

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 075**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2012 E 12798303 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2790695**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida**

30 Prioridad:

16.12.2011 EP 11009922

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

27.04.2016

73 Titular/es:

**UNI-PHARMA KLEON TSETIS
PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A.
(100.0%)
14th Km, National Road 1
145 64 Kifissia, GR**

72 Inventor/es:

TSETI, IOULIA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 568 075 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, en particular a gránulos que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, y a su preparación.

5 Antecedentes de la técnica

La (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida (número de registro CAS 102767-28-2), también conocida como (-)-(S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida o levetiracetam, es un fármaco antiepiléptico. Su fórmula molecular es $C_8H_{14}N_2O_2$, y su peso molecular es 170,21 g/mol.

10 KEPPRA[®], la marca actual de levetiracetam, está disponible en comprimidos de 500 mg y 1000 mg de concentración, y en formulación líquida como disolución oral, que contiene 100 mg de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida por ml, que usa como excipientes glicirricinato de amonio, azúcar y parabenos. Debido al azúcar, la composición es menos adecuada para pacientes diabéticos. El maltitol se usa como edulcorante para enmascarar el sabor amargo y desagradable de la (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, en el que el maltitol necesita la presencia de parabenos como conservante antimicrobiano. Sin embargo, se conoce que los parabenos provocan reacciones alérgicas (véase, por ejemplo, el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, páginas 342 y 452).

15 El documento de patente US 2011/0021786 A1 describe disoluciones acuosas de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina. Estas disoluciones acuosas tienen el inconveniente que son parcialmente inestables debido a la hidrólisis alcalina, hidrólisis ácida y oxidación. La cantidad de degradación puede, sin embargo, reducirse manteniendo el valor de pH de la disolución entre 4,5 y 6,5. Las formas farmacéuticas sólidas no se describen.

20 El documento de patente WO 2010/006929 A1 describe diversas composiciones que comprenden, entre otros, levetiracetam. Esta composición se proporciona como un jarabe seco.

25 El documento de patente WO 2011/136751 A2 se refiere a una composición farmacéutica hidrosoluble que comprende levetiracetam, en particular como una composición de comprimido efervescente. Una composición de comprimido efervescente requiere la presencia de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, de tal modo que el comprimido, cuando entre en contacto con el agua, se vuelva efervescente. Por consiguiente, este documento requiere que la composición comprenda al menos un agente ácido en el intervalo de 25% a 60% en peso, y al menos un agente alcalino en el intervalo de 10% a 25% en peso. La presencia de ambos agentes ácidos y alcalinos afecta la estabilidad de la composición farmacéutica. En cualquier caso, la presente invención evita el uso de agentes alcalinos en una cantidad necesaria para proporcionar propiedades efervescentes (véanse los límites para los agentes ácidos y alcalinos anteriores).

30 El documento de patente US 2010/0172979 A1 se refiere a formulaciones de liberación controlada que pueden comprender levetiracetam. La presente invención no se refiere tampoco a comprimidos de levetiracetam de liberación controlada (o prolongada). En tal caso, el comprimido comprendería componentes adicionales que no son hidrosolubles, tales como cera de carnauba y ácido esteárico. La presente invención evita el uso de componentes no hidrosolubles. En cualquier caso, los gránulos de la presente invención pueden usarse como tales y no necesitan compactarse en comprimidos tales como los comprimidos descritos en la técnica anterior.

35 Es bien conocido que una formulación hidrosoluble en forma de comprimidos proporciona una disolución que puede tomarse fácilmente y que es más favorable para los usuarios facilitando un transporte práctico, en lugar de una formulación equivalente del ingrediente activo como una disolución oral contenida en botellas de vidrio o en viales. De este modo, existe una búsqueda continua de nuevas composiciones farmacéuticas sólidas que comprendan (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, que superen los inconvenientes de la técnica anterior.

Por lo tanto, fue un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, que no tenga parabenos.

45 Fue otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, que no tenga azúcares.

Fue un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, que sea hidrosoluble y que dé como resultado una disolución oral cuando se disuelve en agua.

50 Fue un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, que no necesite prensarse en comprimidos.

Fue un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, que muestra una estabilidad mejorada cuando se compara con disoluciones orales conocidas que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida.

Fue otro objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida.

Sumario de la invención

5 Conforme a un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende gránulos no efervescentes e hidrosolubles que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, y al menos un ácido farmacéuticamente aceptable.

Conforme a un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan gránulos que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida para usar en un tratamiento médico, en particular para usar en un método para tratar la epilepsia.

10 Conforme a otro aspecto de la presente invención, se proporcionan gránulos que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida para usar como un fármaco antiepiléptico.

En todavía otro aspecto, se proporciona un método para preparar gránulos que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, que comprende combinar los componentes de los gránulos.

