



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 07 016 160 T1** 2009.07.02

(12)

## Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der  
(97) Veröffentlichungsnummer: **2 018 851**  
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **07 016 160.9**  
(96) Europäischer Anmeldetag: **17.08.2007**  
(97) Veröffentlichungstag  
der europäischen Anmeldung: **28.01.2009**  
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche  
in deutscher Übersetzung: **02.07.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**779562**      **18.07.2007**      **US**

(74) Vertreter:  
**LOUIS, PÖHLAU, LOHRENTZ, 90409 Nürnberg**

(71) Anmelder:  
**Supernus Pharmaceuticals, Inc., Rockville, Md.,  
US**

(72) Erfinder:  
**Kidane, Argaw, Montgomery Village, Md., US;  
Edwards, Kevin, Lovettsville, Va., US; Bhatt,  
Padmanabh P., Rockville, Md., US**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Verbesserte Lamotrigin-Formulierungen**

(57) Hauptanspruch: Pharmazeutische Zubereitung von Lamotrigin, umfassend Lamotrigin oder Salze davon im Gemisch mit einer die Freisetzung egalisierenden Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch verträgliche organische Säure und ein die Freisetzung verstärkendes Polymeres, wobei die Zubereitung eine signifikant ähnliche Freisetzungsgeschwindigkeit mit einem Ähnlichkeitsfaktor von mindestens 50 im gesamten GI-Trakt aufweist.

**Patentansprüche**

1. Pharmazeutische Zubereitung von Lamotrigin, umfassend Lamotrigin oder Salze davon im Gemisch mit einer die Freisetzung egalisierenden Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch verträgliche organische Säure und ein die Freisetzung verstärkendes Polymeres, wobei die Zubereitung eine signifikant ähnliche Freisetzungsgeschwindigkeit mit einem Ähnlichkeitsfaktor von mindestens 50 im gesamten GI-Trakt aufweist.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem die Freisetzung verstärkenden Polymeren um ein enterisches Polymeres handelt.

3. Zubereitung nach Anspruch 2, wobei das enterische Polymere beim pH-Wert  $\geq 4,5$  löslich ist.

4. Zubereitung nach Anspruch 3, wobei das enterische Polymere ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Celluloseacetophthalat, Celluloseacetosuccinat, Methylcellulosephthalat, Ethylhydroxyzellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat, Polyvinylbutyratacetat, einem Vinylacetat-Maleinsäureanhydrid-Copolymeren, einem Styrol-Maleinsäuremonoester-Copolymeren, einem Methylacrylat-Methacrylsäure-Copolymeren und einem Methacrylat-Methacrylsäure-Octylacrylat-Copolymeren.

5. Zubereitung nach Anspruch 2, wobei es sich beim enterischen Polymeren um Eudragit L100-55 handelt.

6. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei die organische Säure aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Citronensäure, Fumarsäure, Weinsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure und Maleinsäure.

7. Zubereitung nach Anspruch 6, wobei es sich bei der organischen Säure um Citronensäure oder Fumarsäure handelt.

8. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich um eine Zubereitung mit verlängerter Freisetzung handelt.

9. Zubereitung nach Anspruch 8, wobei die Zubereitung für eine maximale stationäre Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) im Bereich von  $C_{minIR}$  bis 110% von  $C_{maxIR}$  sorgt, wobei  $C_{minIR}$  und  $C_{maxIR}$  die minimale bzw. maximale Plasmakonzentration bedeuten, die durch die gleiche Menge Lamotrigin, das als eine BID-Zubereitung mit sofortiger Freisetzung verabreicht wird, erzeugt werden.

10. Zubereitung nach Anspruch 8, wobei die Zubereitung für einen relativen stationären AUC-Wert von 80 bis 125% eines  $AUC_{IR}$ -Werts sorgt, wobei  $AUC_{IR}$  eine Fläche unter der Kurve bedeutet, die durch

die gleiche Menge an Lamotrigin, das als eine BID-Zubereitung mit sofortiger Freisetzung verabreicht wird, erzeugt wird.

11. Zubereitung nach Anspruch 8, ferner umfassend einen Überzug aus einem die Freisetzung kontrollierenden Polymeren, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Ethylcellulose, Eudragit RL, Eudragit RS, Celluloseacetat, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Methylcellulose (MC) und einem PVA-PEG-Copolymeren.

12. Zubereitung nach Anspruch 8, wobei die die Freisetzung egalisierende Zusammensetzung ferner ein die Freisetzung kontrollierendes Polymeres umfasst, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Methylcellulose (MC), pulverförmiger Cellulose, Celluloseacetat, Natriumcarboxymethylcellulose, Calciumsalz von Carboxymethylcellulose und Ethylcellulose; Alginaten, Guar gummi, Xanthangummi; vernetzten Polyacrylsäurederivaten; Carageenan, Polyvinylpyrrolidon und Derivaten davon; Polyethylenoxiden; und Polyvinylalkohol.

13. Zubereitung nach Anspruch 12, wobei es sich bei dem die Freisetzung kontrollierenden Polymeren um Polyethylenoxid handelt.

