



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 503**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804655 .1**
96 Fecha de presentación : **02.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1699438**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Preparación farmacéutica que contiene gabapentina.**

30 Prioridad: **09.12.2003 IT MI03A2399**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.08.2011

73 Titular/es: **ZAMBON S.p.A.**
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso, MI, IT

72 Inventor/es: **Rampoldi, Luca y**
Grassano, Alessandro

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 503 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

Preparación farmacéutica que contiene gabapentina

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene gabapentina. La gabapentina es el nombre común del ácido 1-aminometil-ciclohexano-acético, un fármaco conocido con actividad antiepiléptica.

5 El fármaco no está protegido por patente, sin embargo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.054.482 en nombre de Gödecke AG se reivindican composiciones farmacéuticas estables de gabapentina que mantienen, durante un año a 25°C y una h.r. del 60%, el contenido del lactámico correspondiente (un producto tóxico conocido que puede generarse por gabapentina por deshidratación) inferior al 0,5% en peso, y que tiene un contenido de aniones de ácidos minerales inferior a 20 ppm.

10 En la misma patente se enumeran también una serie de aditivos que deben evitarse en la composición porque favorecen la formación de lactámico. Son: almidón de maíz modificado, croscarmelosa sódica, ésteres glicéricos del ácido behénico, copolímeros del ácido metacrílico (tipo A y C), resinas de intercambio aniónico, dióxido de titanio, gel de sílice y PEG con bajo peso molecular.

15 Por el contrario, en la Patente de Estados Unidos N° 6.531.509 en nombre de Teva Pharmaceuticals Industries Ltd., se describe que la invención descrita en la patente de Gödecke AG mencionada anteriormente está equivocada y que pueden obtenerse composiciones estables de gabapentina incluso cuando el contenido de aniones de ácidos minerales en las últimas es superior a 20 ppm.

Sin embargo, no se proporcionan datos a este respecto, ni se muestran los criterios para elegir aditivos adecuados.

20 En la solicitud de patente n° WO 02/26263 en nombre de Sigmapharm, se describen composiciones estables de gabapentina que contienen un estabilizante que comprende un compuesto capaz de reducir la fuerza iónica y al menos 20 ppm de un anión de ácido mineral.

Los estabilizantes pertenecen a las clases siguientes: alcoholes volátiles, alcoholes no volátiles, líquidos no volátiles, líquidos o sólidos miscibles en agua, líquidos o sólidos inmiscibles, agentes tensioactivos líquidos o sólidos, antioxidantes, cetonas o aldehídos.

25 Actualmente, se propone gabapentina con diferentes dosificaciones y en dos formas farmacéuticas para uso oral: cápsulas y comprimidos.

La solicitud de patente WO 03/035040 desvela comprimidos fabricados a partir de un granulado obtenido por una técnica de granulación convencional que comprende gabapentina y PEG.

30 No obstante, la producción industrial de comprimidos de gabapentina tiene varios inconvenientes debido a la dificultad de comprimir el material sin procesar.

Por lo tanto, es necesario usar la nueva granulación.

35 Sin embargo, este procedimiento tampoco está privado de problemas prácticos puesto que por granulación con agua, en condiciones experimentales diferentes y con procedimientos diferentes, siempre se obtiene la formación de un hidrato, con pérdida posterior en la estructura cristalina original. Una granulación industrial con disolventes orgánicos introduce algunas limitaciones obligando a usar plantas particulares para proteger a los operarios y al entorno.

Ahora, los inventores han descubierto que los problemas mencionados anteriormente se superan por granulación de la gabapentina con PEG (polietilenglicol) con un punto de fusión comprendido entre 50 y 80°C.

40 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un granulado de gabapentina obtenido por granulación de gabapentina con PEG que tiene un punto de fusión comprendido entre 50 y 80°C. El granulado así obtenido puede usarse como tal para preparar comprimidos o puede complementarse con otros aditivos y después comprimirse.

Si se desea, también es posible añadir a la gabapentina y al PEG, antes de la granulación, aditivos útiles para la posterior compresión o para la disgregación del comprimido tales como emolientes o disgregantes, siendo ejemplos específicos el gel de sílice, el almidón pregelatinizado y la croscarmelosa sódica.

45 Es importante señalar que en la Patente de Estados Unidos N° 6.054.482 mencionada anteriormente dichas sustancias se incluyen en las diseñadas como sustancias desestabilizantes del principio activo. Por el contrario, no se ha observado ninguna degradación significativa de la gabapentina (calculada a través de la cantidad del lactámico que se ha formado) cuando se formulaba partiendo de un granulado de acuerdo con la presente invención y cuando contenía más o menos 20 ppm de un anión de un ácido mineral.

50 Por lo tanto, un segundo objeto de la presente invención es un granulado de gabapentina obtenido por granulación de la gabapentina con PEG que tiene el punto de fusión comprendido entre 50 y 80°C y aditivos seleccionados entre

emolientes, disgregantes y diluyentes.

