(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 524 771**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2006** **E 06776372 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014** **EP 1909764**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden levetiracetam y procedimientos para su preparación**

(30) Prioridad:

26.07.2005 EP 05016189
04.08.2005 EP 05016945

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2014

(73) Titular/es:

UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
ALLEE DE LA RECHERCHE 60
1070 BRUXELLES, BE

(72) Inventor/es:

DELEERS, MICHEL y
HUBERT, JEAN-BENOÎT

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 771 T3

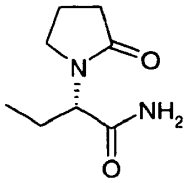
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que comprende levetiracetam y a un procedimiento para su preparación.

Levetiracetam o (S)-(-)-α-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, un compuesto levorotatorio, se describe como un agente protector para el tratamiento y prevención de agresiones de tipo isquémico e hipóxico al sistema nervioso central en el documento de patente europea Nº EP 0 162 036 B y tiene la fórmula siguiente.



Este compuesto es eficaz también en el tratamiento de la epilepsia, una indicación terapéutica en la que se ha demostrado que su enantiómero dextrógiro, (R)-(-)-α-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, carece por completo de actividad (A.J. Gower et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 222, 1992, 193-203).

Se describe un comprimido recubierto que contiene 250 mg, 500 mg o 1000 mg de levetiracetam en Rote Liste Service Gmbh "Rote Liste 2003, 2002, ECV - Editado por Cantor, Aulendorf, Alemenia. Los ingredientes son almidón de maiz, povidona k30, talco, sílice anhidra coloidal, estearato magnésico, y en el recubriento hipromelosa, macrogol 4000, y dióxido de titanio.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden levetiracetam pueden presentar cinéticas modificadas de liberación de la sustancia activa a lo largo del tiempo. Esto puede conducir a una liberación más lenta en el tiempo del ingrediente activo y así conducir a una estabilidad reducida de la composición farmacéutica. Una de las consecuencias de esta estabilidad reducida puede ser una fecha de expiración más temprana de la composición farmacéutica.

Según un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante, seleccionado del grupo que consiste en polivinilpolipirrolidona y croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso del agente de deslizamiento, seleccionado del grupo que consiste en talco, almidones, ácido esteárico y sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0% en peso de aglutinante, seleccionado del grupo que consiste en macrogoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol y sorbitol,

de 0,0 a 1,0% en peso de lubricante, seleccionado del grupo que consiste en talco, estearato magnésico y estearato cálcico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

El término "ingrediente activo", según se usa en este documento, se define como una sustancia que tiene un efecto terapéutico.

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

El término "desintegrante" como se usa en este documento se define como un agente de aceleración de la desintegración del comprimido y de la dispersión del ingrediente activo en agua o fluidos gastrointestinales. El desintegrante puede estar presente en la composición farmacéutica en forma de un solo compuesto o en forma de una mezcla de compuestos.

Ejemplos de desintegrantes son almidones, croscarmelosa sódica, también referida como carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, y polivinilpolipirrolidona. Desintegrantes preferidos según la presente invención son polivinilpolipirrolidona, glicolato de almidón sódico y croscarmelosa sódica. El desintegrante más preferido según la presente invención es la croscarmelosa sódica.

Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 3,0 a 7,0% en peso de desintegrante, más preferiblemente de 3,0 a 5,0% en peso de desintegrante, lo mas preferible 3,9% en peso de desintegrante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

El término "agente de deslizamiento" como se utiliza en este documento se define como un agente que mejora la fluidez del polvo y de este modo el llenado de la cámara de compresión de la prensa del comprimido. El agente de deslizamiento puede estar presente en la composición farmacéutica en la forma de un solo compuesto o en la forma de una mezcla de compuestos.

Ejemplos de agentes de deslizamiento son talco, almidones, ácido esteárico y sílice coloidal anhidra. El agente de deslizamiento preferido según la presente invención es la sílice coloidal anhidra.

Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,5 a 2,5% en peso del agente de deslizamiento, más preferiblemente de 1,0 a 2,0% en peso del agente de deslizamiento, lo más preferido 1,9% en peso del agente de deslizamiento con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

El término "aglutinante" como se utiliza en este documento se define como un agente capaz de unir partículas que no pueden ser unidas solamente por una fuerza de compresión. El aglutinante puede estar presente en la forma de un compuesto único o en la forma de una mezcla de compuestos.

Ejemplos de aglutinantes son macrogoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol o sorbitol. Aglutinantes preferidos según la presente invención son los macrogoles. El aglutinante más preferido según la presente invención es polietilenglicol 6000, también referido como macrogol 6000.

Como se entenderá por el experto en la técnica, el número "6.000" después de polietilenglicol se refiere al peso molecular medio del polietilenglicol.

Usualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,5 a 4,0% en peso de aglutinante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,5% a 2,5% en peso de aglutinante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,7 a 1,8% en peso de aglutinante, más preferiblemente de 0,8 a 1,6% en peso de aglutinante, lo más preferido 0,9% de aglutinante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

El término "lubricante", según se usa en este documento, se define como un agente capaz de disminuir la adhesión de un polvo a los troqueles y la fricción entre partículas. El lubricante puede estar presente en la composición farmacéutica en la forma de un solo compuesto o en la forma de una mezcla de compuestos.

Ejemplos de lubricantes son talco, estearato magnésico o estearato cálcico.

El lubricante preferido según la presente invención es el estearato magnésico.

Usualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,0 a 0,75% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,0 a 0,50% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la presente invención comprende preferiblemente de 0,05 a 0,25% en peso de lubricante, más preferiblemente de 0,08 a 0,15% en peso de lubricante, lo más preferible 0,11% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la presente invención presenta una estabilidad aumentada en el tiempo de liberación del levetiracetam como ingrediente activo comparado con composiciones farmacéuticas conocidas que comprenden levetiracetam. Particularmente, la composición farmacéutica según la presente invención presenta una estabilidad aumentada en el tiempo de liberación del levetiracetam como ingrediente activo comparado con las composiciones farmacéuticas que comprenden levetiracetam manufacturadas por procesos convencionales, por ejemplo el proceso de granulación húmeda.

Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención asegura sustancialmente la liberación estable del ingrediente activo a lo largo del tiempo.

En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En otra realización, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,0 a 3,0% en peso de silice coloidal anhidra con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En todavía otra realización, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,5 a 6,0% en peso de polietilenglicol 6000 con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En todavía otra realización, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Usualmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante,

de 0,0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,5 a 4,0% en peso de aglutinante, y

de 0,0 a 0,75 % en peso de lubricante,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante,

de 0,0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,5 a 2,5% en peso de aglutinante, y

de 0,0 a 0,50% en peso de lubricante,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 7,0% en peso de desintegrante,

de 0,5 a 2,5% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,7 a 1,8% en peso de aglutinante, y

de 0,05 a 0,25% en peso de lubricante,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 5,0% en peso de desintegrante,

de 1,0 a 2,0% por ciento en peso de agente de deslizamiento,

de 0,8 a 1,6% por ciento en peso de aglutinante, y

de 0,08 a 0,15% en peso de lubricante,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Usualmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 80 a 95% en peso de levetiracetam, preferiblemente de 85 a 93% en peso de levetiracetam, mas preferiblemente de 90 a 92% en peso de levetiracetam con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En una realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Usualmente, en esta realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 4,0% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 0,75% en peso de estearato magnésico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, en esta realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 2,5% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 0,50% en peso de estearato magnésico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferiblemente, en esta realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 7,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,5 a 2,5% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,7 a 1,8% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,05 a 0,25% en peso de estearato magnésico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferiblemente, en esta realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 5,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 1,0 a 2,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,8 a 1,6% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,08 a 0,15% en peso de estearato magnésico.

En además una realización particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

de 80 a 95% en peso de levetiracetam,

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Usualmente, en esta realización particular adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

de 80 a 95% en peso de levetiracetam,

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 4,0% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 0,75% en peso de estearato magnésico

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, en esta realización particular adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

de 80 a 95% en peso de levetiracetam,

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 2,5% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 0,50% en peso de estearato magnésico

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferiblemente, en esta realización particular adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

de 85 a 93% en peso de levetiracetam,

de 3,0 a 7,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,5 a 2,5% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,7 a 1,8% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,05 a 0,25% en peso de estearato magnésico

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferiblemente, en esta realización particular adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

de 90 a 92% en peso de levetiracetam,

de 3,0 a 5,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 1,0 a 2,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,8 a 1,6% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,08 a 0,15% en peso de estearato magnésico.

En una realización de la presente invención, la suma del desintegrante, el agente de deslizamiento, el aglutinante y el lubricante presentes en la composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo es menor de o igual al 20% en peso, preferiblemente menor de o igual al 15% en peso, más preferiblemente menor de o igual al 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Dichos valores para la suma del desintegrante, el agente de deslizamiento, el aglomerante y el lubricante presentan la ventaja adicional de reducir el tamaño y peso de la composición farmacéutica para una cantidad dada de ingrediente activo aumentando de esta forma la facilidad de administración al paciente.

Mas preferiblemente, la suma de croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, polietilenglicol 6000, y estearato magnésico presentes en la composición farmacéutica que comprende levetiracetam según la presente invención es menos del 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la presente invención es preferiblemente administrada oralmente.

La composición farmacéutica según la presente invención está preferiblemente en forma de un sólido, más preferiblemente en la forma de un comprimido.

El comprimido puede estar recubierto o no recubierto con un agente de recubrimiento.

En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 1,0 a 6,0 en peso del agente de recubrimiento, preferiblemente del 2,0 a 5,0 en peso del agente de recubrimiento, más preferiblemente del 2,5 a 4,5% en peso del agente de recubrimiento, más preferiblemente 2,9% en peso del agente de recubrimiento con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante,

de 0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,5 a 6,0% en peso de aglutinante,

de 0,0 a 1,0% en peso de lubricante, y

de 1,0 a 6,0% en peso de agente de recubrimiento,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Usualmente, en esta realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante,

de 0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,5 a 4,0% en peso de aglutinante,

de 0,0 a 0,75% en peso de lubricante, y

de 1,0 a 6,0% en peso de agente de recubrimiento,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, en esta realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante,

de 0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,5 a 2,5% en peso de aglutinante,

de 0,0 a 0,50% en peso de lubricante, y

de 1,0 a 6,0% en peso de agente de recubrimiento,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, en esta realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 7,0% en peso de desintegrante,

de 0,5 a 2,5% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,7 a 1,8% en peso de aglutinante,

de 0,05 a 0,25% en peso de lubricante, y

de 2,0 a 5,0% en peso de agente de recubrimiento

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferiblemente, en esta realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 5,0% en peso de desintegrante,

de 1,0 a 2,0% por ciento en peso de agente de deslizamiento,

de 0,8 a 1,6% en peso de aglutinante,

de 0,08 a 0,15% en peso de lubricante, y

de 2,5 a 4,5% de agente de recubrimiento,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Ejemplos de agentes de recubrimiento son etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de alquilo.

Agentes de recubrimiento preferidos son dispersiones acuosas de hidroxipropilmetilcelulosa.

El agente de recubrimiento más preferido según la presente invención es Opadry®.

Opadry® es una dispersión acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa. Ejemplos de Opadry® son Opadry® 85F20694, Opadry® 85F32004, Opadry® 85F23452 y Opadry® 85F18422.

El agente de recubrimiento preferiblemente comprende alcohol polivinílico (PVA), dicho agente de recubrimiento asegura un mejor deslizamiento de los comprimidos en el empaquetado. Más preferiblemente, el agente de recubrimiento comprende alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

La presencia de alcohol polivinílico en el agente de recubrimiento también puede asegurar una mejor adhesión del recubrimiento al comprimido. Además, pueden usarse concentraciones mayores de agentes de recubrimiento.

En otra realización, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 1,0 a 6,0% en peso del agente de recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, preferiblemente de 2,0 a 5,0% en peso del agente de recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, más preferiblemente de 2,5 a 4,5% en peso del agente de recubrimiento que comprende alcohol polivinilico, lo mas preferible 2,9% en peso del agente de recubrimiento que comprende alcohol polivinílico con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En esta realización, el alcohol polivinílico está preferiblemente parcialmente hidrolizado.

En una realización particular según la presente invención, la suma de desintegrante, agente de deslizamiento, aglutinante, lubricante y agente de recubrimiento presentes en la composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo es preferiblemente menor de o igual al 15% en peso, más preferiblemente menor de o igual al 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En una realización más preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico,

de 1,0 a 6,0% en peso de Opadry®,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Usualmente, en esta realización más preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 4,0% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 0,75% en peso de estearato magnésico,

de 1,0 a 6,0% en peso de Opadry®,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Particularmente, es esta realización más preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 2,5% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 0,50% en peso de estearato magnésico,

de 1,0% a 6,0% en peso de Opadry®,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Preferiblemente, es esta realización más preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 7,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,5 a 2,5% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,7 a 1,8% en peso de polietilenglicol 6000,

de 0,05 a 0,25% en peso de estearato magnésico, y

de 2,0 a 5,0% en peso de Opadry®,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Más preferiblemente, en esta realización más preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 3,0 a 5,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 1,0 a 2,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,8 a 1,6% en peso de polietilenglicol 6000,

de 0,08 a 0,15% en peso de estearato de magnesio, y

de 2,5 a 4,5% en peso de Opadry®,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, Opadry® comprende preferiblemente alcohol polivinílico. Más preferiblemente, Opadry® comprende alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

En otra realización particular, la suma de croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, polietilenglicol 6000, estearato magnésico y Opadry® en la composición farmacéutica que comprende levetiracetam es menos de 10% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener un diluyente o relleno.

