

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 010**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07819022 .0**

96 Fecha de presentación: **16.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2197428**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Composición farmacéutica mejorada que contiene un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona y método para su preparación**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.05.2012

73 Titular/es:
**PHARMATHEN S.A.
6, DERVENAKION STR.
PALLINI, ATTIKIS 15351, GR**

72 Inventor/es:
**KARAVAS, Evangelos;
KOUTRIS, Efthimios;
BIKIARIS, Dimitrios;
SAMARA, Vicky;
KOUTRI, Ioanna y
STATHAKI, Eleni**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 380 010 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

Composición farmacéutica mejorada que contiene un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona y método para su preparación.

5

Área técnica de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas mejoradas para administración oral, y en particular a una formulación farmacéutica para administración oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona, y más particularmente Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste, en combinación con una cantidad eficaz de fosfato dibásico de calcio y un método para su preparación.

10

Antecedentes de la invención

15

Los anticonvulsivantes, también denominados antiepilépticos, pertenecen a un grupo heterogéneo de fármacos utilizados en la prevención de crisis epilépticas. La epilepsia es un trastorno neurológico grave caracterizado por convulsiones espontáneas, sin provocación, recurrentes. Esas convulsiones son signos y/o síntomas transitorios, causados por una actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica en el cerebro.

20

Cada vez más, los anticonvulsivantes también encuentran un uso en el tratamiento del trastorno bipolar, puesto que muchos parecen actuar como estabilizantes del estado anímico. El objetivo de un anticonvulsivante es suprimir la rápida y excesiva activación de las neuronas que inicia una convulsión. Un anticonvulsivante efectivo evitaría la propagación de la convulsión dentro del cerebro y ofrecería protección contra posibles efectos excitotóxicos que podrían causar daño cerebral. Sin embargo, se ha vinculado a los anticonvulsivantes con la reducción del Cl y la apoptosis celular. Muchos anticonvulsivantes bloquean los canales del sodio (Na^+), los canales del calcio (Ca^{2+}), los receptores AMPA o los receptores NMDA. Algunos anticonvulsivantes inhiben el metabolismo de GABA o aumentan su liberación.

25

El Levetiracetam, es el enantiómero S de la α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, constituye una medicación anticonvulsivante del grupo de la pirrolidina y se usa para el tratamiento de la epilepsia. Ha sido aprobado como un medicamento para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones parciales, no tiene interacciones clínicamente significativas con otros fármacos y tiene efectos adversos limitados. Por otra parte, tiene menos interacciones negativas con otros fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes, y se puede usar en combinación con otros antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia. Además, el Levetiracetam ofrece las ventajas de 100% de biodisponibilidad, no se une a las proteínas y su excreción es renal pura.

30

35

El Levetiracetam es un polvo cristalino de blanco a blancuzco, con olor apenas perceptible y sabor amargo. Es muy soluble en agua, libremente soluble en cloroformo y metanol, moderadamente soluble en acetonitrilo y prácticamente insoluble en n-hexano.

40

Basándose en las propiedades fisicoquímicas del principio activo Levetiracetam, el principal problema encontrado al formular el Levetiracetam es la alta solubilidad del principio activo, así como la necesidad de contener una elevada cantidad del principio activo en el comprimido, forma farmacéutica final.

45

Se conocen diversos métodos para la preparación industrial de formas farmacéuticas orales que contienen el anticonvulsivante derivado de la pirrolidona Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, debido a sus útiles propiedades terapéuticas. No obstante, el estado anterior de la técnica encontró dificultades importantes en la producción de formulaciones sólidas orales con la dureza y friabilidad suficientes.

50

Los principios activos muy solubles en formas farmacéuticas con dosis elevadas, crean muchos problemas al formularlos. Los métodos de granulación en seco son muy difíciles de aplicar en esos casos, debido a que no es fácil lograr la dureza adecuada y por lo tanto los comprimidos se tornan friables y tienen malas características de aglutinación. Los métodos de granulación húmeda confieren mejores características de aglutinación a la formulación pero el medio de granulación debe elegirse con mucho cuidado, así como los excipientes usados para lograr una buena dureza y friabilidad. Una forma farmacéutica con características físicas adecuadas evita problemas futuros, como descascarado o rotura durante el acondicionamiento y transporte y durante las vueltas en el tambor de recubrimiento con película.

