

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 506**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2005 E 05774174 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **16.05.2007 EP 1784174**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende gabapentina**

30 Prioridad:

20.07.2004 IT MI20041447

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

01.02.2013

73 Titular/es:

**ZAMBON S.P.A. (100.0%)
VIA LILLO DEL DUCA, 10
20091 BRESSO MI, IT**

72 Inventor/es:

**RAMPOLDI, LUCA;
DE LAZZARI, ALESSANDRA y
GRASSANO, ALESSANDRO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 506 T3

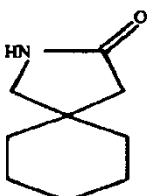
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 que comprende gabapentina.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende gabapentina. Gabapentina es el nombre común del ácido 1-aminometil-1-ciclohexano-acético, un fármaco conocido con actividad anti-epiléptica, eficaz también en el tratamiento del dolor neuropático.

Es sabido que la formación de lactama con la fórmula:



10 como producto de degradación en el proceso para preparación y almacenamiento de gabapentina es un inconveniente debido a la toxicidad de la lactama.

En el pasado, se han realizado varios intentos para contrarrestar la formación del subproducto lactámico indeseable y estabilizar así las composiciones farmacéuticas que contienen gabapentina.

15 La patente de Estados Unidos No. 6.054.482 a nombre de Gödecke AG parece resolver el problema de favorecer la conversión de menos de 0,2% de gabapentina en la lactama correspondiente, en una formulación cuyo contenido inicial de lactama es menor que 0,5%, mantenida durante un año a 25°C y humedad relativa de 60%, gracias a la presencia de aniones de ácido mineral inferior a 20 ppm y de excipientes que no promueven la deshidratación de la gabapentina. La misma patente cita también una serie de aditivos que deben evitarse en la composición debido a que los mismos promueven la formación de lactama. Dichos aditivos son: almidón de maíz modificado, croscarmelosa sódica, éster del ácido glicerol-behénico, copolímeros de ácido metacrílico (tipo A y C), resinas cambiadoras de aniones, dióxido de titanio, gel de sílice y PEG con peso molecular bajo.

20 Por el contrario, la patente de Estados Unidos No. 6.531.509 a nombre de Tcva Pharmaceuticals Industries Ltd. afirma que las condiciones supuestas para asegurar la estabilidad, descritas en la patente de Gödecke AG mencionada anteriormente, son técnicamente innecesarias para alcanzar la estabilidad. De acuerdo con la patente de Tcva, no sólo se pueden obtener composiciones estables de gabapentina aun cuando en el contenido de aniones de ácido mineral excede de 20 ppm, sino que de hecho es posible utilizar como excipientes preferidos aquellos excipientes que, de acuerdo con la patente de Gödecke, promueven la degradación lactámica de la gabapentina.

La solicitud de patente No. WO 02/26263 por Sigmapharm describe composiciones de gabapentina estables que contienen un estabilizador que comprende un compuesto capaz de reducir la fuerza iónica, y al menos 20 ppm de un anión de ácido mineral.

30 Los estabilizadores pertenecen a las clases siguientes: alcoholes volátiles, alcoholes no volátiles, líquidos no volátiles, sólidos o líquidos miscibles con el agua, sólidos o líquidos inmiscibles con el agua, agentes tensioactivos líquidos o sólidos, antioxidantes, cetonas o aldehídos.

35 Es claramente evidente que no sólo las doctrinas conflictivas de la técnica anterior arriba mencionada son inútiles en la resolución del problema de la degradación lactámica en las formulaciones de gabapentina, sino que generan también aparentemente cierta confusión en las personas expertas en la técnica.

Por consiguiente, la posibilidad de identificar excipientes adecuados para controlar la formación de la impureza lactámica debería considerarse sorprendente teniendo en cuenta tanto las dificultades con las que se ha tropezado en el pasado para la identificación de excipientes adecuados como la confusión que puede apreciarse realmente en el estado de la técnica con respecto a la elección de excipientes.

40 Los autores de la presente invención han satisfecho la necesidad de identificación de las condiciones que son capaces de controlar la integridad estructural de la gabapentina sin aumentar su susceptibilidad de degradación a la forma lactámica correspondiente.

