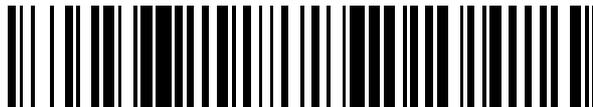


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 069**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2006** **E 06780511 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 1909770**

54 Título: **Composición oral de liberación controlada que contiene levetiracetam**

30 Prioridad:

22.02.2005 IN MU01962005

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2013

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LTD (100.0%)
17/B Mahal Industrial Estate OFF, Mahakali Caves
Road Andheri (East)
Mumbai 400 093, IN**

72 Inventor/es:

**ZALA, YASHORAJ RUPSIH y
DHARMADHIKARI, NITIN BHALACHANDRA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 403 069 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 oral de liberación controlada que contiene levetiracetam

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral para la liberación controlada de levetiracetam o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de ataques epilépticos.

Antecedentes de las invenciones

- 10 Levetiracetam está indicado como terapia adyuvante en el tratamiento de ataques de inicio parcial en adultos con epilepsia. En ensayos clínicos, se demostró que dosis diarias de 1000 mg, 2000 mg y 3000 mg, administradas en una dosificación de dos veces al día, eran eficaces. Se recomienda que dichos tratamientos se deberían iniciar con una dosis diaria de 1000 mg/día, administrada como una dosificación de dos veces al día (500 mg dos veces al día). Se pueden administrar aumentos adicionales de la dosificación de modo que se alcance una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. Los comprimidos actualmente disponibles en el mercado están disponibles en concentraciones de 250 mg, 500 mg y 750 mg de levetiracetam, lo cual hace que sea muy molesto para el paciente cumplir el régimen de dosificación prescrito por el médico, particularmente cuando el paciente se puede estabilizar con la dosis diaria superior.

- 20 Hasta el momento no se han preparado ni se encuentran disponibles composiciones de liberación sostenida o controlada. Para reducir la frecuencia de dosificación, para mejorar el cumplimiento del régimen de dosificación por parte del paciente, así como para reducir los efectos secundarios relacionados con el pico, existe la necesidad de proporcionar una composición de liberación controlada de levetiracetam en una forma de dosificación unitaria compacta que se pueda tragar fácilmente y que libere el levetiracetam de una forma controlada, preferentemente a una velocidad controlada uniforme. El control de la velocidad de liberación de levetiracetam desde una forma de dosificación unitaria que contiene altas cantidades de aproximadamente 500 mg a 1000 mg por comprimido para una dosificación de dos veces al día o que contiene de 1000 mg a 1500 mg para una dosificación de una vez al día es un problema debido a

- 30 (a) la solubilidad tan elevada (104 g/100 ml) de levetiracetam que no se puede disminuir alterando el pH del microentorno, y a que
(b) el requisito de tener comprimidos compactos que se traguen fácilmente excluye el uso de sistemas de liberación controlada conocidos que usan una gran cantidad de excipientes incluyendo agentes para el control de la velocidad.

- 35 El problema radica no sólo en la disminución de la velocidad de liberación de levetiracetam con una solubilidad tan alta como 104 g/100 ml desde una forma de dosificación compacta, sino también en proporcionar una liberación reproducible a una velocidad controlada, preferentemente una velocidad de orden cero uniforme, mientras que se usan cantidades muy bajas de agentes para el control de la velocidad.

- 40 El documento WO0151033 (solicitud '033) divulga una composición farmacéutica sólida oral de liberación controlada que comprende excipientes seleccionados entre matrices inertes, absorbentes o lipídicas, o mezclas de las mismas, un polímero enterosoluble y un agente alcalinizante. El agente alcalinizante crea un microentorno de pH más alto en el que está presente la pseudoefedrina menos soluble sin ionizar en mayores proporciones y esto contribuye a la liberación más lenta. Por otro lado, el levetiracetam de la presente invención es altamente soluble en su propia forma no ionizada, haciendo que la invención divulgada en la solicitud '033 no sea adecuada para la liberación controlada, lenta de levetiracetam.

- 50 El documento WO 03/101428 divulga una composición farmacéutica que tiene una liberación retrasada de sustancia activa y que se puede obtener por medio de un método de compactación especial para el que no se requieren disolventes orgánicos ni agua. Dicha composición farmacéutica existe preferentemente en la forma de compartimentos individuales de sustancia activa o se descompone en compartimentos de este tipo cuando entra en contacto con medios acuosos.

Objetos de la invención

- 55 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para la liberación controlada que comprende levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 60 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica de liberación controlada de una vez al día que comprende levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Es además otro objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación compacta que comprende altas dosis diarias de levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

Sumario de la invención

5 Los inventores han descubierto que se puede obtener satisfactoriamente una composición farmacéutica compacta de liberación controlada de levetiracetam o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica de la presente invención se puede diseñar adecuadamente para proporcionar composiciones de liberación controlada que controlan la liberación durante períodos de tiempo prolongados, tales como durante 8, 12 o 24 horas después de la administración oral.