El término "diluyente" o "relleno" como se usa en este documento se define como un agente inerte designado para aumentar el peso y/o el tamaño de la composición farmacéutica, por ejemplo en el caso de un comprimido.

El diluyente o el relleno pueden estar presente en la composición farmacéutica en forma de un compuesto único o en forma de una mezcla de compuestos.

Preferiblemente el diluyente del relleno se añade cuando la cantidad del ingrediente activo y los otros excipientes es demasiado pequeña para obtener un comprimido de tamaño adecuado.

Ejemplos de diluyentes o rellenos según la presente invención son almidones, lactosa, manitol, azúcar o sales minerales.

Los porcentajes en peso del diluyente o relleno necesarios para obtener una composición farmacéutica según la presente invención serán determinados según los métodos convencionales conocidos por la persona experta en la técnica.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina, un agente colorante o un agente saborizante.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención puede comprender un agente que enmascara el sabor.

Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende un agente de recubrimiento que tiene propiedades que enmascaran el sabor.

Generalmente, la composición farmacéutica existente que comprende levetiracetam se fabrica por un proceso de granulación húmeda según los métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Tal proceso de granulación húmeda puede causar degradación del ingrediente activo por contacto con la fase líquida. Además, dicho proceso requiere una etapa de secado que consume tiempo y, debido a la presencia de una fuente de calor, aumenta los costos de producción.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de fabricación de una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante, seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica.

de 0,0 a 3,0% en peso del agente de deslizamiento, seleccionado del grupo que consiste en talco, almidones, ácido esteárico y sílice anhidra.

de 0,5 a 6,0% en peso de aglutinante, seleccionado del grupo que consiste en macrogoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol y sorbitol, y

de 0,0 a 1,0% en peso de lubricante, seleccionado del grupo que consiste en talco, estearato magnésico y estearato cálcico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica, cuyo proceso comprende las etapas de:

i) mezclar levetiracetam, el agente de deslizamiento, el desintegrante y el aglutinante,

ii) añadir el lubricante,

iii) mezclar levetiracetam, el agente de deslizamiento, el desintegrante, el aglutinante y el lubricante;

iv) compactar la mezcla obtenida en la etapa iii),

v) moler la mezcla obtenida en la etapa iv), y

vi) comprimir la mezcla obtenida en la etapa v).

El término "compactar" como se usa en este documento se define como la transformación de un polvo en una especie coherente de una forma definida por compresión (por ejemplo mediante un compactador de rodillo).

El término "moler" como se usa en este documento se define como la reducción del tamaño de partícula mediante el cribado.

El término "comprimir" como se usa en este documento se define como la aplicación de una fuerza suficiente mediante los punzones de la prensa de comprimidos sobre un polvo para compactarlo en un comprimido.

Preferiblemente, al menos uno de levetiracetam, desintegrante, agente de deslizamiento o agente aglutinante sufre desaglomeración antes de la mezcla.

El término "desaglomeración" como se usa en este documento se define como la disrupción de aglomerados en el polvo.

Preferiblemente, la etapa de molienda se logra con un cedazo de menos de 5 mm, más preferiblemente menos de 3 mm lo más preferible con un cedazo de 1,5 mm.

El proceso según la presente invención comprende menos etapas que el proceso de granulación húmeda asegurando así menores costes de producción. Además, dicho proceso evita la degradación del ingrediente activo en contacto con la fase líquida.

El procedimiento comprende una etapa de recubrimiento adicional en la que agua, preferiblemente agua purificada, se añade al agente de recubrimiento y la suspensión resultante se pulveriza sobre la mezcla resultante de la etapa vi)

Preferiblemente el agente de recubrimiento es Opadry®. Mas preferiblemente el agente de recubrimiento se selecciona de Opadry® 85F20694, Opadry® 85F32004, Opadry® 85F23452 y Opadry® 85F18422. El agente de recubrimiento más preferido comprende alcohol polivinílico.

La presente invención se refiere además a un proceso para la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprende los porcentajes en peso preferidos, más preferidos y los más preferidos de levetiracetam, desintegrante, agente de deslizamiento, aglutinante, lubricante y agente de recubrimiento como se definió anteriormente para estas composiciones farmacéuticas, cuyo proceso comprende las etapas i) a vi) como se definió anteriormente en este documento.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un proceso de fabricación de una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0 % en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0 % en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica, cuyo proceso comprende las etapas de:

i) mezclar levetiracetam, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, y polietilenglicol 6000,

ii) añadir estearato magnésico,

iii) mezclar levetiracetam, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000 y estearato magnésico;

iv) compactar la mezcla obtenida en la etapa iii),

v) moler la mezcla obtenida en la etapa iv), y

vi) comprimir la mezcla obtenida en la etapa v).

En una realización más preferida, la presente invención se refiere a un proceso de fabricación de una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0% en peso de polietilenglicol 6000,

de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico,

de 1,0 a 6,0% en peso de Opadry®

con respecto al peso total de la composición farmacéutica,

cuyo proceso comprende las etapas de:

i) mezclar levetiracetam, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000,

ii) añadir estearato magnésico,

iii) mezclar levetiracetam, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000 y estearato magnésico;

iv) compactar la mezcla obtenida en la etapa iii),

v) moler la mezcla obtenida en la etapa iv),

vi) comprimir la mezcla obtenida en la etapa v), y

vii) pulverizar sobre la mezcla obtenida en la etapa vi) una suspensión de hidroxipropilcelulosa que comprende Opadry®.

En esta realización más preferida, Opadry® preferiblemente comprende alcohol polivinílico.

La presente invención además se refiere a un proceso de fabricación de composiciones farmacéuticas que comprende el porcentaje usual, particular, preferido, más preferido y el más preferido en peso de levetiracetam,

croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, polietilenglicol 6000, estearato magnésico y Opadry® como se definió anteriormente para estas composiciones farmacéuticas, cuyo proceso comprende las etapas i) a vii) como se definió en este documento anteriormente.

En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende levetiracetam y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante,

de 0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento,

de 0,5 a 6,0% en peso de aglutinante, y

de 0,0 a 1,0% en peso de lubricante,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica,

para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad.