55

60

Si un comprimido es demasiado friable, se descascarará o romperá durante el acondicionamiento y transporte. De acuerdo con la farmacopea EP, los comprimidos farmacéuticos deben tener una friabilidad que no exceda de 1% con un índice de Carr de 1 a 25. En varios estudios, se trató de incrementar la dureza y la friabilidad de los comprimidos de Levetiracetam aumentando la fuerza de compresión, disminuyendo la proporción de lubricante y

5 aumentando la proporción de aglutinante, pero en cada caso se encontró que no se podía producir un comprimido suficientemente duro y no friable de manera práctica.

5 Además, la desintegración del comprimido de Levetiracetam también es bastante prolongada por consiguiente cualquier solución posible al problema de la dureza y la friabilidad no deberá tener un efecto perjudicial importante sobre el tiempo de desintegración ni la lubricación del comprimido. También es necesario enmascarar el sabor amargo del Levetiracetam.

10 WO 2007/012439 da a conocer una composición farmacéutica que contiene Levetiracetam y 2.0 a 9.0% en peso de desintegrante, 0.0 a 3.0% en peso de deslizante, 0.5 a 6.0% en peso de aglutinante y 0.0 a 1.0% en peso de lubricante, con respecto al peso total de la composición farmacéutica, así como un proceso para su preparación

15 WO 2006/102750 da a conocer un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica sólida oral de Levetiracetam, que comprende la granulación húmeda de una mezcla farmacéutica que contiene el principio activo, y el secado simultáneo en lecho fluidizado de la mezcla. De hecho, el proceso de preparación se caracteriza por una granulación y un paso de secado en lecho fluidizado combinados.

20 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento por superar los problemas de dureza y friabilidad asociados a composiciones farmacéuticas que contienen una dosis alta de un anticonvulsivante muy soluble como Levetiracetam, sigue existiendo la necesidad de mejorar la resistencia mecánica de dichas composiciones farmacéuticas.

Resumen de la invención

25 Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica sólida mejorada para administración oral, que contenga una alta proporción de un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona, y en particular Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, que supere las deficiencias del estado anterior de la técnica.

30 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica sólida para administración oral que contenga un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona, y en particular Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, que tenga una dureza y una friabilidad suficientes con un tiempo de desintegración satisfactorio, propiedades de lubricación y propiedades de flujo satisfactorias, y buenas propiedades farmacotécnicas.

35 Además, es otro objetivo de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica sólida para administración oral que contenga un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona a una elevada concentración, y en particular Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, que se pueda preparar en formas farmacéuticas con diferentes resistencias mediante ajuste proporcional de las cantidades de los excipientes y del principio activo, proporcionando de esta manera excelentes características farmacotécnicas y fisicoquímicas respecto a su estabilidad durante el proceso de fabricación y el almacenamiento, sin afectar el perfil de disolución y la biodisponibilidad del principio activo.

40 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de una forma farmacéutica sólida estable para administración oral, que contenga una gran porción de un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona, y en particular Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, mejorando de este modo la friabilidad, la dureza, las propiedades de flujo y las características farmacotécnicas de la composición.

45 De conformidad con los objetivos anteriores de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica para administración oral que contiene una elevada proporción de un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, y una cantidad eficaz de fosfato dibásico de calcio para mejorar la friabilidad, la dureza y las propiedades de flujo de la composición.

50 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de formas farmacéuticas sólidas para administración oral como comprimidos, cápsulas y bolsitas (sachets), que contienen un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, y una cantidad eficaz de fosfato dibásico de calcio para mejorar la friabilidad, la dureza y las propiedades de flujo de la composición, que comprende:

- 60
- formar una solución de granulación agitando agua purificada con la cantidad total de un aglutinante como HPC;
 - formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de dicho principio activo con la cantidad total de fosfato dibásico de calcio, y opcionalmente al menos un diluyente, como CMC y una porción de la cantidad total de un desintegrante, como crosprovidona;

- amasar la mezcla anterior con la solución de granulación;
- tamizar la masa humedecida a través de un tamiz y formar los gránulos;
- secar los gránulos;
- tamizar los gránulos secos a través de un tamiz para lograr el tamaño del gránulo deseado;
- 5 - formar una segunda mezcla mezclando la cantidad restante del desintegrante y la cantidad total de cualquier otro excipiente opcional como un aglutinante, lubricante, colorante y/o deslizante hasta que quede uniforme;
- mezclar los gránulos formados antes con la segunda mezcla, y
- formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida ya sea comprimiéndola en la forma de comprimido deseada o llenando con ella cápsulas o bolsitas.

