(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 602 606**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2009** **PCT/EP2009/065270**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010** **WO10057869**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2009** **E 09752825 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 2358361**

(54) Título: **Formulaciones de liberación prolongada que comprenden un derivado de 2-oxo-1-pirrolidina**

(30) Prioridad:

18.11.2008 EP 08105817
02.06.2009 EP 09100311

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2017

(73) Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE

(72) Inventor/es:

FANARA, DOMENICO;
EECKMAN, FREDERIC y
BERWAER, MONIQUE

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 602 606 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

Formulaciones de liberación prolongada que comprenden un derivado de 2-oxo-1-pirrolidina

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

La solicitud de patente internacional con número de publicación WO 01/62726 describe derivados de 2-oxo-1-pirrolidina y métodos para su preparación. Especialmente describe el compuesto (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il] butanamida conocido bajo la denominación internacional no patentada de Brivaracetam.

La solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2005/121082 describe un procedimiento de preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina y en particular describe un procedimiento de preparación de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]butanamida conocida bajo la denominación internacional no patentada de Seletracetam.

Los derivados de 2-oxo-1-pirrolidina son por lo tanto especialmente útiles en la industria farmacéutica.

Brivaracetam es eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Un ensayo clínico evaluó la eficacia y seguridad de Brivaracetam (5, 20 y 50 mg al día) en el tratamiento complementario de pacientes adultos con convulsiones iniciales parciales resistentes al tratamiento, con o sin generalización secundaria. Brivaracetam también es eficaz en el tratamiento de los pacientes con neuralgia posherpética.

Seletracetam es eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Se llevaron a cabo dos estudios con Seletracetam en epilepsia evaluando la eficacia y seguridad de Seletracetam en el tratamiento complementario de las convulsiones iniciales parciales en pacientes adultos muy resistentes al tratamiento que actualmente reciben hasta tres fármacos antiepilépticos simultáneos.

Una formulación de liberación prolongada sería especialmente deseable para la administración en algunos pacientes. Una formulación de liberación prolongada podría emplearse ventajosamente con el fin de reducir la diferencia entre C_{max}y C_{min} plasmáticas y, en consecuencia, menores efectos secundarios. Por otra parte, una formulación de liberación prolongada mejora la observancia del tratamiento por el paciente ya que la frecuencia de administración podría reducirse.

También sería deseable una misma formulación que puede adaptarse fácilmente para diversas dosis de principio activo.

Por otra parte, una formulación fácilmente ingerida sería especialmente deseable para su administración en niños y también en algunos pacientes adultos ancianos.

Sería especialmente deseable una formulación de liberación prolongada una vez al día.

La solicitud de patente internacional WO 2006/088864 y la solicitud 2007/298098 de EE.UU. describen composiciones de liberación controlada que administran Levetiracetam, (S)-(-)-α-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, de manera pulsátil, que comprende un primer componente que comprende una primera población de partículas de Levetiracetam y un segundo componente que comprende una población subsiguiente de partículas de Levetiracetam recubiertas con un revestimiento de liberación modificada.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH U.S.: “Clinical Study in Healthy Volunteers to investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepoleptic Drug: Brivaracetam”. Cita de Internet (27-10-2008), páginas 1-4 describe comprimidos de 10 mg de Brivaracetam, el objetivo del estudio es evaluar los efectos neurocognitivos de Brivaracetam.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que podría obtenerse comportamiento de liberación mantenida de gránulos de tamaño suficientemente pequeño y podría obtenerse un control preciso de la liberación gracias a la utilización de un recubrimiento de liberación controlada.

Uno de los objetivos de la invención es una composición farmacéutica que puede administrarse por vía oral para controlar la liberación de sustancias farmacéuticamente activas de manera que puede administrarse en pocas dosis diarias, idealmente en una sola dosis diaria y por lo tanto proporcionar un efecto terapéutico durante al menos 16 horas cuando se administra a un paciente.

Teniendo en cuenta que Brivaracetam y Seletracetam están clasificados como BCS I, con el fin de conseguir un nivel de fármaco plasmático terapéutico prolongado, la disolución resultante *in vitro* (USP <711> aparato n° 2) en un medio acuoso tamponado tiene que presentar una liberación del fármaco del 40% como máximo después de 1 hora de disolución, de 25% - 80% después de 4 horas de disolución y del 80% como mínimo después de 16 horas de disolución. Preferiblemente, un perfil del 35% como máximo después de 1 hora de disolución, de 35% - 75% después de 4 horas de disolución y del 80% como mínimo después de 16 horas de disolución. Más preferiblemente un perfil del 30% como máximo después de 1 hora de disolución, del 45% - 70% después de 4 horas de disolución y del 80% como mínimo después de 16 horas de disolución.