10 En consecuencia, la presente invención resuelve los problemas que se han mencionado anteriormente asociados con la preparación de una composición farmacéutica oral de liberación controlada de levetiracetam y que proporciona, en sus diversas realizaciones, lo siguiente:

- A. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15 B. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde la composición libera el principio activo a una velocidad básicamente uniforme para proporcionar niveles en plasma terapéuticamente eficaces de levetiracetam tras la administración oral a un sujeto humano.
- 20 C. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde el levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 85% en peso del comprimido.
- 25 D. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde el agente para el control de la velocidad está presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% en peso de la composición.
- 30 E. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde el principio activo está presente en un primer y un segundo compartimento y el medio para el control de la velocidad es un agente para el control de la velocidad presente en el segundo compartimento, comprendiendo el primer compartimento el principio activo y excipientes farmacéuticamente aceptables y comprendiendo el segundo compartimento el principio activo y el agente para el control de la velocidad, proporcionando el primer compartimento la liberación rápida del principio activo y proporcionando el segundo compartimento la liberación controlada del principio activo.
- 35 F. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde el agente para el control de la velocidad está seleccionado entre el grupo que comprende polímeros hidrófilos solubles en agua, polímeros hidrófobos insolubles en agua, excipientes hidrófobos y mezclas de los mismos.
- 40 G. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde el agente para el control de la velocidad es goma de xantano.
- 45 H. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en G donde la goma de xantano tiene un tamaño de partícula tal que un 100% de las partículas tienen un tamaño inferior a 180 μm .
- 50 I. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde el agente para el control de la velocidad tiene una viscosidad en una solución acuosa al 1% en p/v en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 6000 mPa s.
- 55 J. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en A donde el medio para el control de la velocidad es un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, de la forma de dosificación unitaria.
- 60 K. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en J donde el "revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies" se genera tras el contacto de la forma de dosificación unitaria que tiene un revestimiento que rodea a la dosificación con un medio acuoso, con lo que el revestimiento se retira de una o más de las superficies, pero no de al menos una de las superficies restantes de la forma de dosificación.
- L. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en K donde el revestimiento se retira completamente de una superficie de la forma de dosificación unitaria.
- 65 M. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en K donde el revestimiento se retira parcialmente de una superficie de la forma de dosificación unitaria.

En lo sucesivo en el presente documento, una realización de la presente invención se denominará realización A a M como se ha indicado anteriormente.

Descripción detallada de la invención

5 La composición farmacéutica de la presente invención libera una cantidad terapéuticamente eficaz de levetiracetam o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, un principio activo a alta dosis altamente soluble, durante un periodo prolongado de tiempo y proporciona la oportunidad de una dosificación menos frecuente, tal como una dosificación de una vez al día o dos veces al día, proporcionando de esa manera ventajas con respecto a las composiciones de liberación inmediata disponibles actualmente.

10 La expresión "liberación controlada", como se usa en el presente documento, significa la liberación lenta del principio activo donde básicamente todo el principio activo de la composición se libera en 6 horas o en más de 6 horas. No se pretende quedar limitado a ningún patrón cinético de liberación en particular. "Básicamente todo el principio activo" significa al menos un 95% en peso del principio activo.

20 La expresión "principio activo a alta dosis altamente soluble", como se usa en el presente documento, significa un principio activo cuya solubilidad es mayor de 50 g en 100 ml de agua, y cuya dosis diaria es de al menos 750 mg. El levetiracetam tiene una solubilidad muy elevada de 104 g en 100 ml de agua.

La expresión "agente para el control de la velocidad", como se usa en el presente documento, significa un excipiente farmacéutico que cuando está presente en la composición da como resultado una velocidad de liberación más lenta en comparación con la liberación desde una composición idéntica en la que está ausente el agente.

25 La expresión "velocidad básicamente uniforme", como se usa en el presente documento para describir las realizaciones preferentes de la presente invención, significa que la liberación se produce a una velocidad constante durante el período de 2 horas a 12 horas con una desviación de la velocidad de liberación media inferior a un 50%. En realizaciones más preferentes, tales como en los Ejemplos 5 y 6, la desviación es inferior a un 20%.

30 La expresión "revestimiento impermeable al principio activo", como se usa en el presente documento, significa un revestimiento que permite que el agua o las moléculas o iones pequeños penetren a su través pero no permite la penetración del principio activo a su través.

35 El término "compacto", como se usa en el presente documento, significa que el principio activo está presente en una cantidad de al menos un 55% en peso de la forma de dosificación unitaria.

40 La expresión "liberación bifásica" significa que existe un primer periodo en el que el principio activo se libera rápidamente seguido de un segundo período en el que el principio activo se libera lentamente o de una forma controlada.

La realización A permite una elección en la selección de los medios para el control de la velocidad.

45 **Composiciones de matriz:** En determinadas composiciones de la presente invención, el medio para el control de la velocidad consiste en un agente para el control de la velocidad, que está presente en una mezcla con el principio activo y opcionalmente con otros excipientes. Dichas realizaciones se denominarán en el presente documento composiciones de matriz.

50 **Sistemas revestidos de membrana de difusión controlada o sistemas de depósito:** En determinadas realizaciones, el medio para el control de la velocidad es un revestimiento permeable al principio activo que comprende un agente para el control de la velocidad que rodea a la forma de dosificación unitaria y dichas realizaciones se denominarán en el presente documento sistemas revestidos de membrana de difusión controlada o sistemas de depósito. En dichos sistemas de depósito también puede estar presente opcionalmente un agente para el control de la velocidad en una mezcla con el principio activo y opcionalmente con otros excipientes. En determinadas realizaciones de la presente invención se incluyen tanto el medio para el control de la velocidad mencionado anteriormente, es decir, un agente para el control de la velocidad que está presente en una mezcla con el principio activo y opcionalmente con otros excipientes, como un revestimiento permeable al principio activo.