10 Otras realizaciones preferidas de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes 2 a 10 y 12 a 13.

15 Otros objetivos y ventajas de la presente invención se tornarán evidentes para los expertos a la vista de la descripción detallada siguiente.

Descripción detallada de la invención

20 Para los propósitos de la presente invención, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que no es tóxica a la dosis terapéutica específica y a una sal que no posee independientemente una actividad farmacológica significativa.

25 Se considera que un excipiente es "incompatible" con un principio activo (un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste) si inhibe la velocidad de disolución de dicho principio activo, es decir, si dicho principio activo (un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste) se disuelve menos o más lentamente en presencia de dicho excipiente, en comparación con la velocidad de disolución de dicho principio activo en sí mismo. Los términos "incompatibilidad", "compatible" y "compatibilidad" se definen concordantemente.

30 El principio activo (un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste) contenido en una forma farmacéutica está "biodisponible", si cuando se lo administra en una forma farmacéutica se libera de dicha forma, se absorbe y alcanza, al menos los mismos, niveles de concentración en el plasma que cualquier otro producto comercial que contenga la misma cantidad del mismo principio activo y esté destinado al mismo uso.

35 Aunque la composición farmacéutica puede estar en diversas formas, las formas sólidas preferidas son los comprimidos, las cápsulas y los comprimidos oblongos.

40 La composición farmacéutica sólida mejorada de la presente invención se caracteriza por propiedades fisicoquímicas adecuadas para la formulación del comprimido mediante granulación húmeda, la adecuada velocidad de liberación del principio activo (un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste) y la estabilidad en el almacenamiento, mediante el empleo de excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 Las propiedades farmacotécnicas de los comprimidos farmacéuticos incluyen friabilidad, dureza y fluidez de los gránulos. Algunos de los problemas que se encuentran al producir comprimidos que contienen dosis altas de principios activos muy solubles, son la fricción y el sacudimiento que muy a menudo causan el descascarado o la rotura de los comprimidos.

50 Generalmente, la resistencia mecánica de una formulación en comprimidos proporciona una medida del potencial de adhesión del contenido del comprimido y esta información depende de la selección de excipientes adecuados.

La friabilidad del comprimido se define como el valor porcentual de la pérdida de peso debida a la abrasión. Una pérdida de peso máxima de no más de 1% del peso de los comprimidos que se ensayan durante la prueba de friabilidad se considera generalmente aceptable.

55 La prueba de friabilidad está estrechamente relacionada a la de la dureza del comprimido y se diseña para evaluar la capacidad del comprimido para resistir la abrasión durante el acondicionamiento y la manipulación.

60 La dureza del comprimido constituye otra propiedad farmacotécnica importante durante la fabricación del mismo. La dureza del comprimido se asocia con varias propiedades del comprimido, inclusive densidad y porosidad. La dureza generalmente aumenta con el almacenamiento normal de los comprimidos, y depende de la forma, las propiedades químicas, el aglutinante, así como de las presiones aplicadas durante la compresión. Si un comprimido es demasiado duro, entonces puede no desintegrarse en el lapso de tiempo requerido para cumplir con las especificaciones de disolución. En contraposición, si un comprimido es demasiado blando, entonces puede no ser capaz de resistir la manipulación durante el procesamiento subsiguiente, como el recubrimiento o el acondicionamiento.

Otra propiedad de importancia significativa que determina la resistencia mecánica de los comprimidos es la propiedad de flujo o fluidez. La propiedad de flujo o fluidez es una característica necesaria para producir comprimidos de un peso constante y una resistencia uniforme. Esto significa que una buena fluidez es deseable para obtener una uniformidad de contenido y menor variación en los comprimidos finales. Además de eso, es necesaria la compresibilidad para formar una masa compacta intacta, estable, cuando se aplica presión. Las formulaciones farmacéuticas con propiedad de flujo y características de compresibilidad aceptables para los gránulos, se pueden obtener incorporando excipientes adecuados. La propiedad de flujo de los gránulos de los comprimidos se define mediante la expresión conocida "índice de compresibilidad de Carr".