5 Preferentemente, y esto constituye un objeto adicional de la invención, el granulado contendrá una elevada cantidad de gabapentina, por ejemplo superior al 80% en peso e incluso superior al 90% en peso, y puede alcanzar incluso el 98% en peso, siendo el 2% restante el PEG. El PEG que puede usarse es el usado comúnmente en el campo farmacéutico y no es necesario usar PEG puros particulares. Si se desea, pueden usarse mezclas de PEG con un peso molecular promedio diferente, de modo que el punto de fusión de la mezcla esté comprendido entre 50 y 80°C. En lo sucesivo en el presente documento bajo el término PEG se designarán indistintamente un solo PEG o una mezcla de PEG que tiene el punto de fusión comprendido entre 50 y 80°C.

10 El granulado puede prepararse usando granuladores rotatorios disponibles en el mercado, tales como, por ejemplo, los granuladores rotatorios rápidos (mezclador de alta cizalla) producidos por la empresa Zanchetta, modelo Rotojunior 10, o dispositivos similares tales como Glatt, Collette, Diosna.

15 Las composiciones farmacéuticas en comprimidos pueden prepararse por compresión directa del granulado o por adición al granulado, antes de la compresión, de aditivos de uso farmacéutico típico que proporcionen al comprimido propiedades útiles tanto en la preparación industrial como en el efecto terapéutico habitual del fármaco administrado con los mismos.

Son ejemplos de dichos aditivos disgregantes, lubricantes y emolientes.

Habitualmente, cuando uno desea añadir otros aditivos al granulado, la composición del comprimido resultante de la compresión de la mezcla estará comprendida dentro de los valores siguientes:

granulado	70-100% en peso, preferentemente 80-100%
aditivos	0-30% en peso, preferentemente 0-20%

20 Por lo tanto, un objeto de la presente invención son comprimidos de gabapentina que contienen entre el 70 y el 100% en peso de un granulado como se ha descrito anteriormente, y entre el 0 y el 30% en peso, preferentemente entre el 0 y el 20% de aditivos para uso farmacéutico.

25 Puesto que el granulado de la invención no causa la degradación del principio activo, y puesto que una de las formas farmacéuticas de gabapentina para uso oral está constituida por cápsulas que la contienen, el propio granulado puede usarse con éxito para la preparación de cápsulas. Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es el uso del granulado como se ha descrito anteriormente para la preparación de cápsulas de gabapentina, conteniéndolo las cápsulas.

Para ilustrar mejor la presente invención, se proporcionan a continuación los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Procedimiento general para la preparación de granulado

30 Una mezcla de polvos constituidos por gabapentina, PEG y, en su caso, otros aditivos, se carga en un granulador rotatorio Zanchetta, modelo Rotojunior 10.

La cantidad total de polvos que pueden cargarse en el aparato mencionado anteriormente está comprendida entre 0,8 y 3 kg y se cargan preferentemente 1-2 kg.

35 Los polvos se mezclan en los granuladores rotatorios durante 5 minutos a 25°C, siendo la velocidad de la paleta de 100 rpm.

Después, la mezcla en agitación se calienta hasta el punto de fusión del PEG (entre 50 y 80°C) con la velocidad de la paleta comprendida entre 150 y 400 rpm, preferentemente 300 rpm, y la velocidad de la trituradora comprendida entre 600 y 1200 rpm, preferentemente 1000 rpm. Se deja durante un tiempo comprendido entre 30 y 60 minutos, preferentemente 45 minutos.

40 Después, la mezcla se enfría a 25°C manteniéndola en agitación con la velocidad de paleta de 100 rpm y la velocidad de trituradora de 1000 rpm.

El granulado obtenido de este modo se vierte, que independientemente de la cantidad de los materiales introducidos puede tener una composición comprendida dentro de los valores siguientes:

Gabapentina	70-98% en peso
PEG	2-25% en peso
Aditivos	0-20% en peso
siendo el total 100%	

Ejemplo 2

Con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se han preparado los granulados que tienen la composición siguiente:

Gr 1

Gabapentina	90%
PEG 6000	6%
Almidón de maíz modificado	4%

Gr 2

Gabapentina	88%
PEG 4000	2%
Almidón de maíz modificado	4%

5 Gr 3

Gabapentina	90%
PEG 1500	1%
PEG 4000	4%
Croscarmelosa sódica	5%

Los granulados producidos de este modo tienen propiedades de compresibilidad y deslizamiento óptimas (ángulo de inclinación del 30-35% e índice de Carr del 10-18%); no se observa la aparición de productos de degradación de gabapentina y, a partir del análisis de FT-Raman, la gabapentina mantiene su forma cristalina original.

Ejemplo 3

10 Los granulados de acuerdo con la invención pueden usarse para obtener comprimidos farmacéuticos usando compresores habituales.

