



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2020 00857**

(22) Data de depozit: **24/12/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2022 BOPI nr. **6/2022**

(71) Solicitant:
• **AMOL (ALVOGEN MALTA OUT-LICENSING), LEVEL 4, SIR TEMI ZAMMIT BUILDINGS, LIFE SCIENCES PARK, SGN3000, SAN GWANN, MT**

(72) Inventatori:
• **SARBU IULIAN, BD.MĂRĂȘEȘTI, NR.10-10A, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ALLADA RAMESH, STR.GLĂDIȚEI, NR.42, AP.102, T6, ET.1, ASMITA GARDEN, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CHANDAK ABHAYKUMAR, BD.PIPERA, NR.198, VOLUNTARI, IF, RO;**

• **RADE GELU, ALEEA TEBEA, NR.6, BL.D11, SC.2, AP.18, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **IONITA ALINA, STR.SĂLAJ, NR.2, BL.126A, SC.2, ET.3, AP.33, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **LINCU NICULINA, STR.PUCHENI, NR.139-149, BL.6, SC.A, ET.2, AP.24, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **UDRESCU ȘTEFAN, STR.ROTUNDĂ, NR.2, BL.Y1C, SC.2, ET.3, AP.60, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(74) Mandatar:
ROMINVENT S.A., STR. ERMIL PANGRATTI NR.35, SECTOR 1, 011882, BUCUREȘTI

(54) **COMPOZIȚII FARMACEUTICE CARE CONȚIN PRAMIRACETAM HIDRAT, PROCEDEU DE OBȚINERE A ACESTORA ȘI UTILIZĂRILE LOR**

(57) Rezumat:

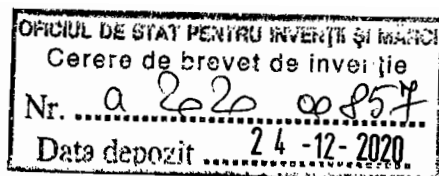
Invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține hidrat de Pramiracetam utilizată în tratarea memoriei și a deficitului de atenție. Compoziția, conform invenției, cuprinde sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam cu un conținut de apă de 6,5...11,5% în greutate raportat la greutatea ingredientului activ, și

cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic, compoziția fiind solidă, preferabil un comprimat pentru administrare orală.

Revendicări: 11
Figuri: 4

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





Compoziții farmaceutice care conțin hidrat de Pramiracetam, procedeu pentru prepararea și utilizări ale acestora

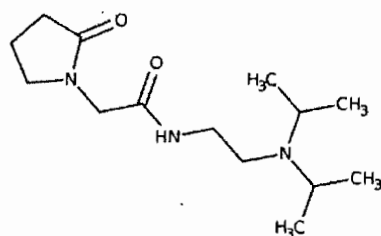
DOMENIUL TEHNIC

Prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice care conțin hidrat de Pramiracetam, la procedeul de fabricație și la utilizări ale acestora.

STADIUL TEHNICII

Pramiracetam este un derivat de sinteză al piracetamului, primul nootropic creat de laborator, dar este semnificativ mai puternic decât alți derivați utilizați anterior.

Sărurile de adiție acidă ale pramiracetamului (1-Pirolidineacetamidă, N-[2-[bis(1-metiletil)amino]-etil]-2-oxo) și monohidratul acestora sunt descrise în US4145347A.



Pramiracetam este un stimulent al sistemului nervos central și agent nootropic aparținând familiei de medicamente racetam. Este comercializat de Menarini sub numele de marcă Pramistar ca tratament pentru deficitul de memorie și atenție datorate îmbătrânirii sau asociate cu demență neurodegenerativă și vasculară în Italia și în unele țări din Europa de Est. Pramistar conține sulfat de Pramiracetam, celuloză microcristalină, silice precipitată, crospovidonă, stearat de calciu, hidroxipropilceluloză, dioxid de titan, hidroxipropil metilceluloză, Polietilen glicol 3350, Polietilen glicol 400.