Además, otra propiedad de importancia significativa durante la evaluación del comprimido es la disolución del comprimido. La velocidad de disolución del fármaco desde las partículas primarias del comprimido constituye un factor importante en la absorción del fármaco y para muchas formulaciones es el paso limitante de la velocidad. Por consiguiente, la velocidad de disolución es una indicación de la disponibilidad del principio activo desde el comprimido.

Como ya se mencionó ciertos anticonvulsivantes derivados de la pirrolidona tienen una gran solubilidad y su tendencia se vuelve más fuerte cuando son formulados y mezclados con excipientes u otros principios activos.

Se encontró sorprendentemente que el objetivo de la presente invención se logra empleando fosfato dibásico de calcio, como un diluyente eficaz para mejorar la friabilidad, la dureza y las propiedades de flujo de la composición.

El fosfato dibásico de calcio constituye un diluyente con excelente fluidez y propiedades de compresibilidad resolviendo de esa manera los problemas de flujo y dureza asociados con formulaciones que contienen una dosis alta de un principio activo muy soluble. Es prácticamente insoluble en etanol, éter y agua, y soluble en ácidos diluidos. Se usa ampliamente en formulaciones en comprimido debido a sus propiedades de compactación y a sus buenas propiedades de flujo. Tampoco es higroscópico y es estable a temperatura ambiente.

El fosfato dibásico de calcio es un polvo cristalino blanco, inodoro e insípido. No consta de cristales individuales sino de agregados de cristallitos que sufren una fragmentación causada por una fractura por fragilidad luego de la compactación y de este modo promueven la interacción entre partículas creando numerosas superficies limpias para adhesión.

Por otra parte, se puede agregar cualquier excipiente a la composición anterior, siempre que sea compatible con el principio activo de la composición, para superar los problemas asociados con las malas propiedades de flujo y las características farmacotécnicas desfavorables de esas sustancias, y para aumentar la estabilidad y la velocidad de disolución de la forma farmacéutica terminada, y proporcionar un producto que tenga una excelente biodisponibilidad.

Además, la celulosa microcristalina también se usa en el comprimido de la presente invención como diluyente, debido a su compresibilidad y capacidad de carga excepcionales. Se compacta bien bajo presiones de compresión mínimas. Además, tiene una alta capacidad de aglutinación, y crea comprimidos que son duros, estables y que a pesar de eso se desintegran rápidamente.

Otro excipiente utilizado en los comprimidos de la presente invención es crospovidona, como desintegrante del comprimido. Más en detalle, la tensioactividad de la crospovidona por el agua es responsable de su propiedad de desintegración del comprimido. La polivinilpirrolidona reticulada posee la máxima capacidad de absorción de humedad e hidratación. También posee una propiedad de aglutinación aparente que da como resultado un bajo porcentaje de friabilidad del comprimido, en el que se emplea como desintegrante incluso en baja concentración en el rango de 0.5 a 5 por ciento.

Otro ingrediente farmacéutico utilizado en la formulación de comprimidos de la presente invención es hidroxipropilcelulosa como aglutinante, para mejorar la dureza del comprimido. Esta mejora en la dureza del comprimido se comprueba con las pruebas farmacotécnicas realizadas.

La presente invención se puede aplicar en la formulación de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, bolsitas u otras formas farmacéuticas sólidas para administración oral de un principio activo, que tengan problemas de friabilidad, dureza y propiedades de flujo.

Por otra parte, es posible preparar formas farmacéuticas de diferente resistencia usando cantidades adecuadas de la misma composición, limitando de ese modo el costo de producción y minimizando el número, y en consecuencia el costo, de estudios clínicos necesarios para la aprobación del producto por las autoridades.

Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que

contiene entre aproximadamente 40% y 90% en peso de Levetiracetam o una sal de éste y entre aproximadamente 05% y 20% en peso de fosfato dibásico de calcio. La relación en peso entre Levetiracetam, o su sal, y fosfato dibásico de calcio es preferentemente de 2:1 a 180:1.

5 Las composiciones farmacéuticas que más se prefieren de acuerdo con la presente invención comprenden aproximadamente 0.5% a 20%, más preferentemente 0.75% a 15% y muy preferentemente 1% a 15% en peso de fosfato dibásico de calcio.

