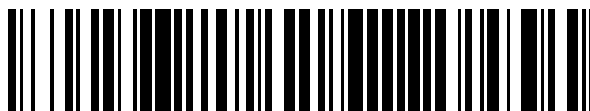


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 287**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2014** **E 14167375 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 2801352**

54 Título: **Formulaciones de disgregación oral de lacosamida**

30 Prioridad:

08.05.2013 TR 201305490

13.05.2013 TR 201305664

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

22.11.2017

73 Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
(100.0%)

Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14 Istinye
34460 Istanbul, TR

72 Inventor/es:

TÜRKYILMAZ, ALI;
TURP, ALI HASAN;
KIRAT UZUNOGULLAR, NUR;
GÜLKOK, YILDIZ;
SAYDAM, MEHTAP y
ECEOGLU, MELIKE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 643 287 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

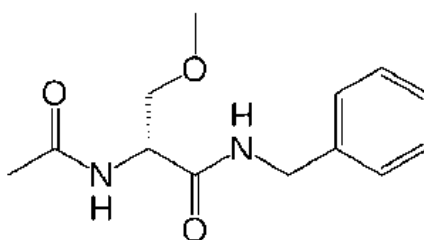
Formulaciones de disgregación oral de lacosamida

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de comprimido de disgregación oral.

Antecedentes de la invención

La lacosamida es un derivado de aminoácido con una actividad anticonvulsiva útil en el tratamiento adyuvante de las convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia. También se denomina erlosamida o harkoserida. Su nombre químico es (2R)-2-(Acetilamino)-3-metoxi-N-(fenilmetil)propanamida y su estructura química se muestra en la Fórmula 1.



Fórmula 1

El mecanismo preciso de los efectos antiepilépticos de la lacosamida en seres humanos todavía ha de esclarecerse por completo. Los estudios electrofisiológicos in vitro han demostrado que la lacosamida potencia selectivamente la inactivación lenta de canales de sodio dependientes de voltaje, dando como resultado la estabilización de membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la descarga neuronal repetitiva. La inactivación de canales de sodio es importante para el control de la actividad neuronal anormal en el cerebro de paciente con epilepsia y puede producirse a través de un mecanismo rápido o lento. Mientras que los antiepilépticos de bloqueo de canales de sodio tradicionales (por ejemplo, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina o fenitoína) actúan principalmente a través de la inactivación rápida, la lacosamida actúa potenciando selectivamente la inactivación lenta de canales de sodio dependientes de voltaje para controlar y estabilizar la red neural en el cerebro.

La lacosamida es escasamente hidrosoluble y tiene poca fluidez, lo que hace difícil el procedimiento de formación de comprimidos debido a la alta cantidad de sustancia activa en los comprimidos.

Existen una formulación de lacosamida de liberación inmediata autorizada en los EE.UU. y Europa en forma de comprimidos de liberación inmediata, soluciones orales y soluciones de inyección intravenosa con el nombre comercial Vimpat® de UCB. Comprimido El comprimido Vimpat® IR (de LI) tiene crospovidona como agente disgregante, celulosa microcristalina, HPC (poco sustituida) y HPC como carga y aglutinante, celulosa microcristalina silicificada como deslizante, dióxido de silicio coloidal como carga, estearato de magnesio como lubricante y un revestimiento no funcional. Se puede tomar con o sin alimentos. La dosis inicial debe ser de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). El comprimido Vimpat® IR (de LI) se prepara por granulación en húmedo. Para superar la mala fluidez de la lacosamida, se selecciona la granulación en húmedo que comprende HPC (incluyendo HPC poco sustituido).

La lacosamida puede aumentarse a intervalos semanales en 100 mg/día, administrados en dos dosis divididas hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 200 a 400 mg/día, basándose en la respuesta del paciente individual y la tolerabilidad. Los comprimidos disponibles actualmente en el mercado están disponibles en concentraciones de 50, 100, 150 y 200 mg de lacosamida.

