peristáltica (250 ml/min) a través de un tanque contenedor de acero inoxidable con camisa enfriado entre 0-12 °C. La velocidad periférica fue de 10 m/s. La temperatura del producto en la salida se mantuvo por debajo de 45 °C. El progreso del ciclo de molienda fue seguido por la medición del tamaño de partícula (D50) en diversos puntos temporales. Después de 2 horas de molienda, la suspensión con un D50 de 330 nm se filtró a través de un cartucho de 10 µm y se almacenó refrigerada.

40

Ejemplo 39. Molienda de la dispersión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC (modo continuo) (comparativo)

45

[0480] La dispersión acuosa de ganaxolona en polvo (1000 g) que comprendía una mezcla del 15 % en peso de ganaxolona y del 2,5 % en peso de HPMC se molió en un DYNO Mill KDL como se describe para el Ejemplo 38. Después de 70 min de tiempo de residencia, D50 fue de 125 nm. La suspensión se dividió en 6 porciones (Ej.-39A-F) y se añadieron diferentes excipientes a cada porción. Las cantidades finales de los excipientes de cada formulación se enumeran en la Tabla 27.

50

Formulación	A	B	C	D	E	F
% de HPMC (p/p)	2,5	2,5	2,5	5,0	2,5	7,5
% de SLS (p/p)	0	0	0,3	0,1	0	0,3
% de DOSS (p/p)	0	0	0	0	0,1	0

Ejemplo 40. Molienda de partículas de ganaxolona en medio acuoso que contiene HPMC y lauril sulfato de sodio (modo continuo) (comparativo)

5

[0481] Las partículas de ganaxolona en agua desionizada (1200 g) que contenían el 15 % en peso de ganaxolona, 3 % en peso de HPMC, y 0,05 % en peso de lauril sulfato de sodio se molieron en un DYNO Mill KDL con una cámara continua revestida con SiC de 600 ml y perlas de óxido de circonio estabilizado con 0,4 mm de itrio (90 % de carga en volumen). La suspensión de molienda se hizo recircular mediante una bomba peristáltica (250 ml/min) a través de un tanque contenedor de acero inoxidable con camisa enfriado entre 0-12 °C. La velocidad periférica fue de 10 m/s. La temperatura del producto en la salida se mantuvo por debajo de 45 °C. Aproximadamente 15 minutos en la molienda, se añadió SLS adicional al 0,05 % como solución concentrada. El progreso del ciclo de molienda fue seguido de la medición del tamaño de partículas (D50) en diversos puntos de tiempo de residencia (gráfico mostrado en la figura 4). Después de la molienda, la suspensión se filtró a través de un cartucho de 10 µm y se almacenó refrigerada. Los tiempos de residencia de aproximadamente 30 minutos o más produjeron partículas de ganaxolona submicrométricas que tenían un D50 de 100 nm a 150 nm.

Ejemplo 41. Molienda de partículas de ganaxolona en medio acuoso que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, metilparabeno y propilparabeno (modo continuo)

20

[0482] Las partículas de ganaxolona en agua desionizada (1000 g) que contenían el 15 % en peso de ganaxolona, 3 % en peso de HPMC, 1 % en peso de alcohol polivinílico, 0,1 % en peso de metilparabeno, 0,02 % en peso de propilparabeno se molieron en un DYNO Mill KDL con una cámara continua revestida con SiC de 600 ml y perlas de óxido de circonio estabilizado con 0,4 mm de itrio (90 % de carga de perlas en volumen). La molienda se llevó a cabo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 38. Durante la molienda, se añadieron dos porciones del 0,025 % (p/p) de lauril sulfato de sodio como una solución concentrada. Después de 72,9 minutos de tiempo de residencia, el D50 fue de 153 nm. La suspensión de molienda se dividió en tres recipientes, se añadió más cantidad de lauril sulfato de sodio a dos de los recipientes de modo que los niveles totales de SLS alcanzaron el 0,1 y el 0,2 % p/p respectivamente. Las suspensiones se almacenaron a temperatura ambiente y el tamaño de partícula se volvió completamente sable después de 6 días (valores de D50: 205, 188 y 193 respectivamente).

Ejemplo 42. Molienda de partículas de ganaxolona en medio acuoso que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, metilparabeno, propilparabeno y simeticona (modo continuo)

35

[0483] Las partículas de ganaxolona en agua desionizada (1200 g) que contenían el 25 % en peso de ganaxolona, 5 % en peso de HPMC, 1 % en peso de alcohol polivinílico, 0,1 % en peso de lauril sulfato de sodio, 0,1 % en peso de metilparabeno, 0,02 % en peso de propilparabeno y 0,1 % en peso de simeticona en agua desionizada se molieron en un DYNO Mill KDL con una cámara continua revestida con SiC de 600 ml y perlas de óxido de circonio estabilizadas con itrio de 0,4 mm (90 % de carga de perlas en volumen). La molienda se llevó a cabo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 38. Después de 27,5 min de tiempo de residencia, el D50 fue de 180 nm. La suspensión de molienda se filtró a través de un cartucho de 10 µm y se diluyó (2x) con diluyente al 5 % (p/p) de HPMC, 1 % (p/p) de alcohol polivinílico, 0,1 % (p/p) de lauril sulfato de sodio, 0,1 % (p/p) de metilparabeno y 0,02 % (p/p) de propilparabeno y 0,1 % (p/p) de simeticona y se almacenó a temperatura ambiente para que el tamaño de partícula se estabilice. El D50 se convirtió en 327 nm después de que las partículas se curaron completamente.

45

Ejemplo 43. Molienda de partículas de ganaxolona en medio acuoso que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, benzoato de sodio, ácido cítrico y citrato de sodio (modo continuo) (comparativo)

50

[0484] Las partículas de ganaxolona en agua desionizada (1200 g) que contenían el 25 % en peso de ganaxolona, 5 % en peso de HPMC, 1 % en peso de alcohol polivinílico, 1 % en peso de alcohol polivinílico, 0,1 % en peso de benzoato de sodio, 0,12 % en peso de ácido cítrico, 0,1 % en peso de lauril sulfato de sodio, 0,0093 % en peso de citrato de sodio, y 0,025 % en peso de simeticona se molieron en un DYNO Mill KDL con una cámara continua revestida con SiC de 600 ml y perlas de óxido de circonio estabilizado con 0,4 mm de itrio (90 % de carga de perlas de volumen). La molienda se llevó a cabo de la misma manera que se describe en el Ejemplo 38. Después de 25,0 min de tiempo de residencia, el D50 fue de 160 nm. La suspensión de molienda se filtró a través de un cartucho de 10 µm y se almacenó a temperatura ambiente. Su tamaño de partícula (D50) se convirtió en 361 nm después de 4

55

semanas.