10 Las composiciones farmacéuticas preferidas son formas farmacéuticas sólidas para administración oral como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, trociscos, pastillas, píldoras, grajeas y análogos, de todas las formas y tamaños recubiertas o sin recubrir.

Todos los porcentajes indicados en este documento son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se indique algo diferente.

15 Otra realización de la presente invención es el uso del proceso de granulación húmeda para la preparación de formas farmacéuticas sólidas para administración oral, como comprimidos, cápsulas y bolsitas que contienen un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, que comprende:

- 20 - formar una solución de granulación disolviendo la cantidad total de un aglutinante como HPC en agua purificada;
- formar una primera mezcla homogénea mezclando la cantidad total de dicho principio activo con la cantidad total de fosfato dibásico de calcio para mejorar la friabilidad, la dureza y las propiedades de flujo de la composición, y opcionalmente al menos la cantidad total de un diluyente, como CMC y una porción de la cantidad total de un desintegrante, como crospovidona;
- 25 - amasar la mezcla anterior con la solución de granulación;
- tamizar la masa humedecida a través de un tamiz y formar los gránulos;
- secar los gránulos;
- tamizar los gránulos secos a través de un tamiz para lograr el tamaño del gránulo deseado;
- formar una segunda mezcla mezclando la cantidad restante del desintegrante, como crospovidona y la cantidad total de al menos un excipiente opcional como un aglutinante, surfactante, desintegrante, lubricante, colorante y/o
- 30 deslizador hasta que quede uniforme;
- mezclar los gránulos formados antes con la segunda mezcla, y
- formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida ya sea comprimiéndola en la forma de comprimido deseada o llenando con ella cápsulas o bolsitas.

35 Los comprimidos se recubren opcionalmente con agentes de recubrimiento solubles en agua.

Aunque la composición farmacéutica puede estar en diversas formas, las formas sólidas preferidas son los comprimidos, las cápsulas y los comprimidos oblongos.

40 De acuerdo con las propiedades deseadas de la composición, se puede seleccionar cualquier cantidad de ingredientes, solos o en combinación, basándose en sus usos conocidos en la preparación de composiciones en forma farmacéutica sólida.

45 Dichos ingredientes incluyen, pero no exclusivamente, diluyentes, aglutinantes, auxiliares de compresión, desintegrantes, surfactantes, humectantes, deslizados, lubricantes, saborizantes, captosres de agua, colorantes, edulcorantes, agentes de recubrimiento y conservantes.

Los excipientes opcionales deben ser compatibles con el modulador del receptor de estrógenos selectivo o la sal de éste, de modo de no interferir con él en la composición.

50 Los diluyentes pueden ser, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, lactosa dihidratada, lactosa trihidratada, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, talco, xilitol, maltosa, maltodextrina y maltitol.

55 Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, mucílago de acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado y sacarosa. Los desintegrantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa sódica, crospovidona,

60 docusato de sodio, goma guar, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polacrilina de potasio, poloxámero, povidona, alginato de sodio, carbonato de sodio glicina, lauril sulfato de sodio, almidón y almidón pregelatinizado.

Los surfactantes pueden ser, por ejemplo, poloxámero, pluronic, aceite de castor etoxilado, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, monoglicéridos o sus derivados etoxilados, diglicéridos o sus derivados polioxietileno, así

como docusato de sodio o laurilsulfato de sodio.

Los deslizantes pueden ser, por ejemplo, silicato de calcio, celulosa en polvo, almidón, talco y dióxido de silicio coloidal.

5 Los lubricantes pueden ser por ej. estearato de magnesio, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, laurilsulfato de sodio, almidón y talco.

10 Los ejemplos siguientes ilustran las realizaciones preferidas de conformidad con la presente invención sin limitar el alcance ni el espíritu de la invención.

Ejemplos

15 Como ya se mencionó la selección de los excipientes es fundamental para cumplir los objetivos de la presente invención. Antes que nada los excipientes preferidos deben proporcionar a los gránulos buena compresibilidad y fluidez. Por lo tanto, esos excipientes deben ser compatibles con el principio activo.

20 Se ensayó la compatibilidad del Levetiracetam con varios excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen las propiedades mencionadas antes. El perfil de impurezas del principio activo con glicolato de almidón sódico (Primojel) y PVP no fue aceptable.