60 **Sistemas de matriz envuelta:** En otras determinadas realizaciones más preferentes de la presente invención, el medio para el control de la velocidad es una combinación de un primer medio que es un agente para el control de la velocidad que está presente en una mezcla con el principio activo y opcionalmente con otros excipientes y un segundo medio que es un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, de la forma de dosificación unitaria. Dichas realizaciones se denominarán en el presente documento sistemas de matriz envuelta.

65 A continuación, se describe en el presente documento la presente invención en sus diversas realizaciones.

La composición farmacéutica de la presente invención proporciona niveles en plasma terapéuticamente eficaces de levetiracetam tras la administración oral una vez al día o dos veces al día a un sujeto humano.

5 El levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en cantidades que varían de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1600 mg, equivalentes al peso de levetiracetam; preferentemente de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1000 mg, equivalentes al peso de levetiracetam.

10 De acuerdo con la presente invención, la realización A que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de levetiracetam o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está en la forma de un comprimido compacto, donde el levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 55% a aproximadamente un 90% en peso del comprimido. Preferentemente, el levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 85% en peso del comprimido (Realización preferente C).

15 Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria que comprende levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que libera el principio activo a una velocidad básicamente uniforme de modo que proporciona niveles en plasma terapéuticamente eficaces de levetiracetam tras la administración oral a un sujeto humano. En otra realización preferente, el principio activo se libera a una velocidad de liberación básicamente uniforme, que en promedio, está en el intervalo de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 9% por hora. Dicha forma de dosificación, por ejemplo, puede ser adecuada para una dosificación una vez al día de una dosis alta diaria de 1000 mg de levetiracetam.

20 La liberación de levetiracetam o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se controla con el uso de un medio para el control de la velocidad que comprende un agente para el control de la velocidad y/o un revestimiento seleccionado entre (i) un revestimiento permeable al principio activo que rodea a la forma de dosificación unitaria, y (ii) un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, de la forma de dosificación unitaria.

30 El agente para el control de la velocidad puede estar presente en una mezcla con el principio activo. Puede estar presente en el revestimiento cuando el revestimiento es un revestimiento permeable que rodea a la forma de dosificación unitaria y se usa como medio para controlar la velocidad, tal como en el Ejemplo 2. El agente para el control de la velocidad que se puede usar en una mezcla con el principio activo se puede seleccionar entre el grupo que comprende polímeros hidrófilos solubles en agua, polímeros hidrófobos insolubles en agua, excipientes hidrófobos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, copolímeros de acetato de vinilo, polisacáridos (tales como alginato, goma de xantano y similares), óxido de polietileno, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de anhídrido maleico/metil vinil éter y derivados y mezclas de los mismos. El polímero soluble en agua puede estar presente en combinación con un excipiente hidrófobo como se ilustra en el Ejemplo 1 (composición de matriz) y en el Ejemplo 2 donde la goma de xantano junto con un aceite vegetal hidrogenado forman el agente para el control de la velocidad. De forma similar, los Ejemplos de polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, acrilatos, derivados de celulosa tales como etilcelulosa o acetato de celulosa, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico y alcoholes polivinílicos de alto peso molecular. Los ejemplos de excipientes hidrófobos incluyen, pero no se limitan a, una grasa natural (por ejemplo coco, soja, cacao) como tal o total o parcialmente hidrogenada, cera de abeja, cera de abeja polietoxilada, un glicérido mono-, bi- o trisustituido, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de dietilenglicol, un estearato de polietilenglicol, un palmitoestearato de polioxitilenglicol, monopalmitoestearato de glicerilo, palmitato de cetilo, palmitoestearato de polietilenglicol, behenato de mono- o diglicerilo, un alcohol graso asociado con un alcohol graso polietoxilado, alcohol cetílico, ácido esteárico, un ácido graso saturado o insaturado o un derivado hidrogenado del mismo, y/o aceite de ricino hidrogenado.

45 El agente para el control de la velocidad usado es preferentemente un polímero para el control de la velocidad. Cuando el polímero para el control de la velocidad se usa en una mezcla con el principio activo, tiene preferentemente una viscosidad mayor de 1000 mPa s, más preferentemente entre 1000 mPa s y 6000 mPa s. Cuando el polímero para el control de la velocidad se usa para formar el revestimiento permeable que rodea a la forma de dosificación unitaria, el polímero tiene una viscosidad menor de 100 mPa s. Se conocen en la técnica ejemplos de polímeros usados para formar revestimientos permeables.

60 La cantidad del agente para el control de la velocidad que se puede usar en la composición de la presente invención está en el intervalo de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 50% en peso de la composición. Preferentemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% en peso de la composición de modo que se obtiene una forma de dosificación unitaria compacta.

65 En una realización de la presente invención, se usa goma de xantano como agente para el control de la velocidad en cantidades que varían de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% en peso de la composición,

preferentemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% en peso de la composición. La goma de xantano presenta una viscosidad de 1200-1600 mPa s para una solución acuosa al 1% en p/v, a 25 °C. Está disponible en diversas calidades con diferentes tamaños de partícula; por ejemplo, *Keltrol* CG tiene un tamaño de partícula tal que el 100% de las partículas tienen un tamaño inferior a 180 µm; *Keltrol* CGF tiene un tamaño de partícula donde el 100% de las partículas tienen un tamaño inferior a 75 µm; *Rhodigel* tiene un tamaño de partícula tal que el 100% de las partículas son inferiores a 250 µm, y un 95% de las partículas tiene un tamaño inferior a 177 µm; *Rhodigel* 200 tiene un tamaño de partícula donde el 100% de las partículas tienen menos de 177 µm, y un 92% de las partículas tienen un tamaño inferior a 74 µm.

10 En la realización E que es una realización de la composición de matriz, la composición tiene dos compartimentos comprendiendo ambos el principio activo. En la primera composición de compartimento no existe ningún agente para el control de la velocidad y el principio activo se libera rápidamente mientras que en la segunda composición de compartimento el agente para el control de la velocidad proporciona una liberación controlada del principio activo. De este modo, se obtiene una liberación bifásica del principio activo.

15 En realizaciones preferentes, la presente invención proporciona una velocidad de liberación básicamente uniforme del principio activo. La composición de acuerdo con esta realización puede estar en la forma de un comprimido compacto que comprende un núcleo y un revestimiento. El revestimiento se puede seleccionar entre un revestimiento permeable al principio activo que rodea a la forma de dosificación (como se ilustra en el Ejemplo 2) y un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, de la forma de dosificación unitaria (como se ilustra en los Ejemplos 3 a 6). Se puede proporcionar el revestimiento permeable al principio activo sobre un núcleo mezclando el principio activo con excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, un agente para el control de la velocidad, comprimiendo la mezcla en un núcleo, y revistiendo el núcleo con una composición de revestimiento que comprende un agente para el control de la velocidad. El agente para el control de la velocidad que se puede usar para obtener la composición de revestimiento se puede seleccionar entre el grupo que consiste en polímeros/agentes solubles en agua, polímeros insolubles en agua, polímeros dependientes del pH y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros insolubles en agua y de polímeros dependientes del pH que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa insolubles en agua tales como etil celulosa, y diversas calidades de copolímeros de ácido metacrílico, dependiendo de las diferentes calidades del contenido de ácido metacrílico y de la viscosidad de los polímeros de ácido metacrílico. Los ejemplos de polímeros/agentes solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, azúcares, aminoácidos, agentes para el aumento del volumen tales como polidextrosa, ácidos orgánicos o sales de los mismos, glicerina, y glicoles. Los ejemplos preferentes incluyen monosacáridos, disacáridos tales como lactosa o sacarosa, glicerina, propilenglicol, o sales de los mismos, alcoholes de azúcar y polidextrosa, y mezclas de los mismos.

A continuación se describe en el presente documento una realización más preferente (sistema de matriz envuelta) de una composición farmacéutica oral de una vez al día de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria que comprende:

- 40 (a) un principio activo a alta dosis altamente soluble que consiste básicamente en una dosis diaria única terapéuticamente eficaz de levetiracetam o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 (b) un medio para el control de la velocidad que comprende un agente para el control de la velocidad y un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies,
 45 de la forma de dosificación unitaria,

donde la composición libera el principio activo a una velocidad básicamente uniforme.

50 En estas realizaciones más preferentes existe un núcleo en la forma de un comprimido bicapa obtenido por compresión, siendo las dos capas laminares, comprendiendo la primera capa un vehículo farmacéuticamente aceptable capaz de hincharse tras empaparse de fluidos acuosos, y comprendiendo la segunda capa levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en una mezcla con una cantidad suficiente de un agente para el control de la velocidad.

55 La primera capa es una composición hinchable y comprende un agente hinchable que se puede seleccionar entre un grupo que comprende un excipiente hinchable, un agente generador de gas y mezclas de los mismos. El agente hinchable se usa generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 95% en peso de la composición hinchable. El excipiente hinchable que se puede usar puede ser un excipiente altamente hinchable seleccionado entre polímeros de vinilpirrolidona tales como crospovidona; celulosa y derivados de celulosa tales como carboxialquil celulosas, carboxialquil celulosas reticuladas y sus sales alcalinas; glicolato sódico de almidón, almidón y derivados de almidón, resinas y mezclas de los mismos. El excipiente altamente hinchable se usa preferentemente en una cantidad que varía de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 35% en peso de la composición hinchable. El excipiente hinchable que se puede usar puede ser un excipiente moderadamente hinchable y se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 70% en peso de la composición hinchable, preferentemente de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 70% en peso de la composición hinchable. Los agentes generadores de gas que se pueden

usar en la presente invención incluyen carbonatos tales como carbonato cálcico, bicarbonatos tales como bicarbonato sódico o potásico, sulfitos tales como sulfito sódico, bisulfito sódico o metabisulfito sódico. Estas sales se pueden usar solas o en combinación con una fuente de ácido como un par generador de gas. La fuente de ácido puede ser un ácido orgánico comestible, una sal de un ácido orgánico comestible, componentes ácidos tales como polímeros de acrilato, o mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácidos orgánicos que se pueden usar incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, y su sales, y mezclas de los mismos.

La composición hinchable puede comprender adicionalmente un agente absorbente en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% en peso de la composición hinchable. Los ejemplos de agentes absorbentes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, caolín, dióxido de titanio, dióxido de silicio pirógeno, alúmina, niacinamida, lauril sulfato sódico, polivinilpirrolidona de bajo peso molecular, m-pirol, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, poliéster, y polietileno. Preferentemente, los agentes absorbentes usados en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen celulosa y derivados de celulosa, dióxido de silicio coloidal, y mezclas de los mismos.

La composición hinchable también puede comprender agentes de ósmosis en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% en peso de la composición hinchable. Los ejemplos de agentes de ósmosis que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas tales como cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, cloruro de litio, sodio o potasio, hidrogenofosfato de litio, sodio o potasio, dihidrogenofosfato de litio, sodio o potasio, sales de ácidos orgánicos tales como acetato sódico o potásico, succinato de magnesio, benzoato sódico, citrato sódico o ascorbato sódico; hidratos de carbono tales como manitol, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sacarosa, maltosa, lactosa, rafinosa; aminoácidos solubles en agua tales como glicina, leucina, alanina, o metionina; urea; polímeros osmóticos seleccionados entre el grupo que consiste en poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de 20.000 a 5.000.000; poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a 360.000; poli(alcohol vinílico) que tiene un bajo contenido en acetato y está ligeramente reticulado con glioxal, formaldehído, glutaraldehído y que tiene un grado de polimerización de 2.000 a 30.000; poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 10.000 a 7.800.000; polímeros carboxi ácidos conocidos como carboxipolimetileno o como polímeros de carboxivinilo, un polímero que consiste en ácido acrílico ligeramente reticulado con polialilsacarosa y comercializado con el nombre comercial Carbopol®, polímero carboxi ácido que tiene un peso molecular de 200.000 a 6.000.000, incluyendo hidrogel de carboxivinilo ácido sódico e hidrogel de carboxivinilo ácido potásico; poliacrilamida Cyanamer®; y mezclas de los mismos.

Se pueden usar excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, tampones, lubricantes y similares, en cantidades y calidades convencionales en la técnica farmacéutica, para obtener la composición hinchable. La composición hinchable se puede obtener mediante procesos convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como por granulación de una mezcla de todos los componentes y uso de los gránulos obtenidos de esta manera para preparar la primera capa del núcleo del comprimido. La granulación puede ser granulación en húmedo, o granulación en seco.

La segunda capa del núcleo del comprimido comprende levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en una mezcla con una cantidad suficiente de un agente para el control de la velocidad y opcionalmente con otros excipientes. La cantidad y tipo del agente para el control de la velocidad que se puede usar se ha descrito anteriormente.

En estas realizaciones más preferentes se proporciona un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, de la forma de dosificación unitaria.

El revestimiento impermeable se puede aplicar sobre superficies seleccionadas del núcleo por compresión de una composición de revestimiento seca sobre el núcleo o por inmersión del núcleo en una composición de revestimiento líquida, o por revestimiento por pulverización de la superficie o superficies seleccionadas. El principio activo se libera desde la superficie no revestida a una velocidad uniforme cuando la forma de dosificación unitaria se pone en un medio acuoso o en los fluidos gastrointestinales.

Como alternativa, y más preferentemente, el revestimiento impermeable que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, de la forma de dosificación unitaria, se proporciona *in situ* como se describe en el documento WO 2005039481. Un revestimiento impermeable se aplica sobre el núcleo de modo que rodee el núcleo del comprimido y cuando la forma de dosificación se ponga en un medio acuoso se rompa el revestimiento. En esta realización más preferente de la presente invención se pueden usar revestimientos como los descritos en el documento WO 2005039481, y se pueden usar los métodos descritos en dicho documento para obtener dicho revestimiento impermeable.

La composición de revestimiento impermeable que rodea al núcleo del comprimido comprende un formador de película, un plastificante y otros excipientes. El formador de película se puede seleccionar entre el grupo que comprende polímeros insolubles en agua, compuestos solubles en agua y mezclas de los mismos. El núcleo se

reviste hasta un aumento de peso de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 15%.

Los polímeros insolubles en agua que se pueden usar en la composición de revestimiento impermeable incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa tales como acetato de celulosa, etil celulosa y similares, ésteres de polivinilo, acetales de polivinilo, ésteres de ácido poliacrílico, copolímeros de butadieno y estireno, polímeros metacrílicos y de acrilato, y mezclas de los mismos. El polímero insoluble en agua está en forma de una dispersión acuosa de látex. Por "dispersión de látex" se entiende una dispersión de resina sintética en agua. Esta es una dispersión lechosa duradera de partículas sólidas del polímero insoluble en agua que tiene un tamaño medio de partícula de 0,2-3 micrómetros. Es similar al látex de caucho natural. Como dispersión acuosa de resina sintética para la composición de revestimiento de acuerdo con la presente invención, se pueden usar cualquiera de los formadores de película poliméricos insolubles en agua farmacológicamente compatibles descritos anteriormente en el presente documento. De este modo, por ejemplo, se pueden usar dispersiones acuosas de cualquiera de los polímeros insolubles en agua mencionados anteriormente, incluyendo dispersiones de látex de ésteres de polivinilo, acetales de polivinilo, ésteres de ácido poliacrílico, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, copolímeros de butadieno y estireno, polímeros metacrílicos y de acrilato, y similares. Lo más preferente es usar la dispersión de látex de etil celulosa. Las dispersiones de látex de etil celulosa adecuadas incluyen las disponibles con los nombres comerciales AQUACOAT ECD-30® de FMC Corporation (Filadelfia, Estados Unidos) y SURELEASE® de Colorcon (West Point, Pa.). AQUACOAT® es una dispersión polimérica acuosa de etil celulosa y contiene lauril sulfato sódico y alcohol cetílico, mientras que SURELEASE® es una dispersión polimérica acuosa de etil celulosa y contiene sebacato de dibutilo, ácido oléico, agua amoniacal y sílice pirógena.