45 Por consiguiente, es un primer objeto de la presente invención una composición farmacéutica estable que comprende gabapentina como ingrediente activo, caracterizada porque la misma comprende también una mixtura de excipientes capaces de no promover la conversión de gabapentina en la impureza lactámica correspondiente, que comprende:

(i) un agente deslizante seleccionado de una sal de calcio de un ácido débil,

- (ii) un agente lubricante seleccionado de aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo; y opcionalmente
- (iii) un agente diluyente, solo o mezclado con uno o más agentes diluyentes distintos, seleccionado de un azúcar monosacárido como sorbitol, xilitol, manitol, fructosa, dextrosa y eritritol y derivados polisacáridos como sacarosa, manitol, isomalta, maltitol, un galactomanano, ácido alginico o una de sus sales, una pectina, un carragenano y maltodextrina.
- 5 De acuerdo con la presente invención, una sal de calcio de un ácido débil es, preferiblemente, fosfato de calcio tribásico.
- 10 De acuerdo con la presente invención, un azúcar monosacárido es, preferiblemente, sorbitol. De acuerdo con la presente invención, un galactomanano es, preferiblemente, goma guar. De acuerdo con la presente invención un derivado de polisacárido es, preferiblemente, ácido alginico.
- De acuerdo con la presente invención, una sal de ácido alginico es alginato de sodio, potasio o calcio, preferiblemente alginato de sodio o calcio, y más preferente alginato de calcio.
- De acuerdo con la presente invención, una pectina es, preferente, pectina de cítricos.
- 15 De acuerdo con la presente invención, un carragenano es el carragenano kappa, iota, lambda o ksi, o una sal de calcio, amonio o potasio del mismo, preferiblemente una sal de calcio. En particular, un carragenano es, preferiblemente, el carragenano lambda o una sal de calcio del mismo.
- Además, los excipientes arriba citados, cuando se mezclan con gabapentina incluso en cantidades pequeñas con respecto al principio activo, son capaces de impartir a la mixtura resultante ciertas propiedades tecnológicas favorables, especialmente en lo que respecta a la propiedad deslizante.
- 20 Esta propiedad ventajosa puede aprovecharse para facilitar las operaciones farmacéuticas que implican la distribución de los polvos, tal como la fabricación de cápsulas y bolsas, sin utilizar métodos técnicos complejos.
- En un aspecto preferido de la presente invención, está presente un agente diluyente en una mixtura con uno o más agentes diluyentes seleccionados de los arriba mencionados. Preferiblemente, los agentes diluyentes en la mixtura son sorbitol y ácido alginico.
- 25 Una composición farmacéutica particular de acuerdo con la invención comprende gabapentina como el ingrediente activo, fosfato de calcio tribásico como agente deslizante, aceite de ricino hidrogenado como lubricante, sorbitol y ácido alginico en mixtura como diluyentes. En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, la cantidad de gabapentina puede variar desde 50% a 99% del peso total de la composición, con preferencia desde 70% a 98% de peso total de la composición; la cantidad de un agente deslizante puede variar desde 0,5% a 5% del peso total de la composición, con preferencia desde 1% a 3% del peso total de la composición; la cantidad de un agente lubricante puede variar desde 0,1% a 8% del peso total de la composición, con preferencia desde 0,5% a 6% del peso total de la composición; y la cantidad de un agente diluyente puede variar desde 0% a 50% del peso total de la composición, preferiblemente desde 0% a 40% del peso total de la composición.
- 30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el método clásico sugerido por la técnica anterior, es decir mezclado de los polvos secos de cada ingrediente en un mezclador adecuado y la distribución de la mixtura por medio de una máquina encapsuladora común.
- De acuerdo con la presente invención, una composición farmacéutica estable que contiene gabapentina es una en la cual el contenido de la impureza lactámica correspondiente no excede de 0,2% en peso de gabapentina, después de mantenerse durante 3 meses en las condiciones de almacenamiento de 25°C con 60% de humedad relativa, y/o a 30°C con 65% de humedad relativa.
- 40 Algunas de la composiciones farmacéuticas de la invención, evaluadas como ejemplo representativo, han demostrado que las mismas cumplen las condiciones arriba mencionadas y pueden considerarse por tanto estables para los propósitos de la presente invención.
- 45 Dado que, como se ha indicado arriba, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden considerarse estables, sin causar la degradación indeseable del ingrediente activo, las mismas pueden utilizarse con éxito para preparar las formas farmacéuticas para uso oral de gabapentina, en particular en la preparación de cápsulas, v.g., cápsulas hechas de gelatina dura o celulosa.
- Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica que se ha descrito arriba para la preparación de cápsulas de gabapentina y las cápsulas que contienen dicha composición.
- 50 Para ilustrar mejor, sin limitación, la presente invención, se proporcionan a continuación los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1

Procedimiento general para la preparación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención

5 En un mezclador Turbula Mod. T2F de la sociedad Bachofen (Basilea - Suiza) equipado con un recipiente metálico de 2 litros de capacidad, se carga una mixtura de polvos constituida por gabapentina y por los excipientes apropiados que no promueven la conversión de gabapentina en la impureza lactámica correspondiente, durante 10 minutos a la temperatura ambiente a una velocidad de 10 rpm.