Los ejemplos siguientes representan intentos basados en la invención actual usando excipientes que son compatibles con Levetiracetam.

25 Ejemplo 1: Comprimido de Levetiracetam composición 1

Ingredientes	%
Fase interna	
Levetiracetam	74.63
Almidón 1500	3.50
CMC	3.37
Crospovidona	2.00
HPC	8.00
Fase externa	
Crospovidona	2.00
Almidón 1500	3.50
Aerosil	2.00
Estearato de magnesio	1.00
Total	100

30 Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon de acuerdo con el proceso de fabricación siguiente: se mezclaron Levetiracetam, una porción de la cantidad total de almidón 1500, la cantidad total de CMC como relleno y una porción de la cantidad total de crospovidona como desintegrante, hasta homogeneidad total. La cantidad total de HPC como aglutinante se disolvió en una mezcla de etanol y agua (1:1) y se agitó durante un período adecuado hasta que se disolvió por completo. La primera mezcla se amasó con la solución de granulación descrita antes hasta que se tornó homogénea. Se tamizó la mezcla resultante a través de un tamiz y se formaron los gránulos. Los gránulos se secaron y se tamizaron. A continuación, la cantidad restante de crospovidona, la cantidad restante de almidón 1500, la cantidad total de Aerosil y la cantidad total de estearato de magnesio se agregaron a los gránulos formados antes y se mezclaron.

Finalmente, se formuló como una forma farmacéutica sólida comprimiendo la mezcla en la forma de comprimido deseada. Posteriormente, los comprimidos se recubrieron con película.

40 A los comprimidos producidos se les ensayó la uniformidad de contenido, la desintegración, el contenido de agua y la disolución en agua comprobando que cumplen las especificaciones. Los comprimidos del ejemplo 1 tuvieron una dureza baja (< 70 Nt).

45 Ejemplo 2: Comprimido de Levetiracetam composición 2

Ingredientes	%
Fase interna	
Levetiracetam	74.63
Fosfato dicálcico	6.00
CMC	5.20

ES 2 380 010 T3

Crospovidona	4.00
HPC	6.00
Fase externa	
Crospovidona	3.17
Estearato de magnesio	1.00
Total	100

Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon de acuerdo con el proceso de fabricación siguiente: se mezclaron Levetiracetam, la cantidad total de fosfato dibásico de calcio, la cantidad total de CMC como relleno y una porción de la cantidad total de crospovidona como desintegrante, hasta homogeneidad total. La cantidad total de HPC como aglutinante se disolvió en una mezcla de etanol y agua (1:1) y se agitó durante un período adecuado hasta que se disolvió por completo. La primera mezcla se amasó con la solución de granulación descrita antes hasta que se tornó homogénea. Se tamizó la mezcla resultante a través de un tamiz y se formaron los gránulos. Los gránulos se secaron y se tamizaron. A continuación, la cantidad restante de crospovidona y la cantidad total de estearato de magnesio se agregaron a los gránulos formados antes y se mezclaron.

Finalmente, se formuló como una forma farmacéutica sólida comprimiendo la mezcla en la forma de comprimido deseada. Posteriormente, los comprimidos se recubrieron con película, con agentes de recubrimiento solubles en agua.

Los comprimidos del ejemplo 2 tuvieron buenas propiedades de flujo; sin embargo la dureza (< 70 Nt) de los comprimidos no fue satisfactoria.

El cambio del medio de granulación de una mezcla de EtOH: H₂O 1:1 a 100% de agua, para aprovechar las propiedades de adhesión del agua, resultó en una mejora en la dureza (>65 Nt). La velocidad de liberación desde los comprimidos del ejemplo 2 fue menor del 80% en 15 minutos, por lo tanto no fue satisfactoria para una composición de liberación inmediata.

