

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 625**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2016 PCT/IB2016/000436**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2017 WO17153800**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2016 E 16716674 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3426230**

54 Título: **Formas de dosificación sólidas de vigabatrina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2024

73 Titular/es:

**ORPHELIA PHARMA (100.0%)
85 Bd St Michel
75005 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**UZARAMA, CHARLES;
GOSSELIN, PATRICK y
FLAMENT, MARIE-PIERRE**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 985 625 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

Formas de dosificación sólidas de vigabatrina

5 La invención se refiere a una forma de dosificación sólida de vigabatrina adaptada a la población pediátrica. La forma de dosificación sólida de la invención comprende una selección específica de excipientes y está altamente concentrada en el principio activo, es decir, vigabatrina.

Técnica anterior

10

La epilepsia afecta al 1 % de la población mundial y en algunos casos puede ser letal. La aparición temprana de la epilepsia conlleva un alto riesgo de retraso mental y farmacoresistencia.

15

La vigabatrina (también conocida como ácido gamma-vinil-aminobutírico), introducida por primera vez en 1989 en el Reino Unido, se prescribió ampliamente para el tratamiento de diversas formas de epilepsia (French et al., 1996; Gidal et al., 1999; Ben -Menachem et al., 2008), hasta que la pérdida visual inducida por vigabatrina se describió por primera vez en 1997 (Eke et al., 1997).

20

En 1999, 10 años después de la autorización inicial de comercialización en el Reino Unido, una revisión especial de seguridad realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319/EEC de la Comisión Europea concluyó que la relación beneficio/riesgo de la vigabatrina seguía siendo favorable para dos indicaciones: primero, como terapia complementaria para pacientes con convulsiones iniciales parciales (POS) resistentes que no habían respondido a la terapia alternativa y segundo, como monoterapia en pacientes con espasmos infantiles (IS) (EMA, CPMP/1357/99, 1999).

25

La dosis recomendada de vigabatrina para adultos y niños de 10 años y mayores (pacientes con POS) es de 3 g/día (1,5 g dos veces al día), por administración oral con o sin alimentos. Se recomienda iniciar el tratamiento con 1 g/día (500 mg dos veces al día) y aumentarlo en incrementos de 500 mg a intervalos semanales dependiendo de la respuesta del sujeto. Actualmente se fabrica y comercializa con el nombre de Sabril®, adaptándose sus formas farmacéuticas a este uso recomendado, es decir, comprimidos recubiertos con película y polvo granulado para solución oral en sobres ambos de 500 mg de vigabatrina. Sabril® granulado en polvo contiene povidona K30 (E1201) como excipiente. Los comprimidos de Sabril® comprenden, como excipientes, povidona K30 (E1201), celulosa microcristalina (E460), estearato de magnesio, glicolato de almidón sódico (Tipo A), hipromelosa 15 mPa.s (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol 8000.

30

35

Para los bebés con POS, la dosis inicial recomendada de vigabatrina es de 40 mg/kg/día dos veces al día. Para bebés con espasmos infantiles, la dosis inicial recomendada de vigabatrina es 50 mg/kg/día. En la práctica clínica se pueden prescribir dosis de hasta 100 mg/kg/día. Sin embargo, actualmente no existe ninguna forma de dosificación disponible adaptada a la población pediátrica.

40

Debido al gran tamaño de los comprimidos de Sabril® de 500 mg, no son adecuados para niños menores de 6 años.

45

Por lo tanto, actualmente sólo se utiliza en niños la forma de granulado para solución oral. En la práctica médica actual, a los padres de bebés con IS o POS refractario se les pide que disuelvan el sobre (o los sobres) en una pequeña cantidad de agua y se lo administren al niño usando un biberón o una jeringa. La preparación y administración de la dosis adecuada a recién nacidos y lactantes pequeños es un desafío cuando se requieren dosis pequeñas (por debajo de 500 mg) y, por lo tanto, se necesitan fracciones del sobre de 500 mg.

50

Esta situación conlleva el riesgo de una dosificación inadecuada. Una dosis insuficiente puede provocar un control deficiente de las convulsiones, con posibles consecuencias importantes para los niños enfermos, especialmente en una afección grave como la IS. Una sobredosis podría provocar posibles efectos secundarios. Si los bebés sufren sobredosis repetidas, la exposición acumulativa a vigabatrina aumentará, aumentando en consecuencia el riesgo de defectos del campo visual.

55

Además, y tal y como se especifica en la ficha técnica del producto, los sobres de granulado de Sabril® no permiten la preparación de soluciones concentradas, siendo la concentración recomendada de vigabatrina de 50 mg/ml. Por lo tanto, utilizando gránulos de Sabril®, la administración de 500 mg de vigabatrina a un niño que pesa aproximadamente 10 kg requiere disolver los gránulos en 10 ml de agua. Sin embargo, y tal y como recomienda la EMA, el volumen líquido total de medicamento a administrar a niños no debe ser superior a 5 ml o incluso 2-3 ml para lactantes (niños menores de 2 años), para evitar regurgitaciones.

60

Por lo tanto, el uso actual de gránulos de Sabril® para niños sigue siendo inconveniente y posiblemente dañino.

- Por lo tanto, existe la necesidad de formas de dosificación de vigabatrina que se adapten al tratamiento de la población pediátrica. Debido a que las formas de dosificación sólidas de vigabatrina son más estables y más fáciles de manipular que las formas líquidas (como se describe en la farmacopea británica), generalmente se prefieren. Sin embargo, en el caso particular del uso pediátrico, se esperaría que una forma de dosificación adaptada simplifique la manipulación de la dosificación, es decir, permita la administración de dosis pequeñas. Además, una forma de dosificación adecuada de vigabatrina para pacientes lactantes debe desintegrarse rápidamente en una pequeña cantidad de agua, ya que el volumen de líquido que se puede administrar a los lactantes es limitado.
- Por lo tanto, las especificaciones ideales de una forma de dosificación sólida de vigabatrina apropiada para niños y lactantes sería un comprimido dispersable, que permita:
- un incremento de dosis bajo,
 - una rápida disolución en agua,
 - la preparación de soluciones acuosas concentradas (por ejemplo, 100 o 200 mg/ml).
- Sin embargo, esta solución no es fácilmente viable porque el principio activo vigabatrina no se disuelve rápidamente en agua. Además, la vigabatrina en polvo no es fácilmente comprimible y, por lo tanto, no es adecuada para fabricar comprimidos dispersables.
- Además, una forma de dosificación adaptada debe contener una cantidad y un número mínimos de excipientes. De hecho, aunque los excipientes generalmente se consideran farmacológicamente inactivos, aún pueden causar efectos adversos. Además, los excipientes utilizados deben considerarse sustancias GRAS (generalmente reconocidas como seguras) para niños y aceptables en términos de sabor, ya que los niños y los bebés tienen menos probabilidades que los adultos de aceptar medicamentos amargos o de sabor desagradable.
- Sin embargo, la formulación de una forma de dosificación sólida que comprende pocos excipientes presenta muchas dificultades, en particular en el caso de la vigabatrina, que es difícil de comprimir. De hecho, para garantizar la correcta administración y cumplimiento de la dosis, una forma de dosificación sólida adecuada debería tener sólo pequeños defectos como adherencia, desprendimiento o dureza insuficiente.
- "Adherencia" es el término utilizado cuando una pequeña cantidad de material de un comprimido se adhiere a la superficie del comprimido y se retira de ella mediante una cara perforadora. El pegado suele deberse a una lubricación insuficiente o inadecuada. En cuanto a la formulación, la solución técnica suele consistir en la mejora de la lubricación.
- "Desprendimiento" es el término utilizado cuando el segmento superior o inferior del comprimido se separa horizontalmente, ya sea parcial o completamente del cuerpo principal de un comprimido y se desprende como una tapa, durante la expulsión de la prensa de los comprimidos o durante la manipulación posterior. El desprendimiento generalmente se debe al aire atrapado en un compactador durante la compresión y a la posterior expansión del comprimido al expulsarlo de una matriz. En términos de formulación, la solución técnica suele consistir en añadir aglutinante o cambiar el tipo de aglutinante.
- La dureza de los comprimidos es la principal medida de resistencia mecánica y generalmente se prueba con un probador de dureza de los comprimidos. En la práctica, la dureza de una forma de dosificación sólida corresponde a la resistencia al aplastamiento necesaria para alcanzar el punto de rotura (es decir, que afecta la integridad estructural de la forma de dosificación sólida). La dureza está estrechamente relacionada con la friabilidad (es decir, su capacidad para permanecer íntegra "en las condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes del uso"). Una dureza insuficiente puede depender de las propiedades químicas generales de la forma de dosificación sólida. En cuanto a la formulación, la solución técnica suele consistir en añadir o modificar la cantidad y tipo de aglutinante. Aunque una dureza insuficiente también puede compensarse mediante procedimientos de fabricación apropiados, tales como aumentar la resistencia a la compresión, esta solución afecta negativamente a la capacidad de la forma de dosificación sólida para desintegrarse rápidamente.
- Si bien esos defectos no pueden evitarse por completo, deben minimizarse para permitir la fabricación a gran escala. Sin embargo, a este respecto suelen ser necesarios excipientes en cantidades importantes.
- El documento WO00/10554 describe composiciones que emplean vigabatrina S(+) ópticamente pura, especialmente para el tratamiento de neuropatía periférica. Este documento describe además formas de dosificación unitarias individuales que comprenden 0,01 a un gramo de vigabatrina S(+) y libre de la R(-) para reducir o evitar efectos adversos asociados con vigabatrina racémica. Estas formas de dosificación pueden ser adecuadas para administración oral, por ejemplo, el ejemplo 2 describe una formulación oral en forma de un comprimido que comprende 10 a 15 mg de vigabatrina S(+) y los siguientes excipientes (en peso de la forma

de dosificación sólida): 18 % a 57 % de lactosa; 3 % a 20 % de almidón; 1,5 % a 10 % de celulosa microcristalina; 0,23 % a 1,5 % de aceite vegetal hidrogenado; y 0,23 % a 1,5 % de polivinilpirrolidona.

Descripción de la invención

5 La invención resuelve el problema técnico que nos ocupa proporcionando formas de dosificación sólidas de vigabatrina, que comprenden una selección específica de excipientes. La invención se define en las reivindicaciones.

10 La forma de dosificación sólida de la invención está altamente concentrada en el principio activo, en el presente caso en vigabatrina. Como consecuencia, la proporción de excipiente es relativamente baja. Además, la lista de excipientes comprendidos en la forma de dosificación sólida se limita a unos pocos excipientes que se sabe que son seguros, en particular para los pacientes pediátricos. Además, los excipientes seleccionados no tienen mal sabor.

15 A pesar de su formulación mínima, la forma de dosificación sólida de la invención muestra muy pocos defectos tales como adherencia, desprendimiento o dureza insuficiente. Además, la forma de dosificación sólida de la invención se desintegra rápidamente en agua. Puede disolverse completamente en un pequeño volumen de agua para producir una dispersión acuosa altamente concentrada en principio activo, de fácil administración a los lactantes.

20 Es importante destacar que las formas de dosificación sólidas de la invención se pueden preparar como formas farmacéuticas pequeñas de vigabatrina, para facilitar la dosificación cuando se administran a la población pediátrica. En otros términos, la formulación utilizada para preparar la forma de dosificación sólida de la invención se puede utilizar para producir unidades de dosificación de tamaño pequeño, a pesar de los problemas técnicos que suelen encontrarse a este respecto. Por lo tanto, las formas de dosificación sólidas de la invención son convenientes para administrar dosis bajas de vigabatrina. Además, la formulación de las formas de dosificación sólidas de la invención permite la preparación de comprimidos ranurados, que facilitan aún más una dosificación precisa. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida puede presentarse en forma de comprimidos ranurados de 100 mg de vigabatrina, lo que permite etapas de dosificación precisas de 50 mg.

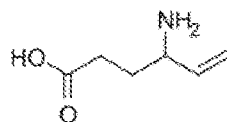
30 La forma de dosificación sólida de la invención comprende vigabatrina, un superdesintegrante que es crospovidona, un azúcar no reductor elegido de la lista que consiste en manitol, xilitol y sorbitol y un derivado de estearato que es un estearato o sal fumarato de estearilo, convenientemente fumarato de estearilo sódico o estearato de magnesio.

35 Como se muestra en la parte experimental, los inventores han descubierto sorprendentemente que algunos de los excipientes utilizados habitualmente en farmacia eran inadecuados para la preparación de formas de dosificación sólidas que comprenden una alta concentración de vigabatrina.

40 Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas de la invención están desprovistas de al menos un excipiente elegido de la siguiente lista: celulosa microcristalina, acetato de polivinilo, dióxido de silicio y fructosa. Más preferiblemente, las formas de dosificación sólidas de la invención carecen de celulosa microcristalina, acetato de polivinilo, dióxido de silicio y fructosa.

45 En el resto de la descripción, la cantidad de los compuestos se expresa como porcentaje (%) en peso (p), es decir, el peso del compuesto basado en el peso de la forma de dosificación sólida.

50 Por "vigabatrina" (número CAS: 60643-86-9), se hace referencia en el presente documento al ácido (RS)-4-aminohex-5-enoico, de fórmula:



55 La vigabatrina también se conoce como ácido gamma-vinil-aminobutírico o gamma-vinil-GABA. Es un análogo estructural de GABA que no se une a los receptores de GABA.

Ventajosamente, en la forma de dosificación sólida de la invención, la vigabatrina representa entre 65 y 90 %, preferiblemente entre 70 y 85 %, más preferiblemente entre 75 y 80 %, incluso preferiblemente entre 78 y 80 %, por ejemplo, 78, 78,5, 79, 79,5 u 80 % en peso.

60 Ventajosamente, la forma de dosificación sólida de la invención contiene entre 50 mg y 1000 mg de vigabatrina por forma de dosificación, preferiblemente la forma de dosificación sólida contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200

ES 2 985 625 T3

mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg o 1000 mg de vigabatrina.

5 De acuerdo con una realización específica, la vigabatrina se proporciona en forma de polvo. Ventajosamente, de acuerdo con la invención, la vigabatrina tiene una granulometría inferior o igual a 200 μm , más preferiblemente inferior o igual a 150 μm , 100 μm , 50 μm , 45 μm , 40 μm , 35 μm , 30 μm , 25 μm , 20 μm , 15 μm , 10 μm o 5 μm .

10 Debe entenderse que, de acuerdo con la invención, la forma de dosificación sólida comprende preferiblemente vigabatrina como único ingrediente activo, es decir, no contiene ningún otro ingrediente activo que no sea vigabatrina. De acuerdo con la invención, un "ingrediente activo" se define en el presente documento como un compuesto farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente eficaz en el tratamiento o prevención de enfermedades y afecciones médicas, especialmente la epilepsia.

15 La forma de dosificación sólida de la invención comprende además un superdesintegrante. El superdesintegrante es crosprovidona.

20 Por "crosprovidona" (número CAS: 25249-54-1), en el presente documento se hace referencia a 1-etenilpirrolidin-2-ona. La crosprovidona también se conoce como polivinilpolipirrolidona, polivinil polipirrolidona, PVPP, crosprovidona o E1202. Es una modificación altamente entrecruzada de polivinilpirrolidona.

25 Ventajosamente, en la forma de dosificación sólida de la invención, el superdesintegrante representa entre un 7 y un 15 %, preferiblemente entre un 8 y un 12 %, más preferiblemente entre un 9 y un 10 %, por ejemplo, un 9, un 9,5 o un 10 % en peso.

La forma de dosificación sólida de la invención comprende además un azúcar no reductor elegido de la lista compuesta por xilitol, sorbitol, manitol y sus mezclas. Más preferiblemente, el azúcar no reductor es manitol.

30 Por "xilitol" (número CAS: 87-99-0), en el presente documento se hace referencia a (2R,3R,4S)-pentano-1,2,3,4,5-pentanol. El xilitol también se conoce como pentahidroxipentano o D-Xylit.

Por "sorbitol" (número CAS: 50-70-4), en el presente documento se hace referencia a (2S,3R,4R,5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol. El sorbitol también se conoce como D-glucitol, D-Sorbitol, Sorbogem o Sorbo.

35 Por "manitol" (número CAS: 69-65-8), en el presente documento se hace referencia a (2R,3R,4R,5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol. El manitol también se conoce como mannita o azúcar manna.

40 Los inventores han descubierto que es necesaria una cantidad mínima de azúcar no reductor para obtener formas de dosificación sólidas que comprenden una alta concentración de vigabatrina.

Ventajosamente, en la forma de dosificación sólida de la invención, el azúcar no reductor representa al menos un 5 % en peso.

45 Más ventajosamente, en la forma de dosificación sólida de la invención, el azúcar no reductor representa entre el 7 y el 15 %, preferiblemente entre el 8 y el 12 %, más preferiblemente entre el 9 y el 10 %, por ejemplo, el 9, el 9,5 o el 10 % en peso.

50 La forma de dosificación sólida de la invención comprende además un derivado de estearato, que es un estearato o sal fumarato de estearilo, ventajosamente escogido de la lista que consiste en fumarato de estearilo sódico, estearato de magnesio y sus mezclas. Este derivado de estearato se usa como lubricante en la forma de dosificación sólida de la invención.

55 Por "fumarato de estearilo sódico" (número CAS: 4070-80-8), en el presente documento se hace referencia al (E)-4-octadecoxi-4-oxobut-2-enoato de sodio. El fumarato de estearilo sódico también se conoce como fumarato de octadecilo sódico, fumarato de monoestearilo sódico o fumarato de mono-octadecilo sódico.

60 Por "estearato de magnesio" en el presente documento se hace referencia a sales de magnesio de ácidos grasos que consisten esencialmente en ácido esteárico, y que también pueden comprender otros ácidos grasos tales como, por ejemplo, ácido palmítico en proporciones menores. Preferiblemente, el estearato de magnesio de acuerdo con la invención es el estearato de magnesio de número CAS 557-04-0, es decir, sales de magnesio de ácido esteárico. El estearato de magnesio es una sal que contiene dos equivalentes de estearato (el anión del ácido esteárico) y un catión de magnesio (Mg^{2+}).

65 Ventajosamente, en la forma de dosificación sólida de la invención, el derivado estearato representa al menos el 0,5 %, preferiblemente el 1 %, más preferiblemente el 1,25 %, incluso más preferiblemente el 1,5 % o el 1,75

% en peso. De acuerdo con otra realización, no supera el 2 %. En otras palabras, puede representar entre 0,5 y 2 %, preferiblemente entre 1 y 2 %, más preferiblemente entre 1 y 1,75 %.

5 Los inventores han descubierto que una proporción de derivado estearato igual o superior al 1,25 % limita aún más el fenómeno de desprendimiento. Ventajosamente, en la forma de dosificación sólida de la invención, el derivado estearato representa entre 1,25 y 1,75 %, por ejemplo, 1,5 % en peso.

10 En una realización preferida, la forma de dosificación sólida de la invención comprende vigabatrina, crosprovidona, manitol y un derivado de estearato elegido de la lista que consiste en fumarato de estearilo sódico, estearato de magnesio y sus mezclas.

15 En una realización específica, la forma de dosificación sólida de la invención consiste en vigabatrina, crosprovidona, manitol y un derivado de estearato elegido de la lista que consiste en fumarato de estearilo sódico, estearato de magnesio y sus mezclas.

20 Debido a que la forma de dosificación sólida de la invención tiene como objetivo proporcionar dosis relativamente pequeñas de vigabatrina, es de particular interés que su formulación permita la producción de formas de dosificación pequeñas, por ejemplo, formas de dosificación fabricadas con punzones de tamaño pequeño. Sin embargo, la fabricación de entidades tan pequeñas es particularmente desafiante, porque los punzones de tamaño pequeño no pueden soportar una gran resistencia a la compresión, lo que puede resultar en una dureza insuficiente.

25 A este respecto, los inventores han determinado que cuando se van a utilizar punzones de pequeñas dimensiones, es decir, en particular cuando se utilizan punzones de un diámetro igual o inferior a 7 mm, el uso de fumarato de estearilo sódico como derivado de estearato disminuye la proporción de formas de dosificación sólidas que muestran el fenómeno de desprendimiento. Ventajosamente, en la forma de dosificación sólida de la invención, el derivado de estearato es fumarato de estearilo sódico.

Preferiblemente, la forma de dosificación sólida de la invención comprende:

- 30 - entre un 78 y un 80 % de vigabatrina,
- entre un 9 y un 10 % de crosprovidona,
- entre un 9 y un 10 % de manitol,
- entre 1 y un 2 % de fumarato de estearilo sódico y/o estearato de magnesio.

35 En una realización preferida, la forma de dosificación sólida de la invención comprende o consiste en:

- 40 - 78,7 % de vigabatrina,
- 9,9 % de crosprovidona,
- 9,9 % de manitol, y
- 1,5 % de fumarato de estearilo sódico y/o estearato de magnesio, preferiblemente fumarato de estearilo sódico.

En otra realización preferida, la forma de dosificación sólida de la invención comprende o consiste en:

- 45 - 79,5 % de vigabatrina,
- 9,5 % de crosprovidona,
- 9,5 % de manitol, y
- 1,5 % de fumarato de estearilo sódico o estearato de magnesio, preferiblemente fumarato de estearilo sódico.

50 En una realización preferida, la forma de dosificación sólida de la invención carece de al menos un compuesto elegido de la lista que consiste en conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes enmascaradores del sabor. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida de la invención carece de conservantes y/o antioxidantes. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida de la invención está desprovista de conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes enmascaradores del sabor.

60 Por "conservantes" se hace referencia en el presente documento a los conservantes habituales utilizados en la preparación de productos farmacéuticos, tales como agentes antimicrobianos y agentes quelantes. Los ejemplos de conservantes incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, cloruro de cetalconio, benzoatos (por ejemplo, benzoatos de sodio), alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, galatos alcalinos, hidroxibenzoatos y sus sales (por ejemplo, hidroxibenzoatos de metilo o propilo y sus sales), sales fenilmercúricas (por ejemplo, boratos o nitratos), hipoclorito de sodio y ácido acético.

65 Por "antioxidantes", se hace referencia en el presente documento a antioxidantes habituales utilizados en la preparación de productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio,

galato de propilo, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol, TPGS u otros derivados de tocoferol.

5 Por "agentes colorantes", se hace referencia en el presente documento a agentes colorantes habituales utilizados en la preparación de productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo: óxidos de hierro, betacaroteno, indigotina, amarillo anaranjado S, tartrazina, azul de Eriosky, dióxido de titanio, amarillo de quinoleína, rojo allura, clorofilina, amarillo atardecer.

10 Por "agentes saborizantes" se hace referencia en el presente documento a agentes saborizantes habituales utilizados en la preparación de productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, menta, mentol, cereza, naranja, limón, otros sabores de frutas aceptables o sus mezclas.

15 Por "agentes enmascaradores del sabor" se hace referencia en el presente documento a agentes enmascaradores del sabor habituales utilizados en la preparación de productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, polímeros solubles en agua utilizados como capas enmascaradoras del sabor, edulcorantes y agentes efervescentes. Ejemplos de polímeros solubles en agua usados como capas de enmascaramiento del sabor incluyen, entre otros, etilcelulosa, acetato de polivinilo (PVA), acetato de celulosa (CA), acetatobutirato de celulosa (CAB) y copolímeros de metacrilato. Ejemplos de edulcorantes incluyen, entre otros, sucralosa y aspartamo. Los ejemplos de agentes efervescentes incluyen, entre otros, bicarbonato de sodio y ácido cítrico.

20 En una realización específica y debido a su uso pediátrico preferido, la forma de dosificación sólida puede comprender además al menos un agente colorante, agente saborizante y/o agente enmascarador del sabor.

25 De acuerdo con otro aspecto, la forma de dosificación sólida de la invención es capaz de desintegrarse rápidamente en agua, lo que facilita su uso.

Ventajosamente, la forma de dosificación sólida de la invención se desintegra en agua a 37 °C en menos de 1 minuto, preferiblemente menos de 50 segundos, más preferiblemente en menos de 30 segundos.

30 De acuerdo con la invención, el tiempo de desintegración se mide en condiciones experimentales habituales. Estas condiciones son bien conocidas en el campo de la farmacia y, por ejemplo, se detallan muy bien en la Farmacopea Europea (se hace referencia al párrafo 2.9.1).

35 Brevemente, la prueba se implementa utilizando un aparato que consta de un conjunto de cesta-rejilla, un vaso de precipitados de 1 L de forma baja, un dispositivo termostático para calentar el fluido a la temperatura adecuada y un dispositivo para subir y bajar la cesta en el fluido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto, a través de una distancia de 50 mm a 60 mm. El volumen del fluido en el recipiente es tal que en el punto más alto de la carrera ascendente la malla de alambre permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del fluido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del recipiente en su desplazamiento descendente.

La prueba se realiza mediante:

45 - colocar una unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la cesta, y posiblemente un disco;
- operar el aparato utilizando agua como fluido de inmersión a la temperatura objetivo (para 37 °C: entre 35 y 39 °C);
- medir el tiempo necesario para la desintegración completa.

50 La desintegración completa se define como el estado en el que cualquier residuo de la unidad, excepto fragmentos de recubrimiento insoluble o cubierta de la cápsula, que permanezca en la criba del aparato de prueba o se adhiera a la superficie inferior de los discos, si se usan, es una masa blanda que no tiene un núcleo palpablemente firme.

55 Además, los inventores han demostrado que la forma de dosificación sólida de la invención se puede disolver rápidamente a 20 °C en condiciones similares.

Ventajosamente, la forma de dosificación sólida de la invención se desintegra en agua a 20 °C en menos de 3 minutos, preferiblemente menos de 1 minuto, más preferiblemente en menos de 40 segundos.

60 En el contexto de la invención, debe entenderse que este tiempo de desintegración se mide en una prueba similar a la definida anteriormente, pero a 20 °C.

65 Si bien los procedimientos habituales para medir el tiempo de desintegración detallados anteriormente pueden ser valiosos, no siempre reflejan el comportamiento de una forma de dosificación sólida cuando el volumen de agua es limitado. Sin embargo, como ya se ha destacado, cuando se va a administrar una solución líquida a

un niño, y en particular en el caso de productos farmacéuticos (que pueden tener un sabor amargo), es ventajoso que el volumen siga siendo pequeño.

5 Curiosamente, los inventores han determinado que la forma de dosificación sólida de la invención se puede desintegrar rápidamente en un pequeño volumen de agua, tan solo 5 ml, a temperatura ambiente, para preparar soluciones extemporáneas de al menos 100 mg/ml, preferiblemente de 200 mg/ml de vigabatrina. De acuerdo con la invención, la temperatura ambiente se define como una temperatura entre 19 y 25 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C.

10 En el contexto de la invención, debe entenderse que este tiempo de desintegración se mide mediante el siguiente proceso. Se introduce un número definido de formas de dosificación sólidas en un vaso de precipitados de 20 ml lleno con 5 ml de agua purificada previamente calentada a 25 °C. La mezcla se agita manualmente con una espátula hasta su completa desintegración. Se mide el tiempo necesario para la desintegración completa. La forma de dosificación sólida se considera completamente desintegrada cuando no
15 hay más aglomerados en la solución, estimado mediante control visual. Ventajosamente, la forma de dosificación sólida de la invención se desintegra en una cantidad apropiada de agua necesaria para producir soluciones de 100 mg/ml, preferiblemente 200 mg/ml de vigabatrina, preferiblemente a temperatura ambiente en menos de 3 minutos, más preferiblemente en menos de 1 minuto, pero preferiblemente en menos de 40 segundos. Normalmente, el volumen de agua puede ser de 5 ml o incluso menos.

20 De acuerdo con la invención, el término "formas de dosificación sólidas" se refiere a composiciones sólidas como comprimidos, gránulos, polvos, perlas, minicomprimidos y granos. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida de la invención es un comprimido o un grano.

25 De acuerdo con la invención, el término "comprimidos" abarca comprimidos y comprimidos moldeados, dependiendo del procedimiento de fabricación. Los comprimidos se obtienen por compresión, ya sea compresión seca o granulación húmeda seguida de compresión. Los comprimidos moldeados se obtienen mediante moldeado.

30 Los comprimidos pueden ser redondos, oblongos o de forma única; gruesos o finos; de diámetro grande o pequeño; planos o convexos; no ranurados o ranurados por la mitad, tercios o cuadrantes; grabados o impresos con un símbolo de identificación y/o número de código; recubiertos o sin recubrir; coloreados o sin colorear; una, dos o tres capas. Preferiblemente, cuando la forma de dosificación sólida es un comprimido, es un comprimido ranurado, pero preferiblemente un comprimido ranurado por la mitad.
35

De acuerdo con la invención, los "granos" pueden definirse como partículas esféricas pequeñas, de flujo libre, fabricadas mediante la aglomeración de polvos finos o gránulos de sustancias farmacológicas y excipientes utilizando técnicas apropiadas tales como extrusión-esferonización.

40 Las formas de dosificación sólidas de la invención se pueden preparar usando técnicas rutinarias bien conocidas en el arte. Existen varias técnicas bien conocidas para fabricar formas de dosificación sólidas comprimidas: granulación húmeda seguida de compresión, doble compresión (también conocida como granulación seca), compresión directa y extrusión-esferonización.

45 Estos procedimientos están bien establecidos y no es necesario describirlos extensamente. Brevemente, sus respectivas implementaciones pueden resumirse de la siguiente manera.

50 En cada uno de estos procedimientos, las etapas de mezcla promueven la aglomeración de partículas finas del principio activo en partículas más grandes que se disuelven menos rápidamente. En el procedimiento de compresión directa, el fármaco y cualquier otro ingrediente se mezclan y se comprimen directamente en el comprimido final.

55 En el procedimiento de granulación húmeda, se mezclan el fármaco pesado previamente y los excipientes. Luego, la combinación se mezcla con un líquido como agua o etanol, lo que hace que las partículas se aglomeren en una masa húmeda. La masa húmeda se tamiza para producir gránulos que luego se secan. Los gránulos secos se tamizan para producir gránulos calibrados. Luego, los gránulos normalmente se mezclan con un lubricante sólido y posiblemente con otros ingredientes. Por último, los gránulos lubricados y cualquier otro ingrediente extragranular se comprimen en un comprimido.

60 En el procedimiento de doble compresión, el fármaco y los excipientes se mezclan y luego se comprimen en una primera etapa de compresión. Hay dos técnicas convencionales de primera compresión. Una es la compactación con rodillos, en la que la mezcla se alimenta entre rodillos que la presionan en láminas y la otra es la compactación en masa, en la que la mezcla se comprime en pastillas, que son formas parecidas a comprimidos que generalmente son más grandes que los comprimidos destinadas al consumo humano. Luego, las láminas o pastillas resultantes se trituran en gránulos, se mezclan con un lubricante sólido y se comprimen
65 en una segunda etapa de compresión para producir el comprimido final. En el procedimiento de extrusión-

esferonización, el fármaco y los excipientes se mezclan en seco. Luego, el procedimiento implica humedecer la mezcla seca y extruir la masa húmeda a través de un tamiz para producir hebras cilíndricas compactadas. Las hebras se rompen en segmentos más pequeños que se alisan y se redondean para formar bolitas redondas en un esferonizador (que es esencialmente un dispositivo equipado con un disco giratorio ranurado o dentado).
 5 A continuación, se secan los granos redondos.

Las formas de dosificación sólidas de la invención son particularmente apropiadas para tratar sujetos con convulsiones de inicio parcial (POS) resistentes o con espasmos infantiles, en particular niños menores de 10 años, y especialmente bebés. De acuerdo con la invención, por "bebés" se entienden niños menores de 2 años.

Otro objeto de la invención es la forma de dosificación sólida de la invención para uso médico, preferiblemente para uso en el tratamiento de convulsiones de aparición parcial (POS) resistentes o de espasmos infantiles en un sujeto. Ventajosamente, el sujeto es un niño menor de 10 años, más ventajosamente un bebé. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida de la invención es para uso en el tratamiento de convulsiones de aparición parcial resistentes de un niño menor de 10 años, más ventajosamente un bebé, y la dosis diaria es de entre 0,5 g y 3 g de vigabatrina.

Preferiblemente, la forma de dosificación sólida de la invención es para uso en el tratamiento de espasmos infantiles de un niño menor de 10 años, más ventajosamente un bebé, y la dosis diaria es de entre 40 mg/kg del sujeto y 150 mg/kg del sujeto.

En una realización particular, la forma de dosificación sólida para uso médico se administra por vía oral, preferiblemente en forma líquida después de la desintegración en agua, preferiblemente como una solución de al menos 100 mg/ml de vigabatrina, preferiblemente alrededor de 200 mg/ml de vigabatrina.
 25 La dosis sólida preparada como solución se puede administrar con la ayuda de una jeringa.

Las realizaciones de la invención se presentan en los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos.

Ejemplos

A. Determinación de una selección de excipientes apropiados para formas de dosificación sólidas de vigabatrina adecuadas

Se realizaron experimentos preliminares para determinar los excipientes apropiados que permitieran la producción de formas de dosificación sólidas de vigabatrina que comprendieran una alta concentración de principio activo. Entre los criterios para considerar la adecuación estuvieron las propiedades físicas de las formas sólidas obtenidas (dureza y desprendimiento), así como el tiempo de desintegración en agua. Se consideraron inadecuadas las formas de dosificación sólidas con una dureza inferior a 1 kP, demasiado fenómeno de desprendimiento o un tiempo de desintegración superior a un minuto.

Descripción general de los experimentos:

Se prepararon mezclas de vigabatrina con diversos excipientes.

Las formas de dosificación sólidas se prepararon utilizando diferentes técnicas habituales tales como compresión directa, granulación húmeda o extrusión/esferonización.

Se determinaron las propiedades de las formas de dosificación sólidas: se midieron el desprendimiento, la dureza y el tiempo de desintegración de dichas formas de dosificación sólidas.

1. Procedimientos

a. Mezclas de vigabatrina con varios excipientes.

Se realizaron diferentes mezclas de vigabatrina con diversos excipientes, para ser utilizadas en la preparación de granos o comprimidos. Los excipientes utilizados se detallan a continuación:

Nombre del producto	Ingredientes
Vigabatrina	Vigabatrina
Prosolv® ODT	-Celulosa microcristalina, -Dióxido de silicio coloidal, -Manitol, -Fructosa, -Crospovidona
Ludiflash®	-Manitol -Crospovidona

	-Acetato de polivinilo
Pearlitol 160C	Manitol
Tabulosa-101	Celulosa microcristalina, tipo 101
Poliplasdon XL 10	Crospovidona
LIGAMED MF-2-V	Estearato de magnesio
Pruv	Fumarato de estearilo sódico

Tabla 1: Excipientes utilizados y sus composiciones

Las formulaciones de las mezclas se presentan en la siguiente tabla. Las cantidades de producto se indican en porcentaje en peso respecto al peso total de la mezcla. Las formulaciones que caen fuera del alcance de las reivindicaciones no hacen parte de la invención.

5

Nombre del producto	001	003	004	004B	005	006B	007
Vigabatrina	80	80	80	79,2	65	75,125	79,2
Prosolv ODT	19	0	0	0	0	0	0
Ludiflash	0	19	0	0	0	0	0
Pearlitol 160C	0	0	10	9,9	0	10,325	9,9
Tabulosa-101	0	0	0	0	17,5	0	0
Poliplasdon XL 10	0	0	10	9,9	17,5	13,625	9,9
LIGAMED MF-2-V	1	1	0	1	0	0,925	0
Pruv	0	0	0	0	0	0	1

Tabla 2: Mezclas para la preparación de las formas de dosificación sólidas

b. Preparación de las formas de dosificación sólidas.

10

Los comprimidos y los granos se prepararon utilizando diferentes técnicas, como compresión directa, granulación húmeda y extrusión/esferonización. Esas técnicas son rutinarias en el campo de la farmacología y no es necesario detallarlas completamente en el presente documento.

15

Brevemente, cuando se usó compresión directa, se preparó una mezcla seca de los productos (excepto la sal de estearato o fumarato de estearilo). A continuación, se tamizó la mezcla de productos sobre un tamiz de malla y se mezcló previamente. La sal de estearato o fumarato de estearilo (cuando correspondía) se tamizó sobre un tamiz de malla, se añadió a esta premezcla y se mezcló la composición resultante. Luego la mezcla final se comprimió usando una prensa hidráulica.

20

Cuando se usó granulación húmeda, se preparó una premezcla seca de los productos (excepto la sal de estearato o fumarato de estearilo) con un mezclador/granulador de bajo cizallamiento. Luego se añadió agua a esta primera mezcla para producir una masa húmeda. La masa húmeda se granuló y luego se secó, ya sea en un horno o a temperatura ambiente para producir una masa seca (también denominada "gránulos secos"). Cuando correspondía, después se añadió la sal de estearato o fumarato de estearilo a los gránulos secos, y esta mezcla se mezcló en una mezcladora (mezcladora en V), para producir una mezcla de gránulos denominada "mezcla de gránulos final". Luego se comprimió la mezcla final de gránulos usando una prensa hidráulica.

25

30

Cuando se usó extrusión/esferonización, se preparó una premezcla seca de los productos con un mezclador de bajo cizallamiento. Se añadió agua a esta mezcla seca para producir una masa húmeda. A continuación, la masa húmeda se extruyó y se esferonizó para producir granos. Los granos se pusieron a secar en un lecho fluido.

35

c. Determinación de las propiedades de las formas de dosificación sólidas.

Se determinaron las propiedades de las formas de dosificación sólidas obtenidas: se midieron el desprendimiento, la dureza y el tiempo de desintegración de dichas formas de dosificación sólidas.

40

Desprendimiento:

Se utilizó una muestra de forma de dosificación sólida, la cual se sometió a pruebas de compresión. Las pruebas de compresión se realizaron utilizando una prensa manual hidráulica Carver (modelo C, Carver, Menomonee Falls, WI, EE. UU.) con herramientas planas redondas de 30 mm de diámetro y una máquina prensadora de los comprimidos rotativa de 6 estaciones tipo PR6 (SVIAC, Antony, Francia) con resistencias de herramientas de profundidad X cóncavas redondas de 3,0 mm de diámetro o con herramientas de profundidad X cóncavas redondas de 2,0 mm de diámetro, dependiendo de la resistencia de la forma de dosificación sólida.

45

Después de la prueba de compresión, se numeraron las formas de dosificación sólidas que mostraban desprendimiento.

50

ES 2 985 625 T3

Dureza:

5 Los valores de dureza se determinaron mediante una prueba de trituración diametral utilizando una unidad de prueba de dureza VK200 modelo 40-2000 (VanKel Industries, Edison, Nueva Jersey, EE. UU.) de acuerdo con USP <1217>.

Desintegración:

10 Los tiempos de desintegración de los minicomprimidos se determinaron en agua destilada a 37 °C de acuerdo con el procedimiento USP <701> utilizando un baño de desintegración (modelo QC-21, Hanson Research, Chatsworth, CA, EE. UU.). El tiempo de desintegración de los granos se evaluó utilizando 900 ml de agua purificada calentada a 37 °C bajo agitación magnética lenta en una placa calefactora/agitadora (RET básica) equipada con un termostato (ETS-D4) (IICAOWerke GmbH & Co. KG, Staufen, Alemania).

15

2. Resultados

Las mezclas 001 no permitieron la producción de una forma de dosificación sólida adecuada. Las formas de dosificación sólidas eran extremadamente friables, ya que la dureza estaba entre 0,5 y 0,9 kP, de modo que no se podía medir el desprendimiento. En consecuencia, no se ensayó el tiempo de desintegración.

20

La mezcla 003 mostró una dureza mejorada respecto a la 001, de entre 1,1 y 1,6 kP. Sin embargo, el desprendimiento era importante. El tiempo de desintegración a 37 °C fue de entre 2 minutos 20 segundos y 2 minutos 24 segundos.

25

La mezcla 004 mostró una dureza mejorada en comparación con 001 y 003, ya que era de aproximadamente 1,8 kP. El tiempo de desintegración fue de entre 20 segundos y 35 segundos. Sin embargo, no podría usarse en procesos tales como compresión directa y granulación húmeda sin la adición de una sal de estearato o fumarato de estearilo (la mezcla sería entonces equivalente a la mezcla 004B). Por otra parte, cuando se utilizaban en el proceso de extrusión/esferonización, los granos no se podían esferonizar adecuadamente.

30

La mezcla 004B mostró buenas propiedades. La dureza estuvo entre 1 y 2,7 kP, sin fenómeno de desprendimiento significativo. El tiempo de desintegración fue de entre 14 segundos y 1 minuto.

35

La mezcla 005 no se pudo utilizar para compresión directa ni granulación húmeda. El tiempo de desintegración fue muy largo, de 4 a 9 minutos. La formulación se descartó, no se midieron la dureza ni el desprendimiento.

La mezcla 006B mostró buenas propiedades. La dureza fue de aproximadamente 1,7 kP, sin un fenómeno de desprendimiento significativo. El tiempo de desintegración fue de entre 22 segundos y 28 segundos.

40

La mezcla 007 mostró propiedades similares a la de la mezcla 004B.

Conclusión

45 Estos resultados mostraron que la presencia de un derivado de estearato era obligatoria en la formulación inicial para obtener formas de dosificación sólidas apropiadas. Esto está respaldado por las malas propiedades físicas de las formas de dosificación sólidas obtenidas a partir de la mezcla 004 y el tiempo de disolución deficiente de las formas de dosificación sólidas obtenidas a partir de la mezcla 005. Las mezclas 004B y 007, particularmente en comparación con la mezcla 004, demuestran que el derivado estearato puede ser estearato de magnesio o fumarato de estearilo sódico.

50

Además, aunque la mezcla 003 era inadecuada para la producción de una forma de dosificación sólida que tuviera propiedades físicas apropiadas, la mezcla 004B dio muy buenos resultados. Con la única diferencia de la presencia de acetato de polivinilo (en Ludiflash), este excipiente podría considerarse inadecuado para resolver el problema técnico.

55

De manera similar, al comparar el comportamiento físico de las formas de dosificación sólidas preparadas con la mezcla 001 y el de las formas de dosificación sólidas preparadas con la mezcla 006B, parece que la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y la fructosa no son apropiados para obtener formas de dosificación sólidas con las propiedades deseadas. Esto se respalda aún más con los resultados obtenidos para las formas de dosificación sólidas preparadas con la mezcla 005.

60

De acuerdo con esos resultados preliminares, sólo las formulaciones 004B, 006B y 007, es decir, que comprenden vigabatrina, manitol, crospovidona y estearato de magnesio o fumarato de estearilo sódico, permiten la preparación de formas de dosificación sólidas con una alta concentración de vigabatrina (entre 75 y 80 % p/p).

65

B. Optimización de la formulación para la preparación de formas de dosificación sólidas de pequeño tamaño

1. Procedimiento

5

Se realizaron experimentos adicionales para evaluar el efecto de la variación del peso relativo de los excipientes sobre la viabilidad de las formas de dosificación sólidas. Las formulaciones se usaron para preparar comprimidos de un tamaño de aproximadamente 7 mm de diámetro, que comprendían 100 mg de vigabatrina.

10

Se ensayó el desprendimiento de los comprimidos. Además, se controló la adherencia durante la preparación de las formas de dosificación sólidas.

Nombre del producto	004B	004X	006	006B	007	007B
Vigabatrina	79,2	79	80	75,125	79,2	78,7
Pearlitol 160C	9,9	9,875	4,5	10,325	9,9	9,9
Poliplasdon XL 10	9,9	9,875	14,5	13,625	9,9	9,9
LIGAMED MF-2-V	1	1,25	1	0,925	0	0
Pruv	0	0	0	0	1	1,5

Tabla 3: Mezclas preparadas para la optimización de las formas de dosificación sólidas

2. Resultados

15

Mezcla 004B: al preparar comprimidos pequeños, utilizando punzones de 7 mm de diámetro, se observó adherencia. Probablemente esto se deba a la baja resistencia a la compresión utilizada en este caso. Los pequeños comprimidos resultantes mostraron un fenómeno de desprendimiento.

20

La mezcla 004X mostró propiedades mejoradas en comparación con la 004B, ya que no se observó adherencia cuando se prepararon comprimidos usando punzones de un diámetro de 7 mm. Se observó algún fenómeno de desprendimiento. El tiempo de desintegración fue de 45 a 50 segundos.

25

La mezcla 006 no se pudo comprimir.

Mezcla 007: al preparar comprimidos pequeños, utilizando punzones de 7 mm de diámetro, no se observó adherencia. Los pequeños comprimidos resultantes mostraron un fenómeno de desprendimiento.

30

La mezcla 007B mostró propiedades mejoradas en comparación con 007, ya que no se observó ningún fenómeno de desprendimiento cuando se prepararon comprimidos usando punzones de un diámetro de 7 mm. El tiempo de desintegración fue de aproximadamente 45 segundos.

Conclusiones

35

Los resultados obtenidos para pequeñas formas de dosificación sólidas preparadas con la mezcla 006, en comparación con las preparadas con la mezcla 006B, muestran que es necesaria una cantidad mínima de manitol en la formulación, es decir más del 4,5 % en peso de la formulación (es decir, de la forma de dosificación sólida).

40

En el caso particular de formas de dosificación pequeñas, el uso de fumarato de estearilo sódico como derivado de estearato muestra propiedades mejoradas (mezcla 007) en comparación con formulaciones similares que contienen estearato de magnesio (mezcla 004B).

45

Además, cuando la cantidad de derivado estearato era igual o superior al 1,25 %, no se observó adherencia. Cuando la cantidad de derivado de estearato era aproximadamente 1,5 %, no se observó desprendimiento.

50

Como se demuestra en la parte experimental A, esas condiciones optimizadas no son obligatorias para la producción de todas las formas de dosificación sólidas de vigabatrina, ya que las mezclas 004B y 007 anteriormente dieron buenos resultados en procesos menos desafiantes. Sin embargo, son beneficiosos en el caso particular de formas de dosificación pequeñas.

C. Capacidad de secado de la forma de dosificación sólida

1. Procedimiento

55

Se realizaron pruebas para confirmar que las formas de dosificación sólidas cumplían con los requisitos de la farmacopea europea con respecto a la capacidad de secado. Se prepararon comprimidos ranurados de 100 mg y 500 mg de vigabatrina utilizando la mezcla 007B. Se dividieron y pesaron 30 comprimidos de cada dosis, para verificar que se cumplieran los criterios de la farmacopea europea.

2. Resultados

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

5

	Masa de la forma de dosificación sólida completa	Masa de la primera mitad (después de la división)	Masa de la segunda mitad (después de la división)
Promedio obtenido para 30 comprimidos de 100 mg de vigabatrina	126.5 mg	62,2 mg	63,6 mg
Promedio obtenido para 30 comprimidos de 500 mg de vigabatrina	635,93 mg	326,93 mg	306,68 mg

Tabla 4: resultados de la prueba de capacidad de secado

Además, cabe destacar que, tanto para los comprimidos de 100 mg como para los de 500 mg, la masa de la primera o la segunda mitad de la forma de dosificación estaba comprendida en un intervalo del 85 % al 115 % de la masa promedio.

10

Tanto 100 mg como 500 mg de vigabatrina cumplían los estándares de capacidad de secado de acuerdo con la farmacopea europea.

15

Otras realizaciones de la forma de dosificación sólida

Para evaluar si las condiciones óptimas definidas anteriormente podrían extenderse a formulaciones ligeramente diferentes, se preparó la siguiente mezcla (mezcla 008):

20

- 79,5 % de vigabatrina,

- 9,5 % de crospovidona,

- 9,5 % de manitol, y

- 1,5 % de fumarato de estearilo sódico.

25

Se prepararon comprimidos ranurados de 100 mg y 500 mg de vigabatrina usando esta mezcla. No se detectaron defectos importantes. Las principales características técnicas de los comprimidos ranurados se detallan en las tablas siguientes.

Controles	Referencia	Especificaciones	Resultados
Aspecto	Visual	Comprimidos ovalados blancos con una ranura vertical en una cara	Comprimidos ovalados blancos con una ranura vertical en una cara
Masa media	Ph. Eur. 2.9.5	127 mg +/- 5 % = 120,7 a 133,4 mg	127,8 mg
Uniformidad de masa	Ph. Eur. 2.9.5	En 20 unidades: no más de 2 masas individuales se desvían de la masa promedio en más del 7,5 % y ninguna se desvía más del 15 %	Cumple
Uniformidad de masa de las partes subdivididas	Monografía de los comprimidos	En 30 unidades: no más de 1 masa individual está fuera del límite del 85 por ciento al 115 por ciento de la masa promedio y ninguna masa individual está fuera del límite de 75 por ciento al 125 por ciento de la masa promedio	Cumple
Friabilidad	Ph. Eur. 2.9.7	Pérdida de masa ≤ 1,0 %	0,22 %
Desintegración en agua (37 °C)	Ph. Eur. 2.9.1	≤ 1 min	16 segundos
Desintegración en agua (20 °C)	Ph. Eur. 2.9.1	≤ 3 min	31 segundos
Dureza	Ph. Eur. 2.9.8	Para información	38 Newton (mín.: 37; máx.: 41)

30

Tabla 5: características técnicas de los comprimidos ranurados de vigabatrina de 100 mg (de acuerdo con la invención)

Controles	Referencia	Especificaciones	Resultados
Aspecto	Visual	Comprimidos ovalados blancos con una ranura vertical en una cara	Comprimidos ovalados blancos con una ranura vertical en una cara
Masa media	Ph. Eur. 2.9.5	635 mg +/- 5 % = 603,3 a 666,8 mg	645,5 mg
Uniformidad de masa	Ph. Eur. 2.9.5	En 20 unidades: no más de 2 masas individuales se desvían de la masa promedio en más del 5 % y ninguna se desvía más del 10 %	Cumple
Uniformidad de masa de las partes subdivididas	Monografía de los comprimidos	En 30 unidades: no más de 1 masa individual está fuera del límite del 85 por ciento al 115 por ciento de la masa promedio y ninguna masa individual está fuera del límite de 75 por ciento al 125 por ciento de la masa promedio	Cumple
Friabilidad	Ph. Eur. 2.9.7	Pérdida de masa $\leq 1,0$ %	0,48 %
Desintegración en agua (37 °C)	Ph. Eur. 2.9.1	≤ 1 min	16 segundos
Desintegración en agua (20 °C)	Ph. Eur. 2.9.1	≤ 3 min	28 segundos
Dureza	Ph. Eur. 2.9.8	Para información	37 Newton (mín.: 36; máx.: 39)

Tabla 6: características técnicas de los comprimidos ranurados de vigabatrina de 500 mg (de acuerdo con la invención)

- 5 El tiempo de desintegración se midió en agua a 20 °C y 37 °C de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.1. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Elementos de prueba	Lote #	Especificaciones	Tiempo para desintegración
Formas de dosificación sólidas de 100 mg	1008012277 (TGO-024)	≤ 1 min a 37 °C	16 segundos
		≤ 3 min a 20 °C	31 segundos
Formas de dosificación sólidas de 500 mg	1008012278 (TGO-025)	≤ 1 min a 37 °C	16 segundos
		≤ 3 min a 20 °C	28 segundos

Tabla 7: desintegración de comprimidos ranurados de vigabatrina (de acuerdo con la invención)

- 10 Las formas de dosificación sólidas se solubilizan en menos de 1 min y, por lo tanto, cumplen con la farmacopea para comprimidos bucodispersables y solubles, respectivamente.

El tiempo de desintegración también se midió en "condiciones de práctica clínica".

- 15 La dosis de vigabatrina a desintegrar en 5 ml de agua a temperatura ambiente se fijó en 1000 mg, correspondientes a 2 comprimidos ranurados de 500 mg de vigabatrina de acuerdo con la invención. Los tiempos de desintegración se miden mediante el siguiente proceso. El número de formas de dosificación sólidas definido anteriormente (2 comprimidos) se introduce en un vaso de precipitados de 20 ml lleno con 5 ml de agua purificada previamente calentada a 25 °C. La mezcla se agita manualmente con una espátula hasta su completa desintegración. Se mide el tiempo necesario para la desintegración completa. La forma de dosificación sólida se considera completamente desintegrada cuando no hay más aglomerados en la solución, estimado mediante control visual.

25 Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Elementos de prueba	Condiciones	Tiempo para desintegración
2 x 500 mg de forma de dosis sólida de acuerdo con la invención	Agua (5 ml), 25 °C	22 segundos

Tabla 8: Desintegración de las formas farmacéuticas de vigabatrina en condiciones de práctica clínica

Conclusiones:

- 30 También se encontró que las propiedades físicas adecuadas de las formas de dosificación sólidas preparadas a partir de las mezclas 004B, 004X, 006B, 007 y 007B estaban presentes en las formas de dosificación sólidas

preparadas con la mezcla 008. De hecho, fue posible preparar formas de dosificación sólidas que comprendían una alta concentración de vigabatrina que no mostró ningún fenómeno de desprendimiento, ni adherencia durante la fabricación, y tuvo el tiempo de desintegración deseado, es decir, inferior a 1 minuto.

5 Además, la mezcla 008 era adecuada para la preparación de formas de dosificación sólidas más pequeñas, que comprendían 100 mg de vigabatrina, sin fenómeno de adherencia o desprendimiento.

10 Es importante destacar que el tiempo de desintegración de las formas de dosificación sólidas de 500 mg y 100 mg de acuerdo con la invención es muy bajo, aproximadamente 16 segundos a 37 °C y aproximadamente 28 a 31 segundos a 20 °C.

15 Finalmente, se podrían preparar soluciones altamente concentradas de vigabatrina, es decir, que tienen una concentración de 200 mg/ml de vigabatrina, con las formas de dosificación sólidas de la invención. Estas soluciones son más concentradas que las soluciones de vigabatrina de 50 mg/ml obtenidas con los gránulos de Sabril® (como se recomienda en el Resumen de características del producto de los sobres de Sabril®).

BIBLIOGRAFÍA

20 French JA, Mosier M, Walker S, Sommeville K, Sussman N, Neurology, 1996, 46: 54-61.

Gidal BE, Privitera MD, Sheth RD, Gilman JT, Ann Pharmacother 1999, 33: 1277-1286.

25 Ben-Menachem E, O Dulac, C Chiron. Vigabatrin. Epilepsy a comprehensive textbook, P Engel Ed, 2nd edition, 2008, vol 3, chapt 161, pp 1683-1693.

Eke T, Talbot JF, Lawden MC, BMJ, 1997, 314: 180-181.

30 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product, CPMP/1357/99-EN: Opinión del comité de productos medicinales patentados de conformidad con el artículo 12 de la directiva 75/319/CEE del consejo en su versión modificada, 1999.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación sólida que comprende:
- vigabatrina;
- 5
- un superdesintegrante, que es crospovidona;
 - un azúcar no reductor, elegido de la lista compuesta por manitol, xilitol y sorbitol; y
 - un derivado de estearato, que es una sal de estearato o fumarato de estearilo, más ventajosamente fumarato de estearilo sódico o estearato de magnesio.
2. Forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque consiste en:
- 10
- vigabatrina;
 - crospovidona;
 - manitol; y
 - un derivado de estearato elegido de la lista que consiste en fumarato de estearilo sódico, estearato de magnesio y sus mezclas.
- 15
3. Forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque consta de vigabatrina, crospovidona, manitol y fumarato de estearilo sódico.
4. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la vigabatrina representa entre un 65 y un 90 %, preferiblemente entre un 70 y un 85 %, más preferiblemente entre un 75 y un 80 %, aun preferiblemente entre un 78 y un 80 % en peso de la forma de dosificación sólida.
- 20
5. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el superdesintegrante representa entre un 7 y un 15 %, preferiblemente entre un 8 y un 12 %, más preferiblemente entre un 9 y un 10 % en peso de la forma de dosificación sólida.
- 25
6. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el azúcar no reductor representa entre un 7 y un 15 %, preferiblemente entre un 8 y un 12 %, más preferiblemente entre un 9 y un 10 % en peso de la forma de dosificación sólida.
- 30
7. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el derivado estearato representa entre 0,5 y 2 %, preferiblemente entre 1 y 2 %, más preferiblemente entre 1 y 1,75 %, aun preferiblemente entre 1,25 y 1,75 % en peso de la forma de dosificación sólida.
- 35
8. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende entre 50 mg y 1000 mg de vigabatrina por forma de dosificación.
9. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se desintegra en agua a 37 °C en menos de 1 minuto, preferiblemente menos de 50 segundos, más preferiblemente en menos de 30 segundos.
- 40
10. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se desintegra en agua a 20 °C en menos de 3 minutos, preferiblemente menos de 1 minuto, más preferiblemente en menos de 40 segundos.
- 45
11. Forma de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se trata de un comprimido, preferiblemente un comprimido ranurado.
12. La forma de dosificación sólida como se define en las reivindicaciones 1 a 11 para uso médico.
- 50
13. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque es para uso en el tratamiento de convulsiones de aparición parcial resistentes o de espasmos infantiles en un sujeto.
14. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque el sujeto es un niño menor de 10 años, ventajosamente un bebé.
- 55
15. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque es para uso en el tratamiento de convulsiones de inicio parcial resistentes y la dosis diaria es de entre 0,5 g y 3 g de vigabatrina.
- 60
16. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque es para uso en el tratamiento de espasmos infantiles y la dosis diaria es de entre 40 mg/kg y 150 mg/kg del sujeto.

- 5 17. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizada porque se administra por vía oral, preferiblemente en forma líquida después de la desintegración en agua, preferiblemente como una solución de al menos 100 mg/ml de vigabatrina, preferiblemente alrededor de 200 mg/ml de vigabatrina.