14. Zubereitung nach Anspruch 1, umfassend 5 bis 500 mg Lamotrigin oder Salze davon.

15. Zubereitung nach Anspruch 1, umfassend 5 bis 20 Gew.-% organische Säure.

16. Zubereitung nach Anspruch 1, umfassend 5 bis 50 Gew.-% des die Freisetzung verstärkenden Polymeren.

17. Zubereitung nach Anspruch 12, umfassend bis zu 50 Gew.-% des die Freisetzung verstärkenden Polymeren.

18. Zubereitung nach Anspruch 8, geeignet für eine einmalige tägliche Verabreichung.

19. Zubereitung von Lamotrigin mit verlängerter Freisetzung, die eine signifikant ähnliche Freisetzungsgeschwindigkeit mit einem Ähnlichkeitsfaktor von mindestens 50 im gesamten GI-Trakt unabhängig vom pH-Wert der Umgebung aufweist, wobei die Zubereitung Lamotrigin oder Salze davon, eine die Freisetzung egalisierende Zusammensetzung und ein die Freisetzung kontrollierendes Polymeres umfasst.

20. Zubereitung nach Anspruch 19, wobei die die Freisetzung egalisierende Zusammensetzung eine

organische Säure und ein die Freisetzung verstärkendes Polymeres umfasst und mit Lamotrigin unter Bildung einer Matrix vermischt wird.

21. Zubereitung nach Anspruch 20, wobei das die Freisetzung kontrollierende Polymere in die Matrix eingemischt wird und eine doppelte Funktion zur Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit und zur Egalisierung des Freisetzungsprofils in synergistischer Weise mit der organischen Säure und dem die Freisetzung verstärkenden Polymeren aufweist.

22. Zubereitung nach Anspruch 20, wobei das die Freisetzung kontrollierende Polymere als Überzug auf die Matrix aufgetragen ist.

23. Zubereitung nach Anspruch 21, wobei das die Freisetzung kontrollierende Polymere aus einer Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Methylcellulose (MC), pulverförmiger Cellulose, Celluloseacetat, Natriumcarboxymethylcellulose, Calciumsalz von Carboxymethylcellulose und Ethylcellulose; Alginaten, Guar gummi, Xanthangummi; vernetzten Polyacrylsäurederivaten; Carageenan, Polyvinylpyrrolidon und Derivate davon; Polyethylenoxiden; und Polyvinylalkohol.

24. Zubereitung nach Anspruch 23, wobei es sich bei dem die Freisetzung kontrollierenden Polymeren um Polyethylenoxid handelt.

25. Zubereitung nach Anspruch 22, wobei das die Freisetzung kontrollierende Polymere aus einer Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Ethylcellulose, Eudragit RL, Eudragit RS, Celluloseacetat, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Methylcellulose (MC) und einem PVA-PEG-Copolymerem.

26. Orale Dosierungsform, umfassend eine Zubereitung von Lamotrigin, die eine signifikant ähnliche Freisetzungsgeschwindigkeit mit einem Ähnlichkeitsfaktor von mindestens 50 im gesamten GI-Trakt aufweist.

27. Dosierungsform nach Anspruch 26, wobei die Zubereitung Lamotrigin oder Salze davon, eine pharmazeutisch verträgliche organische Säure und ein die Freisetzung verstärkendes Polymeres im Gemisch miteinander und unter Bildung einer Matrix umfasst.

28. Dosierungsform nach Anspruch 27, wobei es sich bei der Zubereitung um eine Zubereitung mit verlängerter Freisetzung handelt.

29. Dosierungsform nach Anspruch 28, wobei die

Zubereitung zusätzlich ein die Freisetzung kontrollierendes Polymeres umfasst.

30. Dosierungsform nach Anspruch 29, wobei das die Freisetzung kontrollierende Polymere in die Matrix eingemischt ist und eine doppelte Funktion zur Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit und zur Egalisierung des Freisetzungsprofils in synergistischer Weise mit der organischen Säure und dem die Freisetzung verstärkenden Polymeren aufweist.

31. Dosierungsform nach Anspruch 29, wobei das die Freisetzung kontrollierende Polymere als Überzug auf die Matrix aufgetragen ist.

32. Orale Dosierungsform nach Anspruch 28 zur einmaligen täglichen Verabreichung.

33. Dosierungsform nach Anspruch 26, ausgewählt aus einer Gruppe, die besteht aus einer Tablette, einer Pille, einer Kapsel, einem Kaplet, einer Pastille, einem Sachet, einem Cachet, einem Beutel und einem Sprühmittel.

34. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 25 oder einer oralen Dosierungsform nach einem der Ansprüche 26 bis 33 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats zur Behandlung einer neurologischen Störung.

35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei die neurologische Störung aus einer Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Epilepsie, Lennox-Gastaut-Syndrom und einer bipolaren Störung.

36. Zubereitung mit verlängerter Freisetzung von Lamotrigin, die eine signifikant ähnliche Freisetzungsgeschwindigkeit mit einem Ähnlichkeitsfaktor von mindestens 50 im gesamten GI-Trakt unabhängig vom pH-Wert der Umgebung aufweist, wobei die Zubereitung eine therapeutische wirksame Menge an Lamotrigin oder Salzen davon, Fumarsäure, Eudragit L100-55 und Polyethylenoxid im Gemisch miteinander und unter Bildung einer Matrix umfasst.

37. Zubereitung nach Anspruch 36 zur einmaligen täglichen Verabreichung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen