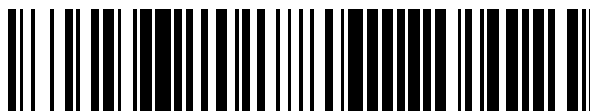


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 047**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2010** **E 10701245 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2391349**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 2-oxo-1-pirrolidina**

30 Prioridad:

29.01.2009 EP 09100083

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

22.10.2014

73 Titular/es:

**UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
60, allée de la Recherche
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**CUYPERS, SERGE;
BERWAER, MONIQUE;
FANARA, DOMENICO y
BARILLARO, VALERY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 511 047 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 2-oxo-1-pirrolidina

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina, a un procedimiento de la preparación de uno de los mismos y a uno de sus usos terapéuticos.

- 5 La solicitud de patente internacional que tiene el número de publicación WO 01/62726 describe derivados de 2-oxo-1-pirrolidina y métodos para su preparación. Particularmente, describe el compuesto (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il]butanamida conocido bajo la denominación común internacional de Brivaracetam.

- La solicitud de patente internacional que tiene el número de publicación WO 2005/121082 describe un procedimiento de preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina y particularmente describe un procedimiento de preparación de
10 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]butanamida conocida bajo la denominación común internacional de Seletacetam.

Los derivados de 2-oxo-1-pirrolidina son por consiguiente particularmente útiles en la industria farmacéutica.

- El Brivaracetam es eficaz en el tratamiento de la epilepsia. U.S. National Institutes of Health: "Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam",
15 ClinicalTrialsFeeds.org, 27 de octubre de 2008 (<http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00736931>) describe comprimidos que comprenden el fármaco antiepiléptico brivaracetam. Un estudio clínico evaluó la eficacia y toxicidad de Brivaracetam (5, 20 y 50 mg al día) en el tratamiento auxiliar de pacientes adultos con ataques convulsivos parciales resistentes al tratamiento, con o sin generalización secundaria. Brivaracetam también es eficaz en el tratamiento de pacientes con neuralgia posherpética.

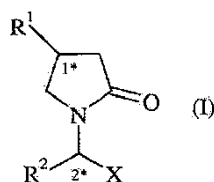
- 20 Seletacetam es eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Se realizaron dos estudios con Seletacetam en epilepsia evaluando la eficacia y toxicidad de Seletacetam en el tratamiento auxiliar de ataques convulsivos parciales en pacientes adultos muy resistentes al tratamiento que actualmente reciben hasta tres fármacos antiepilépticos simultáneos.

- Uno de los objetivos de la invención es una composición farmacéutica que puede administrarse por vía oral para
25 obtener una liberación inmediata de sustancias farmacéuticamente activas.

- Teniendo en cuenta que Brivaracetam y Seletacetam están clasificados como BCS I, la disolución *in vitro* resultante (USP <711> aparato n°2) según las Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms la composición, pruebas de disolución *in vitro*, (Center for Drug Evaluation and Research Noviembre de 1995) debería reunir los criterios de la prueba descrita en el caso A de la Documentación de la disolución: Disolución del 85% en
30 15 minutos en 900 ml de HCl 0,1 N. Si falla debería cumplir la prueba descrita en el caso B o C.

Como norma general la expresión de liberación inmediata se entiende en este contexto como que no es una liberación modificada o controlada y que tiene una liberación de disolución *in vitro* (USP <711> aparato n°2 de un ímimo de 75% en 45 min en un medio acuoso tamponado apropiado.

- La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral, en forma de comprimido sólido, que
35 comprende partículas, comprendiendo dichas partículas principios activos y 0,1% a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrina, con respecto al peso total de las partículas, siendo el principio activo un derivado de 2-oxo-1-pirrolidina de fórmulas (I),



en donde,

- 40 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₆;
R² es alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₆;
X es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN;
R³ es alquilo C₁₋₁₀;
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀;
45 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀.

La expresión "principio activo" tal como se utiliza en la presente memoria se define como una sustancia o un fármaco que tiene un efecto terapéutico. Puede ser también una mezcla de sustancias que tiene un efecto terapéutico.

La cantidad del ingrediente activo presente en la composición farmacéutica de la invención puede variar dependiendo del paciente al que se administran las composiciones y de la enfermedad que se vaya a tratar.

- 5 La composición oral de la invención está en forma sólida.

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, es un grupo que representa radicales hidrocarbonados saturados, monovalentes con grupos lineales (no ramificados), ramificados o cíclicos o una de sus combinaciones. El alquilo preferido comprende 1 a 10 carbonos. El alquilo más preferido comprende 1 a 4 carbonos. Opcionalmente, los grupos alquilo pueden estar sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en el grupo halógeno, hidroxilo, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido, amida o amino. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, trifluorometilo y trifluoroetilo.

- 10 El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, es un grupo que representa radicales hidrocarbonados saturados, monovalentes con grupos lineales (no ramificados), ramificados o cíclicos o una de sus combinaciones. El alquilo preferido comprende 1 a 10 carbonos. El alquilo más preferido comprende 1 a 4 carbonos. Opcionalmente, los grupos alquilo pueden estar sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en el grupo halógeno, hidroxilo, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido, amida o amino. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, trifluorometilo y trifluoroetilo.
- 15 El término "alqueno", tal como se utiliza en la presente memoria, es un grupo que representa radicales hidrocarbonados ramificados, no ramificados o cíclicos no sustituidos o sustituidos o una de sus combinaciones que tienen al menos un doble enlace. El alqueno preferido comprende 2 a 6 carbonos. El alqueno más preferido comprende 2 a 4 carbonos. Los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en el grupo halógeno, hidroxilo, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido carboxílico, amida o amino.

El término "halógeno", como se emplea en esta memoria, representa un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "hidroxilo", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de la fórmula -OH.

- 20 El término "alcoxi", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula -OR^a en donde R^a es alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

El término "acilo", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula R^bCO-, a en donde R^b representa un alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

- 25 El término "éster", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula -COOR^c en donde R^c representa un alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

El término "ciano", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de la fórmula -CN.

El término "aciloxi" como se emplea en esta memoria representa un grupo de fórmula -O-COR^d, en donde R^d es un alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente o un grupo arilo.

- 30 El término "arilo" como se emplea en esta memoria, representa un radical orgánico proveniente de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno. Por ejemplo un fenilo.

El término "ácido carboxílico", como se usa en esta memoria, representa un grupo de fórmula -COOH.

La expresión "grupo amino", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula -NH₂, NHR^e o NR^fR^e en donde R^e y R^f son grupos alquilo como se definió anteriormente en la memoria.

- 35 El término "amida", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo de fórmula -CO-NH₂, -CO-NHR^g o -CO-NR^gR^h en donde R^g y R^h son grupos alquilo como se definieron anteriormente en la memoria.

La expresión "grupo sulfonato" como se emplea en esta memoria representa un grupo de fórmula -O-SO₂-Rⁱ en donde Rⁱ es un alquilo o un arilo como definió anteriormente en la memoria. Los grupos sulfonato preferidos son los grupos metansulfonato, para-toluensulfonato o trifluorometansulfonato.

- 40 En una realización, según el primer aspecto de la presente invención, R¹ es alquilo C₁₋₄ o alqueno C₂₋₄. En otra realización según el primer aspecto de la presente invención, R¹ es n-propilo o 2,2-difluorovinilo.

En una realización según un primer aspecto de la presente invención, R² es alquilo C₁₋₄. En otra realización según un primer aspecto de la presente invención, R² es etilo.

En una realización según un primer aspecto de la presente invención, X es -CONR⁴R⁵, -COOH o -COOR³, en donde R³ es un alquilo C₁₋₄. En otra realización según un primer aspecto de la presente invención, X es -CONR⁴R⁵.

- 45 En una realización concreta, R³ es metilo.

En una realización según un primer aspecto de la presente invención, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En otra realización según un primer aspecto de la presente invención, R⁴ es hidrógeno.

En una realización según un primer aspecto de la presente invención, R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En otra realización según un primer aspecto de la presente invención, R⁵ es hidrógeno.

Preferiblemente R¹ es n-propilo o 2,2-difluorovinilo; R² es etilo; y X es -CONH₂. Más preferiblemente, el principio activo se selecciona entre brivaracetam y seletracetam. Los mejores resultados se han obtenido con brivaracetam.

- 5 El término "partículas" comprende gránulos, microgránulos, micropartículas, bolitas .

Habitualmente, la composición farmacéutica de la invención contiene partículas, comprendiendo dichas partículas al menos un principio activo y al menos un agente de ciclodextrina. Hay varios tipos de composiciones farmacéuticas que contienen partículas tales como comprimidos, polvo, gránulos o cápsulas. Las partículas pueden estar también en un sobrecito, tal como un sobrecito que contiene una dosis de principio activo. Por tanto el preparado es práctico, y puede dividirse y dosificarse muy fácilmente.

- 15 La expresión "agente de ciclodextrina" como se emplea en esta memoria se define como un excipiente farmacéutico aceptable que es un oligosacárido cíclico creado por 6, 7 u 8 unidades de alfa-D-glucopiranosas, vulgarmente conocidas como alfa, beta o gamma-ciclodextrina respectivamente. Se añade como agente compactador. Habitualmente, el agente de ciclodextrina se selecciona entre alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil beta-ciclodextrina, metil beta-ciclodextrina, sulfobutil beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina e hidroxipropil gamma-ciclodextrina. Generalmente, el agente de ciclodextrina es una beta-ciclodextrina. Preferiblemente, el agente de ciclodextrina es una beta-ciclodextrina que tiene una estructura cristalina a diferencia de la ciclodextrina amorfa. En una realización preferida, el agente de ciclodextrina es una beta-ciclodextrina que tiene un contenido de agua entre 4 y 18%, y preferiblemente entre 5 y 16% (p/p), y más preferiblemente entre 10 y 16% (p/p). Los mejores resultados se han obtenido con una beta-ciclodextrina que tiene un contenido de agua entre 10 y 14% (p/p).

Más preferiblemente, el agente de ciclodextrina es la beta-ciclodextrina comercializada con la marca registrada Kleptose®, Betadex® o Cavamax® W7.

- 25 Habitualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,1 a 50% en peso de agente de ciclodextrina con respecto al peso total de las partículas. Particularmente, la composición farmacéutica comprende 0,1 a 45% en peso de agente de ciclodextrina. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 0,5 a 40% en peso de agente de ciclodextrina; más preferiblemente de 1,0 a 30% en peso de agente de ciclodextrina; y aún más preferiblemente 1,0 a 15,0% en peso de agente de ciclodextrina con respecto al peso de las partículas. Los mejores resultados se han obtenido en el intervalo de 4,0 a 11,0% en peso de agente de ciclodextrina.

- 30 Las partículas de la invención pueden comprender además un agente disgregador, un diluyente, un adyuvante, un lubricante, un fluidificante y una de sus mezclas por consiguiente, como excipiente.

Las partículas de la invención pueden comprender un disgregador, como excipiente.

- 35 El término "disgregador" como se emplea en esta memoria se define como un agente acelerador de la disgregación del comprimido y de la dispersión del principio activo en agua o líquidos gastrointestinales. El disgregador puede estar presente en la composición farmacéutica en forma de un solo compuesto o en forma de una mezcla de compuestos.

Ejemplos de disgregador son los almidones, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, denominada también de sodio reticulada carboximetilcelulosa y polividona reticulada. Los disgregadores preferidos según la presente invención son la polividona reticulada, el almidón glicolato de sodio y la croscarmelosa de sodio. El disgregador más preferido es croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada).

- 40 Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,5 a 25% en peso de disgregador, más preferiblemente 1,0 a 15% en peso de disgregador, aún más preferiblemente 1,5 a 8% en peso de disgregador, con respecto al peso total de la composición. Los mejores resultados se han obtenido en el intervalo de 2,0 a 5% en peso de disgregador.

Las partículas de la invención pueden comprender además diluyentes como excipiente.

- 45 El término "diluyente", como se emplea en esta memoria, se define como un agente utilizado como carga a fin de alcanzar el volumen o el peso deseado de la composición. El diluyente puede estar presente en la composición farmacéutica en forma de un solo compuesto o en forma de una mezcla de compuestos.

- 50 Ejemplos de diluyente son, pero no se limitan a, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, acetato de celulosa, dextrosa, manitol, fosfato sódico, fosfato potásico, fosfato cálcico, fructosa, maltosa, sorbitol o sacarosa. Los diluyentes preferidos son lactosa y almidón. Más preferiblemente el diluyente es lactosa monohidratada, lactosa anhidra o una de sus mezclas. Los mejores resultados se han obtenido con lactosa monohidratada.

Habitualmente, las partículas según la presente invención comprenden 5 a 95% en peso de diluyente con respecto al peso total de las partículas. Preferiblemente, las partículas comprenden 10 a 90% en peso de diluyente con

respecto al peso de las partículas. Más preferiblemente, las partículas comprenden 30 a 90% en peso de diluyente con respecto al peso de las partículas.

Las partículas de la invención pueden comprender además lubricante como excipiente.

- 5 Ejemplos de lubricantes son, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, poloxámero, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado. El lubricante preferido según la presente invención es estearato de magnesio.

- Habitualmente, las partículas según la presente invención comprenden 0 a 5.50% en peso de lubricante con respecto al peso total de las partículas. Preferiblemente, las partículas comprenden 0,001 a 2,50% en peso de lubricante. Más preferiblemente, las partículas comprenden 0.01 a 2.0% en peso de lubricante con respecto al peso
10 total de las partículas.

La presente invención preferentemente comprende dichas partículas como una fase dispersa en una fase sólida continua, externa a los gránulos. Dicha fase sólida externa puede ser una fase de matriz (por ejemplo en un comprimido) o una mezcla de excipientes (por ejemplo en una cápsula o un sobrecito).

- 15 Las partículas de la invención pueden estar también comprendidas en una fase externa que comprende otros ingredientes inactivos tales como un agente disgregador, un diluyente, un adyuvante, un lubricante, un fluidificante y una de sus mezclas, como excipiente. Las partículas están mezcladas con una fase externa.

Ejemplos de lubricantes son, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, poloxámero, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico o aceite de ricino hidrogenado. El lubricante preferido según la presente invención es estearato de magnesio.

- 20 Habitualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0 a 5,50% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 0,5 a 2,50% en peso de lubricante. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 0,5 a 2,0% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender un disgregador, como excipiente.

- 25 Ejemplos de disgregador son los almidones, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, denominada también carboximetilcelulosa de sodio reticulada y polividona. Los disgregadores preferidos según la presente invención son la polividona, el almidón glicolato de sodio y la croscarmelosa de sodio. El disgregador más preferido es croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada).

- 30 Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0 a 7,0% en peso de disgregador, más preferiblemente 1,5 a 6,0% en peso de disgregador, aún más preferiblemente 3,0 a 5,0% en peso de disgregador, con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender además una fase externa. La fase externa puede comprender diluyentes, lubricantes y/o agentes como excipiente. Preferiblemente la fase externa no comprende principios activos.

- 35 Ejemplos de diluyente son, pero no se limitan a, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, acetato de celulosa, dextrosa, manitol, fosfato sódico, fosfato potásico, fosfato cálcico, fructosa, maltosa, sorbitol o sacarosa. Los diluyentes preferidos son lactosa y almidón. Más preferiblemente el diluyente es lactosa monohidratada, lactosa anhidra o una de sus mezclas. Los mejores resultados se han obtenido con lactosa anhidra.

- 40 Habitualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 5 a 90% en peso de diluyente con respecto al peso total de la composición. Preferiblemente, comprende 10 a 90% en peso de diluyente. Más preferiblemente, comprende 15 a 60% en peso de diluyente con respecto al peso total de la composición.

La fase externa de la composición farmacéutica de la invención puede comprender además un lubricante.

- 45 Ejemplos de lubricantes son, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, poloxámero, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico o aceite de ricino hidrogenado. El lubricante preferido según la presente invención es estearato de magnesio.

- Habitualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,25 a 5,50% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición. Preferiblemente, comprende 0,5 a 2,50% en peso de lubricante. Más preferiblemente, comprende 0,5 a 2,0% en peso de lubricante con respecto al peso total de la
50 composición.

La fase externa de la composición farmacéutica puede comprender además un agente fluidificante.

Ejemplos de agentes fluidificantes son, pero no se limitan a dióxido de silicio coloidal y talco. Un agente fluidificante preferido según la presente invención es el dióxido de silicio coloidal.

- 5 Habitualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0 a 5,00% en peso de agente fluidificante con respecto al peso total de la composición. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 0 a 2,50% en peso de agente fluidificante. Más preferiblemente, la composición comprende 0 a 2,0% en peso de agente fluidificante con respecto al peso total de la composición.

- 10 En una realización de la invención la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas brivaracetam como principio activo y 0,1% a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrinaa, con respecto al peso total de las partículas. Particularmente, la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- Brivaracetam como principio activo;
- 0,1 a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;
- 0,5 a 25% en peso de un disgregador; y
- 15 • 5 a 95% en peso de un diluyente; con respecto al peso total de las partículas.

Particularmente, la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- Brivaracetam como principio activo;
- 0,1 a 50% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;
- 1,0 a 15% en peso de disgregador; y
- 20 • 10 a 90% en peso de diluyente; con respecto al peso total de las partículas.

Particularmente, la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- Brivaracetam como principio activo;
- 1,0 a 30% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;
- 1,5 a 8% en peso de disgregador; y
- 25 • 30 a 90% en peso de diluyente; con respecto al peso total de las partículas.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas brivaracetam, como principio activo; 0,1 a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrina con respecto al peso total de las partículas. croscarmelosa sódica; y lactosa monohidratada.

Particularmente, la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- 30 • Brivaracetam como principio activo;
- 0,1 a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;
- 0,5 a 25% en peso de croscarmelosa sódica; y
- 5 a 95% en peso de lactosa monohidratada; con respecto al peso total de las partículas.

Particularmente, la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- 35 • Brivaracetam como principio activo;
- 0,1 a 50% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;
- 2,0 a 15% en peso de croscarmelosa sódica; y
- 10 a 90% en peso de lactosa monohidratada; con respecto al peso total de las partículas.

Particularmente, la composición farmacéutica comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- Brivaracetam como principio activo;
- 1,0 a 30% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;
- 2,0 a 8% en peso de croscarmelosa sódica; y

- 5 • 30 a 90% en peso de lactosa monohidratada; con respecto al peso total de las partículas.

En una realización preferida de la invención, la composición comprende partículas, comprendiendo dichas partículas 10,00 mg de brivaracetam, 2,70 mg de beta-ciclodextrina, 19,40 mg de lactosa monohidratada y 1,00 mg de croscarmelosa sódica.

- 10 En una realización preferida de la invención, la composición comprende partículas, comprendiendo dichas partículas 10,00 mg de brivaracetam, 2,70 mg de beta-ciclodextrina, 19,30 mg de lactosa anhidra, 19,40 de lactosa monohidratada y 2,00 mg de croscarmelosa sódica.

En una realización preferida de la invención, la composición comprende partículas, comprendiendo dichas partículas 25,00 mg de brivaracetam, 6,75 mg de beta-ciclodextrina, 48,50 mg de lactosa y 2,50 mg de croscarmelosa sódica.

- 15 En una realización preferida de la invención, la composición comprende partículas, comprendiendo dichas partículas 50,00 mg de brivaracetam, 13,50 mg de beta-ciclodextrina, 97,00 mg de lactosa y 5,00 mg de croscarmelosa sódica.

En una realización preferida de la invención, la composición es un comprimido que comprende partículas y aditivos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo las partículas 10,00 mg de brivaracetam, 2,70 mg de beta-ciclodextrina, 19,40 de lactosa monohidratada y 1,00 mg de croscarmelosa sódica. y comprendiendo los aditivos 1,00 mg de croscarmelosa sódica, 19,30 mg de lactosa anhidra y 0,60 mg de estearato de magnesio.

- 20 En una realización preferida de la invención, la composición es un comprimido que comprende partículas y aditivos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo las partículas 10,00 mg de brivaracetam, 2,70 mg de beta-ciclodextrina, 45,00 mg de lactosa monohidratada y 2,00 mg de croscarmelosa sódica. y comprendiendo los aditivos en la fase externa 2,00 mg de croscarmelosa sódica, 45,10 mg de lactosa anhidra y 1,20 mg de estearato de magnesio.

- 25 En una realización preferida de la invención, la composición es un comprimido que comprende partículas y aditivos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo las partículas 25,00 mg de brivaracetam, 6,75 mg de beta-ciclodextrina, 48,50 mg de lactosa monohidratada y 2,50 mg de croscarmelosa sódica, y comprendiendo los aditivos 2,50 mg de croscarmelosa sódica, 48,25 mg de lactosa anhidra y 1,50 mg de estearato de magnesio.

- 30 En una realización preferida de la invención, la composición es un comprimido que comprende partículas y aditivos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo las partículas 50,00 mg de brivaracetam, 13,50 mg de beta-ciclodextrina, 97,00 mg de lactosa monohidratada y 5,00 mg de croscarmelosa sódica, y comprendiendo los aditivos 5,00 mg de croscarmelosa sódica, 96,50 mg de lactosa anhidra y 3,00 mg de estearato de magnesio.

- 35 En una realización preferida de la invención, la composición es un comprimido que comprende partículas y aditivos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo las partículas 9,2 mg de brivaracetam, 2,50 mg de beta-ciclodextrina, 41,5 mg de lactosa monohidratada y 1,80 mg de croscarmelosa sódica, y comprendiendo los aditivos 1,80 mg de croscarmelosa sódica, 41,6 mg de lactosa anhidra, 0,5 mg de dióxido de silicio coloidal y 1,10 mg de estearato de magnesio.

La composición farmacéutica de la invención se prepara habitualmente por granulación en seco.

El procedimiento para la preparación de partículas según la invención comprende

- 40 • una primera etapa en donde el principio activo, el agente de ciclodextrina y excipientes, se mezclan;
- una segunda etapa en donde la mezcla resultante está comprimida y/o compactada; y
- una tercera etapa en donde la mezcla está molida para obtener partículas.

El procedimiento para la preparación de comprimidos según la invención comprende

- una cuarta etapa en donde las partículas obtenidas, y los excipientes se mezclan; y
- 45 • una quinta etapa en donde la mezcla final está comprimida y/o compactada para obtener comprimidos.

El procedimiento de preparación por granulación en seco comprende la etapa inicial de mezclado del ingrediente activo, agente de ciclodextrina, un diluyente y un disgregador. La mezcla resultante se comprime utilizando un rodillo

compactador o una máquina de elaboración de comprimidos y a continuación se muele para obtener partículas. Las partículas obtenidas, un diluyente y un disgregador se mezclan con un mezclador, a continuación se añade un lubricante y se mezcla. La mezcla final se comprime para obtener comprimidos. Posiblemente los comprimidos con núcleo pueden recubrirse utilizando una suspensión o solución de recubrimiento.

- 5 Las partículas comprenden el principio activo, el diluyente, el agente de ciclodextrina, y el disgregador y posiblemente el lubricante. Las partículas se fabrican de la manera siguiente: El principio activo, el diluyente, el agente de ciclodextrina y el disgregador se mezclan utilizando un mezclador planetario. A continuación posiblemente se añade el lubricante. Se mezcla la mezcla. Esta premezcla se compacta a continuación utilizando un rodillo compactador y las cintas resultantes se tamizan si es necesario a fin de obtener las partículas. Las partículas se
10 mezclan a continuación con el disgregador y posiblemente con el lubricante. La mezcla final se comprime a continuación en una máquina para elaborar comprimidos para obtener los núcleos de comprimidos.

Las principales etapas del proceso de elaboración de comprimidos son las siguientes:

- Mezclado del agente de ciclodextrina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada y el principio activo: la
15 operación de mezcla puede conseguirse utilizando mezcladores de difusión, mezcladores de convección y/o mezcladores neumáticos.
 - Compactación: la compactación puede realizarse utilizando una prensa de comprimidos y/o un granulador en seco mediante compactación con rodillo o golpeteo.
 - Molienda: la molienda de las cintas obtenida por granulación en seco puede realizarse utilizando molinos
20 tamizadores con un tamaño de abertura del tamiz comprendido entre 0,22 mm y 5 mm y más preferiblemente entre 0,33 mm y 4 mm.
 - Adición de anhidra lactosa, croscarmelosa sódica y posiblemente estearato de magnesio,
 - Mezcla: la operación de mezcla puede conseguirse utilizando mezcladores de difusión, mezcladores de convección y/o mezcladores neumáticos.
 - Adición de un lubricante (estearato de magnesio) posiblemente.
 - 25 • Mezcla final.
 - Compresión: la operación de elaboración de comprimidos puede realizarse utilizando una prensa de comprimidos.
 - Recubrimiento con película: esta operación puede realizarse utilizando un bombo de recubrimiento o una máquina revestidora por suspensión en gas y más preferiblemente un bombo perforado de recubrimiento.
- 30 Sorprendentemente se utiliza agente de ciclodextrina como aglutinante para el proceso de granulación en seco. No se forman complejos de inclusión entre el principio activo y el agente de ciclodextrina. Los inventores han descubierto un efecto aglutinante sorprendente del agente de ciclodextrina utilizado en la composición farmacéutica de la invención. El agente de ciclodextrina reduce la adherencia de las cintas obtenida después de la compactación y proporciona partículas definidas después de la compactación.
- 35 El procedimiento puede comprender una etapa de revestimiento con película adicional en la que agua, preferiblemente agua purificada, se añade al agente de revestimiento con película y la suspensión y/o solución resultante se pulveriza sobre el comprimido.

En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Brivaracetam útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad.

- 40 Por el término "enfermedad", se entiende una enfermedad seleccionado del grupo consistente en epileptogenia, trastornos convulsivos, convulsiones, enfermedad de Parkinson, discinesia provocada por tratamiento reconstitutivo de dopamina, discinesia tardía provocada por administración de fármacos neurolépticos, corea de Huntington, y otros trastornos neurológicos como por ejemplo trastornos bipolares, manías, depresión, ansiedad, trastorno de hiperactividad con falta de atención (ADHD), jaqueca, cefalea en brotes, neuralgia del trigémino y otras neuralgias,
45 dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, cocaína y otras toxicomanías (p. ej. alcohol, benzodiazepinas, opioides, marihuana, barbitúricos, anfetaminas, otros estimulantes), embolia cerebral, mioclonía, distonía, discinesia, temblor, temblor hereditario, tics simples o complejos, síndrome de Tourette, síndrome de piernas inquietas y otros trastornos del movimiento, hemorragia cerebral del recién nacido, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad y enfermedades degenerativas.
- 50 El término "tratamiento", como se emplea en esta memoria, comprende el tratamiento curativo y el tratamiento profiláctico.

Por "curativo" se entiende la eficacia en el tratamiento de un episodio sintomático común de un trastorno o afección.

Por "profiláctico" se entiende la prevención de la aparición o recaída de un trastorno o afección.

La presente invención también trata de un método para el tratamiento de un paciente humano empleando la composición farmacéutica.

- 5 La presente invención también trata de la composición farmacéutica para su empleo como un medicamento para curar dicha enfermedad.

La presente invención también trata del empleo de la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento para una aplicación terapéutica en dicha enfermedad.

- 10 Preferiblemente dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste esencialmente en epilepsia, enfermedad de Parkinson, discinesia, cefalea, temblor, temblor hereditario, trastornos bipolares, dolor crónico, dolor neuropático, o afecciones bronquiales, asmáticas o alérgicas. Más preferiblemente, dicha enfermedad es la epilepsia.

El procedimiento de granulación en seco utilizado para preparar la composición farmacéutica de la invención es fácil, rápido, rentable y puede proteger el principio activo producto farmacéutico de la degradación por hidrólisis, por ejemplo.

- 15 La cantidad de excipientes se procuró que fuera tan baja como fuera posible con objeto de mantener un bajo peso del comprimido.

Otra ventaja de la composición farmacéutica de la invención reside en el hecho de que las formulaciones proporcionales son posibles, de manera que la misma mezcla podría comprimirse como núcleos de comprimido de tamaño y masa crecientes dependiendo de la dosis necesaria.

- 20 La adición de agente de ciclodextrina en la composición farmacéutica de la invención produce buenas características de compactación, capacidad de compresión y/o por último resultados de disolución *in vitro*. El agente de ciclodextrina presenta resultados de alta compactibilidad y no requiere altas presiones de compresión para producir comprimidos.

- 25 Brivaracetam es un compuesto muy adherente (capacidad para adherirse). La principal ventaja del agente de ciclodextrina es reducir la adherencia durante la compactación, y en particular la compactación por rodillo.

Otra ventaja es mejorar la disolución del fármaco.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a título ilustrativo solamente y no se pretende, ni se deben considerar, de ninguna manera como limitativos de la invención.

Ejemplos

- 30 Ejemplo 1

Se prepara un comprimido por un procedimiento de granulación en seco con la siguiente composición (tabla 1).

Tabla 1: composición 100 mg

	Componentes	comprimido A %
	Brivaracetam	37,0
35	Lactosa monohidratada	48,5
	Beta-ciclodextrina	10,0
	Croscarmelosa sódica	3,7
	Estearato de magnesio	0,8

- 40 Las partículas comprenden el principio activo, el diluyente, el agente de ciclodextrina, una parte del disgregador y una parte del lubricante. La fase externa comprende la segunda parte del disgregador y la segunda parte del lubricante.

Las partículas se elaboran de la manera siguiente: Se mezclan brivaracetam como principio activo, lactosa monohidratada, el agente de ciclodextrina y la mitad de la cantidad de croscarmelosa sódica utilizando el mezclador adecuado. La mezcla se mezcla hasta conseguir una mezcla homogénea. Esta mezcla se compacta a continuación utilizando un compactador o una máquina para elaborar comprimidos y las cintas o núcleos de comprimidos en bruto resultantes se tamizan para obtener las partículas. Las partículas se mezclan a continuación con la mitad de la cantidad de croscarmelosa sódica y con el estearato de magnesio para tener una mezcla homogénea. La mezcla

final se comprime a continuación en una máquina para elaborar comprimidos para obtener los núcleos de comprimidos.

Tabla 2: resultados en % de 100 mg comprimidos de liberación inmediata de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón acuoso, 50 rpm)

Tiempo (horas)	% de Brivaracetam disuelto en comparación con el peso total de brivaracetam en la composición
0	0
0:15:00	100
0:30:00	100
0:45:00	100
1:00:00	100

5

La tabla 2 presenta una liberación inmediata del Brivaracetam que cumple con los requisitos de disolución *in vitro*.

Las características de disolución *in vitro* en agua de comprimidos se determinan según la USP <711> (aparato n° 2, 50 rpm, 900 ml de medio acuoso, tampón fosfato pH 6). La disolución se llevó a cabo a 37°C.

- 10 La adición de agente de ciclodextrina en la composición farmacéutica de la invención produce buenas características de compactación y capacidad de compresión. El agente de ciclodextrina presenta resultados de alta compactibilidad y no requiere altas presiones de compresión para producir comprimidos.

El agente de ciclodextrina puede reducir la adherencia durante la compactación con rodillo.

Ejemplo 2.

Se prepara un comprimido por un procedimiento de granulación en seco con la siguiente composición (tabla 3).

15

Tabla 3: composición 5 mg

20

Componentes	comprimido B %
Brivaracetam	9,3
Lactosa anhidra	41,8
Lactosa monohidratada	41,7
Beta-ciclodextrina	2,5
Croscarmelosa sódica	3,7
Estearato de magnesio	1,1

25

Las partículas se elaboran de la manera siguiente: Se mezclan brivaracetam como principio activo, lactosa monohidratada, el agente de ciclodextrina y la mitad de la cantidad de croscarmelosa sódica utilizando el mezclador adecuado. La mezcla se mezcla hasta conseguir una mezcla homogénea. Esta mezcla se compacta a continuación utilizando un compactador o una máquina para elaborar comprimidos y las cintas o núcleos de comprimidos en bruto resultantes se tamizan para obtener las partículas. Las partículas se mezclan a continuación con la mitad de la cantidad de croscarmelosa sódica, con la lactosa anhidra y el estearato de magnesio para tener una mezcla homogénea. La mezcla final se comprime a continuación en una máquina para elaborar comprimidos para obtener los núcleos de comprimidos.

30

Table 4: resultados en % de 5 mg de brivaracetam de comprimidos de liberación inmediata de brivaracetam (método de paletas, 500 ml de tampón acuoso, pH 6.4, 50 rpm)

Tiempo (horas)	% de brivaracetam disuelto
0	0
0:15:00	101
0:30:00	101
0:45:00	102
1:00:00	102

La tabla 4 presenta una liberación inmediata del Brivaracetam que cumple con los requisitos de disolución *in vitro*.

5 Ejemplo 3

Se preparan comprimidos C, D, E, F y G por el proceso de granulación en seco con las siguientes composiciones del núcleo (Table 5).

El procedimiento es idéntico al procedimiento descrito en el ejemplo 2. Después de la preparación de los núcleos de los comprimidos, los núcleos se recubren con película con una suspensión acuosa de Opadry TM blanco utilizando el equipo adecuado para tener los comprimidos recubiertos de película.

Tabla 5. Composiciones del núcleo de los comprimidos C, D, E, F y G

Partículas					
Cantidad (mg)	C	D	E	F	G
Brivaracetam	5,00	10,00	10,00	25,00	50,00
Beta-ciclodextrina	1,35	2,70	2,70	6,75	13,50
Lactosa monohidratada	22,5	19,40	45,00	48,50	97,00
Croscarmelosa sódica	1,00	1,00	2,00	2,50	5,00
Mezcla (fase externa)					
	C	D	E	F	G
Croscarmelosa sódica	1,00	1,00	2,00	2,50	5,00
Lactosa anhidra	22,55	19,30	45,10	48,25	96,50
Estearato de magnesio	0,6	0,60	1,20	1,50	3,00
Recubrimiento					
	C	D	E	F	G
Opadry TM blanco	2,70	2,70	5,40	6,75	13,50
Masa de comprimido con núcleo (mg)					
	54 mg	54 mg	108 mg	135 mg	270 mg

Opadry®TM blanco es un agente de recubrimiento de película utilizado para enmascarar el sabor amargo del ingrediente principio activo. La cantidad del agente de recubrimiento de película en los núcleos de comprimidos es de aproximadamente 5% (p/p). El agente de recubrimiento de película consiste en una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol 4000 (conocido también como PEG 3350), sacarina sódica, dióxido de titanio.

Tabla 6, comprimido C recubierto; resultados en % de 5 mg de comprimidos de liberación inmediata de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón acuoso, pH 6,4, 50 rpm, realizados en 6 comprimidos)

Tiempo (min)	0	5	30	45
media (%)	0	88,1	100,6	101,6

Tabla 7, comprimido D recubierto; resultados en % comprimidos de liberación inmediata de 10 mg de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón de fosfato, pH 6,4, 50 rpm; realizados en 6 comprimidos)

Tiempo (min)	0	5	30	45
media (%)	0	78,0	96,9	97,0

5 Tabla 8: comprimido E recubierto: resultados en % de comprimidos de liberación inmediata de 10 mg de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón de fosfato, pH 6,4, 50 rpm; realizados en 6 comprimidos)

Tiempo (min)	0	10	30	45
media (%)	0	100,1	99,8	101,0

Tabla 9: comprimido F recubierto: resultados en % de comprimidos de liberación inmediata de 25 mg de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón de fosfato, pH 6,4, 50 rpm; realizados en 6 comprimidos)

Tiempo (min)	0	10	30	45
media (%)	0	86,6	99,3	100,4

10

Tabla 10: comprimido G: resultados en % de comprimidos de liberación inmediata de 50 mg de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón de fosfato, pH 6,4, 50 rpm; realizados en 6 comprimidos)

Tiempo (min)	0	15	30	45
media (%)	0	100,0	100,7	99,8

15 Los comprimidos C, D, E, F y G presentan una liberación inmediata del Brivaracetam que cumple con los requisitos de disolución *in vitro*.

Ejemplo 4

Se preparan comprimidos H e I por el proceso de granulación en seco con las siguientes composiciones del núcleo (Tabla 13).

Tabla 13. Comprimidos H e I

Cantidad (mg)	H	I
Brivaracetam	10,00	25,00
Beta-ciclodextrina	2,70	6,75
Lactosa monohidratada	45,00	48,50
Croscarmelosa sódica	2,00	2,50
Croscarmelosa sódica	2,00	2,50
Lactosa anhidra	45,10	48,25
Estearato de magnesio	1,20	1,50

20

Las principales etapas del proceso de elaboración de comprimidos son las siguientes:

- Mezcla del agente de ciclodextrina, todos los excipientes y brivaracetam: la operación de la mezcla se consigue utilizando el mezclador adecuado para tener una mezcla homogénea.
- Compactación: la compactación puede realizarse utilizando un granulator en seco o una máquina para elaborar comprimidos.

5 • Molienda: las cintas obtenidas se muelen a continuación.

- Compresión: la operación de elaboración de comprimidos puede realizarse utilizando una prensa de comprimidos.

La tabla presenta una liberación inmediata del Brivaracetam que cumple con los requisitos de disolución *in vitro*.

Tabla 14: Comprimido H resultados en % de comprimidos de liberación inmediata de 10 mg de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón de fosfato, pH 6,4, 50 rpm; realizados en 6 comprimidos)

Tiempo (min)	0	15	30	45
media (%)	0	101	101	101

Tabla 15: Comprimido I: resultados en % de comprimidos de liberación inmediata de 25 mg de brivaracetam (método de paletas, 900 ml de tampón de fosfato, pH 6,4, 50 rpm; realizados en 6 comprimidos)

Tiempo (min)	0	15	30	45
media (%)	0	100,0	100,0	100,0

15 Ejemplo 5

Se preparan gránulos por un procedimiento de granulación en seco con la siguiente composición (tabla 16).

Tabla 16

	Componentes	Gránulos, %
	Brivaracetam	6,7
20	Lactosa monohidratada	75,4
	Beta-ciclodextrina	4,5
	Croscarmelosa sódica	3,4

Los gránulos comprenden el principio activo, los excipientes y el agente de ciclodextrina.

- 25 Los gránulos se elaboran de la manera siguiente. El principio activo, los excipientes y el agente de ciclodextrina se mezclan utilizando un mezclador planetario. Se combina la mezcla. Esta premezcla se compacta a continuación utilizando un rodillo compactador y las cintas resultantes se tamizan para obtener los gránulos.

Los gránulos se colocan en cápsulas.

- 30 Las cápsulas presentan una liberación inmediata del Brivaracetam que cumple con los requisitos de disolución *in vitro*.

Ejemplo 6

Se preparan gránulos por un procedimiento de granulación en seco con la siguiente composición (tabla 17).

Tabla 17

	Componentes	Gránulos, %
5	Seletracetam	10,3
	Lactosa anhidra	41,2
	Lactosa monohidratada	41,2
	Beta-ciclodextrina	2,5
	Croscarmelosa sódica	3,7
10	Estearato de magnesio	1,1

Los gránulos se preparan como se ha descrito en el ejemplo 5.

Las cápsulas presentan una liberación inmediata de Seletracetam que cumple con los requisitos de disolución *in vitro*.

15 Ejemplo 7

Se prepara un comprimido por un procedimiento de granulación en seco con la siguiente composición (tabla 18).

Tabla 18: composición 50 mg

	Componentes	comprimido, %
20	Brivaracetam	18,5
	Lactosa monohidratada	35,9
	Beta-ciclodextrina	5,0
	Croscarmelosa sódica	3,7
	Estearato de magnesio	1,1
25	Lactosa anhidra	35,8

Los resultados analíticos demuestran que el comprimido de liberación inmediata cumple con el requisito de disolución *in vitro*.

Ejemplo 8

		Comprimido, (%)
30	Brivaracetam	9,2
	Lactosa monohidratada	41,5
	Beta-ciclodextrina	2,5
	Croscarmelosa sódica	3,6
	Lactosa anhidra	41,6
35	Estearato Mg	1,1
	Dióxido de silício coloidal	0,5

Las partículas comprenden el principio activo, el diluyente, el agente de ciclodextrina y una parte del disgregador. La fase externa comprende la segunda parte del disgregador, el lubricante y el agente fluidificante.

- 40 Las partículas se elaboran de la manera siguiente. Se mezclan brivaracetam como principio activo, lactosa monohidratada, el agente de ciclodextrina y la mitad de la cantidad de croscarmelosa sódica utilizando un mezclador planetario. Se combina la mezcla. Esta mezcla se compacta a continuación utilizando un rodillo compactador y las cintas resultantes se tamizan para obtener las partículas. Las partículas se mezclan a continuación con la mitad de la cantidad de croscarmelosa sódica, con el estearato de magnesio para tener una mezcla homogénea y el dióxido de silicio coloidal. La mezcla final se comprime a continuación en una máquina para elaborar comprimidos para obtener los núcleos de comprimidos.
- 45

Las principales etapas del proceso de elaboración de comprimidos son las siguientes:

- Mezclado del agente de ciclodextrina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada y brivaracetam: la operación de mezcla puede conseguirse utilizando mezcladores de difusión, mezcladores de convección y/o mezcladores neumáticos.
- 5 • Compactación: la compactación puede realizarse utilizando una prensa de comprimidos y/o un granulador en seco mediante compactación con rodillo o golpeteo.
- Molienda: la molienda de las cintas obtenida por granulación en seco puede realizarse utilizando molinos tamizadores con un tamaño de abertura del tamiz comprendido entre 0,33 mm y 4 mm.
- Adición de lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
- 10 • Mezcla: la operación de mezcla puede conseguirse utilizando mezcladores de difusión, mezcladores de convección y/o mezcladores neumáticos.
- Compresión: la operación de elaboración de comprimidos puede realizarse utilizando una prensa de comprimidos;
- 15 • Recubrimiento con película: esta operación puede realizarse utilizando un bombo de recubrimiento o una máquina revestidora por suspensión en gas y más preferiblemente un bombo perforado de recubrimiento.

El tiempo de disgregación para los comprimidos anteriores es de 1 minuto 53 segundos cuando se determina según *Eur. Ph.* 2.9.1.. Por tanto, los resultados analíticos demuestran que el comprimido de liberación inmediata cumple con el requisito de disolución *in vitro*.

Ejemplos 9 (Ejemplo de referencia):

- 20 Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices del Comité de Ética local para Experimentación Animal.

Respuestas epileptiformes en cortes de hipocampo: Levetiracetam reduce las respuestas epileptiformes provocadas en cortes de hipocampo de rata por concentraciones altas de K^+ /bajas de Ca^{2+} en el líquido de perfusión y provocadas por bicuculina. Se examinó el efecto de brivaracetam en las respuestas epileptiformes provocadas por

25 concentraciones altas de K^+ /bajas de Ca^{2+} o por bicuculina en cortes transversales de hipocampo preparadas a partir de ratas Sprague-Dawley según procedimientos normalizados anteriormente descritos. Las respuestas epileptiformes se provocaron al pasar desde una perfusión normal de líquido cefalorraquídeo artificial (ACSF) (K^+ 3 mM; Ca^{2+} 2,4 mM) a líquido alto en K^+ /bajo en Ca^{2+} (HKLCF) (K^+ 7,5 mM; Ca^{2+} 0,5 mM) o a ACSF que contiene metyoduro de bicuculina 5 M (BMI).

- 30 Se registraron potenciales de campo (FP) extracelulares en el área CA3 de los cortes con microelectrodos de vidrio rellenos con NaCl 2 M. Se registraron los FP producidos a intervalos de 10 min. en respuesta a la estimulación de la franja con pulsaciones rectangulares a corriente constante que producen una sola punta de población (PS) de 50-75% de la amplitud máxima cuando el corte es en el ACSF. En el modelo HKLCF, 2 min. de actividad espontánea se registraron además, en la mitad de cada intervalo de 10 min. entre los registros de las respuestas producidas.

- 35 Se añadió brivaracetam o levetiracetam al líquido del baño de los cortes 20 min. antes del cambio de ACSF a HKLCF o ACSF que contenía BMI 5 M, y se mantuvo en el líquido de perfusión durante todo el experimento.

Convulsiones audiógenas en ratones: Se utilizaron ratones macho genéticamente sensibles al sonido (16-28 g; n=10 por grupo), que respondían con convulsiones clónicas y tónicas, descontroladas a una estimulación acústica. Un estímulo acústico (90 dB, 10-20 kHz) aplicado durante 30 s provocó convulsiones audiógenas. Los ratones se

40 pretrataron con solución salina, brivaracetam (i.p., 30 min.) o levetiracetam (i.p., 60 min), y la proporción de ratones protegidos contra las convulsiones clónicas se utilizó como punto final para evaluar la actividad anticonvulsionante.

- Convulsiones provocadas químicamente en ratones: Se utilizó pentilentetrazol, 83 mg kg^{-1} s.c., para evaluar las propiedades anticonvulsionantes de brivaracetam. Se seleccionó la dosis basándose en las curvas dosis-efecto en animales tratados con solución salina como la dosis convulsiva que provoca convulsiones clónicas de las cuatro
- 45 extremidades en el 97% de los animales. Inmediatamente después de la administración del quimioconvulsionante, cada uno de los ratones se colocó en pequeñas jaulas de plástico (25 x 13,8 cm) y se estuvo observando la presencia de convulsiones clónicas en las cuatro extremidades, durante 60 min. Durante este intervalo se registró además la aparición de convulsiones tónicas (extensión de las extremidades inferiores) y mortalidad. Se calculó la proporción de ratones protegidos contra convulsiones clónicas y se utilizó como punto final para la actividad
- 50 anticonvulsionante.