Por el término "enfermedad", entendemos una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en epileptogénesis, alteraciones convulsivas, convulsiones, enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por terapia de sustitución de dopamina, discinesia tardía inducida por administración de fármacos neurolépticos, corea de Huntington, y otras alteraciones neurológicas que incluyen trastornos bipolares, manía, depresión, ansiedad, alteraciones por hiperactividad con déficit de atención (ADHD), migraña del trigémino y otras neuralgias, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardiaca, miotonía, abuso de cocaína, accidente cardiovascular, mioclonus, temblor, temblor esencial, tics complejos o simples, síndrome de Tourette, síndrome de pierna en movimiento y otras alteraciones del movimiento, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrópica, espasticidad y enfermedades degenerativas, asma bronquial, estado asmático y bronquitis alérgica, síndrome asmático, hiperreactividad bronquial y síndromes broncoespásticos así como rinitis alérgica y vasomotora y rinoconjuntivitis.

El término "tratamiento", según como se usa en el presente documento, incluye 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 recurrencia de un trastorno o afección.

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

La presente invención también trata de la composición farmacéutica para el uso como un medicamento para curar dicha enfermedad.

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

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

La presente invención también trata de un método para fabricar un medicamente destinado a la aplicación terapéutica en dicha enfermedad, caracterizado porque se usa la composición farmacéutica según la presente invención.

La presente invención también se dirige a métodos para tratar a seres humanos para aliviar la enfermedad mediante la administración de la composición farmacéutica.

La Figura 1 muestra un diagrama de flujo del procedimiento según la presente invención.

La Figura 2 muestra un diagrama de flujo del proceso de granulación húmeda.

La Figura 3 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica A del ejemplo 1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida E del ejemplo 2 inmediatamente después de la fabricación.

La Figura 4 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica A del ejemplo1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida E del ejemplo 2 seis meses después de la fabricación.

La Figura 5 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica B del ejemplo1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida F del ejemplo 2 inmediatamente después de la fabricación.

La Figura 6 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica B del ejemplo1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida F del ejemplo 2 seis meses después de la fabricación.

La Figura 7 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica C del ejemplo 1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida G del ejemplo 2 inmediatamente después de la fabricación.

La Figura 8 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica C del ejemplo 1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida G del ejemplo 2 seis meses después de la fabricación.

La Figura 9 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica D del ejemplo 1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida H del ejemplo 2 inmediatamente después de la fabricación.

La Figura 10 muestra las cinéticas de disolución comparativas para la composición farmacéutica D del ejemplo 1 según nuestra invención y la composición farmacéutica conocida H del ejemplo 2 seis meses después de la fabricación.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos solamente y no se pretende, ni se deben interpretar, como limitantes de la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar variaciones y modificaciones rutinarias de los siguientes ejemplos sin que se sobrepase el espíritu o el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

La tabla I muestra cuatro composiciones farmacéuticas (A, B, C y D) con diferentes cantidades del ingrediente activo levetiracetam que fueron fabricadas según el proceso descrito en la figura 1, referido como proceso de granulación en seco.

Tabla I

	Composición			
	A	B	C	D
Componentes	Cantidades en mg	Cantidades en mg	Cantidades en mg	Cantidades en mg
Levetiracetam	250	500	750	1000
Croscarmelosa sódica	10,75	21,50	32,25	43,00
Macrogol 6000	2,50	5,00	7,50	10,00
Sílice coloidal anhídra	5,188	10,375	15,563	20,75
Estearato de magnesio	0,313	0,625	0,938	1,25
Opadry® que comprende alcohol polivinílico	8,063	16,125	24,188	32,25

Ejemplo 2

La tabla II muestra cuatro composiciones farmacéuticas (E, F, G y H) con diferentes cantidades del ingrediente activo levetiracetam que fueron fabricadas según el proceso descrito en la figura 2, referido como proceso de granulación húmeda. Estas composiciones no están dentro del alcance de la presente invención y han sido fabricadas para el estudio comparativo.

Tabla II

	Composición			
	E	F	G	H
Componentes	Cantidades en mg	Cantidades en mg	Cantidades en mg	Cantidades en mg
Levetiracetam	250,00	500,00	750,00	1000,0
Almidón de maiz	58,00	116,00	174,00	232,00
Polivinil pirrolidona	7,50	15,00	22,50	30,00
Sílice coloidal anhídra	4,00	8,00	12,00	16,00
Talco	5,00	10,00	15,00	20,00
Estearato de magnesio	0,50	1,00	1,50	2,00
Opadry®	10,00	20,00	30,00	40,00

Ejemplo 3

Las cinéticas de liberación del ingrediente activo han sido medidas para las composiciones A a H. Estas cinéticas han sido medidas para todas las composiciones inmediatamente después de la fabricación y seis meses después de la fabricación. Durante estos seis meses, las composiciones farmacéuticas han sido guardadas en paquetes blíster a 40° C y a un nivel de humedad relativa del 75%.

Las pruebas de disolución están hechas en un aparato 2 de USP (aparato de paleta), volumen 900 ml, velocidad 50 rpm, y temperatura 37° C.

Las Figuras 3 a 10 muestran que para las composiciones farmacéuticas fabricadas según el proceso de granulación en seco, los porcentajes de disolución son más estables que para las composiciones fabricadas según el proceso de granulación húmeda. Esto sugiere que las composiciones farmacéuticas A a D son más estables en el tiempo que las composiciones farmacéuticas E a H.

Ejemplo 4

Las seis composiciones farmacéuticas siguientes fueron fabricadas según el procedimiento descrito en la figura 1, referido como proceso de granulación en seco.

La composición I comprende 1000 mg de levetiracetam, 40 mg de polivinilpolipirrolidona, 60 mg de sorbitol y 5 mg de estearato magnésico.

La composición J comprende 1000 mg de levetiracetam, 30 mg de carboximetilcelulosa sódica, 30 mg de almidón, 30 mg de macrogol y 1 mg de estearato magnésico.

La composición K comprende 1000 mg de levetiracetam, 40 mg de croscarmelosa sódica, 60 mg de celulosa microcristalina, 5 mg de sílice coloidal y 5 mg de estearato cálcico.

La composición L comprende 1000 mg de levetiracetam, 40 mg de polivinilpolipirrolidona, 10 mg de sílice coloidal, 15 mg de talco y 20 mg de macrogol.

La composición M comprende 1000 mg de levetiracetam, 37,5 mg de glicolato de almidón sódico, 10 mg de sílice coloidal, 20 mg de macrogol y 1,25 mg de estearato magnésico.