Sin embargo, como Brivaracetam y Seletracetam tienen una solubilidad en agua muy alta (su solubilidad excede de 500 mg/ml), no es por lo tanto obvio retrasar su liberación en tal medida, sobre todo cuando se utilizan formas no monolíticas, ya que la superficie total por consiguiente, ha aumentado drásticamente. Brivaracetam y Seletracetam no necesitan grandes dosis para mantener concentraciones objetivo en el plasma.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un granulado que es un núcleo activo que comprende un principio activo y al menos un excipiente; y que está recubierto con una capa de liberación controlada, siendo el principio activo Brivaracetam o Seletracetam; y estando comprendido el porcentaje en peso de la capa de liberación controlada entre 1,0% y 60%, con relación al peso de la composición farmacéutica.

Los mejores resultados se han obtenido con Brivaracetam y Seletracetam.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un granulado que contiene un principio activo y que está recubierto con una capa de liberación controlada. Por lo general, el porcentaje en peso de la capa de liberación controlada está comprendido entre 1,0% y 60%, con relación al peso de la composición farmacéutica. Preferiblemente, el porcentaje en peso de la capa de liberación controlada está comprendido entre 2,0% y 50%. Más preferiblemente, el porcentaje en peso de la capa de liberación controlada está comprendido entre 5,0% y 40%, con relación al peso de la composición farmacéutica.

Según la invención, la capa de liberación controlada comprende al menos un polímero de liberación controlada. Por polímero de liberación controlada, se entiende un polímero que podría controlar la velocidad de liberación del principio activo gracias a sus propiedades de solubilidad/permeabilidad en un medio acuoso.

Generalmente, el polímero de liberación controlada consiste en copolímeros de metacrilato de amonioalquilo acrilato de etilo, o en copolímero de acrilato de etilo metacrilato de metilo, o en etilcelulosa, o en acetato de celulosa con un contenido de grupo acetilo comprendido entre 32% y 44%, o en una de sus mezclas. Preferiblemente, el polímero de liberación controlada se selecciona de entre un copolímero de metacrilato de amonioalquilo y acrilato de etilo, que tiene un peso molecular medio comprendido entre 75.000 y 200.000 Da, y que tiene un contenido de restos de metacrilato de amonioalquilo comprendido entre 6% y 14%; o un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo en una relación molar de 2:1 de los dos monómeros y que tiene un peso molecular medio comprendido entre 500.000 y 1.000.000. Los mejores resultados se han obtenido con un copolímero de metacrilato de amonioalquilo y acrilato de etilo, vendido bajo la denominación comercial Eudragit® RS o Eudragit® RL y comercializado por Evonik Industries AG; y con un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo vendido bajo la denominación comercial Eudragit® NE 30 D y comercializado por Evonik Industries AG, como dispersión acuosa al 30%.

Por lo general, la capa de liberación controlada contiene al menos un excipiente, tal como un coaglutinante, un agente antiadherente, un antiespumante, un agente saborizante, un pigmento, un agente auxiliar de la preparación, como un plastificante, un emulsionante o un estabilizante.

En general, la capa de liberación controlada comprende un coaglutinante. Generalmente, el coaglutinante se selecciona entre derivados de celulosa, alcohol polivinílico o polividona o una de sus mezclas. Preferiblemente, el coaglutinante es un derivado de celulosa. Más preferiblemente es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los mejores resultados se han obtenido con hidroxipropilmetilcelulosa tipo 2910 de la denominación USP 28 como coaglutinante.

En general, la capa de liberación controlada comprende un agente antiadherente. Generalmente, el agente antiadherente se selecciona entre el talco, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, almidón, fosfato de calcio tribásico o una de sus mezclas. Preferiblemente, es talco.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 30 a 100% en peso de polímero de liberación controlada con relación a la masa seca total de la capa de liberación controlada. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 40 a 90% en peso de polímero de liberación controlada, más preferiblemente 60 a 75% en peso de polímero de liberación controlada con relación a la masa seca total de la capa de liberación controlada.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 15% en peso de coaglutinante con relación a la masa seca total de la capa de liberación controlada. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 1 a 10% en peso de coaglutinante, más preferiblemente de 3 a 5% en peso de coaglutinante con relación a la masa seca total de la capa de liberación controlada.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 50% en peso del agente antiadherente con relación a la masa seca total de la capa de liberación controlada. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 10 a 45% en peso del agente antiadherente, más preferiblemente 25 a 35% en peso del agente antiadherente con relación a la masa seca de la capa de liberación controlada.