La mixtura de polvos así obtenida, dependiendo de la cantidad de ingredientes introducidos, puede tener una composición que caiga dentro de los valores siguientes:

- 10 gabapentina, 50-99% del peso total de la composición;
 un agente deslizante , 0,5-5% del peso total de la composición;
 un agente lubricante, 0,1-8% del peso total de la composición; y
 un agente diluyente, 0-50% de peso total de la composición.

Los polvos así obtenidos se descargan y están listos para ser distribuidos en cápsulas.

Ejemplo 2

15 Con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se prepararon las composiciones farmacéuticas siguientes. Las cantidades de los componentes se expresan en % del componente referido al peso total de la composición.

Composición 1

- 20 Gabapentina 75%
 Sorbitol 15%
 Ácido algínico 4%
 Aceite de ricino hidrogenado 5%
 Fosfato de calcio tribásico 1%.

Composición 2

- 25 Gabapentina 70%
 Fructosa 12,5%
 Pectina 10%
 Carragenano λ 5%
 Behenato de glicerilo 0,5%
 Fosfato de calcio tribásico 2%

30 Composición 3

- 35 Gabapentina 90%
 Manitol 3%
 Alginato de calcio 1%
 Aceite de ricino hidrogenado 3%
 Fosfato de calcio tribásico 3%

Composición 4

- Gabapentina 95%
 Fosfato de calcio tribásico 4%
 Behenato de glicerilo 1%

40 Composición 5

- 45 Gabapentina 80%
 Xilitol 10%
 Eritritol 1%
 Maltodextrina 5%
 Behenato de glicerilo 2%
 Fosfato de calcio tribásico 2%

Composición 6

- 50 Gabapentina 60%
 Isomalta 10%
 Sacarosa 20%
 Ácido algínico 9%

Aceite de ricino hidrogenado 0,5%
Fosfato de calcio tribásico 0,5%

Composición 7

5 Gabapentina 75%
Dextrosa 10%
Goma guar 7%
Aceite de ricino hidrogenado 6%
Fosfato de calcio tribásico 2%

Composición 8

10 Gabapentina 85%
Maltitol 5%
Fosfato de calcio tribásico 2%
Behenato de glicerilo 1%
Aceite de ricino hidrogenado 7%

15 Composición 9

20 Gabapentina 90%
Sorbitol 3%
Alginato de sodio 1%
Behenato de glicerilo 2%
Aceite de ricino hidrogenado 1%
Fosfato de calcio tribásico 3%

Ejemplo 3

25 Las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 2 se utilizaron por separado para llenar cápsulas hechas de gelatina dura y celulosa, obteniendo formas farmacéuticas de gabapentina en cápsulas, utilizando para ello una máquina encapsuladora automática modelo IN-CAP de la compañía Dott. Bonapace (Milán-Italia).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estable que comprende gabapentina como ingrediente activo, **caracterizada porque** comprende también una mezcla de excipientes capaces de no promover la conversión de gabapentina en la impureza láctámica correspondiente, que comprende:
 - 5 (i) un agente deslizante seleccionado de una sal de calcio de un ácido débil,
 - (ii) un agente lubricante seleccionado de aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo; y opcionalmente
 - 10 (iii) un agente diluyente, solo o mezclado con uno o más agentes diluyentes distintos, seleccionados de un azúcar monosacárido como sorbitol, xilitol, manitol, fructosa, dextrosa y eritritol y derivados polisacáridos como sacarosa, manitol, isomalt, maltitol, un galactomanano, ácido alginico o una de sus sales, una pectina, un carragenano y maltodextrina.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la gabapentina está presente en cantidad variable entre 50% y 99% del peso total de la composición.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual está presente un agente deslizante en cantidad variable entre 0,5% y 5% del peso total de la composición.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual está presente un agente lubricante en cantidad variable entre 0,1% y 8% del peso total de la composición.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual está presente un agente diluyente en cantidad variable entre 0% y 50% del peso total de la composición.
- 20 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual una sal de calcio de un ácido débil es fosfato de calcio tribásico.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual está presente un agente diluyente en una mezcla con uno o más agentes diluyentes seleccionados de los descritos en la reivindicación 1.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual los agentes diluyentes en la mezcla son sorbitol y ácido alginico.
- 25 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual un galactomanano es goma guar.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual una sal de ácido alginico es alginato de sodio, potasio o calcio.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual una pectina es pectina de cítricos.
- 30 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual un carragenano es el carragenano kappa, iota, lambda o ksi, o una sal de calcio, amonio o potasio del mismo.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la sal de calcio de un ácido débil es fosfato de calcio tribásico, el lubricante es aceite de ricino hidrogenado, y está presente sorbitol como agente diluyente en la mezcla con otro agente diluyente, que es ácido alginico.
- 35 14. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de cápsulas.
15. Cápsulas que contienen una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.