Ejemplo 44. Molienda de partículas de ganaxolona en medio acuoso que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, metilparabeno y propilparabeno (modo continuo)

5 [0485] Las partículas de ganaxolona en agua desionizada (1200 g) que contenían el 25 % en peso de ganaxolona, 3 % en peso de HPMC, 1 % en peso de alcohol polivinílico, 0,1 % en peso de lauril sulfato de sodio, 0,1 % en peso de metilparabeno y 0,02 % en peso de propilparabeno se molieron en un DYNO Mill KDL con una cámara continua revestida con SiC de 600 ml y perlas de óxido de circonio estabilizadas con itrio de 0,4 mm (90 % de carga de perlas en volumen). La molienda se llevó a cabo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 43. Después de 10 25,4 min de tiempo de residencia, el D50 fue de 162 nm. La suspensión de molienda se filtró a través de un cartucho de 10 µm y se diluyó (2x) con diluyente que contenía el 7,5 % (p/p) de HPMC, 1 % (p/p) de alcohol polivinílico, 0,1 % (p/p) de lauril sulfato de sodio, 0,1 % (p/p) de metilparabeno y 0,02 % (p/p) de propilparabeno en agua para obtener una dispersión líquida. La dispersión se almacenó a temperatura ambiente para estabilizar el tamaño de partícula. El 15 D50 fue de 306 nm después de 2 días y de 380 nm en 4 semanas. Se pueden añadir aditivos adicionales, por ejemplo, un agente saporífero y un edulcorante, a la dispersión líquida antes o después del curado para obtener la formulación final de partículas de ganaxolona.

20 **Ejemplo 45. Remolienda de una suspensión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, metilparabeno y propilparabeno (modo continuo)**

[0486] La suspensión de molienda final obtenida en el Ejemplo 44 se volvió a moler dos días después según el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 durante 69 min de tiempo de residencia. El D50 fue de 164 nm. Se convirtió en 200 nm en 7 a 10 días y se mantuvo igual cuando se ensayó 6 meses después.

25 **Ejemplo 46. Molienda de la dispersión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC (modo continuo) (comparativo)**

[0487] La dispersión acuosa de ganaxolona en polvo (1200 g) que comprendía una mezcla del 15 % en peso de ganaxolona y del 3 % en peso de HPMC se molió en un DYNO Mill KDL como se describe para el Ejemplo 38. Durante la molienda, se añadieron 2 porciones de lauril sulfato de sodio al 0,05 % p/p para mantener fluida la suspensión de molienda. Después de 50,8 minutos de tiempo de residencia, D50 fue de 116 nm.

35 **Ejemplo 47. Molienda de dispersión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio y simeticona (modo continuo) (comparativo)**

[0488] La dispersión acuosa de ganaxolona en polvo (1200 g) que comprendía una mezcla del 30 % en peso de ganaxolona y 5 % en peso de HPMC, 0,2 % en peso de lauril sulfato de sodio y 100 ppm de simeticona se molió en un DYNO Mill KDL como se describe para el Ejemplo 38. Después de 24,0 minutos de tiempo de residencia, D50 fue de 163 nm.

Ejemplo 48. Molienda de dispersión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio y simeticona (modo continuo) (comparativo)

45 [0489] La dispersión acuosa de ganaxolona en polvo (1200 g) que comprendía una mezcla del 25 % en peso de ganaxolona y del 5 % en peso de HPMC, 0,3 % en peso de lauril sulfato de sodio y 100 ppm de simeticona se molió en un DYNO Mill KDL como se describe para el Ejemplo 38. Después de 67,7 minutos de tiempo de residencia, D50 fue de 145 nm.

50 **Ejemplo 49. Molienda de dispersión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio y simeticona (modo continuo) (comparativo)**

[0490] La dispersión acuosa de ganaxolona en polvo (1500 g) que comprendía una mezcla del 25 % en peso de ganaxolona y 5 % en peso de HPMC, 0,1 % en peso de lauril sulfato de sodio y 0,028 % de simeticona en emulsión al 30 % se molió en un DYNO Mill KDL como se describe para el Ejemplo 38, excepto que la velocidad periférica fue de 15 m/s. Después de 39 minutos de tiempo de residencia, D50 fue de 113 nm.

Ejemplo 50. Molienda de dispersión acuosa de ganaxolona que contiene HPMC, lauril sulfato de sodio y simeticona (modo continuo) (comparativo)

60 [0491] Se realizaron tres ciclos de molienda adicionales de la misma manera que se describe para el Ejemplo 46, excepto que a escalas mayores. El tiempo de residencia fue de 33, 35 y 34 minutos respectivamente y al final de la molienda, el D50 fue de 143, 139 y 155 nm (después de 1 minuto de sonicación), respectivamente. Las suspensiones molidas de estos ciclos se diluyeron en dos etapas como se describe en el Ejemplo 21 para dar 65 formulaciones de ganaxolona de 50 mg/ml con niveles apropiados de excipientes tales como HPMC, PVA y SLS y

otros componentes deseables tales como conservantes, edulcorantes y aromas artificiales. Los valores de D50 de las formulaciones de 50 mg/ml fueron 320, 295 y 315 nm respectivamente.

5 Ejemplo 51. Molienda de una dispersión acuosa de ganaxolona con un agente complejante para una forma farmacéutica sólida

[0492] La ganaxolona se molió en húmedo en una cámara de 600 ml usando un DYNO-Mill KDL equipado con cuatro discos agitadores de poliuretano de 64 mm. El molino se hizo funcionar a 3000 RPM o una velocidad periférica de 10 m/s. El molino se cargó con el 88 % en volumen de perlas de óxido de circonio estabilizadas con itrio de 0,4 mm.

10 La suspensión de molienda (1200 g) contenía el 25 % en peso de ganaxolona, 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603), 0,0333 % en peso de emulsión de simeticona al 30 %, 0,3 % en peso de lauril sulfato de sodio y 0,2 % en peso de metilparabeno. Esta suspensión se hizo circular a través del molino mediante una bomba peristáltica y se devolvió a un depósito enfriado donde se hizo circular de nuevo a través del molino. El molino se hizo funcionar en este modo de recirculación, manteniendo la temperatura de la suspensión a 35 - 40 °C,

15 durante un total de 410 minutos. Utilizando un volumen libre o vacío de 262 ml en el molino, se calculó un tiempo de residencia de 90 minutos. La suspensión de producto se filtró a través de un filtro de cartucho de polipropileno de 20 micrómetros para dar 1185 g de suspensión de ganaxolona molida. El tamaño de partícula (D50) medido en un Horiba LA 910 fue de 164 nm sin sonicación/153 nm con 1 min de sonicación a baja potencia. Después de 7 días, el tamaño de partícula aumentó a 320 nm/309 nm con sonicación. El D50 no cambió después de este periodo de curado durante

20 la duración de todos los demás estudios realizados con esta formulación.

Ejemplo 52. Molienda de una dispersión acuosa de ganaxolona sin un agente complejante para una forma farmacéutica sólida (comparativo)

25 **[0493]** La ganaxolona se molió en húmedo en una cámara de 600 ml usando un DYNO-Mill KDL equipado con cuatro discos agitadores de poliuretano de 64 mm. El molino se hizo funcionar a 4000 RPM o una velocidad periférica de 15 m/s. El molino se cargó con el 88 % en volumen de perlas de óxido de circonio estabilizadas con itrio de 0,4 mm. La suspensión de molienda (1200 g) contenía el 25 % en peso de ganaxolona, 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603), 0,3 % de lauril sulfato de sodio y 0,033 % en peso de emulsión de simeticona (30 % en agua, Dow Corning Q7-2587). Esta suspensión se hizo circular a través del molino mediante una

30 bomba peristáltica y se devolvió a un depósito enfriado donde se hizo circular de nuevo a través del molino. El molino se hizo funcionar en este modo de recirculación, manteniendo la temperatura de la suspensión a 40 a 50 °C, durante un total de 340 minutos. Utilizando un volumen libre o vacío de 262 ml en el molino, se calcula un tiempo de residencia de 75 min. La suspensión de producto se filtró a través de un filtro de cartucho de polipropileno de 20 micrómetros

35 para dar 1271 g de suspensión de ganaxolona molida. El tamaño de partícula (D50) medido en un Horiba LA 910 fue de 103 nm/102 nm con sonicación. Después de 7 días, el tamaño de partícula aumentó ligeramente a 136 nm/112 nm con sonicación.