15 La presente invención representa una mejora sobre composiciones farmacéuticas sólidas conocidas que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida. En particular, se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida en forma de gránulos hidrosolubles, que no tengan azúcares y parabenos, y puedan permitir la formación de una disolución oral lista para usar que comprende una cantidad eficaz de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida después de la disolución de los gránulos en una cantidad apropiada de agua.

20 Además, los gránulos incluyen la capacidad de superar los problemas de estabilidad. En particular, pueden almacenarse en gas inerte justo después de la producción, evitando por lo tanto la degradación. Además, ya que la (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida puede administrarse inmediatamente después de la disolución de los gránulos, no se necesita estabilizar la disolución usando parabenos.

25 Una ventaja adicional puede ser que los gránulos pueden prepararse combinando simplemente los componentes, lo que da como resultado un procedimiento más económico. Pensar en comprimidos no es necesario. Adicionalmente, el sabor de la disolución después de disolver los gránulos en agua es agradable, sin la necesidad de azúcares.

Definiciones

30 Las expresiones “gránulo” y “gránulos”, como se usan en la presente memoria, deben comprenderse como conocidas en la técnica. En particular, los gránulos son partículas reunidas en un agregado permanente más grande, en el que las partículas originales todavía pueden identificarse. La expresión granulación hace referencia al acto o procedimiento en el que se preparan partículas en polvo primarias para adherirse, para formar entidades multipartículas más grandes denominadas gránulos. Los gránulos como se definen en la presente memoria representan una composición farmacéutica, particularmente una composición farmacéutica sólida.

35 Las expresiones “comprimido” y “comprimidos”, como se usan en la presente memoria, deben comprenderse como conocidas en la técnica. En particular, los comprimidos son una forma farmacéutica sólida. Comprenden una mezcla de componentes, usualmente en forma de polvo, comprimidos o compactados a partir de un polvo o gránulos en una dosis sólida.

40 Las expresiones “lubricante” y “lubricantes”, como se usan en la presente memoria, deben comprenderse como conocidas en la técnica. En particular, los lubricantes se añaden para disminuir la fricción y para impedir que los componentes se peguen con los medios de elaboración durante la preparación de una composición farmacéutica.

La expresión “azúcar”, como se usa en la presente memoria, debe comprenderse como conocida en la técnica. En particular, la composición farmacéutica o los gránulos, como se definen en la presente memoria, no tienen monosacáridos y disacáridos a los que se hace referencia como azúcares en la técnica, tales como glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa y lactosa. Los alditoles no pertenecen al grupo de los azúcares.

45 Las expresiones “carga” y “cargas”, como se usan en la presente memoria, deben comprenderse como conocidas en la técnica. En particular, se definen como que aumentan el peso y/o tamaño de una composición farmacéutica sólida.

50 Las expresiones “edulcorante” y “edulcorantes”, como se usan en la presente memoria, deben comprenderse como conocidas en la técnica. En particular, los edulcorantes usados en la presente memoria son sustitutos del azúcar. Pueden ser edulcorantes artificiales o naturales. Los edulcorantes como se definen en la presente memoria no incluyen maltitol.

La expresión “agente aromatizante”, como se usa en la presente memoria, debe comprenderse como conocida en la técnica. En particular, un agente aromatizante puede enmascarar los componentes de sabor amargo y/o se añade para mejorar el sabor de una composición farmacéutica.

5 Todas las cantidades y % en peso como se proporcionan en la presente memoria hacen referencia al peso total de la composición farmacéutica o gránulos.

10 La expresión “que comprende”, como se usa en la presente memoria, debe, en cada realización, aspecto, ejemplo, punto o reivindicación, ser interpretada como que incluye todas las características, componentes o etapas mencionadas específicamente, así como las opcionales, adicionales y sin especificar. Además, la expresión “que comprende”, como se usa en la presente memoria, debe interpretarse también que significa “que consiste”, definiendo con eso para cada realización, aspecto, ejemplo, punto o reivindicación que no están presentes más características, componentes o etapas.

La expresión “temperatura ambiente” usada en la presente memoria se comprenderá por el experto en la técnica como que hace referencia a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, particularmente entre 20°C y 25°C.

15 **Descripción detallada de la invención**

Conforme a un aspecto, la presente invención se refiere a gránulos que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y al menos un ácido farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de gránulos que comprende (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y al menos un ácido farmacéuticamente aceptable.

20 El ácido puede ser un ácido carboxílico, preferiblemente que tiene de 2 a 12, más preferiblemente de 5 a 12, e incluso más preferiblemente de 6 a 7 átomos de carbono. El ácido carboxílico puede ser un ácido mono-, di- o tri-carboxílico. Típicamente, el ácido se selecciona de ácido cítrico, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido acético, o cualquiera de sus combinaciones. El ácido cítrico es preferido. El ácido puede ser también un ácido mineral, y es preferiblemente ácido fosfórico.

25 El ácido juega típicamente el papel de un regulador del valor de pH después de que los gránulos se disuelvan en agua. La presencia de un sistema tamponante podría usarse de manera suplementaria para mejorar el sabor. Típicamente, el ácido o el sistema tamponante está presente en forma anhidra, y es preferiblemente ácido cítrico anhidro o citrato monosódico. Alternativamente, puede usarse ácido tartárico.

30 El ácido puede estar presente en los gránulos en una cantidad de 5 a 20% en peso, particularmente de 10 a 15% en peso, y más particularmente de 13 a 14% en peso.

Los gránulos como se definen en la presente memoria comprenden típicamente (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida en una cantidad de 20 a 50% en peso, particularmente de 30 a 40% en peso, y más particularmente de 33 a 35% en peso.

35 Los gránulos pueden comprender además un lubricante. El lubricante o los lubricantes se selecciona(n) típicamente de tipos de polietilenglicol (PEG) y benzoato sódico micronizado, que son idénticos para formulaciones hidrosolubles, o cualquiera de sus combinaciones. Son preferidos polietilenglicol 4000 y polietilenglicol 6000. Un lubricante particularmente preferido es el polietilenglicol 6000. Usualmente, el lubricante está presente en los gránulos en una cantidad de 1 a 10% en peso, particularmente de 2 a 5% en peso, y más particularmente de 3 a 4% en peso.

40 Los gránulos pueden comprender además al menos una carga. La carga o las cargas se selecciona(n) típicamente de sorbitol, manitol, o cualquiera de sus combinaciones. Es preferido el sorbitol o el manitol. Usualmente, la carga está presente en los gránulos en una cantidad de 35 a 60% en peso, particularmente de 40 a 55% en peso, y más particularmente de 48 a 50% en peso.

45 Los gránulos pueden comprender además al menos un edulcorante. El edulcorante o los edulcorantes se selecciona(n) típicamente de sacarinato sódico, sacarinato cálcico, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, aspartamo, o cualquiera de sus combinaciones. Usualmente, el edulcorante está presente en los gránulos en una cantidad de 0,1 a 1% en peso, particularmente de 0,6 a 0,9% en peso, y más particularmente de 0,7 a 0,8% en peso.

50 Los gránulos pueden comprender además un agente aromatizante. El agente aromatizante o los agentes aromatizantes se selecciona(n) típicamente de aroma de zumo de limón, aroma de cereza, aroma de naranja, aroma de mandarina, aroma de frambuesa, aroma de fresa, o cualquiera de sus combinaciones. Usualmente, el agente aromatizante está presente en los gránulos en una cantidad de 0,5 a 3% en peso, particularmente de 1 a 2% en peso, y más particularmente de 1,7 a 1,9% en peso.

Los gránulos típicamente no comprenden maltitol. Preferiblemente, los gránulos no comprenden azúcares tales como sacarosa, fructosa o lactosa. Además, los gránulos típicamente no comprenden maltodextrina.

Los gránulos como se definen en la presente memoria son típicamente hidrosolubles. Preferiblemente, se usan para administración oral, preferiblemente como disolución oral en agua.

- 5 Los gránulos como se definen en la presente memoria tienen típicamente un intervalo de tamaño de partículas de 40 µm a 800 µm (determinado mediante un método de tamizado en seco, Eur. Ph. 2.9.38). La distribución de tamaño de partículas dentro de este intervalo, expresada como tanto por ciento en peso que pasa a través de un tamiz específico, es como sigue:

Abertura del tamiz (µm)	tanto por ciento en peso que pasa (%)
750	98
250	45
40	2

Conforme a una realización, los gránulos comprenden o consisten en (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, un ácido farmacéuticamente aceptable, una carga, un lubricante, un edulcorante, y un agente aromatizante.

- 10 Conforme a una realización preferida, los gránulos comprenden o consisten en (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, ácido cítrico anhidro, sorbitol, polietilenglicol 6000, sacarinato sódico y aroma de zumo de limón.

Conforme a una realización particularmente preferida, los gránulos consisten en 33,3% en peso de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 13,3% en peso de ácido cítrico anhidro, 47,7% en peso de sorbitol, 3,3% en peso de polietilenglicol 6000, 0,7% en peso de sacarinato sódico y 1,7% en peso de aroma de zumo de limón.

- 15 Conforme a otro aspecto, los gránulos como se definen en la presente memoria se usan en un tratamiento médico, en particular en un método para tratar la epilepsia. En particular, los gránulos se usan como un fármaco antiepiléptico.

- 20 Típicamente, los gránulos se administran como disolución oral inmediatamente después de la disolución de los gránulos. Una cantidad adecuada de agua es típicamente alrededor de 100 ml. El valor de pH resultante es típicamente alrededor de 2,5 a 5,0, preferiblemente de 2,5 a 3,5.

Método para la preparación de los gránulos como se define en la presente memoria

Conforme a un aspecto adicional, se proporciona un método para la preparación de los gránulos como se define en la presente memoria, que comprende combinar los componentes de los gránulos en una etapa de combinación. Por lo tanto, se forman los gránulos.