En la técnica anterior, existen varias patentes que desvelan composiciones de disgregación oral pero ninguna de ellas incluye lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Durante las últimas décadas, los comprimidos de disgregación oral (CDO) han ganado una atención considerable como alternativa preferida a los comprimidos y cápsulas convencionales debido a un mejor cumplimiento del paciente. Los CDO son formas de dosificación sólidas que contienen ingredientes activos que se disgregan rápidamente en la mucosa bucal. Es deseable en el tratamiento de un número de enfermedades. En particular, en el tratamiento de la epilepsia en el que es muy importante usar el fármaco a tiempo y correctamente según lo descrito por el médico. También son ventajosos para las administraciones de medicamentos a pacientes que viajan o tienen poco acceso a agua afectados forma similar o pacientes con retraso mental, falta de cooperación, que tienen

náuseas o pacientes que tienen dificultades para tragar otras formas de dosificación.

Es difícil desarrollar composiciones de disgregación oral debido a varias razones y requisitos diferentes, tales como las propiedades de disgregación, estabilidad y enmascaramiento del sabor. La forma de dosificación debe disgregarse en la cavidad oral con la existencia de saliva en un periodo de tiempo corto. De modo que esas composiciones deben tener una estructura porosa. Sin embargo, esta característica porosa tiende a ser muy sensible a la humedad y puede conducir a problemas de estabilidad.

Además, también deben adoptarse tecnologías de enmascaramiento del sabor eficaces para el sabor amargo de los ingredientes activos.

Para satisfacer todos estos requisitos, es necesario adaptar la formulación para la lacosamida, en particular, mediante una selección cuidadosa de los excipientes que proporcionan una estructura altamente porosa con una alta estabilidad y un tiempo de disgregación adecuado. Adicionalmente, para superar el problema del sabor amargo, debe tomarse en consideración el enmascaramiento del sabor durante el procedimiento.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de comprimido de disgregación oral.

El objeto principal de la presente invención es la obtención de una formulación que comprende lacosamida de disgregación rápida, estable y con sabor enmascarado.

De acuerdo con otra realización, la formulación de lacosamida se disgrega en menos de 1 min.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar la composición de disgregación oral en la que la lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 al 80 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente el 20 al 60 % en peso de la composición total.

La realización principal de la presente invención es proporcionar una composición de disgregación oral que comprende lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de disgregación oral de la presente invención que comprenden al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende súper disgregantes, revestimiento de enmascaramiento del sabor, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes y agentes aromatizantes.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que comprende crospovidona como súper disgregante que evita los problemas de humedad, estabilidad y sabor amargo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "súper disgregante" se define como el ingrediente farmacéutico que proporciona una compresibilidad y una compatibilidad mejoradas y consigue una disgregación sustancialmente más rápida que los disgregantes convencionales. De acuerdo con esta realización, la expresión "súper disgregante" se selecciona entre el grupo que comprende crospovidona, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, glicolato de almidón de sodio, polisacáridos de soja, ácido alginico reticulado, crospovidona, goma gellán, goma de xantano, silicato de calcio o resinas de intercambio iónico, preferentemente crospovidona.

Se ha descubierto sorprendentemente que en la presente composición de disgregación oral que tiene una relación de peso de lacosamida a súper disgregantes, en particular crospovidona, en el intervalo de entre 1 y 15 (p/p), preferentemente 2 y 6 (p/p).

La cantidad de crospovidona está presente en una cantidad del 5 al 25 % en peso de la composición total, preferentemente es del 8 al 15 % en peso de la composición total.