40 **Ejemplo 53. Cápsulas de 300 mg de ganaxolona de liberación inmediata con (invención) y sin (comparativo) agente complejante**

[0494] Se preparan suspensiones (1200 gramos) en agua que contienen el 25 % en peso de ganaxolona, 5,0 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603), 0,0333 % en peso de emulsión de simeticona al 30 % y 0,2 % en peso de lauril sulfato de sodio, ya sea con el 0,05 % en peso de metilparabeno (cápsula Ej. 1) o sin metilparabeno

45 (cápsula Ej. 2, 5,2 % en peso de HPMC en lugar del 5 % en peso). Cada % en peso se basa en el peso total de la suspensión.

[0495] Las partículas de ganaxolona se muelen usando las condiciones descritas en el Ejemplo 51. Para formulaciones con agente complejante (Forma de cápsula 1), se obtienen inmediatamente después de la molienda

50 nanopartículas de ganaxolona que tienen un tamaño de partícula (D50) de aproximadamente 120 nm medido con el analizador del tamaño de partícula Horiba LA 910. Este tamaño de partícula medio ponderado en volumen crece hasta aproximadamente 220 nm después de 7 días de curado a temperatura ambiente, lo que indica que se forma el complejo de ganaxolona. El D50 no cambia después de este periodo de curado durante la duración del estudio. Para la forma de cápsula 2 (sin agente complejante), se obtienen inmediatamente después de la molienda nanopartículas

55 de ganaxolona que tienen el mismo tamaño de partícula (D50) (aproximadamente 120 nm).

[0496] Se añaden sacarosa (48,5 g) y NaCl (6,5 g) (juntos aproximadamente el 13 % en peso de sólidos) y agua (800 ml) a cada una de las suspensiones de ganaxolona para las formas de cápsula 1 y 2, y las mezclas resultantes se homogeneizan durante 20 minutos para el secado por pulverización. Las composiciones de las mezclas

60 a secar por pulverización se dan en la Tabla 28.

TABLA 28. Composición de la mezcla de pulverización antes de la estratificación por pulverización

	Ejemplo de cápsula 1		Ejemplo de cápsula 2	
	Complejo de ganaxolona		Ganaxolona (sin parabeno) (comparativo)	
Componente	Peso, gramos	% en peso/peso de sólidos total, %	Peso, gramos	% en peso basado en el peso de sólidos total, %
Ganaxolona	300	71,7	300	71,4
HPMC	60	14,3	62,4	14,9
Simeticona	0,12	0,03	0,12	0,03
SLS	2,4	0,57	2,4	0,57
Metilparabeno	0,60	0,14	0	0
Sacarosa	48,5	11,6	48,5	11,5
Cloruro de sodio	6,5	1,6	6,5	1,5
Total	418,12	100	419,92	100

(1)

- [0497]** Para cada forma de cápsula 1 y 2, se añaden 100 gramos de perlas de celulosa microcristalina (MCC) (por ejemplo, Celsphere, malla 30/35) a un lecho fluido Glatt GPCG-3 con inserto de columna Wurster (4 pulgadas), temperatura de entrada de aproximadamente 55 °C y temperatura del aire de aproximadamente 40 °C (volumen de aire total de aprox. 175 cm³/h). Se pulverizan aproximadamente 2000 gramos de cada mezcla de pulverización (pulverización de fondo) a través de boquillas de 1,2 mm a 11 ml/min y 1,5 bares de presión hasta que se consigue una estratificación de aproximadamente el 400 % en peso en comparación con el peso inicial de las perlas. Las composiciones teóricas de las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización (Forma de cápsula 1) y las partículas de ganaxolona (Forma de cápsula 2) se muestran en la Tabla B. Los rendimientos reales de estratificación por pulverización han sido >90 % teóricos tanto para la forma 1 como la forma 2.

TABLA 29. Composición de partículas estratificadas por pulverización después del secado por pulverización

	Forma de cápsula 1		Forma de cápsula 2	
	Complejo de ganaxolona		Ganaxolona (sin metilparabeno) (comparativo)	
Componente	Peso, gramos	% en peso/peso de sólidos total, %	Peso, gramos	% en peso basado en el peso de sólidos total, %
Ganaxolona	300	57,9	300	57,7
HPMC	60	11,6	62,4	12,0
Simeticona	0,12	0,02	0,12	0,02
SLS	2,4	0,46	2,4	0,46
Metilparabeno	0,60	0,12	0	0
Sacarosa	48,5	9,4	48,5	9,3
NaCl	6,5	1,25	6,5	1,25
Perlas de MCC	100	19,3	100	19,2
Total	518,12	100	519,92	100

- [0498]** Las partículas de complejo de ganaxolona estratificadas por pulverización (Forma de cápsula 1) o las partículas de ganaxolona (Forma de cápsula 2) se introducen a continuación en cápsulas de gelatina con un peso de relleno de 518-520 mg de perlas recubiertas para lograr una dosis de 300 mg.

Ejemplos 54. Cápsulas de 300 mg de ganaxolona de liberación retardada (con (invención) y sin (comparativo) agente complejante)

[0499] Las perlas de liberación inmediata que contienen ganaxolona (500 g, Forma de cápsula 1) (invención) o multipartículas de ganaxolona (500 g, Forma de cápsula 2) (comparativo) preparadas como se describe en el Ejemplo 53 y como se muestra en la Tabla 29, se cargan directamente en un granulador/revestidor rotatorio (granulador Freund CF-360) para recubrimiento entérico. El lecho de partículas giratorias se pulveriza con una solución de recubrimiento
5 que contiene el 50 % en peso de Eudragit® L 30-D55, 2,5 % en peso de talco, 1,5 % en peso de sebecato de dibutilo, 20 % en peso de etanol, 23,5 % en peso de alcohol isopropílico y 2,5 % en peso de agua. Se logra un nivel de recubrimiento de aproximadamente el 8 % en peso. El contenido de ganaxolona en cada perla recubierta es de aproximadamente el 53,4 % en peso basado en el peso total de las perlas recubiertas.

10 **[0500]** Aproximadamente 295 mg de la Forma cápsula no recubierta 1 o 2 y 240 mg de perlas recubiertas de la Forma de cápsula 1 o 2 obtenidas de este modo se cargan a mano en cubiertas de cápsulas de gelatina, respectivamente, para formar cápsulas de 300 mg de complejo de ganaxolona de liberación modificada (Forma de cápsula 3) (invención) o cápsulas de liberación modificada de ganaxolona de 300 mg sin metilparabeno (Forma de cápsula 4) (comparativo). Estas partículas son sustancialmente insolubles en el estómago debido al recubrimiento
15 entérico pero sustancialmente solubles en el intestino. El peso total de llenado de la cápsula es de 565 mg.