- 25 Después de la etapa de combinación, los gránulos pueden cargarse en al menos un recipiente en atmósfera de gas inerte. El/los recipiente(s) puede(n) seleccionarse de una bolsita hermética, una caja, un tubo, un estuche, una bolsa, una ampolla, un blíster, un tapón o una lámina. Se prefieren las bolsitas herméticas. El gas inerte se selecciona usualmente de nitrógeno gaseoso, helio gaseoso, argón gaseoso o cualquiera de sus combinaciones, y es preferiblemente nitrógeno gaseoso.

- 30 Conforme a una realización, los componentes se combinan en una etapa de combinación. Conforme a otra realización, se combinan en al menos dos etapas de combinación consecutivas, particularmente en tres etapas de combinación consecutivas.

Conforme a una realización adicional, el método para preparar los gránulos como se define en la presente memoria comprende:

- 35 una primera etapa de combinación, en la que se combinan (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, el al menos un ácido farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el/los definidos en la presente memoria, y opcionalmente una carga, preferiblemente la/las definidas en la presente memoria, para proporcionar una primera mezcla;

- 40 una segunda etapa de combinación opcional, en la que la primera mezcla se combina con al menos un agente aromatizante, preferiblemente el/los definidos en la presente memoria, y/o con al menos un edulcorante, preferiblemente el/los definidos en la presente memoria, para proporcionar una segunda mezcla; y

una tercera etapa de combinación opcional, en la que la segunda mezcla se combina con al menos un lubricante, preferiblemente el/los definidos en la presente memoria.

La primera etapa de combinación lleva típicamente de 10 a 30 min, particularmente de 15 a 25 min, y más particularmente de 20 a 22 min. El al menos un ácido farmacéuticamente aceptable y/o la carga añadida opcionalmente pueden tamizarse antes de que se combinen en la primera etapa de combinación, particularmente a través de un tamiz de malla 20.

- 5 La combinación en la segunda etapa de combinación lleva típicamente de 5 a 25 min, particularmente de 10 a 20 min, y más particularmente de 15 a 17 min. El agente aromatizante y/o el edulcorante pueden tamizarse antes de combinarse en la segunda etapa de combinación, particularmente a través de un tamiz de malla 40.

La combinación en la tercera etapa de combinación lleva típicamente de 1 a 10 min, particularmente de 3 a 8 min, y más particularmente de 5 a 7 min.

- 10 Usualmente, la combinación se lleva a cabo mediante mezclado, en el que cada mezclador es adecuado lo que permite la formación de gránulos. Preferiblemente, los componentes se mezclan a 40 rpm durante cada etapa de combinación. Los ejemplos para mezcladores adecuados son mezcladores cónicos, mezcladores en V o mezcladores cilíndricos.

- 15 Los gránulos como se definen en la presente memoria se preparan preferiblemente mediante el método descrito en la presente memoria. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que los gránulos pueden prepararse también mediante otros métodos, particularmente otros métodos de granulación tales como granulación por vía húmeda.

La invención se comprenderá más completamente mediante referencias a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

- 20 Ejemplo 1: formulación 1

Ingredientes:	Contenido:
(S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida	500 mg
ácido cítrico anhidro	200 mg
sorbitol	715 mg
25 polietilenglicol 6000	50 mg
sacarinato sódico	10 mg
aroma de zumo de limón	25 mg

- Ejemplo 2: formulación 2

Ingredientes:	Contenido:
(S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida	1000 mg
ácido cítrico anhidro	400 mg
sorbitol	1430 mg
polietilenglicol 6000	100 mg
35 sacarinato sódico	20 mg
aroma de zumo de limón	50 mg

- Ejemplo 3: ejemplo comparativo, disolución oral KEPPRA

Ingredientes:	Contenido:
40 levetiracetam	100 mg/ml
glicirricinato de amonio	desconocido
ácido cítrico monohidratado	desconocido

	citrato sódico deshidratado	desconocido
	glicerina	desconocido
	disolución de maltitol	desconocido
	metilparabeno	desconocido
5	propilparabeno	desconocido
	acesulfamo potásico	desconocido
	aroma natural y artificial	desconocido
	agua purificada	desconocido
10	Ejemplo 4: método para preparar gránulos	
	Etapa 1	
	Se mezclan (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, ácido cítrico anhidro y sorbitol en la primera etapa. Los tres componentes se tamizan a través de un tamiz de malla 20, y se añaden a un mezclador. La mezcla de los tres componentes se mezcla durante 20 min.	
15	Etapa 2	
	La segunda etapa incluye la adición del aroma y el edulcorante en la mezcla de la etapa 1. Se tamizan aroma de zumo de limón y sacarinato sódico a través de un tamiz de malla 40. Los componentes tamizados se añaden en la mezcla de la etapa 1. La mezcla total se mezcla durante 15 min.	
	Etapa 3	
20	La tercera etapa incluye la adición del lubricante en la mezcla de la etapa 2. Se añade polietilenglicol 6000 en la mezcla de la etapa 2. La mezcla total se mezcla durante 5 min.	
	Etapa 4	
25	Después del final de la etapa 3, se completa el procedimiento de mezclado, y la mezcla preparada está lista para el procedimiento de envasado. Se llenan bolsitas herméticas con la mezcla final, y las bolsitas herméticas se sellan. Durante el procedimiento de llenado, se sopla nitrógeno gaseoso (N ₂) dentro de las bolsitas herméticas, retirando el oxígeno existente y creando una atmósfera de nitrógeno. De este modo, las bolsitas herméticas llenadas se sellan en una atmósfera de nitrógeno. Las bolsitas herméticas selladas se envasan en cajas.	
	Ejemplo 5: mediciones de estabilidad	
30	La tabla 1 siguiente muestra una comparación entre los gránulos del ejemplo 1 y la disolución oral del templo comparativo 3.	