La composición N comprende 1000 mg de levetiracetam, 30 mg de polivinilpolipirrolidona, 20 mg de sílice coloidal, 60 mg de manitol y 5 mg de estearato magnésico.

Estas composiciones fueron recubiertas con dispersiones acuosas de hidroxipropilmetilcelulosa o dispersiones acuosas de alcohol polivinílico.

Estas 6 composiciones son estables.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante, seleccionado del grupo que consiste en polivinilpolipirrolidona, y croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento, seleccionado del grupo que consiste en talco, almidones, ácido esteárico y sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0% en peso de aglutinante, seleccionado del grupo que consiste en macrogoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol y sorbitol, y

de 0,0 a 1,0% en peso de lubricante, seleccionado del grupo que consiste en talco, estearato magnésico y estearato cálcico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende de 3,0 a 7,0% en peso de desintegrante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 3,0 a 5,0% en peso de desintegrante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,5 a 2,5% en peso de agente de deslizamiento con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 1,0 a 2,0% en peso de agente de deslizamiento con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,5 a 4,0% en peso de aglutinante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,5 a 2,5% en peso de aglutinante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,7 a 1,8% en peso de aglutinante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,8 a 1,6% en peso de aglutinante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,0 a 0,75% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,0 a 0,50% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,05 a 0,25% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,08 a 0,15% en peso de lubricante con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el desintegrante es la croscarmelosa sódica.

15. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente de deslizamiento es sílice coloidal anhidra.

16. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aglutinante es el polietilenglicol 6000.

17. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el lubricante es el estearato magnésico.

18. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

19. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

20. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,5 a 6,0% en peso de polietilenglicol 6000 con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

21. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

22. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende del 80% al 95% en peso de levetiracetam.

23. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un agente de recubrimiento.

24. La composición farmacéutica según la reivindicación 23, en donde el agente de recubrimiento comprende el alcohol polivinílico.

25. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24, en donde el agente de recubrimiento es una dispersión acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa.

26. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un comprimido.

27. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante, seleccionado del grupo que consiste en polivinilpolipirrolidona, y croscarmelosa sódica,

de 0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento, seleccionado del grupo que consiste en talco, almidones, ácido esteárico y sílice coloidal anhidra.

de 0,5 a 6,0% en peso de aglutinante, seleccionado del grupo que consiste en macrogoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol, y sorbitol, y

de 0,0 a 1,0% en peso de lubricante, seleccionado del grupo que consiste en talco, estearato magnésico y estearato cálcico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica,

cuyo proceso comprende las etapas de:

i) mezclar levetiracetam, el agente de deslizamiento, el desintegrante y el aglutinante,

ii) añadir el lubricante,

iii) mezclar levetiracetam, el agente de deslizamiento, el desintegrante, el aglutinante y el lubricante;

iv) compactar la mezcla obtenida en la etapa iii),

v) moler la mezcla obtenida en la etapa iv), y

vi) comprimir la mezcla obtenida en la etapa v).

28. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 27, que comprende levetiracetam como ingrediente activo y

de 2,0 a 9,0% en peso de croscarmelosa sódica,

de 0,0 a 3,0% en peso de sílice coloidal anhidra,

de 0,5 a 6,0% en peso de polietilenglicol 6000, y

de 0,0 a 1,0% en peso de estearato magnésico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica,

cuyo proceso comprende las etapas de:

i) mezclar levetiracetam, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, y polietilenglicol 6000,

ii) añadir estearato magnésico,

iii) mezclar levetiracetam, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, polietilenglicol 6000 y estearato magnésico;

iv) compactar la mezcla obtenida en la etapa iii),

v) moler la mezcla obtenida en la etapa iv), y

vi) comprimir la mezcla obtenida en la etapa v).

29. Un proceso según la reivindicación 28, que comprende pulverizar sobre la mezcla obtenida en la etapa vi) un agente de recubrimiento que es una suspensión de hidroxipropilmetilcelulosa.

30. Un proceso según la reivindicación 29, en donde el agente de recubrimiento comprende el alcohol polivinílico.

31. Una composición farmacéutica que comprende levetiracetam y

de 2,0 a 9,0% en peso de desintegrante, seleccionado del grupo que consiste en polivinilpolipirrolidona, y croscarmelosa sódica,

de 0 a 3,0% en peso de agente de deslizamiento, seleccionado del grupo que consiste en talco, almidones, ácido esteárico y sílice coloidal anhidra.

De 0,5 a 6,0% en peso de aglutinante, seleccionado del grupo que consiste en macrogoles, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol, y sorbitol, y

De 0,0 a 1,0% en peso de lubricante, seleccionado del grupo que consiste en talco, estearato magnésico y estearato cálcico,

con respecto al peso total de la composición farmacéutica para usar en el tratamiento de la epilepsia, enfermedad de Parkinson, discinesia, migraña, temblor, temblor esencial, trastornos bipolares, dolor crónico, dolor neuropático, o condiciones bronquiales asmáticas o alérgicas.

32. El uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilesia, enfermedad de Parkinson, discinesia, migraña, temblor, temblor esencial, trastornos bipolares, dolor crónico, dolor neuropático, o condiciones bronquiales, asmáticas o alérgicas.