Ejemplo 55. Cápsulas de 300 mg de ganaxolona de liberación pulsátil (con (invención) y sin (comparativo) agente complejante)

20 **[0501]** Para la Forma de cápsula 5 (invención), las perlas de ganaxolona no recubiertas obtenidas para la Forma de cápsula 1 y como se describe en la Tabla 29 se mezclan con ganaxolona recubierta obtenida para la Forma de cápsula 3 (Ejemplo 54) en una relación del 60 % en peso al 40 % en peso para obtener una mezcla. Aproximadamente 540 mg de la mezcla combinada se cargan a mano en una cápsula de gelatina dura para obtener una cápsula de 300 mg de complejo de ganaxolona pulsátil.

25 **[0502]** De manera similar, para la Forma de cápsula 6 (comparativo), los multiparticulados de ganaxolona no recubiertos obtenidos para la Forma de cápsula 2 y como se describe en la Tabla 29 se mezclan con los multiparticulados de ganaxolona recubiertos obtenidos para la Forma de cápsula 4 en una relación del 40 % en peso al 60 % en peso para obtener una mezcla. El contenido de ganaxolona en la mezcla es de aproximadamente el 55,5 %
30 en peso. Aproximadamente 540 mg de la mezcla mezclada se cargan en una cápsula de gelatina para obtener una cápsula de 300 mg de ganaxolona pulsátil (sin agente complejante).

Ejemplos 56. Cápsulas de 300 mg de ganaxolona en dispositivos de tapón hinchable (con (invención) y sin (comparativo) agente complejante)

35 **[0503]** Aproximadamente 520 mg de las perlas obtenidas anteriormente en el Ejemplo 53, Formas de cápsula 1 y 2, se cargan a mano en un dispositivo de tapón hinchable como se ha descrito anteriormente. La cubierta de media cápsula está hecha de un material de poli(metacrilato de metilo) que no se disuelve en el estómago. El extremo abierto de la cubierta de la cápsula está taponado con un tapón cilíndrico formado a partir de un copoli(óxido de alquileo)
40 reticulado por reacción con un grupo éter cíclico insaturado. La mitad de la cápsula taponada se sella finalmente con una gelatina soluble en agua para obtener una cápsula de 300 mg de complejo de ganaxolona (Forma de cápsula 7) (invención) y una cápsula de 300 mg de ganaxolona (sin metilparabeno) (Forma de cápsula 8) (comparativo).

Ejemplo 57. Cápsulas de 300 mg de ganaxolona de liberación retardada en dispositivos de tapón hinchable (con (invención) y sin (comparativo) agente complejante)

45 **[0504]** Los dispositivos sellados obtenidos en el Ejemplo 56, con y sin agente complejante, se recubren adicionalmente con un recubrimiento entérico para obtener un dispositivo de 300 mg de complejo de ganaxolona de liberación retardada (Forma de cápsula 9) (invención) y un dispositivo de 300 mg de ganaxolona (sin metilparabeno) (Forma de cápsula 10) (comparativo). Por ejemplo, los dispositivos sellados están recubiertos con un Hi-Coater (Vector Corp., Marion, Iowa, EE.UU.) con una solución de recubrimiento que contiene el 50 % en peso de Eudragit® L 30-D55, 2,5 % en peso de talco, 1,5 % en peso de sebecato de dibutilo, 20 % en peso de etanol, 23,5 % en peso de alcohol isopropílico y 2,5 % en peso de agua. Se logra un nivel de recubrimiento de aproximadamente el 10 % en peso. Los dispositivos recubiertos son sustancialmente insolubles en el estómago, pero liberan sustancialmente toda
55 la ganaxolona en el intestino.

Ejemplo 58. Comprimidos de ganaxolona de liberación pulsátil que contienen un núcleo interno de liberación modificada y un recubrimiento de liberación inmediata (comparativo)

60 **[0505]** Lo siguiente es el proceso para preparar comprimidos de ganaxolona de liberación pulsátil según la invención. En esta formulación, las cantidades relativas de sustancia formadora de película soluble en agua (polivinilpirrolidona) y sustancia formadora de película insoluble en agua (etilcelulosa) en la segunda capa de los gránulos encapsulados están en la relación de 1:20.

65 **[0506]** La formulación en suspensión de partículas de ganaxolona (12,6 % de ganaxolona, 2,6 % de HPMC,

0,026 % de SLS, 0,018 % de emulsión de simeticona (30 % de simeticona en agua), 0,3 % de cloruro de sodio y 2,4 % de sacarosa se seca por evaporación rotatoria y estratifica por pulverización sobre perlas de sacarosa. La forma estratificada por pulverización se prepara evaporando la suspensión de estratificación sobre perlas de azúcar (Paulaur malla 30/35) a través de un proceso de recubrimiento en lecho fluido que produce aproximadamente un 60 % de carga de ganaxolona (% en peso de GNX/% en peso de perlas totales).

[0507] Las perlas estratificadas por pulverización resultantes se secan (40 °C, 5-10 h) y se tamizan, primero a través de un tamiz de malla 12 para eliminar los agregados y a continuación en un tamiz de malla 20 para eliminar los finos.

10

[0508] Las perlas que contienen ganaxolona (25 kg) se voltean en un tambor de recubrimiento y simultáneamente se espolvorean con talco (USP, 1,28 kg) que contiene tinte azul (FD & C Blue N.º 1 Lake Dye, 0,0129 kg) y se pulverizan con una solución de polivinilpirrolidona (0,0570 kg) y etilcelulosa (50 c.p.s., 1,14 kg) en etanol (alcohol, 95 %, 27,3 kg). La segunda capa así constituida consiste en el 2 % de sustancia formadora de película soluble en agua, 46 % de sustancia formadora de película insoluble en agua y 52 % de polvo para espolvorear. Las perlas encapsuladas resultantes se secan (40 °C) hasta un contenido de humedad entre el 0,6 % y el 1,0 % y se tamizan sucesivamente a través de tamices de malla 12 y malla 20. Las perlas encapsuladas están así constituidas por perlas de azúcar, partículas de ganaxolona como primera capa y PVP, etilcelulosa como segunda capa.

15

[0509] Se muele una mezcla de lactosa anhidra (4 kg), celulosa microcristalina (5,14 kg), etilcelulosa (50 c.p.s., 2,8 kg) y aceite vegetal hidrogenado (1,19 kg) y se mezcla con 25 kg de perlas de ganaxolona encapsuladas. La mezcla resultante se comprime en comprimidos, cada uno con un peso de 700 mg y cada uno contiene 300 mg de ganaxolona. La mezcla de formación de comprimidos constituida de este modo consiste en el 17,5 % de diluyente, 22,7 % de diluyente-aglutinante, 12 % de aglutinante y 5,22 % de lubricante hidrófobo y 42,5 % de ganaxolona. Los comprimidos así constituidos consisten en perlas encapsuladas y mezcla de formación de comprimidos.

25

Ejemplo 59. Comprimidos de ganaxolona recubiertos entéricamente

[0510] La formulación en suspensión de partículas de ganaxolona Ej.-52 después del curado durante 7 días con la adición del 0,05 % de metilparabeno se prepara como un granulado de pulverización que contiene sacarosa (3 %) y cloruro de sodio (1,5 %). El granulado resultante se seca (40 °C, 5-10 h) y se tamiza, primero a través de un tamiz de malla 12 para eliminar los agregados y a continuación en un tamiz de malla 20 para eliminar los finos.

30

[0511] Se añaden secuencialmente Prosolv 90, granulado por pulverización de ganaxolona y polvo de fosfato de dipotasio, en un mezclador Bohle Bin (BL07C, Warminster, Pensilvania, EE.UU.) y se mezclan durante 10 ± 0,1 minutos a 11 ± 1 rpm. Se añade más cantidad de Prosolv 90 y almidón glicolato de sodio y se mezclan durante 10 ± 0,1 minutos a 11 ± 1 rpm. A continuación, el material se muele y a continuación se pasa a través de un tamiz de 0,5 mm (malla 35).

35

Componente de mezcla	Peso	% p/p
Celulosa microcristalina silicificada, NF (Prosolv 90)	4,255 kg	37,0
Almidón glicolato de sodio, NF, EP	0,230 kg	2,00
Cloruro de sodio	0,287 kg	2,5
Estearato de magnesio	0,0575 kg	0,5
Polvo de fosfato dipotásico, USP, PE	0,230 kg	2,00
Granulado por pulverización de ganaxolona	6,44 kg	56,0
Totales	11,5 kg	100,0

40

[0512] La mezcla de ganaxolona se carga en una máquina de compresión de comprimidos, tal como una prensa para comprimidos Fette 1200 B Tool (TP06) o equivalente, y los comprimidos se forman utilizando punzones ovalados superiores e inferiores. Se obtienen comprimidos que tienen un peso medio de comprimido central de 750,0 mg (que contiene aprox. 300 mg de ganaxolona) con límites de peso promedio de comprimido superiores e inferiores aceptables de ±5,0 %.

45

[0513] La friabilidad se determina mediante la USP actual <1216> al principio y al final de cada ciclo de compresión y es nmT al 0,5 %. Los tiempos de desintegración se determinan utilizando la USP actual <701> al principio y al final de cada lote de compresión. El tiempo de desintegración es nmT 5 minutos.

50

[0514] Se aplica una capa entérica a los núcleos de los comprimidos como se indica a continuación: El

recubrimiento entérico que comprende Opadry® Enteric de Colorcon® y la capa superior que comprende Opadry® transparente se aplican secuencialmente como suspensiones de recubrimiento acuosas usando un tambor de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos se precalientan a 46 °C (temperatura del aire de escape). La velocidad del tambor se ajusta para proporcionar un flujo adecuado de comprimidos y las suspensiones de recubrimiento se pulverizan sobre los comprimidos a una presión de aire de atomización de 18 - 30 psi; una temperatura del aire de entrada de 60 - 70 °C para la capa superior, y de 42 - 50 °C para la capa entérica; una temperatura del aire de escape de 40 a 50 °C para la capa superior y de 30 a 35 °C para la capa entérica; una velocidad de pulverización de 15 a 50 ml/min; y un flujo de aire de entrada de 175 a 300 CFM. Un experto en la técnica comprenderá que los parámetros de procesamiento para el recubrimiento dependen en parte del tamaño del lote a revestir y pueden ajustarse en consecuencia. El recubrimiento entérico debe aplicarse de manera que se logre una ganancia de peso del núcleo del comprimido del 8-15 % en peso/peso del núcleo del comprimido. Se pueden utilizar acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, un copolímero de ácido metacrílico, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, acetato trimelitato de celulosa, o una combinación que comprenda uno o más de los polímeros entéricos anteriores en lugar del recubrimiento entérico Opadry.

Ejemplo 60. Comprimido de liberación inmediata de ganaxolona

[0515] El núcleo del comprimido de ganaxolona se prepara como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 59. Se aplica una capa superior que comprende Opadry® transparente como suspensión de recubrimiento acuosa usando un tambor de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos se precalientan a 46 °C (temperatura del aire de escape). La velocidad del tambor se ajusta para proporcionar un flujo adecuado de comprimidos y las suspensiones de recubrimiento se pulverizan sobre los comprimidos a una presión de aire de atomización de 18 - 30 psi; una temperatura del aire de entrada de 60 - 70 °C, una temperatura del aire de escape de 40 a 50 °C, una velocidad de pulverización de 15 a 50 ml/min; y un flujo de aire de entrada de 175 a 300 CFM. Se puede aplicar un recubrimiento de color tal como Colorcon Opaspray u Opalux antes de la aplicación final de Opadry transparente para proporcionar un comprimido con color.

Ejemplo 62. Comprimidos de ganaxolona recubiertos entéricamente que contienen perlas de azúcar

[0516] La formulación en suspensión de partículas de ganaxolona con o sin agente complejante se prepara como se describe en los Ejemplos 52 (Ej.-52A, que contiene el 0,05 % de metilparabeno y curado durante 7 días) (invención) y 52 (Ej.-52, sin agente complejante) (comparativo). A cada una de estas composiciones se le añaden sacarosa (3 %) y cloruro de sodio (1,5 %). Se añade suficiente agua como en el Ejemplo 53 para preparar una dispersión que contiene aproximadamente un 18 % de contenido de sólidos.

[0517] Para cada una de las suspensiones de partículas, se añaden 100 gramos de perlas de azúcar (por ejemplo, Paulaur malla 30/35) a un lecho fluido Glatt GPCG-3 con inserto de columna Wurster (4 pulgadas), temperatura de entrada de aproximadamente 55 °C y temperatura del aire de aproximadamente 40 °C (volumen de aire total de aprox. 175 cm cúbicos/h). Se pulverizan aproximadamente 2000 gramos de cada mezcla de pulverización (pulverización de fondo) a través de boquillas de 1,2 mm a 10 ml/min y 1,5 bares de presión hasta que se consigue una estratificación de aproximadamente el 400 % en peso en comparación con el peso inicial de las perlas de azúcar. Se logran las composiciones de las partículas de ganaxolona estratificadas por pulverización sobre una perla de azúcar que contiene el 60 % de partículas de ganaxolona o de complejo de ganaxolona por peso total de las perlas. Se añaden secuencialmente lactosa monohidrato, perlas de ganaxolona y polvo de fosfato dipotásico en un mezclador Bohle Bin (BL07C, Warminster, Pensilvania, EE.UU.) y se mezclan durante 10 ± 0,1 minutos a 11 ± 1 rpm. Se añade más cantidad de Prosolv 90 y almidón glicolato de sodio y se mezclan durante 10 ± 0,1 minutos a 11 ± 1 rpm. A continuación, el material se muele y a continuación se pasa a través de un tamiz de 0,5 mm (malla 35).

Componente de mezcla	Peso	% p/p
Lactosa monohidrato	3,128 kg	27,2
Almidón glicolato de sodio, NF, EP	0,230 kg	2,00
Cloruro de sodio	0,287 kg	2,5
Estearato de magnesio	0,0575 kg	0,5
Polvo de fosfato dipotásico, USP, PE	0,230 kg	2,00
Perlas estratificadas por pulverización de ganaxolona	7,567 kg	65,8
Totales	11,5 kg	100,0

[0518] La mezcla de ganaxolona se carga en una máquina de compresión de comprimidos, tal como una prensa para comprimidos Fette 1200 B Tool (TP06) o equivalente, y los comprimidos se forman utilizando punzones ovalados

superiores e inferiores. Se obtienen comprimidos que tienen un peso medio de comprimido central de 790 mg (que contiene 300 mg de ganaxolona) con límites de peso promedio de comprimido superiores e inferiores aceptables de $\pm 5,0\%$.