Las mezclas adecuadas para obtener comprimidos están comprendidas por los valores siguientes:

granulado	70-100% en peso
aditivos	0-30% en peso

Co 1

granulado Gr 1 (véase el ejemplo 2)	85%
almidón pregelatinizado	13,5%
sílice coloidal	0,5%
estearato de magnesio	0,5%
dióxido de titanio	0,5%

Co 2

granulado Gr 3	87%
croscarmelosa sódica	11,5%
sílice coloidal	0,5%
estearato de magnesio	0,5%
dióxido de titanio	0,5%

15 Co 2

granulado Gr 2	85%
copolímero del ácido metacrílico (tipo C)	10%
estearato de magnesio	0,5%
dióxido de titanio	0,5%
ésteres glicéricos del ácido behénico	4%

Co 4

El granulado Gr 1 descrito en el ejemplo 2 se comprime sin añadir aditivos adicionales para obtener comprimidos.

Co 5

granulado Gr 1	99%
sílice coloidal	0,5%
estearato de magnesio	0,5%

Co 6

granulado Gr 3	85%
PEG 4000	5%
copolímero del ácido metacrílico (tipo A)	10%

5 Los comprimidos obtenidos de este modo muestran propiedades tecnológicas adecuadas para uso farmacéutico (dureza 10-12 Kn, friabilidad <0,1%, tiempo de disgregación comprendido entre 10 y 25', habitualmente <15') y no muestran degradación del principio activo o variaciones de la forma cristalina. También son adecuados para un posible recubrimiento posterior.

Ejemplo 4

Los granulados identificados como Gr 1 y Gr 2 en el ejemplo 2 se han usado por separado para llenar cápsulas de gelatina obteniendo formas farmacéuticas de gabapentina en cápsulas (Cap 1 y Cap 2). De forma similar, se han preparado cápsulas que contienen las composiciones siguientes:

10 Cap 3

granulado Gr 1	95%
almidón de maíz	4%
sílice coloidal	0,5%

Cap 4

granulado Gr 3	98,5%
behenato de glicerilo	0,5%
sílice coloidal	1%

Cap 5

granulado Gr 1	86%
croscarmelosa sódica	10%
dióxido de titanio	1%
almidón de maíz	4,5%

REIVINDICACIONES

1. Un granulado de gabapentina obtenido por granulación en estado fundido de gabapentina con PEG, que tiene un punto de fusión comprendido entre 50 y 80°C.
- 5 2. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gabapentina está presente en una cantidad superior al 80% en peso.
3. Un granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gabapentina está presente en cantidades superiores al 90% en peso.
4. Un granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gabapentina está presente en cantidades iguales al 98% en peso, siendo el PEG el 2%.
- 10 5. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de comprimido obtenida por compresión de un granulado de acuerdo con la reivindicación 1.
6. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de cápsula obtenida por llenado de una cápsula de gelatina con un granulado de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15 7. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de comprimido obtenida por compresión de un granulado de acuerdo con la reivindicación 1, y aditivos conocidos útiles para la preparación de comprimidos.
8. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de comprimido de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los aditivos se seleccionan entre diluyentes, lubricantes, disgregantes y emolientes.
9. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de comprimido de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los aditivos representan entre el 0 y el 30% en peso y, preferentemente, entre el 0 y el 20% en peso del comprimido, siendo el resto hasta el 100% un granulado de la reivindicación 1.
- 20 10. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de cápsula obtenida por llenado de una cápsula de gelatina con un granulado de acuerdo con la reivindicación 1 y aditivos conocidos útiles para preparación de formas farmacéuticas en cápsula.
11. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de cápsula de acuerdo con la reivindicación 10, en la que los aditivos representan entre el 0 y el 30% en peso y, preferentemente, entre el 0 y el 20% en peso del contenido de cápsula, siendo el resto hasta el 100% un granulado de la reivindicación 1.
- 25 12. Un granulado de gabapentina obtenido por granulación en estado fundido de gabapentina con PEG, que tiene un punto de fusión comprendido entre 50 y 80°C, y aditivos conocidos para la preparación de formas farmacéuticas sólidas seleccionadas entre comprimidos y cápsulas.
- 30 13. Un granulado de gabapentina obtenido por granulación de gabapentina de acuerdo con la reivindicación 12, en el que los aditivos se seleccionan entre diluyentes, lubricantes, disgregantes y emolientes.
14. Un granulado de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene la composición siguiente:

gabapentina	70-98% en peso
PEG	2-25% en peso
aditivos	0-20% en peso
siendo el total 100%.	
15. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de comprimido obtenida por compresión de un granulado de acuerdo con la reivindicación 12.
- 35 16. Una composición farmacéutica de gabapentina en forma de cápsula obtenida por llenado de una cápsula de gelatina con un granulado de acuerdo con la reivindicación 12.
17. Una composición química de gabapentina en forma de comprimido o cápsula que contiene un granulado de acuerdo con la reivindicación 1.
- 40 18. Una composición química de gabapentina en forma de cápsula o comprimido que contiene un granulado de acuerdo con la reivindicación 12.