En una realización, los gránulos se revisten durante el procedimiento, para superar el sabor amargo de la lacosamida. El revestimiento de enmascaramiento del sabor que comprende metacrilato de aminoalquilo, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, cera de carnauba, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, ceresina, alcohol cetílico, quitosano, etilcelulosa, fructosa, gelatina, glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, ftalato de hipromelosa, isomalt, glucosa líquida, maltitol, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, parafina, poloxámero, povidona, polietilenglicol, óxido de polietileno, poli-DL-(ácido láctico), ftalato de acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, cloruro de potasio, povidona, goma laca, goma laca con ácido esteárico, sacarosa, agentes de color superficial, óxido de titanio, citrato de tributilo, citrato de trietilo, vainillina, cera blanca, xilitol, cera amarilla, zeína o sus copolímeros o sus mezclas.

El revestimiento de enmascaramiento del sabor comprende preferentemente metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo (Eudragit E 100) (metacrilato de poli(metacrilato de butilo-co-(2-desmetilaminoetil)metacrilato-co-metilo)) o mezcla de polietilenglicol y alcohol polivinílico (Kollicoat IR).

5 El revestimiento de enmascaramiento del sabor está en el intervalo del 1,0 al 50,0 % en peso de la composición total, preferentemente es del 2 al 30,0 % en peso de la composición total.

Los diluyentes se seleccionan entre el grupo que comprende celulosa microcristalina, manitol, manitol secado por pulverización, lactosa, almidón, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y similares y mezclas de los mismos; preferentemente el diluyente es manitol.

10 La cantidad de manitol está en el intervalo del 1,0 al 60,0 % en peso de la composición total, preferentemente es del 10,0 al 40,0 % en peso de la composición total.

15 Los aglutinantes se seleccionan entre el grupo que comprende carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, ftalato de acetato de celulosa, quitosano, copovidona, almidón de maíz y almidón pregelatinizado, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, behenato de glicerilo, goma guar, aceite vegetal hidrogenado de tipo I, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, hipromelosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, pectina, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, óxido de polietileno, polimetacrilatos, povidona, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, sacarosa o mezclas de los mismos.

20 Los lubricantes se seleccionan entre el grupo que comprende estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico y similares y mezclas de los mismos; preferentemente estearil fumarato de sodio.

Los agentes deslizantes se seleccionan entre el grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal anhidra, talco, silicato de aluminio y similares o mezclas de los mismos; preferentemente sílice coloidal anhidra.

25 Los edulcorantes se seleccionan entre el grupo que comprende aspartamo, sucralosa, sacarina, azúcares tales como glucosa, lactosa, fructosa y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, eritritol y similares o mezclas de los mismos; preferentemente sucralosa.

Los agentes aromatizantes se seleccionan entre el grupo que comprende mentol, menta, canela, chocolate, vainillina y esencias de frutas tales como cereza, naranja, fresa, uva, etc. y similares o mezclas de los mismos; preferentemente fresa.

30 En la presente invención, para mejorar la compresibilidad del comprimido y conseguir una disgregación más rápida, se ha diseñado la presente composición de comprimido de disgregación oral, compuesta de lo siguiente:

- del 5 al 80 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 1 al 60 % en peso de manitol en polvo,
- del 5 al 25 % en peso de crospovidona,
- del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- 35 – del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,01 al 5 % en peso de sílice coloidal anhidra,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- Preferentemente, revestimiento de enmascaramiento del sabor,
- del 5 al 80 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 40 – del 1 al 60 % en peso de manitol en polvo,
- del 5 al 25 % en peso de crospovidona,
- del 1 al 5 % en peso de povidona,
- del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- 45 – del 0,01 al 5 % en peso de sílice coloidal anhidra,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- Preferentemente, revestimiento de enmascaramiento del sabor
- del 5 al 80 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 10 al 40 % en peso de manitol granulado,
- 50 – del 5 al 25 % en peso de crospovidona,
- del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- del 1 al 50 % de revestimiento de enmascaramiento del sabor,
- 55 – del 20 al 60 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 10 al 40 % en peso de manitol en polvo,