Fig. I

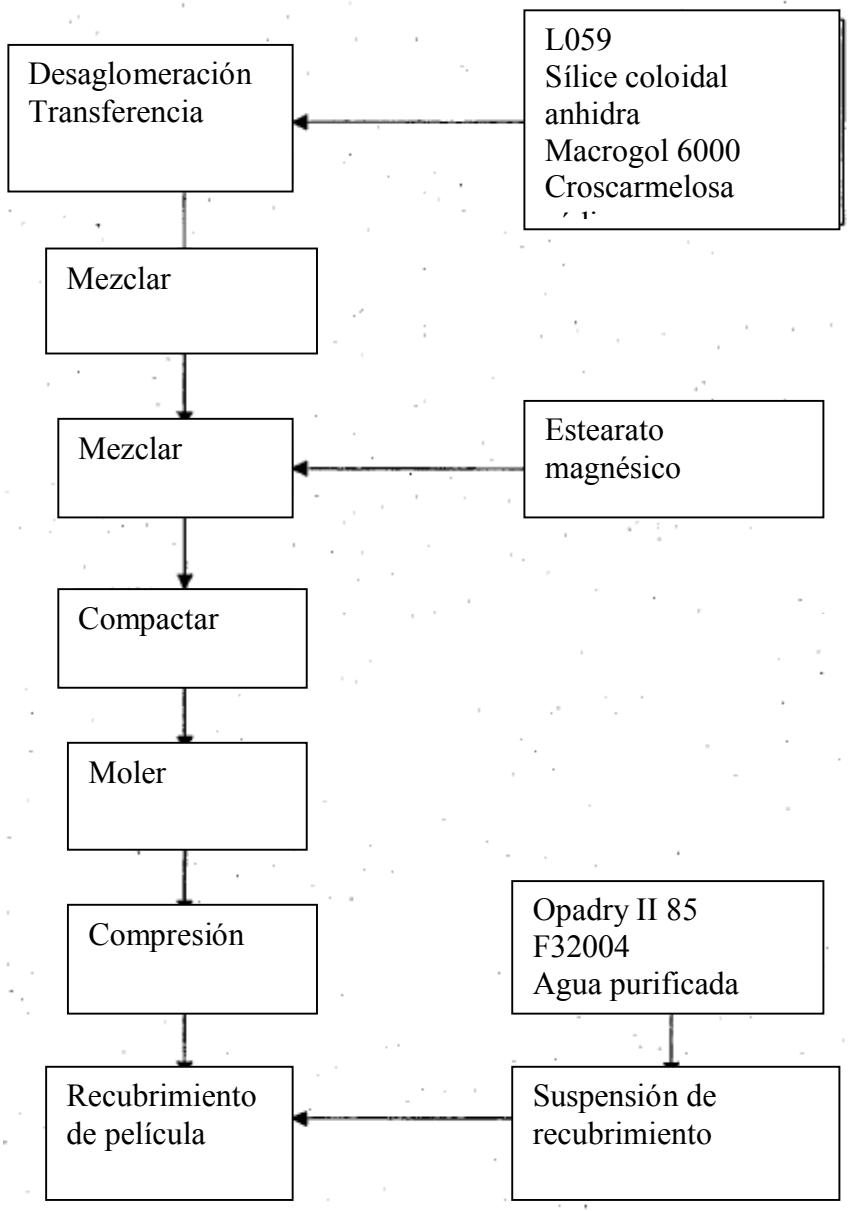

Desaglomeración
Transferencia
L059
Sílice coloidal
anhidra
Macrogol 6000
Croscarmelosa
Mezclar
Mezclar
Estearato
magnésico
Compactar
Moler
Compresión
Opadry II 85
F32004
Agua purificada
Recubrimiento
de película
Suspensión de
recubrimiento

Fig.2

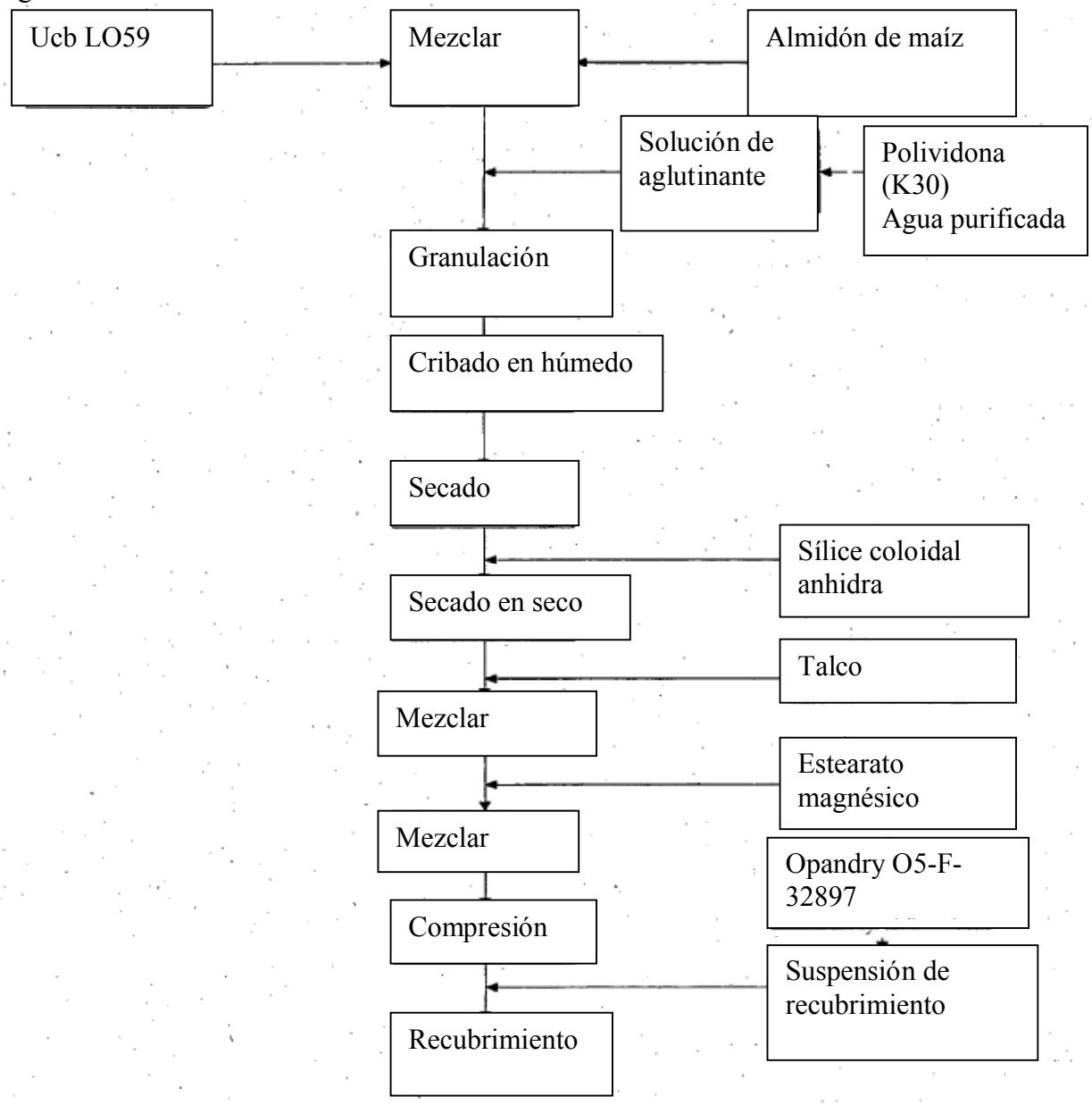
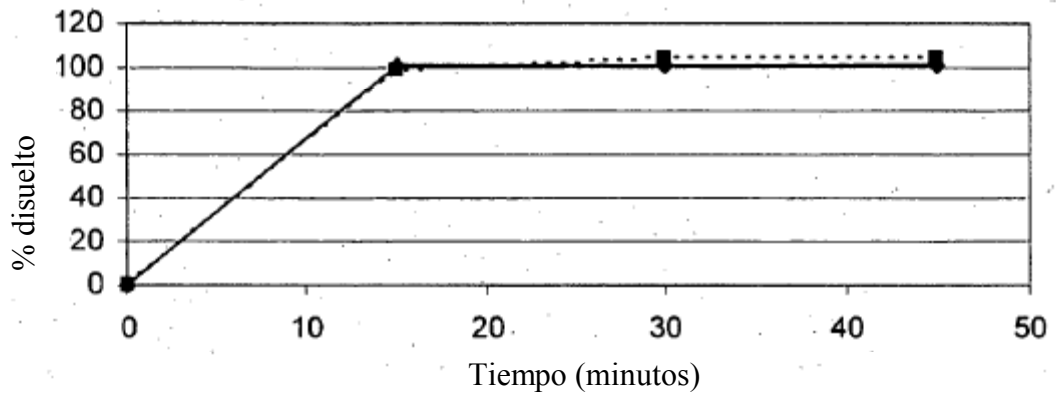
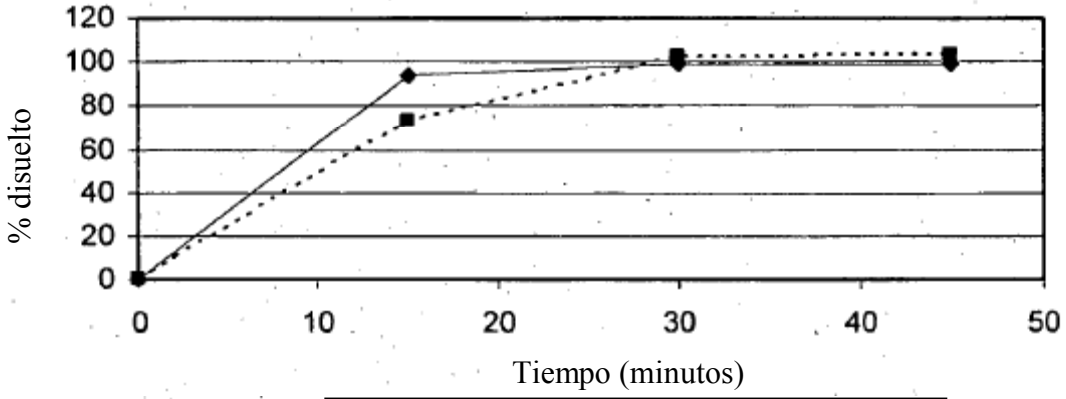