Ejemplo 3: Comprimido de Levetiracetam composición 3

Ingredientes	%
Fase interna	
Levetiracetam	74.63
Fosfato dicálcico	7.00
CMC	5.20
Crospovidona	4.00
HPC	6.00
Fase externa	
Crospovidona	3.17
Total	100

Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon de acuerdo con el proceso de fabricación siguiente: se mezclaron Levetiracetam, la cantidad total de fosfato dibásico de calcio, la cantidad total de CMC como relleno y una porción de la cantidad total de crospovidona como desintegrante, hasta homogeneidad total. La cantidad total de HPC como aglutinante se disolvió en agua y se agitó durante un período adecuado hasta que se disolvió por completo. La primera mezcla se amasó con la solución de granulación descrita antes hasta que se tornó homogénea. Se tamizó la mezcla resultante a través de un tamiz y se formaron los gránulos. Los gránulos se secaron y se tamizaron. A continuación, la cantidad restante de crospovidona se agregó a los gránulos formados antes y se mezclaron. Finalmente, se formuló como una forma farmacéutica sólida comprimiendo la mezcla en la forma de comprimido deseada. Posteriormente, los comprimidos se recubrieron con película.

Los comprimidos fabricados de acuerdo con el ejemplo 3 mostraron una dureza (>128 Nt) y una velocidad de disolución (93% en 15 min) extremadamente mejores.

Ejemplo 4: Comprimido de Levetiracetam composición 4

Ingredientes	%
Fase interna	
Levetiracetam	74.63
Fosfato dicálcico	7.00
CMC	8.20
Crospovidona	4.00
HPC	3.00
Fase externa	

Crospovidona	3.17
Total	100

Los comprimidos de la composición 4 del ejemplo 4 se prepararon de acuerdo con el proceso de fabricación utilizado en el ejemplo 3.

- 5 Aunque las propiedades mecánicas y la velocidad de disolución de la composición 3 fueron aceptables, el porcentaje de HPC en la composición se redujo para mejorar aún más la velocidad de disolución.

10 Una de las pruebas farmacotécnicas más críticas es la prueba de disolución porque está estrechamente correlacionada con la biodisponibilidad del producto. Para el método de disolución se usó un aparato de paletas II funcionando a 75 rpm, 37 °C ± 0.5 °C, durante 30 min, y como medio de disolución se usaron 500 ml de HCl 0.01 N. Los resultados de la velocidad de disolución para la composición 4 ensayada, se indican en la tabla 1. Los resultados muestran que la composición 4 se disuelve completamente en aproximadamente 30 minutos.

Tabla 1: Característica fisicoquímicas de la composición de Levetiracetam 1000 mg del ejemplo 4

Parámetros de la prueba	Composición de Levetiracetam 1000 mg del ejemplo 4	
Dureza	152 Nt	
Tiempo de desintegración	7'25" – 10'20"	
Disolución	Tiempo (min)	% liberado
	5	68.76
	10	88.76
	15	98.01
	20	100.22
	25	99.75
	30	99.94

15 Otro objetivo de la presente invención fue preparar una composición farmacéutica que fuera estable, donde dicho principio activo no se degradara y permaneciera estable durante un período prolongado del tiempo de almacenamiento. Por esta razón, la composición 4 se acondicionó en blísters de PVC/PE/PVDC/ aluminio y se expuso a estudios de estabilidad normal (25 °C ± 2 °C/60% ± 5% de HR) de acuerdo con las pautas ICH actuales. Los resultados de estabilidad después de 12 meses se muestran en la tabla 2 siguiente.

20 Se investigó la escalabilidad de la composición 4 descrita antes, mientras se realizó un proceso de validación para probar la repetibilidad y la precisión del proceso de fabricación y de la formulación propuesta.

- 25 El proceso de validación mostró que la composición y el proceso de fabricación eran adecuados para proporcionar un producto repetible y de gran calidad.

Tabla 2: Resultados de estabilidad para los comprimidos de Levetiracetam de 1000 mg recubiertos con película (composición 4) a 25 °C/60% de HR

Prueba de control	Límites	Tiempo (meses)				
		0	3	6	9	12
Dureza	NLT (no menos de) 60 N	168 N	159 N	154 N	152 N	158 N
Pérdida por secado	NMT(no más de) 4.0%	2.1%	2.4%	2.4%	2.3%	2.2%
Desintegración	Máx 30 min en agua a 37 °C ± 1 °C	3'10"-5'45"	2'49"-5'11'	3'15"-4'58"	2'59"-5'20"	3'13"-4'40"
Disolución	Aparato de paletas, 50 rpm cada comprimido >80% en 30 min	104.4%	100.1%	99.5%	98.9%	99.9%
Sustancias relacionadas	Clorhidrato de (S)-2-aminobutiramida (LTI): NMT 0.10%	ND	ND	ND	ND	ND
	Cualquier impureza individual: NMT 0.10%	TRR 0.44: 0.01%	TRR 0.46: 0.01%	TRR 0.45: 0.01%	TRR 0.78: 0.02%	TRR 0.72: 0.01%