Tabla I

La suma de todos los productos de degradación detectados (% de las áreas relativas) después de 4 y 8 semanas de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C, 80°C (producto en lámina de aluminio).			
4 semanas			
25°C	40°C	60°C	80°C
0,0	0,0	0,02	0,05
Ejemplo comparativo 3			
25°C	40°C	60°C	80°C
0,0	0,12	0,15	1,2
8 semanas			
Ejemplo 1			
25°C	40°C	60°C	80°C
0,0	0,0	0,04	0,10
Ejemplo comparativo 3			
25°C	40°C	60°C	80°C
0,0	0,15	0,45	3,5

Estos resultados demuestran claramente que la velocidad de degradación es inferior para los gránulos del ejemplo 1 que para la disolución oral del ejemplo comparativo 3.

5 Configuración experimental

La determinación de los productos de degradación se lleva a cabo conforme a la European Pharmacopoeia 7.1 (publicada en 2010, 7ª edición (suplemento 7.1), número ISBN PUB100003. Los productos de degradación se han detectado por medio de cromatografía líquida (LC). El análisis se llevó a cabo mediante un modo isocrático, a temperatura ambiente.

- 10 Para detectar uno de los productos de degradación típicos, [(2R)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida ((R)-etiracetam), denominado Imp. D, se usaron las siguientes condiciones (método de HPLC quiral) (tabla II).

Tabla II

Fase móvil	2-propanol, hexano (18:82 v/v)
Caudal	0,8 ml/min
Detección	Espectrofotómetro a 205 nm
Columna	Gel de sílice OD para separaciones quirales l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm
Inyección	20 µl
Tiempo de recorrido	1,4 veces el tiempo de retención de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida

Preparación de las disoluciones patrón y las muestras

5 Se prepara una disolución de ensayo disolviendo 2 ml de disolución KEPPRA o M mg de producto, que es equivalente a 0,200 g de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida en 2-propanol, y diluyéndolos hasta 10 ml con el mismo disolvente. Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, la disolución se filtra. Se diluye 1 ml de la disolución anterior filtrada hasta 20 ml con la fase móvil.

10 Se prepara la disolución de referencia disolviendo 5 mg de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y 5 mg de Imp. D, y diluyéndolos hasta 5 ml con la fase móvil. Esta disolución de referencia es la idoneidad del sistema. Se necesita una resolución mínima de 1,5 entre los picos debidos a la Imp. D y la (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida.

Además, para detectar más productos de degradación típicos, la detección de ácido (2RS)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoico denominado Imp. A y (2Z)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)but-2-enamida denominada Imp. B, se usan las condiciones siguientes (tabla III).

Tabla III

Fase móvil	1,96 g/l de disolución de ácido sulfúrico y acetonitrilo (4:96 v/v)
Caudal	1ml/min
Detección	Espectrofotómetro a 205 nm
Columna	Gel de sílice para cromatografía (5 µm), l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm
Inyección	10 µl
Tiempo de recorrido	Dos veces el tiempo de retención de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida
Mezcla de disolventes	Agua, acetonitrilo (4:96 v/v)

15 Se prepara una disolución de ensayo disolviendo 0,5 ml de disolución KEPPRA o M mg de producto, que es equivalente a 50 mg de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida en la mezcla de disolventes, y diluyendo hasta 25 ml con la mezcla de disolventes. Luego, se diluyen 5 ml de esta disolución hasta 50 ml con la misma mezcla de disolventes.

Se prepara una disolución de referencia (a) disolviendo 5 mg de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y 5 mg de 2-pirrolidona en la mezcla de disolventes, y diluyéndolos hasta 25 ml con la mezcla de disolventes.

25 Se prepara una disolución de referencia (b) disolviendo 50 mg de la sustancia de referencia (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida en la mezcla de disolventes, y diluyéndolos hasta 25 ml con la mezcla de disolventes. Luego, 5 ml de la disolución anterior se diluyen hasta 50 ml con la misma mezcla de disolventes.