Ucb LO59
Mezclar
Almidón de maíz
Solución de aglutinante
Polividona (K30)
Agua purificada
Granulación
Cribado en húmedo
Secado
Sílice coloidal anhidra
Secado en seco
Talco
Mezclar
Estearato magnésico
Mezclar
Opandry O5-F-32897
Compresión
Suspensión de recubrimiento
Recubrimiento

Fig 3 Cinéticas de disolución (t=0)



-•- Comprimido A ----■--- Comprimido E

Fig 4. Cinéticas de disolución (t=6 meses)



-•- Comprimido A ----■--- Comprimido E

Fig 5. Cinéticas de disolución (t=o)

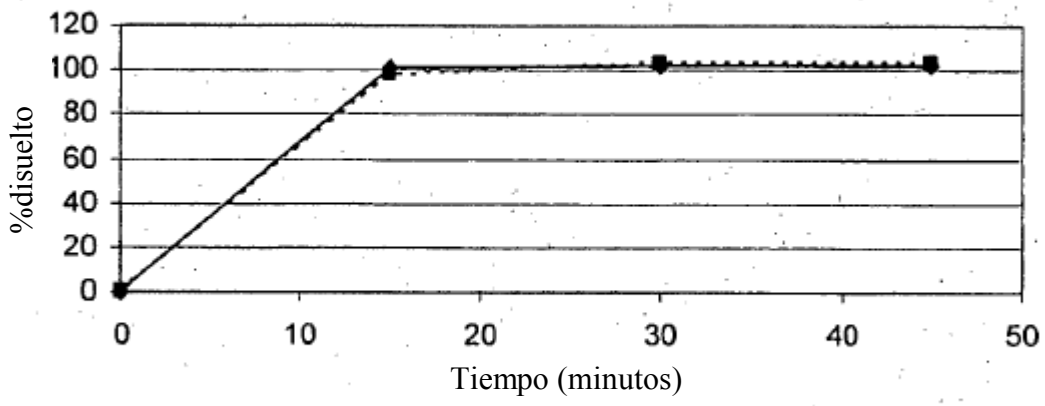


Fig 6. Cinéticas de disolución (t=6 meses)

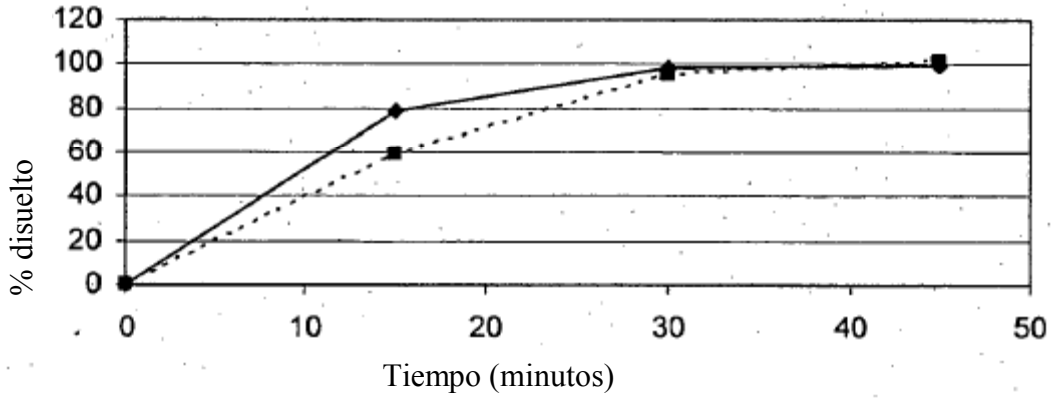


Fig 7. Cinéticas de disolución (t=0)