Cuando la composición de revestimiento impermeable tiene solamente un polímero insoluble en agua, se taladra un pasadizo en el núcleo, sobre la cara que tiene la primera capa que comprende la composición hinchable. Cuando la composición se pone en un medio acuoso, entra agua a través del pasadizo, produciendo de este modo el hinchamiento de la primera capa. Este hinchamiento hace que el revestimiento se rompa solamente sobre la cara que tiene la composición hinchable y por lo tanto expone un área superficial definida para la liberación del principio activo. La liberación del principio activo se controla por lo tanto mediante el área superficial expuesta y limitada, así como mediante el agente para el control de la velocidad usado en la segunda capa.

Los compuestos solubles en agua que se pueden usar en la composición de revestimiento impermeable de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, azúcares, aminoácidos, agentes para el aumento del volumen tales como polidextrosa, ácidos orgánicos o sales de los mismos, glicerina, y glicoles. Los ejemplos preferentes incluyen monosacáridos, disacáridos tales como lactosa o sacarosa, glicerina, propilenglicol, o sales de los mismos, alcoholes de azúcar, y polidextrosa y mezclas de los mismos. Típicamente, estos compuestos solubles en agua se usan en combinación con un polímero insoluble en agua. La cantidad usada del polímero soluble en agua es tal que, en combinación con el polímero insoluble en agua, la composición de revestimiento se hace de naturaleza semipermeable, permitiendo de este modo que los fluidos del ambiente externo entren en la composición. Esto causa el hinchamiento de la primera capa que comprende la composición hinchable, rompiéndose de este modo el revestimiento sobre una cara, como se ha descrito anteriormente.

Los ejemplos de plastificantes usados en la composición de revestimiento incluyen ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de trietil acetilo, triacetina, citrato de tributilo, polietilenglicol, glicerol, aceites vegetales y minerales, maltodextrina y mezclas de los mismos. El plastificante puede estar presente en el revestimiento en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 25% en peso y más preferentemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% en peso en base al peso en seco del revestimiento.

El revestimiento impermeable puede incluir opcionalmente un lubricante. Los ejemplos de lubricantes incluyen talco, estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, glicerina, estearato de magnesio, estearato de aluminio, o una mezcla de los mismos.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia y más particularmente la realización más preferente, como se ha descrito anteriormente, se puede preparar mediante métodos conocidos en la divulgación del documento WO 2005039481.

Los ejemplos que siguen a continuación no limitan el ámbito de la presente invención y se usan simplemente a modo ilustrativo.

Ejemplo 1

El siguiente ejemplo ilustra la realización K de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 11. La composición se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Primera capa	
Aditivos intragranulares	
Levetiracetam	850,0
Goma de xantano	17,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	43,35
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	8,5
Aditivos extragranulares	
Aceite vegetal hidrogenado (Lubritab)	5,95
Goma de xantano	8,5
Talco	5,95
Segunda capa	
Levetiracetam	150,0
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv, SMCC 90)	127,2
Dióxido de silicio coloidal	3,75
Crospovidona	15,0
Lauril sulfato sódico	1,5
Laca azul FD&C N° 1	0,6
Estearato de magnesio	1,575
Talco	0,375
Peso total del comprimido	- 1240

Este ejemplo tiene levetiracetam en una cantidad de un 80,6% en peso de la composición.

- 5 La composición de matriz se obtuvo como un comprimido bicapa que comprendía 850 mg de levetiracetam en una primera capa de liberación controlada, y 150 mg de levetiracetam en una segunda capa de liberación inmediata, proporcionando la composición de este modo una liberación bifásica de levetiracetam o de su sal farmacéuticamente aceptable, en el entorno de uso.
- 10 Se realizó la granulación acuosa de una mezcla de levetiracetam (850 mg), goma de xantano y celulosa microcristalina, usando PVP K-30 como aglutinante, por medios convencionales. Los gránulos obtenidos de este modo se lubricaron con una mezcla de lubritab, goma de xantano y talco, para obtener una composición de primera capa. Se mezclaron íntimamente levetiracetam (150 mg), Prosolv SMCC-90, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, lauril sulfato sódico, colorante, estearato de magnesio y talco para obtener una composición de segunda capa.
- 15 Las composiciones de la primera y de la segunda capa se comprimieron a continuación usando punzones con forma de cápsula para obtener comprimidos bicapa.

Ejemplo 2

- 20 El siguiente ejemplo ilustra una realización de la presente invención donde el medio para el control de la velocidad es una combinación de un agente para el control de la velocidad y un revestimiento permeable al principio activo que rodea a la forma de dosificación unitaria. Se obtuvo una composición revestida de liberación controlada de levetiracetam como se describe a continuación en la Tabla 2.
- 25

Tabla 2

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Núcleo	
Aditivos intragranulares	
Levetiracetam	750,0
Goma de xantano	15,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	38,25
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	7,5
Aditivos extragranulares	
Aceite vegetal hidrogenado (Lubritab)	5,25
Goma de xantano	7,5
Talco	5,25
Revestimiento	
Etil celulosa	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente un 9%
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC 3 cps)	
Triacetina	
Polietilenglicol (PEG 400)	
Peso total del comprimido	~ 904

Este ejemplo tiene levetiracetam en una cantidad de un 82,96% en peso de la composición.