Según la invención, el granulado es un núcleo activo que comprende el principio activo y al menos un excipiente.

En general, el núcleo activo tiene un grado de esfericidad comprendido entre 0,5 y 1,0, preferiblemente entre 0,6 y 1,0. Generalmente, el tamaño medio de partícula del núcleo activo está comprendido entre 75 y 1.400 µm. Preferiblemente, el tamaño medio de partícula del núcleo activo está comprendido entre 400 y 1.100 µm. Más preferiblemente, el tamaño medio de partícula del núcleo activo está comprendido entre 500 y 1.000 µm.

Por lo general, el núcleo activo comprende uno o varios aglutinantes como excipiente. El término “aglutinante” como se emplea en la presente memoria se define como un agente utilizado para aumentar la cohesión de los gránulos, o utilizado para actuar como auxiliar de la preparación durante el proceso de granulación. El aglutinante puede estar presente en la composición farmacéutica en forma de un solo compuesto o en forma de una mezcla de compuestos. Ejemplos de aglutinantes son,pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, polividona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, celulosa microcristalina, restos de sacáridos como palatinosa hidrogenada, maltosa hidrogenada, polidextrosa o sacarosa, poliacrilamidas, poliviniloxoazolidona, alcoholes polivinílicos, polividona-acetato de vinilo. Los aglutinantes preferidos son polividona, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina.

Por lo general, el núcleo activo comprende uno o varios diluyentes como excipiente. El término “diluyente” como se emplea en la presente memoria se define como carga para aumentar el volumen o peso deseado. El diluyente puede estar presente en la composición farmacéutica en forma de un único compuesto o en forma de una mezcla de compuestos. Los diluyentes también podrían desempeñar una función de aglutinante o de agente modulador de la velocidad de liberación. Ejemplos de diluyentes son, pero no se limitan a, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada con sílice, acetato de celulosa, dextrosa, manitol, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de calcio, fructosa, maltosa, sorbitol o sacarosa. Los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina, lactosa y almidón.

Opcionalmente, el núcleo activo comprende un agente conservante. Ejemplos de agentes conservantes son, pero no se limitan a, edetato disódico, metabisulfito sódico, ácido ascórbico, ácido cítrico o una de sus mezclas.

Opcionalmente, el núcleo activo comprende una sal orgánica o inorgánica como agente modulador de liberación. Por agente modulador de liberación, se entiende un ingrediente que podría modular la velocidad de liberación del principio activo gracias a su acción específica sobre las propiedades del polímero de liberación controlada. Ejemplos de sales son, pero no están limitadas a las sales de acetato, citrato, succinato o cloruro.

Opcionalmente, el núcleo activo comprende un agente antiadherente. Ejemplos de agentes antiadherentes son, pero no se limitan a, talco, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, almidón, fosfato de calcio tribásico o una de sus mezclas.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 98% en peso de aglutinante con respecto al peso total de la masa seca del núcleo activo. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,5 a 80% por peso de aglutinante con respecto a la masa seca del núcleo activo.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 98% en peso de diluyentes con respecto a la masa seca del núcleo activo. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,5 a 80% en peso de diluyentes, más preferiblemente 1 a 60% por peso de diluyentes con respecto a la masa seca del núcleo activo.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 40% en peso del agente antiadherente con relación a la masa seca del núcleo activo. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 5 a 30% en peso del agente antiadherente, más preferiblemente 10 a 20% en peso del agente antiadherente con relación a la masa seca del núcleo activo.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 5% en peso del agente conservante con relación a la masa seca del núcleo activo. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 3% en peso del agente conservante, más preferiblemente 0 a 2% en peso del agente conservante con relación a la masa seca del núcleo activo.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 80% en peso de agente modulador de liberación con respecto a la masa seca del núcleo activo. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 60% en peso de agente modulador de liberación, más preferiblemente 0 a 40% por peso de agente modulador de liberación con respecto a la masa seca del núcleo activo.