5 **[0519]** Los tiempos de friabilidad y desintegración se determinan como se describe en el Ejemplo 59.

[0520] Se aplica una capa entérica a los núcleos de los comprimidos como se indica a continuación: El recubrimiento entérico que comprende Opadry® Enteric de Colorcon® y la capa superior que comprende Opadry® transparente se aplican secuencialmente como suspensiones de recubrimiento acuosas usando un tambor de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos se precalientan a 46 °C (temperatura del aire de escape). La velocidad del tambor se ajusta para proporcionar un flujo adecuado de comprimidos y las suspensiones de recubrimiento se pulverizan sobre los comprimidos a una presión de aire de atomización de 18 - 30 psi; una temperatura del aire de entrada de 60 - 70 °C para la capa superior, y de 42 - 50 °C para la capa entérica; una temperatura del aire de escape de 40 a 50 °C para la capa superior y de 30 a 35 °C para la capa entérica; una velocidad de pulverización de 15 a 50 ml/min; y un flujo de aire de entrada de 175 a 300 CFM. Un experto en la técnica comprenderá que los parámetros de procesamiento para el recubrimiento dependen en parte del tamaño del lote a revestir y pueden ajustarse en consecuencia. El recubrimiento entérico debe aplicarse de manera que se logre una ganancia de peso del núcleo del comprimido del 8-15 % en peso/peso del núcleo del comprimido. Se pueden utilizar acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, un copolímero de ácido metacrílico, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, acetato trimelitato de celulosa, o una combinación que comprenda uno o más de los polímeros entéricos anteriores en lugar del recubrimiento entérico Opadry.

EJEMPLO 63: Análisis farmacocinético de 200 mg de suspensión de complejo de ganaxolona (50 mg/ml) que contiene PVA administrado en 6 voluntarios sanos en el estado en ayunas. (comparativo)

25 **[0521]** Después de un ayuno de una noche de al menos 10 horas, a 6 sujetos sanos se les administró ganaxolona (4 ml de una suspensión de 50 mg/ml fabricada como en el ejemplo 50 como la composición complejada de ganaxolona) con 240 ml (8 onzas líquidas) de agua. No se permitieron alimentos durante al menos 4 horas después de la dosis. Se permitió agua según se deseó, excepto una hora antes y después de la administración del fármaco. No se permitieron otros líquidos orales (zumos, café, bebidas gaseosas, etc.) desde 4 horas antes de la dosis hasta 4 horas después de la dosis. Se prohibió la ingesta de pomelo o zumo de pomelo durante todo el estudio. Se proporcionó una comida estandarizada 4 horas después de la dosis.

35 **[0522]** Se extrajeron muestras de sangre (4 ml) para análisis PK 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosificación utilizando EDTA dipotásico como anticoagulante. El plasma se generó mediante centrifugación a aproximadamente 4-8k RPM durante 15 minutos a 0 °C, se congeló por debajo de -20 °C para su almacenamiento y envió y se analizó utilizando un procedimiento HPLC/MS/MS/MS validado con un LOQ de 1 ng/ml. Los resultados dieron una $C_{\text{máx}}$ media de 37 ± 25 ng/ml y un $AUC_{(0-24)}$ de 184 ± 104 ng*h/ml.

40 **EJEMPLO 64: Efecto de los ciclos de congelación/descongelación sobre la estabilidad de las formulaciones de ganaxolona con (invención) y sin (comparativo) un agente complejante**

45 **[0523]** Las formulaciones de ganaxolona Ej.-51 (invención) y Ej.-52 (comparativo) (con y sin agente complejante como se describe en los Ejemplos 51 y 52 respectivamente), se ensayaron para determinar la estabilidad a la congelación y descongelación como se indica a continuación:

[0524] Se colocaron 10 g de cada formulación en un vial de centelleo de HDPE de 25 ml con tapa de HDPE. Se colocaron en un vaso de precipitados de vidrio de 500 ml que contenía aprox. 1 pulgada de embalaje de poliestireno expandido (para ralentizar el proceso de congelación) y se colocaron en una caja de cartón aislada que contenía hielo seco picado. Los viales se almacenaron durante una noche y a continuación se descongelaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Este proceso se repitió para los mismos viales 2x comprendiendo 3 ciclos de congelación/descongelación. El tamaño de partícula de cada formulación se midió mediante el procedimiento ya descrito y se comparó con el material de control almacenado a temperatura ambiente en el mismo sistema de cierre de recipientes.

Tabla 30. Tamaño de partícula (D50) antes y después de los ciclos de congelación/descongelación para partículas de ganaxolona con y sin un agente complejante (metilparabeno)

Formulación	D50 inicial (nm) Antes/después de 1 min de sonicación	D50 (nm) después de 3 ciclos de congelación/descongelación Antes/después de 1 min de sonicación
Ej.-51	320/298	319/310
Ej.-52	149/140	822/341

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende partículas que comprenden ganaxolona; un polímero hidrófilo; un agente humectante; y un agente complejante, en la que el diámetro medio ponderado en volumen (D50) de las partículas es de 50 nm a 500 nm medido por el procedimiento de dispersión de luz/láser, en el que el agente complejante se selecciona del grupo que consiste en parabenos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el parabeno se elige del grupo que consiste en metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno y bencilparabeno.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente complejante se selecciona del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno y las sales de sodio de los mismos.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en un polímero celulósico, un polímero vinílico, y mezclas de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que el polímero celulósico es un éter de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, una sal de docusato farmacéuticamente aceptable, y mezclas de los mismos.
7. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un modulador de dispersión iónica que es una sal.
8. La composición de la reivindicación 1 que comprende:
partículas que comprenden ganaxolona en una cantidad del 10 % al 80 %, p/p, basándose en el peso total de la composición;
un polímero hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico y una mezcla de los mismos, y en una cantidad del 3 % al 50 %, p/p, basándose en el peso de la composición;
siendo un agente humectante lauril sulfato de sodio en una cantidad del 0,05 % al 2 %, p/p, basándose en el peso de la composición;
un agente complejante que es un parabeno, y en una cantidad del 0,1 % al 5 %, p/p, basándose en el peso de la composición; y
siendo un modulador de dispersión iónica cloruro de sodio en una cantidad del 1 % al 50 %, p/p, basándose en el peso de la composición.
9. La composición de la reivindicación 1, que es una forma de dosificación sólida oral.
10. La composición de la reivindicación 1, que es una formulación líquida.
11. La composición de la reivindicación 10, que incluye al menos un excipiente seleccionado de alcohol polivinílico, lauril sulfato de sodio, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, simeticona, sucralosa y saporífero.
12. La composición de la reivindicación 10, que comprende partículas estables de ganaxolona, hidroximetilpropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, simeticona, sucralosa, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio y saporífero, teniendo el líquido un pH de 3,8 a 4,2.
13. La composición de la reivindicación 10, que comprende del 2,5 % al 5 % de partículas estables de ganaxolona, del 2 % al 5 % de hidroximetilpropilcelulosa, del 0,1 % al 0,03 % de lauril sulfato de sodio, del 0,005 % al 0,02 % de simeticona, del 0,01 % al 0,03 % de sucralosa, del 0,05 % al 0,1 % de metilparabeno, del 0,01 % al 0,02 % de propilparabeno, del 0,05 % al 0,1 % de benzoato de sodio, del 0,1 % al 0,15 % de ácido cítrico, del 0,05 al 0,1 % de citrato de sodio, y del 0,002 % al 0,004 % de saporífero, teniendo el líquido un pH de 3,8 a 4,2, en la que todos los porcentajes son porcentajes en peso con respecto al peso total de la formulación líquida.
14. La composición de la reivindicación 10, que es una suspensión acuosa.
15. La composición de la reivindicación 1, que es una suspensión acuosa oral.
16. La composición según la reivindicación 1, que es una formulación intravenosa.
17. La composición de la reivindicación 1, que tiene una liberación seleccionada de liberación inmediata, liberación sostenida, liberación retardada y liberación pulsátil.