ES 2 380 010 T3

		TRR 0.73: 0.03%	TRR 0.77: 0.03%	TRR 0.76: 0.02%	TRR 1.12: 0.01%	TRR 0.92: 0.01%
		TRR 1.14: 0.02%				TRR 1.14: 0.01%
		TRR 1.25: 0.02%	TRR 1.13: 0.01%	TRR 1.13: 0.01%	TRR 1.22: 0.02%	TRR 1.24: 0.02%
		TRR 1.28: 0.02%	TRR 1.23: 0.03%	TRR 1.23: 0.01%	TRR 1.25: 0.02%	TRR 1.27: 0.02%
		TRR 1.40: 0.03%	TRR 1.26: 0.02%	TRR 1.26: 0.02%	TRR 1.37: 0.02%	TRR 1.39: 0.02%
	Total: NMT 0.50%	0.13%	0.10%	0.07%	0.09%	0.09%

5 Los resultados muestran una buena estabilidad del producto y compatibilidad entre el principio activo y los excipientes propuestos por la presente invención. Los excelentes resultados con respecto a las características fisicoquímicas (como buena fluidez de los gránulos y comprimidos con excelentes dureza y friabilidad), la excelente estabilidad del producto, así como el proceso de fabricación simple y económico, indica las ventajas de la presente invención con respecto a los métodos y excipientes usados comúnmente para la formulación de Levetiracetam.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para administración oral que contiene un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en particular Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, y una cantidad eficaz de un diluyente como fosfato dibásico de calcio como un agente para mejorar la friabilidad, la dureza y las propiedades de flujo de la composición.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende entre aproximadamente 40 y 90% en peso de dicho anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una de sus sales, y entre aproximadamente 0.5 y 20% en peso de dicho fosfato dibásico de calcio.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación en peso entre dicho anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una de sus sales, y fosfato dibásico de calcio es preferentemente de 2:1 a 180:1.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 40% a 90%, preferentemente 45% a 85% y muy preferentemente 50% a 85% en peso de dicho anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una de sus sales.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 0.5% a 20%, más preferentemente 0.75% a 15% y muy preferentemente 1% a 15% en peso de fosfato dibásico de calcio.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicho anticonvulsivante derivado de la pirrolidona es Levetiracetam o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además al menos un excipiente seleccionado opcionalmente del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y deslizantes.
- 40 8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende una CMC, crospovidona e HPC.
- 45 9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicha composición está en una forma farmacéutica sólida como un comprimido, una cápsula o una bolsita, que contiene un principio activo como Levetiracetam o una de sus sales.
- 50 10. Un proceso para la preparación de una forma farmacéutica sólida para administración oral, como un comprimido, una cápsula o una bolsita, que contiene un anticonvulsivante derivado de la pirrolidona como Levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de éste como principio activo, que comprende:
- formar una solución de granulación agitando agua purificada con la cantidad total de un aglutinante como HPC;
 - formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de dicho principio activo con una cantidad eficaz de fosfato dibásico de calcio como agente para mejorar la friabilidad, la dureza y las propiedades de flujo de la
 - 45 composición, y opcionalmente al menos un diluyente, como CMC y una porción de la cantidad total de un desintegrante, como crospovidona;
 - amasar la mezcla anterior con la solución de granulación;
 - tamizar la masa humedecida a través de un tamiz y formar los gránulos;
 - secar los gránulos;
 - 50 - tamizar los gránulos secos a través de un tamiz para lograr el tamaño de gránulo deseado;
 - formar una segunda mezcla mezclando la cantidad restante del desintegrante como crospovidona y la cantidad total de cualquier otro excipiente opcional como un aglutinante, lubricante, colorante y/o deslizante hasta que quede uniforme;
 - mezclar los gránulos formados antes con la segunda mezcla, y
 - 55 - formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida ya sea comprimiéndola en la forma de comprimido deseada o llenando con ella cápsulas o bolsitas.
- 60 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho principio activo es Levetiracetam o una de sus sales.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho comprimido se recubre con un agente de recubrimiento soluble en agua.