- del 8 al 15 % en peso de crospovidona,
- del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,01 al 5 % en peso de sílice coloidal anhidra,
- 5 – del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- Preferentemente, revestimiento de enmascaramiento del sabor,
- del 20 al 60 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 10 al 40 % en peso de manitol en polvo,
- del 8 al 15 % en peso de crospovidona,
- 10 – del 1 al 5 % en peso de povidona,
- del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,01 al 5 % en peso de sílice coloidal anhidra,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- 15 – preferentemente, revestimiento de enmascaramiento del sabor

y

- del 20 al 60 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 10 al 40 % en peso de manitol granulado,
- del 8 al 15 % en peso de crospovidona,
- 20 – del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- del 1 al 50 % de revestimiento de enmascaramiento del sabor.

25 La invención se define adicionalmente mediante por referencia a los ejemplos siguientes. Aunque los ejemplos no tienen por objeto limitar el ámbito de la presente invención, deben tenerse en consideración a la luz de la descripción detallada anterior.

Ejemplo 1: Comprimido de disgregación oral (granulación en húmedo)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	50,00
manitol en polvo	33,16
crospovidona	14,00
aroma	1,00
sucralosa	0,24
sílice coloidal anhidra	0,10
estearil fumarato de sodio	1,50

30 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se llevaron al granulador lacosamida, manitol en polvo y un 50 % de crospovidona y se mezclaron durante 5 min. La granulación se consiguió en una cantidad adecuada de agua y los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido o un horno. Los gránulos secos se tamizaron y se añadieron aroma de fresa, sucralosa, sílice coloidal anhidra y un 50 % de crospovidona. Se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.

Ejemplo 2: Comprimido de disgregación oral (granulación en húmedo)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	40,00
manitol en polvo	43,16
crospovidona	14,00
aroma	1,00
sucralosa	0,24
sílice coloidal anhidra	0,10
estearil fumarato de sodio	1,50

35 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se llevaron al granulador lacosamida, manitol en polvo y un 50 % de crospovidona y se mezclaron durante 5 min. La granulación se consiguió en una cantidad adecuada de agua y los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido o un horno. Los gránulos secos

se tamizaron y se añadieron aroma de fresa, sucralosa, sílice coloidal anhidra y un 50 % de crospovidona. Se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.

Ejemplo 3: Comprimido de disgregación oral (granulación en seco)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	50,00
manitol en polvo	30,16
crospovidona	14,00
Povidona K25	3,00
aroma	1,00
sucralosa	0,24
sílice coloidal anhidra	0,10
estearil fumarato de sodio	1,50

- 5 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se hicieron pasar lacosamida, manitol en polvo, povidona K25 y un 50 % de crospovidona a través del compactador o se comprimieron en briquetas precomprimidas. Después se tamizaron. Se añadieron aroma de fresa, sucralosa, sílice coloidal anhidra y un 50 % de crospovidona y se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.

Ejemplo 4: Comprimido de disgregación oral (granulación en húmedo)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	50,00
manitol en polvo	30,16
crospovidona	14,00
Povidona K25	3,00
aroma	1,00
sucralosa	0,24
sílice coloidal anhidra	0,10
estearil fumarato de sodio	1,50

- 10 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se llevaron al granulador lacosamida, manitol en polvo y un 50 % de crospovidona y se mezclaron durante 5 min. La granulación se consiguió en solución de povidona preparada con una cantidad adecuada de agua. Los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido o un horno. Los gránulos secos se tamizaron y se añadieron aroma de fresa, sucralosa, sílice coloidal anhidra y un 50 % de crospovidona. Se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.
- 15

Ejemplo 5: Comprimido de disgregación oral (granulación en húmedo)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	60,00
manitol en polvo	20,16
crospovidona	14,00
Povidona K25	3,00
aroma	1,00
sucralosa	0,24
sílice coloidal anhidra	0,10
estearil fumarato de sodio	1,50

- 20 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se llevaron al granulador lacosamida, manitol en polvo y un 50 % de crospovidona y se mezclaron durante 5 min. La granulación se consiguió en solución de povidona K25 preparada con una cantidad adecuada de agua. Los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido o un horno. Los gránulos secos se tamizaron y se añadieron aroma de fresa, sucralosa, sílice coloidal anhidra y un 50 % de crospovidona. Se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.

Ejemplo 6: Comprimido de disgregación oral (granulación y revestimiento de gránulos)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	50,00
manitol en polvo	28,16
crospovidona	14,00
Povidona K25	2,00
Eudragit E 100	3,00
aroma	1,00
sucralosa	0,24
sílice coloidal anhidra	0,10
estearil fumarato de sodio	1,50

- 5 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se llevaron al granulador lacosamida, manitol en polvo y un 50 % de crospovidona y se mezclaron durante 5 min. La granulación se realizó en solución de povidona K25 preparada con una cantidad adecuada de agua. Los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido o un horno. Los gránulos secos se tamizaron y los gránulos tamizados se revistieron en un secador de lecho fluido con solución de Eudragit E 100 preparada con una cantidad adecuada de agua. Se añadieron aroma de fresa, sucralosa, sílice coloidal anhidra y un 50 % de crospovidona. Se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.

Ejemplo 7: Comprimido de disgregación oral (revestimiento de gránulos de polvo)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	50,00
manitol en polvo	30,16
crospovidona	14,00
Kollicoat IR (de LI)	3,00
aroma	1,00
sucralosa	0,24
sílice coloidal anhidra	0,10
estearil fumarato de sodio	1,50

- 10 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se llevaron al secador de lecho fluido lacosamida, manitol en polvo y un 50 % de crospovidona. La mezcla de polvos se revistió - granuló con una solución de Kollicoat IR (de LI) preparada con una cantidad adecuada de agua y se secó. Los gránulos secos se tamizaron. Se añadieron aroma de fresa, sucralosa, sílice coloidal anhidra y un 50 % de crospovidona. Se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.

Ejemplo 8: Comprimido de disgregación oral (extrusión por fusión en caliente)

Ingredientes	Cantidad (%)
lacosamida	33,33
Manitol granulado	22,17
crospovidona	9,34
Eudragit E 100	33,33
aroma	0,67
sucralosa	0,16
estearil fumarato de sodio	1,00

- 20 La producción de la formulación se realizó como se indica a continuación: se llevaron a un extrusor lacosamida y Eudragit E 100. Se obtuvieron extruidos a través de la técnica de extrusión por fusión en caliente. Los extruidos se cortaron y se obtuvieron microgránulos. Se añadieron manitol en polvo, crospovidona, aroma, sucralosa a los microgránulos y se mezclaron durante 5 min. Se añadió estearil fumarato de sodio a los gránulos mezclados y se mezclaron durante 3 min y se comprimieron.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de disgregación oral que comprende lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un súper disgregante y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación de lacosamida se disgrega en menos de 1 min.
3. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5 al 80 % en peso de la composición total, preferentemente es de aproximadamente el 20 al 60 % en peso de la composición total.
- 10 4. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo que comprende revestimiento de enmascaramiento del sabor, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes y agentes aromatizantes.
- 15 5. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los súper disgregantes se seleccionan entre el grupo que comprende crospovidona, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, glicolato de almidón de sodio, polisacáridos de soja, ácido alginico reticulado, crospovidona, goma gellan, goma de xantano, silicato de calcio o resinas de intercambio iónico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato de almidón de sodio y mezclas de los mismos.
6. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación de peso de la lacosamida a los súper disgregantes está en el intervalo de entre 1 y 15 (p/p), preferentemente entre 2 y 6 (p/p).
- 20 7. La composición de disgregación oral de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6, en la que el súper disgregante es preferentemente crospovidona.
8. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la cantidad de crospovidona está presente en una cantidad del 5 al 25 % en peso de la composición total, preferentemente es del 8 al 15 % en peso de la composición total.
- 25 9. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el revestimiento de enmascaramiento del sabor comprende metacrilato de aminoalquilo, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, cera de carnauba, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, ceresina, alcohol cetílico, quitosano, etilcelulosa, fructosa, gelatina, glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, ftalato de hipromelosa, isomalt, glucosa líquida, maltitol, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, parafina, poloxámero, polidextrosa, polietilenglicol, óxido de polietileno, poli-DL-(ácido láctico), ftalato de acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, cloruro de potasio, povidona, goma laca, goma laca con ácido esteárico, sacarosa, agentes de color superficial, óxido de titanio, citrato de tributilo, citrato de trietilo, metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, vainillina, cera blanca, xilitol, cera amarilla, zeína y sus copolímeros o las mezclas de los mismos.
- 30 10. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el revestimiento de enmascaramiento del sabor es copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo o una mezcla de polietilenglicol y alcohol polivinílico.
- 40 11. La composición de disgregación oral de acuerdo con las reivindicaciones 9 y 10, en la que la cantidad de revestimiento de enmascaramiento del sabor está en el intervalo del 1,0 al 50,0 % en peso de la composición total, preferentemente es del 2 al 30,0 % en peso de la composición total.
12. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los diluyentes se seleccionan entre el grupo que comprende celulosa microcristalina, manitol, manitol secado por pulverización, lactosa, almidón, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio o mezclas de los mismos; preferentemente el diluyente es manitol.
- 45 13. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la cantidad de manitol está en una cantidad del 1,0 al 60,0 % en peso de la composición total, preferentemente es del 10,0 al 40,0 % en peso de la composición total.
- 50 14. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los aglutinantes se seleccionan entre el grupo que comprende carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, ftalato de acetato de celulosa, quitosano, copovidona, almidón de maíz y almidón pregelatinizado, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, behenato de glicerilo, goma guar, aceite vegetal hidrogenado de tipo I, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, hipromelosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, pectina, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, óxido de

polietileno, polimetacrilatos, povidona, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, sacarosa o mezclas de los mismos.

5 15. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los lubricantes se seleccionan entre el grupo que comprende estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos.

16. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los deslizantes se seleccionan entre el grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal anhidra, talco, silicato de aluminio y mezclas de los mismos; preferentemente sílice coloidal anhidra.

10 17. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los edulcorantes se seleccionan entre el grupo que comprende aspartamo, sucralosa, sacarina, azúcares tales como glucosa, lactosa, fructosa y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, eritritol y mezclas de los mismos; preferentemente sucralosa.

15 18. La composición de disgregación oral de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los agentes aromatizantes se seleccionan entre el grupo que comprende mentol, menta, canela, chocolate, vainillina y esencias de frutas tales como cereza, naranja, fresa, uva, etc. y mezclas de los mismos; preferentemente fresa.

19. La composición de disgregación oral de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende;

- del 5 al 80 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 1 al 60 % en peso de manitol en polvo,
- del 5 al 25 % en peso de crospovidona,
- 20 – del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,01 al 5 % en peso de sílice coloidal anhidra,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- Preferentemente, revestimiento de enmascaramiento del sabor.

25 20. La composición de disgregación oral de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende;

- del 5 al 80 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 1 al 60 % en peso de manitol en polvo,
- del 5 al 25 % en peso de crospovidona,
- del 1 al 5 % en peso de povidona,
- 30 – del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,01 al 5 % en peso de sílice coloidal anhidra,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- Preferentemente, revestimiento de enmascaramiento del sabor.

35 21. La composición de disgregación oral de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende;

- del 5 al 80 % en peso de lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- del 1 al 60 % en peso de manitol granulado,
- del 5 al 25 % en peso de crospovidona,
- del 0,5 al 5 % en peso de aroma,
- 40 – del 0,1 al 3 % en peso de sucralosa,
- del 0,1 al 5 % en peso de estearil fumarato de sodio,
- del 1 al 50 % de revestimiento de enmascaramiento del sabor.