18. La composición de la reivindicación 1, que es una formulación sólida.

19. La composición de la reivindicación 10, que comprende el 5 % de ganaxolona, 1 % de alcohol polivinílico, 0,1 %
5 de lauril sulfato de sodio, 0,1 % de metilparabeno, 0,02 % de propilparabeno, 0,9 % de benzoato de sodio, 0,12 % de ácido cítrico, 0,06 % de citrato de sodio, 0,01 % de simeticona, 0,02 % de sucralosa y saporífero.

20. La composición de la reivindicación 10, que comprende del 2,5 % al 5 % de partículas estables de ganaxolona, del
10 2 % al 5 % de hidroximetilpropilcelulosa, del 0,5 % al 1,5 % de alcohol polivinílico, del 0,1 % al 0,03 % de lauril sulfato de sodio, del 0,005 % al 0,02 % de simeticona, del 0,01 % al 0,03 % de sucralosa, del 0,05 % al 0,1 % de metilparabeno, del 0,01 % al 0,02 % de propilparabeno, del 0,05 % al 0,1 % de benzoato de sodio, del 0,05 % al 0,15 % de ácido cítrico, del 0,05 al 0,1 % de citrato de sodio, y del 0,002 % al 0,004 % de saporífero, teniendo el líquido un pH de 3,8 a 4,2, en la que todos los porcentajes son porcentajes en peso con respecto al peso total de la formulación líquida.

15

FIGURA 1. Proceso de curado de partículas de ganaxalona-conservante a temperatura ambiente: El crecimiento del tamaño de partícula se invirtió parcialmente con 1 minuto de sonicación (configuración de potencia: baja) en la etapa inicial del proceso de curado.

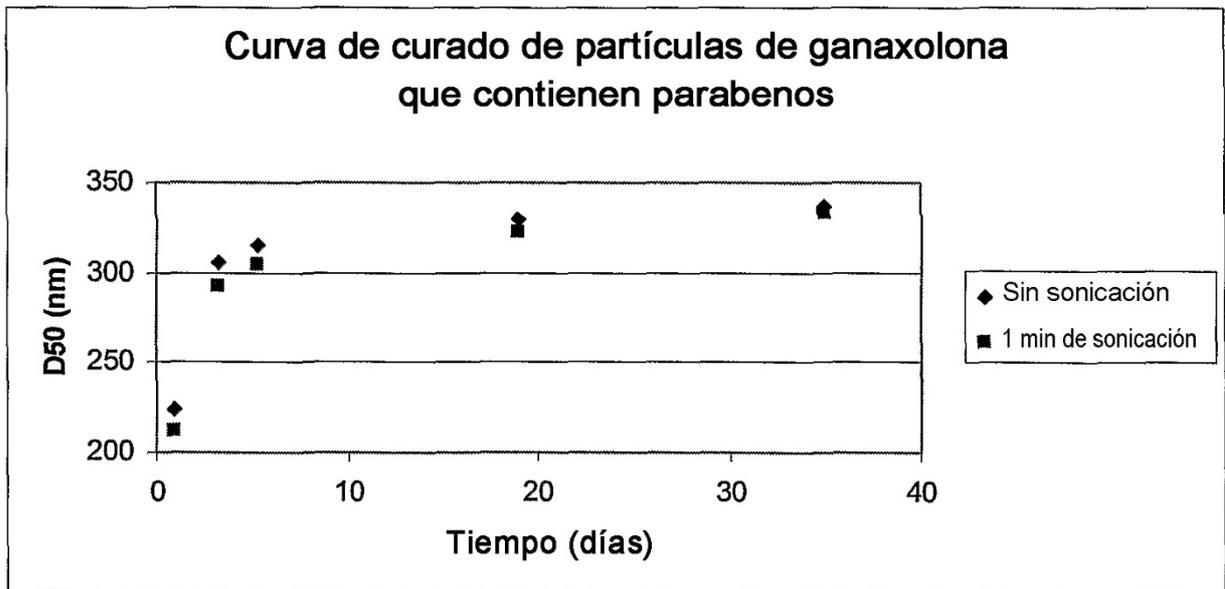
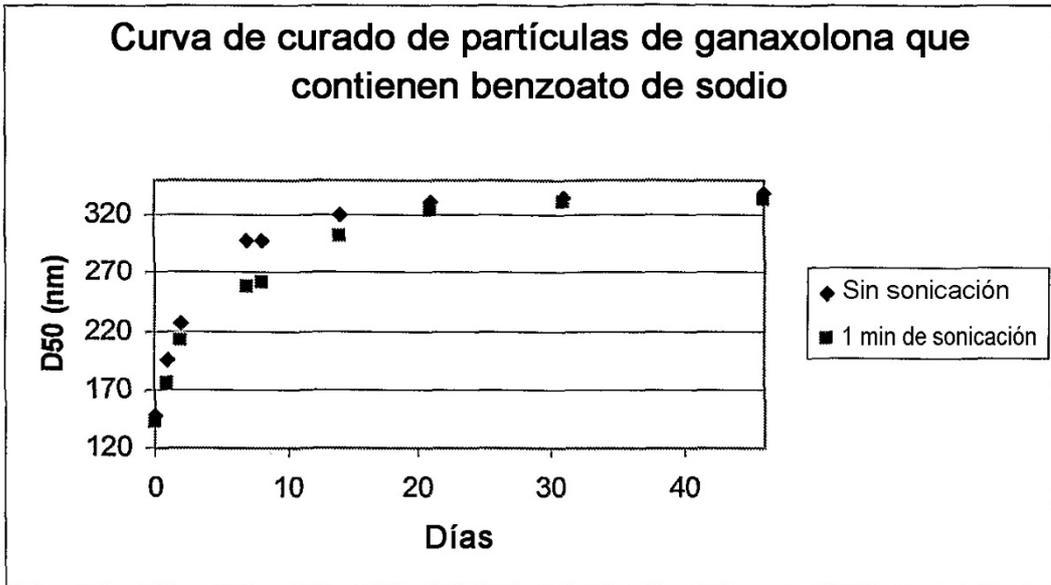


FIGURA 2. Curado de partículas de ganaxalona conservadas con parabenos y conservadas con benzoato de sodio a temperatura ambiente: Las partículas de ganaxolona conservadas con parabenos se vuelven completamente estables en 5-7 días, mientras que las partículas conservadas con benzoato tardan aproximadamente 3 semanas en volverse completamente estables (D50 sin sonicación).