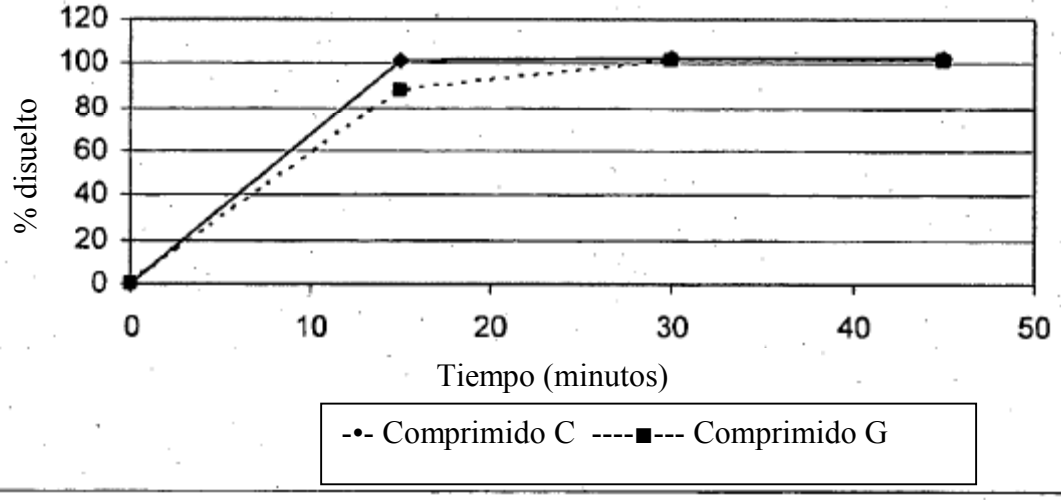


Fig 8. Cinéticas de disolución (t=6 meses)

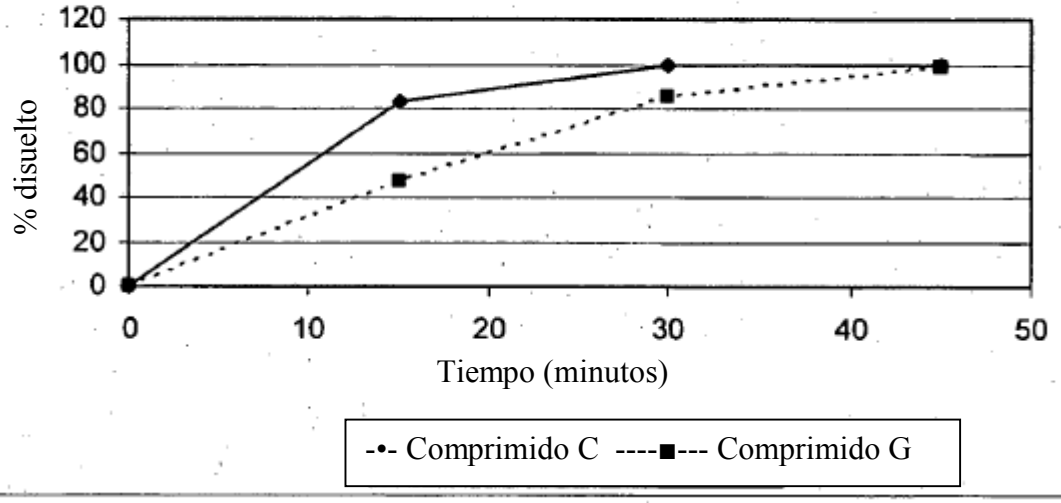


Fig. 9. Cinéticas de disolución (t=0)

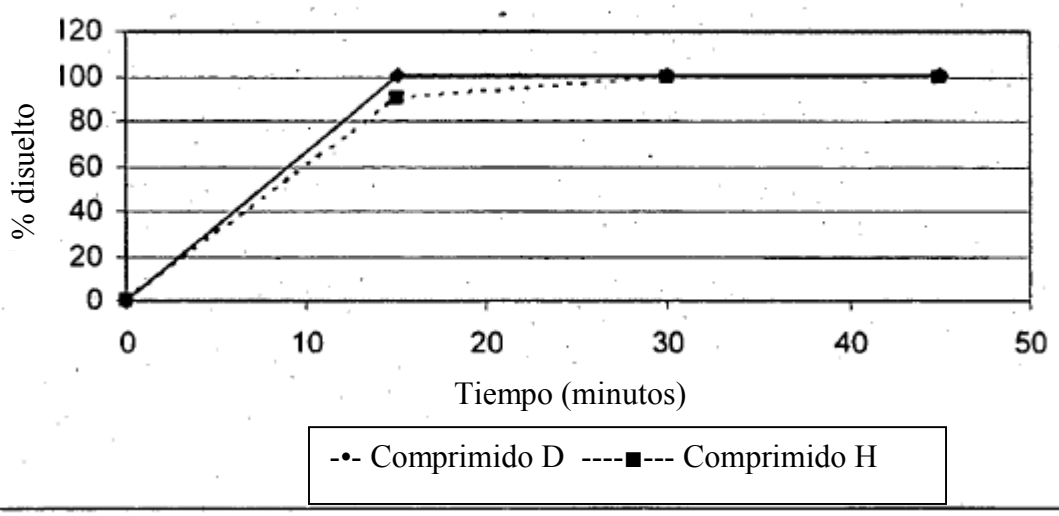
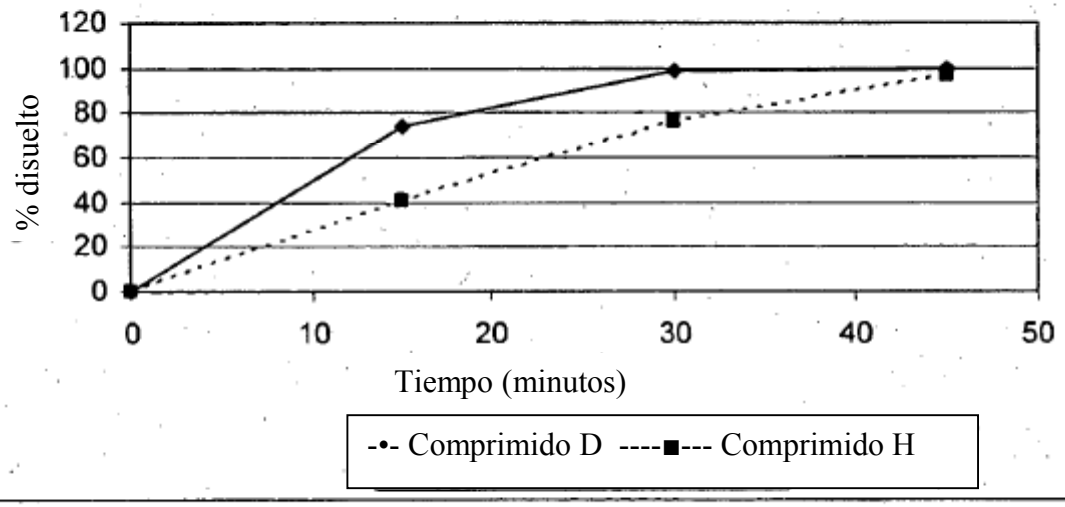



Fig. 10 Cinéticas de disolución (t=6 meses)