En otra realización de la invención, se añade una capa intermedia antes de la capa de liberación controlada, con el fin de evitar cualquier difusión del principio activo en la capa de liberación controlada, o para proteger mejor el principio activo contra la agresión química externa. El granulado se recubre con la capa intermedia. Generalmente, la capa intermedia comprende un aglutinante, un agente antiadherente, pigmentos y/o agentes auxiliares de la preparación como plastificantes.

Por lo general, el porcentaje en peso de la capa intermedia está comprendido entre 1,0% y 30%, con relación al peso total del núcleo y la primera capa.

Preferiblemente, el porcentaje en peso de la capa intermedia está comprendido entre 2,5% y 20%, con relación al peso total del núcleo y la primera capa. Más preferiblemente, el porcentaje en peso de la capa intermedia está comprendido entre el 5% y el 15%, con relación al peso total del núcleo y la primera capa.

Por lo general, la capa de revestimiento intermedia comprende un aglutinante. Generalmente, el aglutinante se selecciona entre los derivados de celulosa, alcohol polivinílico, polividona o una de sus mezclas. Preferiblemente, el aglutinante es un derivado de celulosa. Más preferiblemente es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los mejores resultados se han obtenido con hidroxipropilmetilcelulosa tipo 2910 de la denominación USP 28.

Por lo general, la capa intermedia comprende un agente antiadherente. Generalmente, el agente antiadherente se selecciona entre el talco, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, almidón, fosfato de calcio tribásico o una de sus mezclas. Preferiblemente, es el talco.

Opcionalmente, la capa intermedia comprende un plastificante. Generalmente, el plastificante se selecciona de entre glicerol, ácidos grasos, ftalato, polietilenglicol de bajo peso molecular, citrato o una de sus mezclas. Preferiblemente es polietilenglicol.

Por polietilenglicol de bajo peso molecular, se entiende polímero que tiene un peso molecular inferior a 12.000 Da.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 30 a 95% en peso de aglutinante con respecto a la masa seca de la capa intermedia. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 40 a 90% en peso de aglutinante, más preferiblemente 60 a 80% en peso de aglutinante con relación a la masa seca de la capa intermedia.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 40% en peso del agente antiadherente con respecto a la masa seca de la capa intermedia. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 5 a 35% en peso del agente antiadherente, más preferiblemente 15 a 25% en peso del agente antiadherente con respecto a la masa seca de la capa intermedia.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende de 0 a 30% en peso de plastificante con respecto a la masa seca de la capa intermedia. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 2 a 25% en peso de plastificante, más preferiblemente de 5 a 15% en peso de plastificante con respecto a la masa seca de la capa intermedia.

En otra realización de la invención, se añade una capa final después de la capa de liberación controlada. El granulado recubierto con la capa de liberación controlada se recubre además con la capa final. La capa final comprende un aglutinante, un agente antiadherente, pigmentos y/o agentes auxiliares de la preparación.

Por lo general, el porcentaje en peso de la capa final está comprendido entre 1,0% y 30%, con respecto al peso total de la composición farmacéutica. Preferiblemente, el porcentaje en peso de la capa final está comprendido entre 2,5% y 20%. Más preferiblemente, el porcentaje en peso de la capa final está comprendido entre 5% y 15%, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

En otra realización de la invención, se añade una fase externa a los gránulos recubiertos. A la composición pueden añadirse varios excipientes farmacéuticamente aceptables, como ingredientes de la fase externa, tales como pigmentos, conservantes o agentes auxiliares de la preparación.

Ejemplos de agentes auxiliares de la preparación son el talco, almidones, ácido esteárico y sílice coloidal anhidra. El agente auxiliar de la preparación preferido según la presente invención es sílice coloidal anhidra, tal como AEROSIL 200 ®.

Por lo general, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 3,0% en peso de agente auxiliar de la preparación. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 2,0% en peso de agente auxiliar de la preparación, más preferiblemente 0,25 a 1,0% en peso de agente auxiliar de la preparación con respecto al peso total de la composición.

Según la invención, opcionalmente la composición también contiene edulcorantes, saborizantes, agentes para dar sabor agradable.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende

- un núcleo activo que contiene Brivaracetam o Seletracetam que tiene un tamaño medio de partícula entre 75 µm y 1400 µm;

- una capa de liberación controlada que es una capa de liberación controlada con un porcentaje en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica, entre 1,0 y 60%, y que contiene 30 a 100% de

copolímero de liberación controlada, de 1 a 15% de aglutinante, 0 a 50% de agente antiadherente, con respecto al peso total de la capa de liberación controlada; y

- una fase externa que contiene un agente auxiliar de la preparación con un contenido de 0,0 a 3,0% con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

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

- un núcleo activo que contiene Brivaracetam o Seletracetam y que tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre 400 µm y 1.100 µm;

- una capa de liberación controlada con un porcentaje en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica entre 2,0 y 50%, y que contiene 40 a 90% de copolímero de liberación controlada, de 1 a 10% de aglutinante, 10 a 45% de agente antiadherente, con respecto al peso total de la capa de liberación controlada; y

- una fase externa que contiene un agente auxiliar de la preparación de 0,0 a 2,0% con respecto al peso total de la composición.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

- un núcleo activo que contiene Brivaracetam o Seletracetam y que tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre 500 µm y 1.000 µm;

- una capa de liberación controlada con un porcentaje en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica, entre 5,0 y 40%, y que contiene 60 a 75% de copolímero de liberación controlada, 3 a 5% de aglutinante, 25 a 35% de agente antiadherente, con respecto al peso total de la capa de liberación controlada; y

- una fase externa que contiene un agente auxiliar de la preparación con un contenido de 0,25 a 1% con respecto al peso total de la composición.

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

- un núcleo activo que contiene Brivaracetam o Seletracetam y que tiene un tamaño medio de partícula entre 75 µm y 1.400 µm;

- una capa de liberación controlada con un porcentaje en peso, con relación al peso total de la composición farmacéutica, entre 1 y 60%, y que contiene 30 a 100% de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, 1 a 15% de hidroxipropilmetilcelulosa, 0 a 50% de talco, con respecto al peso total de la capa de liberación controlada; y

- una fase externa que contiene sílice coloidal anhidra con un contenido de 0,0 a 3,0% con respecto al peso total de la composición.

En otra realización concreta, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

- un núcleo activo que contiene Brivaracetam o Seletracetam que tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre 400 µm y 1.100 µm;

- una capa de liberación controlada con un porcentaje en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica, entre 2,0 y 50%, y que contiene 40 a 90% de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, 1 a 10% de hidroxipropilmetilcelulosa y 10 a 45% de talco con respecto al peso total de la capa de liberación controlada y

- una fase externa que contiene sílice coloidal anhidra con un contenido de 0,0 y 2,0% con respecto al peso total de la composición.

Más especialmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

- un núcleo activo que contiene Brivaracetam o Seletracetam y que tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre 500 µm y 1.000 µm;

- una capa de liberación controlada con un porcentaje en peso, con relación al peso total de la composición farmacéutica, entre 5,0 y 40%, y que contiene 60 a 75% de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, 3 a 5% de hidroxipropilmetilcelulosa, 25 a 35 % de talco, con respecto al peso total de la capa de liberación controlada; y

- una fase externa que contiene sílice coloidal anhidra entre 0,25 a 1,0% con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse por cualquier procedimiento según métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica, tales como compresión, extrusión, granulación en húmedo o en seco, mediante la unión de polvos, por medio de procedimientos de pulverización, granulación en rotor o granulación en lecho fluidizado.

Opcionalmente, la capa de liberación controlada podría requerir curarse a una temperatura comprendida entre 20ºC y 75°C, durante un tiempo comprendido entre 1 h y 5 días. Preferiblemente, la capa de liberación controlada podría requerir curarse a una temperatura comprendida entre 30ºC y 70ºC, durante un tiempo comprendido entre 2 horas y 3 días. Más preferiblemente, la capa de liberación controlada podría requerir curarse a una temperatura comprendida entre 40ºC y 65°C, durante un tiempo comprendido entre 8 h y 1 día.

En otra realización concreta, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 0,20 a 70% en peso de Brivaracetam, con respecto al peso total de la composición.

Por lo general, en esta otra realización concreta, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 0,40 a 60% en peso de Brivaracetam con respecto al peso total de la composición.

En particular, en esta otra realización concreta, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 0,60 a 50% en peso de Brivaracetam con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica según la presente invención se administra preferiblemente por vía oral.

La composición farmacéutica según la presente invención se administra preferiblemente en forma de cápsulas, bolsitas o comprimidos.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención puede contener un diluyente externo o un auxiliar de la preparación, tales como (pero no limitados a) almidón, lactosa, celulosa microcristalina, talco.

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

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención puede comprender un agente enmascarador del sabor.

En otra realización más específica, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 0,20 a 70% en peso de Seletracetam, con respecto al peso total de la composición.

Por lo general, en esta realización más específica, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 0,40 a 60% en peso de Seletracetam con respecto al peso total de la composición.

En particular, en esta realización más específica, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 0,60 a 50% en peso de Seletracetam con respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica según la presente invención se administra preferiblemente por vía oral.

La composición farmacéutica según la presente invención se administra preferiblemente en forma de cápsula, bolsita o comprimido.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención contiene un diluyente o un auxiliar de la preparación, tales como (pero no limitados a) almidón, lactosa, celulosa microcristalina, talco.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención contiene un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina, un agente colorante o un agente aromatizante.

Opcionalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende un agente enmascarador del sabor.

La presente invención utiliza una composición farmacéutica que comprende un principio activo para el tratamiento o prevención de una enfermedad.

Por el término "enfermedad", se entiende una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la epileptogenia, trastornos epilépticos, convulsiones, enfermedad de Parkinson, discinesia provocada por terapia de sustitución de dopamina, discinesia tardía provocada por administración de fármacos neurolépticos, corea de Huntington y otros trastornos neurológicos incluidos trastornos bipolares, manía, depresión, ansiedad, trastorno de hiperactividad con falta de atención (ADAH), jaqueca, neuralgia del trigémino y otras, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, adicción a la cocaína, accidente cerebrovascular, mioclonía, temblor, temblor hereditario, tics simples o complejos, síndrome de Tourette, síndrome de piernas inquietas y otros trastornos del movimiento, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad y enfermedades degenerativas.

El término "tratamiento" como se emplea en la presente memoria, incluye el tratamiento curativo y el tratamiento profiláctico.

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

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

La presente invención utiliza también la composición farmacéutica para empleo como un medicamento para curar dicha enfermedad.

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

Preferiblemente dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste esencialmente en la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, discinesia, jaqueca, temblor, temblor hereditario, trastornos bipolares, dolor crónico, dolor neuropático. Más preferiblemente dicha enfermedad es la epilepsia.

La presente invención se refiere también a un método de la preparación de un medicamento destinado a la aplicación terapéutica en dicha enfermedad, caracterizado por que se utiliza la composición farmacéutica según la presente invención.

Puede abarcarse un intervalo grande de dosis variando la cantidad de la composición farmacéutica de la invención y la carga de principio activo. Puede conseguirse el comportamiento de liberación inmediata (LI) o de liberación prolongada (LP), en la medida en que las composiciones de LI son preliminares a las composiciones de LP. Por último, la características de la disolución pueden modularse fácilmente variando el espesor del recubrimiento de LP. Por otra parte, las formas de las multipartículas de liberación prolongada en general ofrecen una mejor robustez y fiabilidad en el perfil de liberación del principio activo.

La composición farmacéutica de la invención libera al menos el 50% del principio activo en menos de 8 horas a fin de conseguir la absorción aceptable del fármaco *in vivo*.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar sin embargo su alcance.

Ejemplo 1. Formulación de liberación mantenida de Seletracetam

Se prepararon gránulos de Seletracetam según la composición dada en la Tabla 1.

Tabla 1. Composiciones del núcleo de gránulos de Seletracetam

Etapa		Material	Cantidad
Etapa 1	Núcleo activo	Seletracetam	20%
		Celulosa microcristalina	79%
		Pharmacoat 606	1%
Etapa 2	Recubrimiento de liberación controlada	Gránulos de la etapa 1	70%
		Eudragit NE 30D	20,0%
		Talco	8,6%
		Pharmacoat 606 Simeticona	1,2% 0,1%
Etapa 3	Agente auxiliar del proceso externo	Sílice coloidal anhidra	0,50% respecto al peso de gránulos final
Etapa 4	Curado	Los gránulos de la etapa 3 se colocan a 60ºC durante 24 h	

El núcleo activo obtenido tenía un tamaño medio de partícula de 770 µm. Se utiliza como agente aglutinante hidropropil metilcelulosa vendido bajo la marca Pharmacoat® 606. Se prefirió la calidad 606.

La celulosa microcristalina se utiliza como diluyente.

El talco es un agente antiadherente.

El copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo se vende bajo la marca Eudragit® NE 30D. Se utiliza como polímero de liberación controlada.

Se utilizó como un agente antiespumante desmetilpolisiloxano, vendido bajo la marca comercial Simeticona.

Sílice coloidal anhidra se vende bajo la marca Aerosil® 200. Se utiliza como agente antiadherente y fluidificante.

Los gránulos obtenidos presentan unas características de liberación mantenida para Seletracetam, que cumplen con los requisitos de disolución *in vitro*.

Tabla 10: Resultados en%

Tiempo en horas	1.00.00	4.00.00	16.00.00
Gránulos de Seletracetam	3%	45%	90%

Las características de disolución *in vitro* en agua se determinaron según la USP <711> (aparato n° 2, 50 rpm, 900 ml de medio acuoso) en un intervalo de tiempo de 16 h. La disolución se llevó a cabo a 37°C en un tampón fosfato a pH 6,4.

Ejemplo 2: Todos los experimentos se realizaron según las directrices del Comité Ético local para Experimentación Animal.

Respuestas epileptiformes en cortes de hipocampo: Levetiracetam reduce las respuestas epileptiformes provocadas en cortes de hipocampo de rata por concentraciones altas de K^+/bajas de Ca^{2+} en el líquido de infusión y provocadas por bicuculina. Se examinó el efecto de Brivaracetam sobre las respuestas epileptiformes provocadas por concentraciones altas de K^+/bajas de Ca^{2+} o por bicuculina en cortes transversales de hipocampo preparados a partir de ratas Sprague-Dawley según procedimientos normalizados señalados anteriormente. Se provocaron respuestas epileptiformes al pasar de una infusión normal del líquido cefalorraquídeo artificial (ACSF) (K^+ 3 mM; Ca^{2+} 2,4 mM) ya sea a líquido con alto K^+/bajo Ca^{2+} (HKLCF) (K^+ 7,5 mM; Ca^{2+} 0,5 mM) o a ACSF que contiene metyoduro de bicuculina 5 M (MYB).

Se registraron potenciales de campo (PC) extracelulares en el área CA3 de los cortes con microelectrodos de vidrio llenos de NaCl 2 M. Los PC producidos se registraron a intervalos de 10 min en respuesta a la estimulación por franjas con constantes impulsos rectangulares de corriente que provocan un solo pico de población (PP) de 50 a 75% de la amplitud máxima cuando el corte está en ACSF. En el modelo HKLCF, se registraron también 2 min de actividad espontánea, en la mitad de cada intervalo de 10 min entre los registros de respuestas provocadas.

Se añadió Brivaracetam o Levetiracetam al líquido de baño de los cortes 20 min antes de cambiar de ACSF ya sea a HKLCF o ACSF que contiene MYB 5 M, y se mantuvo en el líquido de infusión durante todo el experimento.

Convulsiones audiógenas en ratones: Se utilizaron ratones macho genéticamente sensibles al sonido (16-28 g; n = 10 por grupo), que responden con una carrera desenfrenada, convulsiones clónicas y tónicas a una estimulación acústica. Se provocaron convulsiones audiógenas mediante un estímulo acústico (90 dB, 10-20 kHz) aplicado durante 30 s. Los ratones se pretrataron con solución salina, Brivaracetam (ip., 30 min) o Levetiracetam (ip., 60 min), y se utilizó la proporción de ratones protegidos contra convulsiones clónicas como el punto final para evaluar la actividad anticonvulsionante.

Convulsiones provocadas químicamente en ratones: Para evaluar las propiedades anticonvulsionantes de Brivaracetam se utilizó pentilentetrazol, 83 mg kg^{-1} sc. La dosis se seleccionó en función de las curvas dosis-efecto en animales tratados con solución salina como dosis convulsionante que provoca convulsiones clónicas de las cuatro extremidades en el 97% de los animales. Inmediatamente después de la administración del quimioconvulsionante, cada uno de los ratones se colocó en pequeñas jaulas de plástico (25x13x8 cm) y se observó la presencia de convulsiones clónicas en las cuatro extremidades, durante 60 min. Se registró también durante este intervalo la aparición de convulsiones tónicas (extensión de las extremidades posteriores) y la mortalidad. Se

calculó la proporción de ratones protegidos contra convulsiones clónicas y se utilizó como el punto final para la actividad anticonvulsionante.

Resultados

Respuestas epileptiformes en cortes de hipocampo: El cambio de la infusión de cortes de hipocampo de rata de la ACSF normal a HKLCF produjo FF cada vez más epileptiformes en el área CA3 en respuesta a la estimulación de franjas de corriente constante. En cortes de referencia expuestos a HKLCF solo, la amplitud de PS1 aumentó progresivamente, alcanzando valores de meseta en 20 min (4.250.77 mV), casi el doble mayor que las registradas bajo infusión de ACSF (2.180.15 mV; medios.d. para n = 10 cortes). Además, explosiones producidas por estímulos individuales de corriente constante de PS repetitivas (es decir, PS2, PS3, etc.) aumentaron notablemente en número en los primeros 30 minutos de infusión de HKLCF a partir del PS1 a un promedio de 7.62.3 PS por explosión producida, y continuó aumentando ligeramente hasta el final de los registros, alcanzando un promedio de 8.81.6 PS por explosión producida después de 80 minutos de infusión de HKLCF. Tanto Brivaracetam como Levetiracetam redujeron estas respuestas epileptiformes. Tras 15 minutos de infusión de HKLCF, se produjeron explosiones espontáneas de campo en 4 de los 10 cortes de referencia expuestos a HKLCF solo, mientras que desde 25 minutos en HKLCF hasta el final de los registros, todos los cortes de referencia presentaban explosión de campo regular. Brivaracetam (3,2 M), pero no Levetiracetam (32 M), redujo la frecuencia de esta explosión espontánea.

Estudios *in vivo*: En todas las ratas con activación propagada del núcleo amigdalino, Brivaracetam provocó una supresión significativa de la gravedad de la convulsiones psicomotoras a partir de una dosis de 21,2 mg kg^{-1}, mientras que el Levetiracetam produjo un efecto similar a partir de una dosis de 170 mg kg^{-1}. Brivaracetam también redujo significativamente la duración después de la descarga en la dosis más alta probada (212,3 mg kg^{-1}), mientras que Levetiracetam fue inactivo en este parámetro hasta 1.700 mg kg^{-1}.

Ratones sensibles a convulsiones audiógenas se protegieron contra la expresión de convulsiones clónicas con Brivaracetam y Levetiracetam; en la Tabla 2 se muestran valores de ED50. Brivaracetam, administrado por vía ip. 30 min antes de la producción de ataques en los ratones, también se protegieron contra convulsiones clónicas provocadas por pentilentetrazol y contra de la extensión tónica de las extremidades posteriores provocada por un electrochoque máximo en ratones, aunque con valores mayores de ED50.

Brivaracetam suprimió significativamente SWD espontáneas en ratas GAERS desde una dosis de 2,1 mg kg^{-1} con una inhibición completa que aparece a la dosis más alta probada (67,9 mg kg^{-1}). Levetiracetam, por otra parte, produjo la supresión significativa de SWD a partir de una dosis de 5,4 mg kg^{-1}.

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un granulado que es un núcleo activo que comprende un principio activo y al menos un excipiente; y que está recubierto con una capa de liberación controlada, siendo el principio activo Brivaracetam o Seletracetam; y estando comprendido el porcentaje en peso de la capa de liberación controlada entre 1,0% y 60%, con relación al peso de la composición farmacéutica.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la capa de liberación controlada contiene al menos un polímero que consiste en copolímeros de metacrilato de amonioalquilo y acrilato de etilo, o en copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, o en etilcelulosa, o en acetato de celulosa con un contenido de grupo acetilo comprendido entre 32% y 44%, o en una de sus mezclas.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde el polímero de liberación controlada se selecciona de entre un copolímero de metacrilato de amonioalquilo y acrilato de etilo, que tiene un peso molecular medio comprendido entre 75.000 y 200.000 Da, y que tiene un contenido de restos de metacrilato de amonioalquilo comprendido entre 6% y 14%; o un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo en una relación molar de 2:1 de los dos monómeros y que tiene un peso molecular medio comprendido entre 500.000 y 1.000.000.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la capa de liberación controlada contiene al menos un excipiente, tal como coaglutinante, agente antiadherente, antiespumante, agente saborizante, pigmento, agente auxiliar de la preparación, como plastificante, emulsionante o estabilizante.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el núcleo activo tiene un grado de esfericidad comprendido entre 0,5 y 1,0 y el tamaño medio de partícula del núcleo activo está comprendido entre 75 y 1.400 µm.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el granulado está recubierto con una capa intermedia.

7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el granulado recubierto con la capa de liberación controlada está recubierto además con una capa final.

8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se añade una fase externa.