Se prepara una disolución de referencia (c) diluyendo 1 ml de la disolución de ensayo hasta 20 ml con la mezcla de disolventes, 1 ml de esta disolución se diluye hasta 100 ml con la misma mezcla de disolventes.

Se prepara una disolución de referencia (d) disolviendo 5 mg de la sustancia de referencia Imp. A de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y 5 mg de la sustancia de referencia Imp. B de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida en la mezcla de disolventes, y diluyéndolos hasta 50 ml con la mezcla de disolventes. Se diluye 1 ml de la disolución hasta 50 ml con la mezcla de disolventes. De nuevo, se diluyen 5 ml de esta disolución hasta 100 ml con la mezcla de disolventes.

5

Comparación de estabilidad relativa a diversas formulaciones

De acuerdo con la descripción anterior, se han preparado diversas formulaciones. La composición de estas formulaciones se da en la tabla IV siguiente.

El ejemplo A es una formulación de acuerdo con la presente invención, que incluye un ácido farmacéuticamente aceptable.

10

El ejemplo B se ha proporcionado para demostrar que en presencia de un agente alcalino, que es necesario en una formulación efervescente (como se describe en el documento de patente WO 2011/136751 A2), la estabilidad de la formulación se ve afectada. De manera similar, la estabilidad de una formulación de levetiracetam se afecta negativamente si no hay ácido presente en la formulación (ejemplo C). De este modo, la presente invención está basada en el hallazgo sorprendente de que la presencia de un ácido farmacéuticamente aceptable en la formulación sólida mejora la estabilidad de la formulación que comprende levetiracetam.

15

Tabla IV

Todos los productos están envasados en bolsitas herméticas de alu-alu	Ejemplo A: formulación de la invención	Ejemplo B: formulación con agente alcalino (agente efervescente)	Ejemplo C: formulación sin agente ácido
Ingredientes:	Contenido:	Contenido:	Contenido:
(S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Ácido cítrico anhidro	400 mg	400 mg	-
Agente alcalino (hidrógenocarbonato sódico)	-	150 mg	-
Sorbitol	1430 mg	1430 mg	1430 mg
Polietilenglicol 6000	100 mg	100 mg	100 mg
Sacarinato sódico	20 mg	20 mg	20 mg
Aroma de zumo de limón	50 mg	50 mg	50 mg

En las medidas de estabilidad, se ha determinado la estabilidad de los ejemplos desde A hasta C en diferentes condiciones de almacenamiento durante hasta 6 meses. Los resultados de las medidas de estabilidad se dan en las tablas V y VI siguientes.

20

Tabla V

Condiciones de almacenamiento: 25°C ± 2°C/ 60% de HR ± 5%		Producto:		
Envase: bolsitas herméticas de alu-alu		0 meses		
Ensayo	Especificación	Ejemplo A: formulación de la invención	Ejemplo B: formulación con agente alcalino	Ejemplo C: formulación sin agente ácido
aspecto	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas)	≤ 1%	0,0	0,0	0,0
		3 meses		
Ensayo	Especificación	Ejemplo A: formulación de la invención	Ejemplo B: formulación con agente alcalino	Ejemplo C: formulación sin agente ácido
aspecto	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas)	≤ 1%	0,05	0,1	0,05
		6 meses		
Ensayo	Especificación	Ejemplo A: formulación de la invención	Ejemplo B: formulación con agente alcalino	Ejemplo C: formulación sin agente ácido
aspecto	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas)	≤ 1%	0,05	0,2	0,1

Tabla VI

Condiciones de almacenamiento: 40°C ± 2°C/ 75% de HR ± 5%		Producto:		
Envase: bolsitas herméticas de alu-alu, 0 meses		0 meses		
Ensayo	Especificación	Ejemplo A: formulación de la invención	Ejemplo B: formulación con agente alcalino	Ejemplo C: formulación sin agente ácido
aspecto	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas)	≤ 1%	0,0	0,0	
		3 meses		
Ensayo	Especificación	Ejemplo A: formulación de la invención	Ejemplo B: formulación con agente alcalino	Ejemplo C: formulación sin agente ácido
aspecto	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Sólido	Gránulos blancos
Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas)	≤ 1%	0,1	0,35	0,25
		6 meses		
Ensayo	Especificación	Ejemplo A: formulación de la invención	Ejemplo B: formulación con agente alcalino	Ejemplo C: formulación sin agente ácido
aspecto	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Sólido	Gránulos blancos
Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas)	≤ 1%	0,26	0,85	0,65

5 Los resultados de las tablas anteriores demuestran claramente que la velocidad de degradación de los gránulos conforme a la presente invención es significativamente inferior que con las formulaciones conforme a la técnica anterior, que pueden incluir una pareja efervescente (agentes alcalinos y ácidos) o no tener ningún ácido (ejemplo C).

Lista de referencias

Documento de patente US 2011/0021786 A1

Handbook of Pharmaceuticals Excipients, 3rd edition, páginas 342 y 452.