Resultados

Respuestas epileptiformes en cortes de hipocampo: El cambio de la perfusión de los cortes de hipocampo de rata desde el ACSF normal al HKLCF produjeron cada vez más FP epileptiformes en el área CA3 en respuesta a estimulación de la franja a corriente constante. En cortes de referencia expuestos a HKLCF solo, la amplitud de PS1 aumentó progresivamente, alcanzando valores estables en 20 min. (4.250,77 mV), casi el doble superiores que los registrados en la perfusión con ACSF (2.180,15 mV; d. medias. para n=10 cortes). Además, los estallidos de las PS repetitivas (es decir, PS2, PS3, etcétera) provocados por estímulos aislados de la corriente constante aumentaron notablemente en número en los primeros 30 min. de perfusión con HKLCF desde la PS1 sola hasta un promedio de 7.62.3 PS por estallido producido, y continuó hasta aumentar ligeramente hasta el final de los registros, alcanzando un promedio de 8.81.6 PS por estallido producido después de 80 min de perfusión de HKLCF. Tanto brivaracetam como levetiracetam redujeron estas respuestas epileptiformes. En 15 min. de perfusión de HKLCF, se produjeron estallidos espontáneos del campo en 4 de cada 10 cortes de referencia expuestos a HKLCF solo, mientras que desde 25 min. en HKLCF hasta el final de los registros, todos los cortes de referencia presentaban estallidos del campo regulares. Brivaracetam (3,2 M), pero no levetiracetam (32 M), redujeron la cantidad de este estallido espontáneo.

Estudios *in vivo*: En ratas completamente rabiosas por las amígdalas, brivaracetam provocó una supresión significativa en la gravedad de las convulsiones motoras a partir de una dosis de 21,2 mg kg⁻¹, mientras que levetiracetam provocó un efecto similar a partir de una dosis de 170 mg kg⁻¹. Brivaracetam además redujo significativamente la duración tras la descarga a la dosis más alta ensayada (212,3 mg kg⁻¹), mientras que levetiracetam fue inactivo en este parámetro hasta 1700 mg kg⁻¹.

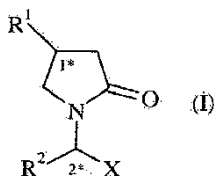
Los ratones sensibles a convulsiones audiógenas se protegieron contra la expresión de convulsiones clónicas con brivaracetam y levetiracetam. Brivaracetam, administrado i.p. 30 min antes de la provocación de convulsiones en ratones, protegió también contra convulsiones clónicas provocadas por pentilentetrazol y contra la extensión tónica de las extremidades inferiores provocada por un electrochoque máximo en ratones, aunque con valores mayores de ED₅₀.

Brivaracetam suprimió significativamente los SWD espontáneos en ratas GAERS a partir de una dosis de 2,1 mg kg⁻¹ apareciendo inhibición completa a la dosis más alta ensayada (67,9 mg kg⁻¹).

El pretratamiento con brivaracetam durante la activación propagada de la córnea de ratones produjo una reducción significativa en la frecuencia de las convulsiones motoras generalizadas, y una reducción similar de la frecuencia se observó con levetiracetam a dosis mayores. Las estimulaciones continuadas de la cornea después de la terminación del tratamiento presentaban una reducción persistente en la frecuencia de las convulsiones motoras generalizadas en el grupo previamente tratado con la dosis mayor de brivaracetam.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral, en forma de comprimido sólido, que comprende partículas, comprendiendo dichas partículas un principio activo y, como excipiente, 0,1% a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrina, con respecto al peso total de las partículas; siendo el principio activo un derivado de 2-oxo-1-pirrolidina de fórmula (I),



en donde,

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₆,

R² es alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₆;

10 X es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN;

R³ es alquilo C₁₋₁₀;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀.

15 2. La composición según la reivindicación 1, en donde R¹ es n-propilo o 2,2-difluorovinilo; R² es etilo; y X es -CONH₂.

3. La composición según la reivindicación 1 o 2, en donde el agente de ciclodextrina se selecciona entre alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil beta-ciclodextrina, metil beta-ciclodextrina, sulfobutil beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina e hidroxipropil gamma-ciclodextrina.

4. La composición según la reivindicación 3, en donde el agente de ciclodextrina es una beta-ciclodextrina.

20 5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las partículas comprenden 1,0 a 30% en peso de agente de ciclodextrina con respecto al peso total de las partículas.

6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las partículas comprenden un disgregador, como excipiente.

7. La composición según la reivindicación 6, en donde un disgregador es la croscarmelosa sódica.

25 8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en donde las partículas comprenden 0,5 a 25% en peso de disgregador, con respecto al peso total de las partículas.

9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las partículas comprenden un diluyente, como excipiente.

10. La composición según la reivindicación 9, en donde el diluyente es lactosa monohidratada.

30 11. La composición según la reivindicación 9 o 10, en donde las partículas comprenden 5 a 95% en peso de diluyente con respecto al peso total de las partículas.

12. La composición según la reivindicación 2, que comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- Brivaracetam como principio activo;

- 0,1 a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;

35 - 0,5 a 25% en peso de un disgregador; y

- 5 a 95% en peso de diluyente; con respecto al peso total de las partículas.

13. La composición según la reivindicación 2, que comprende partículas, comprendiendo dichas partículas

- Brivaracetam como principio activo;

- 0,1 a 60% en peso de al menos un agente de ciclodextrina;
- 0,5 a 25% en peso de croscarmelosa sódica; y
- 5 a 95% en peso de lactosa monohidratada; con respecto al peso total de las partículas.

14. Un procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
5 en donde se incluye al menos una etapa de granulación en seco.

15. El procedimiento según la reivindicación 14, en donde se incluye

- una primera etapa en donde se mezclan el principio activo, el agente de ciclodextrina y excipientes;
- una segunda etapa en donde la mezcla resultante está comprimida y/o compactada; y
- una tercera etapa en donde la mezcla está molida para obtener partículas.

10 16. El procedimiento según la reivindicación 15, en donde se incluye

- una cuarta etapa en donde se mezclan las partículas obtenidas y los excipientes; y
- una quinta etapa en donde la mezcla final está comprimida y/o compactada para obtener comprimidos.