- 5 Se granularon en húmedo levetiracetam, goma de xantano y celulosa microcristalina usando una solución acuosa de PVP K-30. Los gránulos se lubricaron con una mezcla de lubritab, goma de xantano y talco. Los gránulos lubricados se comprimieron a continuación para obtener el núcleo del comprimido. Los núcleos se revistieron con una solución de revestimiento que comprendía etil celulosa, HPMC (usado en una relación de etil celulosa : HPMC de 70:30), triacetina y PEG 400 en una mezcla 1:4 de metanol y diclorometano, hasta un aumento de peso de
- 10 aproximadamente un 9% en peso del núcleo.

Ejemplo 3

Se obtuvo una composición de liberación controlada de levetiracetam como se describe a continuación en la Tabla 3.

15

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Primera capa	
Levetiracetam	1000,0
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	10,0
Goma de xantano	20,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	51,0
Talco	7,0
Estearato de magnesio	7,0
Segunda capa	
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	84,8
Dióxido de silicio coloidal	2,5

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Segunda capa	
Crospovidona 10,0	10,0
Lauril sulfato sódico	1,0
Laca azul FD&C N° 1	0,40
Estearato de magnesio	1,05
Talco	0,25
Revestimiento	
Etil celulosa (en forma de dispersión acuosa de Aquacoat®)	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente un 12% en peso
Sebacato de dibutilo	
Peso total del comprimido	~ 1340

Este ejemplo tiene levetiracetam en una cantidad de un 74,62% en peso de la composición.

5 La composición de la primera capa se obtuvo llevando a cabo una granulación acuosa en húmedo de una mezcla de levetiracetam, PVP K-30, goma de xantano y Avicel. Los gránulos obtenidos de este modo se lubricaron con talco y estearato de magnesio hasta obtener una primera mezcla.

10 La composición de la segunda capa se obtuvo mezclando íntimamente celulosa microcristalina silicificada (Prosolv), dióxido de silicio coloidal, crospovidona, lauril sulfato sódico, colorante, estearato de magnesio y talco.

Las dos capas se comprimieron para obtener comprimidos bicapa. Estos comprimidos se revistieron a continuación con una composición de revestimiento que comprendía una dispersión acuosa de etil celulosa y sebacato de dibutilo hasta un aumento de peso de aproximadamente un 12% en peso del núcleo bicapa.

15 Tras el contacto con un entorno acuoso, la segunda capa se hincha para ejercer una presión sobre el revestimiento de etil celulosa, rompiéndose de este modo el revestimiento solamente sobre una cara, es decir, se rompe el revestimiento de etil celulosa sobre la cara del comprimido que comprende la segunda capa, mientras que el revestimiento sobre las otras superficies del comprimido permanece intacto. Esta ruptura selectiva sobre una cara del comprimido proporciona un área superficial definida y controlada para la liberación de levetiracetam.

20

Ejemplo 4

Se obtuvo una composición de liberación controlada de levetiracetam como se describe a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad (mg /comprimido)
Primera capa	
Aditivos intragranulares	
Levetiracetam	1000,0
Polivinilpirrolidona (PVP K - 90F)	15,0
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	10,0
Aditivos extragranulares	
Estearato de magnesio	6,0
Talco	6,0

25

Ingredientes	Cantidad (mg /comprimido)
Segunda capa	
Celulosa microcristalina silicificada	~30
Crospovidona	
Lauril sulfato sódico	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	
Revestimiento	
Etil celulosa (en forma de una dispersión acuosa de Aquacoat®)	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente un 8% en peso
Sebacato de dibutilo	

Este ejemplo tiene levetiracetam en una cantidad de un 86,8% en peso de la composición.

- 5 Se mezclaron levetiracetam, PVP K-90F y PVP K-30 y se granularon con agua para obtener gránulos, los cuales se lubricaron con estearato de magnesio y talco. Se mezclaron separadamente celulosa microcristalina silicificada, crospovidona, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio y se comprimieron usando punzones redondos de 3,5 mm para obtener una composición de segunda capa, la cual se comprimió adicionalmente con los gránulos que contenían levetiracetam de modo que se obtuvo un comprimido estratificado.
- 10 Este comprimido después se revistió con una composición de revestimiento que comprendía una dispersión acuosa de etil celulosa y sebacato de dibutilo hasta un aumento de peso de aproximadamente un 8% en peso del núcleo.

15 La porción estratificada del comprimido que comprendía la segunda capa es capaz de hincharse tras el contacto con un medio acuoso, produciendo de este modo una ruptura del revestimiento externo de etil celulosa, en el lado del comprimido que comprende la capa que se puede abrir. Esta ruptura expone un área específica de la superficie del comprimido desde la cual tiene lugar la liberación de levetiracetam, es decir, el revestimiento de etil celulosa permanece intacto en el resto de las superficies del comprimido. De este modo, esta composición controla la liberación de levetiracetam mediante el control del área de la superficie de liberación, dependiendo el área de la superficie de las dimensiones de la composición de la segunda capa, que forma el comprimido estratificado.

20 **Ejemplos 5 y 6**

Se obtuvo una composición de liberación controlada de levetiracetam como se describe a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	
	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Primera capa		
Levetiracetam	1000	1000
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	10,0	10,0
Goma de xantano	15,0	12,5
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	51,0	51,5
Talco	7,0	7,0
Estearato de magnesio	7,0	7,0

25

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	
	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Segunda capa		
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	84,8	79,8
Dióxido de silicio coloidal	2,5	2,5
Crospovidona XL 10	10,0	15,0
Lauril sulfato sódico	1,0	1,0
Laca azul FD&C N° 1	0,40	0,40
Estearato de magnesio	0,25	0,25
Talco	0,25	0,25
Revestimiento		
Etil celulosa (en forma de una dispersión acuosa de Aquacoat®)	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente un 12% en peso	
Sebacato de dibutilo		

Estos ejemplos tienen levetiracetam en una cantidad de aproximadamente un 67% en peso de la composición.

- 5 Los comprimidos de los Ejemplos 5 y 6 se obtuvieron mediante un proceso similar al del Ejemplo 1 anterior. Estos comprimidos se sometieron a ensayos de disolución usando tampón fosfato a pH 6,8 como medio de disolución en un aparato de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos, tipo 1, a una velocidad de 25 rpm. Los resultados se registran a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6

Tiempo (horas)	Porcentaje de fármaco liberado	
	Ejemplo 5	Ejemplo 6
0	0	0
1	7	8
2	12	17
4	20	32
8	37	60
12	53	95
16	71	99
20	91	99

- 10 Se calculó la velocidad de liberación de levetiracetam a partir de estas composiciones y se registra a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7

Tiempo (t) (h)	Porcentaje de levetiracetam liberado (Q)		$t_{med} = (t_1 + t_2)/2$		Velocidad de liberación $(\Delta Q/\Delta t) = (Q_2 - Q_1)/(t_2 - t_1)$	
	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 5	Ejemplo 6
0	0	0	-	-	-	-
1	7	8				
2	12	17	1,5	1,5	5,0	9,0
4	20	32	3,0	3,0	4,0	7,5
8	37	60	6,0	6,0	4,25	7,0
12	53	95	1,0	10,0	4,0	8,75
16	71	99	14,0	14,0	4,25	-
20	91	99	18,0	18,0	5,0	-
Velocidad de liberación media $(\Delta Q/\Delta t)_{med}$ (% por hora)					4,42	8,06

5 Los datos anteriores demuestran que la realización de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 4 proporciona una velocidad de liberación básicamente uniforme. En estos ejemplos, la liberación básicamente uniforme se produce durante un período de 2 horas a 12 horas con una desviación de la velocidad de liberación media inferior a un 20%.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido de dosificación unitaria de levetiracetam de liberación controlada que comprende:

- 5 (a) levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 500 mg a 1600 mg, y
 (b) un medio para el control de la velocidad que comprende un agente para el control de la velocidad y/o un revestimiento seleccionado entre un (i) revestimiento permeable al principio activo que rodea al comprimido, y
 10 (ii) un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies del comprimido,

donde el levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 55% a aproximadamente un 90% en peso del comprimido, y donde un 95% del levetiracetam se libera en 6 horas o donde la liberación del levetiracetam se produce a una velocidad constante durante el periodo de 2 horas a 12 horas con una desviación de la velocidad de liberación media inferior a un 50%.

2. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 85% en peso del comprimido.

3. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada de una vez al día en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el levetiracetam o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad equivalente de 700 mg a 1000 mg de levetiracetam.

4. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el agente para el control de la velocidad está presente en una cantidad que varía de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20% en peso de la composición.

5. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el principio activo está presente en un primer y segundo compartimentos y el agente para el control de la velocidad está presente en el segundo compartimento, comprendiendo el primer compartimento el principio activo y excipientes farmacéuticamente aceptables y comprendiendo el segundo compartimento el principio activo y el agente para el control de la velocidad, proporcionando el primer compartimento la liberación rápida del principio activo y proporcionando el segundo compartimento la liberación controlada del principio activo.

6. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el agente para el control de la velocidad está seleccionado entre el grupo que comprende polímeros hidrófilos solubles en agua, polímeros hidrófobos insolubles en agua, excipientes hidrófobos y mezclas de los mismos.

7. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el agente para el control de la velocidad es goma de xantano.

8. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 13, donde la goma de xantano tiene un tamaño de partícula tal que un 100% de las partículas tienen un tamaño inferior a 180 μm .

9. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el agente para el control de velocidad tiene una viscosidad en una solución acuosa al 1% en p/v en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 6000 mPa s.

10. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 1, donde el medio para el control de la velocidad es un revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, de la forma de dosificación unitaria.

11. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 10, donde el revestimiento impermeable al principio activo que cubre una o más superficies, pero no todas las superficies, se genera tras el contacto con la forma de dosificación unitaria con un medio acuoso.

12. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 11, donde el revestimiento se retira completamente de una superficie de la forma de dosificación unitaria.

13. Una composición farmacéutica oral de liberación controlada en forma de una forma de dosificación unitaria como en la reivindicación 11, donde el revestimiento se retira parcialmente de una superficie de la forma de dosificación unitaria.