- 5 Las páginas siguientes de la descripción hacen referencia a las realizaciones de la invención listadas como puntos separados:
1. Gránulos hidrosolubles que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y al menos un ácido farmacéuticamente aceptable.
 - 10 2. Los gránulos del punto 1, en los que el/los ácido(s) es/son (un) ácido(s) carboxílico(s), preferiblemente (un) ácido(s) carboxílico(s) que tiene(n) de 4 a 12, más preferiblemente de 5 a 12, e incluso más preferiblemente de 6 a 7 átomos de carbono.
 3. Los gránulos del punto 1 o 2, en los que el/los ácido(s) se selecciona(n) de ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, o cualquiera de sus combinaciones, y es preferiblemente ácido cítrico.
 - 15 4. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, en los que el/los ácido(s) está(n) presente(s) en forma anhidra.
 5. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, que comprenden el/los ácido(s) en una cantidad de 5 a 20% en peso, particularmente de 10 a 15% en peso, y más particularmente de 13 a 14% en peso.
 - 20 6. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida en una cantidad de 20 a 50% en peso, particularmente de 30 a 40% en peso, y más particularmente de 33 a 35% en peso.
 7. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, que comprenden además al menos un lubricante.
 8. Los gránulos del punto 7, en los que el/los lubricante(s) se selecciona(n) de polietilenglicol (PEG), benzoato sódico micronizado o cualquiera de sus combinaciones.
 9. Los gránulos del punto 7 o 8, en los que el/los lubricante(s) es/son polietilenglicol 6000.
 - 25 10. Los gránulos de cualquiera de los puntos 7 a 9, que comprenden el/los lubricante(s) en una cantidad de 1 a 10% en peso, particularmente de 2 a 5% en peso, y más particularmente de 3 a 4% en peso.
 11. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, en los que los gránulos no comprenden maltitol.
 12. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, que comprenden además al menos una carga.
 - 30 13. Los gránulos del punto 12, en los que la(s) carga(s) se selecciona(n) de sorbitol, manitol, o cualquiera de sus combinaciones, y es preferiblemente sorbitol.
 14. Los gránulos del artículo 12 o 13, que comprenden la(s) carga(s) en una cantidad de 35 a 60% en peso, particularmente de 40 a 55% en peso, y más particularmente de 48 a 50% en peso.
 15. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, que comprenden además al menos un edulcorante.
 - 35 16. Los gránulos del punto 15, en los que el/los edulcorante(s) se selecciona(n) de sacarinato sódico, sacarinato cálcico, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, aspartamo, o cualquiera de sus combinaciones, y es preferiblemente sacarinato sódico.
 17. Los gránulos del punto 15 o 16, que comprenden el/los edulcorante(s) en una cantidad de 0,1 a 1% en peso, particularmente de 0,6 a 0,9% en peso, y más particularmente de 0,7 a 0,8% en peso.
 18. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, que comprenden además un agente aromatizante.
 - 40 19. Los gránulos del punto 18, en los que el/los agente(s) aromatizante(s) se selecciona(n) de aroma de zumo de limón, aroma de cereza, aroma de frambuesa, aroma de fresa, aroma de naranja, aroma de mandarina, o cualquiera de sus combinaciones, y es preferiblemente aroma de zumo de limón.
 20. Los gránulos del punto 18 o 19, que comprenden el/los agente(s) aromatizante(s) en una cantidad de 0,5 a 3% en peso, particularmente de 1 a 2% en peso, y más particularmente de 1,7 a 1,9% en peso.
 - 45 21. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, en los que los gránulos son hidrosolubles.

22. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, en los que los gránulos son para administración por vía oral, preferiblemente como disolución oral.
23. Los gránulos de cualquiera de los puntos precedentes, en los que los gránulos tienen una distribución de tamaño medio de partículas de aproximadamente 40 µm a 800 µm, estimada mediante tamizado analítico.
- 5 24. Los gránulos del punto 1, que comprenden o consisten en (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, un ácido farmacéuticamente aceptable, una carga, un lubricante, un edulcorante y un agente aromatizante.
25. Los gránulos del punto 1, que comprenden o consisten en (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, ácido cítrico anhidro, sorbitol, polietilenglicol 6000, sacarinato sódico y aroma de zumo de limón.
- 10 26. Los gránulos del punto 1, que consisten en 33,3% en peso de (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, 13,3% en peso de ácido cítrico anhidro, 47,7% en peso de sorbitol, 3,3% en peso de polietilenglicol 6000, 0,7% en peso de sacarinato sódico y 1,7% en peso de aroma de zumo de limón.
27. Gránulos de cualquiera de los puntos 1 a 26 para uso en un tratamiento médico, en particular para uso en un método para tratar la epilepsia.
28. Gránulos de cualquiera de los puntos 1 a 26 para usar como un fármaco antiepiléptico.
- 15 29. Un método para preparar los gránulos de cualquiera de los puntos 1 a 26, que comprende combinar los componentes de los gránulos.
30. El método del punto 29, que comprende además cargar los componentes combinados en al menos un recipiente en una atmósfera de gas inerte.
- 20 31. El método del punto 30, en el que el recipiente se selecciona de una bolsita hermética, una caja, un tubo, un estuche, una bolsa, una ampolla, un blíster, un tapón o una lámina, y es preferiblemente una bolsita hermética.
32. El método del punto 30 o 31, en el que el gas inerte se selecciona de nitrógeno gaseoso, helio gaseoso, argón gaseoso o cualquiera de sus combinaciones.
- 25 33. El método de cualquiera de los puntos 29 a 32, en el que los componentes se combinan en una etapa de combinación.
34. El método de cualquiera de los puntos 29 a 32, en el que los componentes se combinan en al menos dos etapas de combinación consecutivas, particularmente en tres etapas de combinación consecutivas.
35. El método de cualquiera de los puntos 30 a 32, que comprende
- 30 una primera etapa de combinación, en la que se combinan (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, el al menos un ácido farmacéuticamente aceptable, preferiblemente como se define en cualquiera de los puntos 2 a 5, y opcionalmente una carga, preferiblemente como se define en el punto 13 o 14, para proporcionar una primera mezcla;
- 35 una segunda etapa de combinación opcional, en la que la primera mezcla se combina con al menos un agente aromatizante, preferiblemente como se define en el punto 19 o 20, y/o con al menos un edulcorante, preferiblemente como se define en el punto 16 o 17, para proporcionar una segunda mezcla; y
- una tercera etapa de combinación opcional, en la que la segunda mezcla se combina con al menos un lubricante, preferiblemente como se define en cualquiera de los puntos 8 a 10.
36. El método del punto 35, en el que la combinación en la primera etapa de combinación lleva de 10 a 30 min, particularmente de 15 a 25 min, y más particularmente de 20 a 22 min.
- 40 37. El método del punto 35 o 36, en el que la (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, el al menos un ácido farmacéuticamente aceptable y la carga se tamizan antes de que se combinen en la primera etapa de combinación, particularmente a través de un tamiz de malla 20.
38. El método de cualquiera de los puntos 35 a 38, en el que la combinación en la segunda etapa de combinación lleva de 5 a 25 min, particularmente de 10 a 20 min, y más particularmente de 15 a 17 min.
- 45 39. El método de cualquiera de los puntos 35 a 38, en el que el agente aromatizante y el edulcorante se tamizan antes de que se combinen en la segunda etapa de combinación, particularmente a través de un tamiz de malla 40.
40. El método de cualquiera de los puntos 35 a 39, en el que la combinación en la tercera etapa de combinación lleva de 1 a 10 min, particularmente de 3 a 8 min, y más particularmente de 5 a 7 min.

41. El método de cualquiera de los puntos 35 a 40, en el que la combinación se lleva a cabo por mezclamiento.
42. El método del punto 41, en el que el mezclamiento se lleva a cabo a 40 rpm.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida que comprende gránulos no efervescentes e hidrosolubles que comprenden (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida y un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que el ácido farmacéuticamente aceptable es un ácido hidrosoluble.
3. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1 o 2, en la que el/los ácido(s) es/son ácido(s) carboxílico(s), preferiblemente (un) ácido(s) carboxílico(s) que tiene(n) de 4 a 12, más preferiblemente de 5 a 12, e incluso más preferiblemente de 6 a 7 átomos de carbono.
- 10 4. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 3, en la que el/los ácido(s) se selecciona(n) de ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico o cualquiera de sus combinaciones, y es preferiblemente ácido cítrico.
5. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el/los ácido(s) está(n) presente(s) en forma anhidra.
- 15 6. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los gránulos no comprenden maltitol.
7. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además al menos un edulcorante.
8. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 7, en la que el/los edulcorante(s) se selecciona(n) de sacarinato sódico, sacarinato cálcico, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, aspartamo, o cualquiera de sus combinaciones, y es preferiblemente sacarinato sódico.
- 20 9. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los gránulos son hidrosolubles.
10. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los gránulos son para administración por vía oral, preferiblemente como disolución oral.
- 25 11. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los gránulos tienen una distribución de tamaño medio de partículas de aproximadamente 40 μm a 800 μm , estimada mediante tamizado analítico.
12. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que los gránulos consisten en (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, un ácido farmacéuticamente aceptable, una carga, un lubricante, un edulcorante, y un agente aromatizante.
- 30 13. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en un tratamiento médico, en particular para usar en un método para tratar la epilepsia.
14. Un método para preparar una composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende combinar los componentes de los gránulos y opcionalmente granular dichos componentes.
- 35 15. Un método de la reivindicación 14, en el que la (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida, el al menos un ácido farmacéuticamente aceptable y una carga se tamizan antes de que se combinen en una primera etapa de combinación, particularmente a través de un tamiz de malla 20.