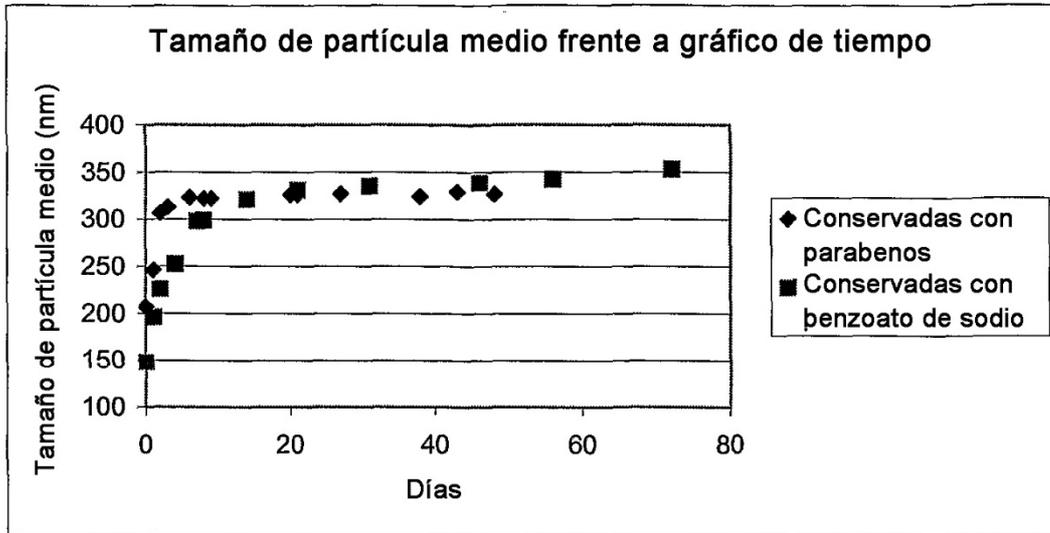


FIGURA 3. Gráficos de estabilidad (D50 frente al tiempo) de las partículas de ganaxolona que no contienen agente complejante: Las partículas de ganaxolona sin un agente complejante que se molieron durante menos de 2 horas de tiempo de residencia de molienda continuaron aumentando gradualmente de tamaño durante varios meses, mientras que las partículas molidas durante más de 2 horas de tiempo de residencia no cambiaron durante seis meses.

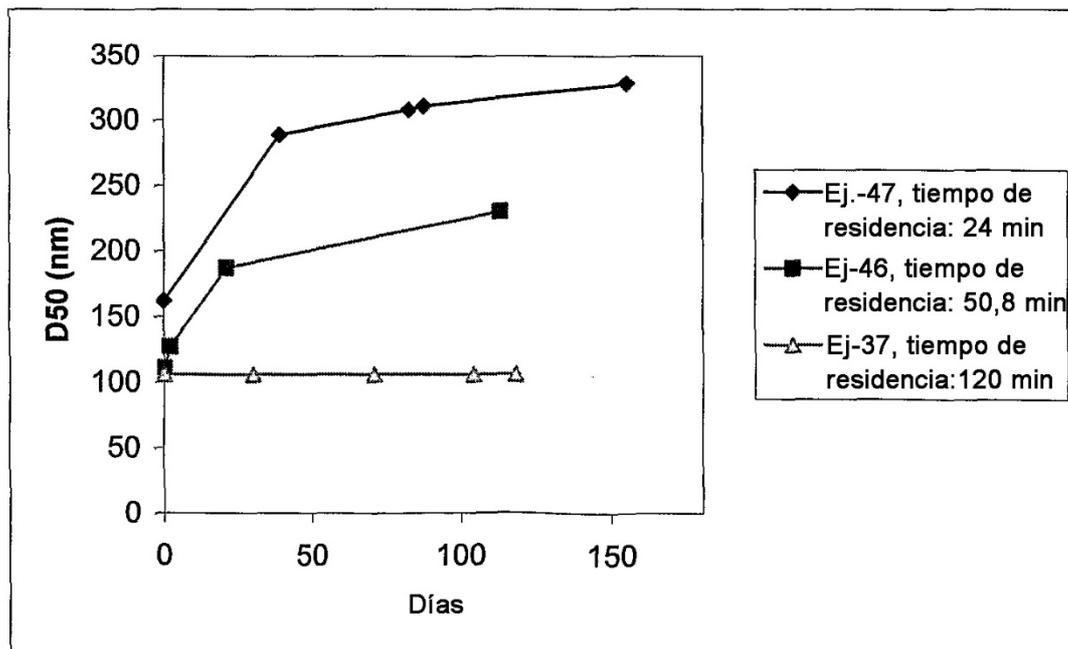


FIGURA 4. Valores de D50 medidos para partículas de ganaxolona en función del tiempo de residencia de molienda para un ciclo de molienda típico utilizando un DYNO-Mill KDL equipado con cuatro discos agitadores de poliuretano de 64 mm.

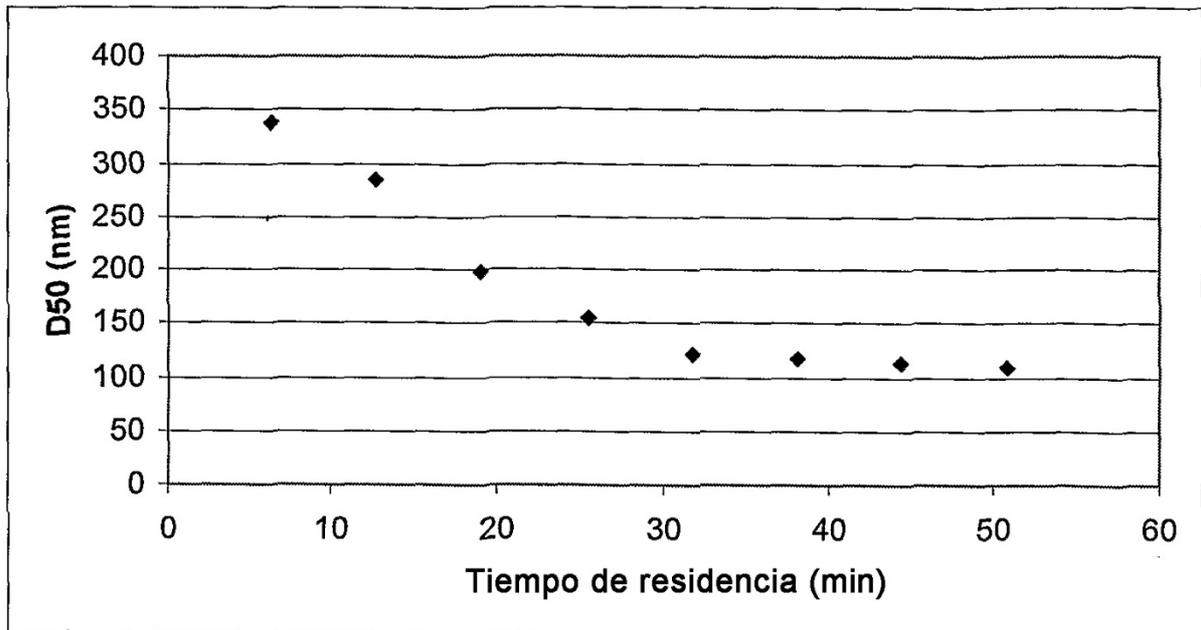


FIGURA 5. Distribución del tamaño de partícula (después de 1 min de sonicación a baja potencia) de formas de dosificación sólidas resuspendidas que contienen cloruro de sodio en SGF a temperatura ambiente: Con y sin un agente complejante (metilparabeno)