Pramiracetam sulfat este foarte solubil în apă. Există mai multe probleme cauzate de solubilitatea ridicată și de natura higroscopică a sulfatului de Pramiracetam. O problemă este faptul că este dificil să se prelucreze sulfatul de Pramiracetam prin granulare umedă prin granulator cu forfecare mare. Atunci când se adaugă apă de legare în granulatorul cu forfecare mare, API-ul (Pramiracetam hidrat) se dizolvă imediat și generează o masă foarte aglomerată și lipicioasă care nu poate fi granulată mai departe. Granularea umedă în Procesatorul cu pat fluidizat (FBP) este, de asemenea, dificilă, deoarece granulele obținute prin FBP au o densitate în vrac scăzută

O altă problemă este faptul că comprimarea sulfatului de pramiracetam granulat cu apă este dificilă. Comprimatele prezintă probleme de lipire pe fețele poansoanelor. Lipirea se observă și pe placa turelei.

De asemenea, în condiții normale de umiditate relativă % 30-60%, granulele tind să corodeze părțile metalice ale mașinii de comprimare.

O opțiune fezabilă pentru utilizarea sulfatului de pramiracetam este granulara cu solvent. Cu toate acestea, acest lucru necesită ca zona și echipamentul să fie rezistente la flacăra/explozie, lucru dificil de realizat din cauza costurilor ridicate și a altor riscuri asociate.

Se cunoaște hidratul de Pramiracetam cu un conținut de apă cuprins între 5,6 și mai puțin de 6,5%, împreună cu un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic acceptabil. Cu toate acestea, prin utilizarea hidratului de Pramiracetam cu un conținut de apă cuprins între 5,6 și mai puțin de 6,5% într-o compoziție farmaceutică, comprimatele obținute au o duritate scăzută. Mai mult, s-a observat lipirea serioasă a API-ului de piesele mașinii (placă de turelă, piese de alimentare prin apăsare, poansoane). De asemenea, o altă problemă observată este faptul că dezintegrarea minimă a comprimatului de bază este de 11 minute.

Problema tehnică care trebuie rezolvată este de a furniza o compoziție farmaceutică care cuprinde hidrat de Pramiracetam ca un ingredient activ care elimină toate problemele menționate mai sus.

Problema tehnică este **soluționată** de către invenția prezentă furnizând compoziții farmaceutice care cuprind sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam cu un conținut de apă de nu mai mult de 6,5 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic. În mod particular, compoziția farmaceutică cuprinde sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam în care conținutul de apă este de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ, preferabil de la 7,5 % până la 8,7 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice care cuprind sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam cu conținut de apă mai mare de 6,5 % greutate/greutate

raportat la greutatea ingredientului activ și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic. În mod particular, se furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam în care conținutul de apă este de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5 % până la 8,7 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

Termenul ingredient activ se referă la un compus de Pramiracetam împreună cu apa asociată, de exemplu încorporată în cristalul acestuia sub forma unui hidrat sau adsorbită la suprafața cristalelor de pramiracetam (hidrat). Ingredientul activ nu se referă la orice excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic, de exemplu un agent de umplere, un agent de dezintegrare, un liant, a anti-aderent, un agent de alunecare și un agent de lubrifiere.

Invenția mai furnizează un procedeu pentru obținerea compoziția farmaceutică care cuprinde hidrat de Pramiracetam cu un conținut de apă de nu mai mult de 6,5 % greutate/greutate și 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5 % până la 8,7 % greutate/greutate raportat la greutatea hidratului de Pramiracetam și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

De asemenea, invenția furnizează utilizarea compozițiilor farmaceutice în terapie, mai specific pentru tratarea memoriei și a deficitului de atenție datorată înaintării în vârstă sau asociate cu tulburare neurodegenerativă și demență vasculară.

Descrierea Desenelor:

Fig 1: suprafața cristalului de hidrat de Pramiracetam înainte de hidratare

Fig 2: suprafața cristalului de hidrat de Pramiracetam după tratare cu apă

Fig 3: observare a microscop a suprafeței cristalului de hidrat de Pramiracetam tratament la două niveluri de tratament la suprafață în comparație cu suprafața inițială a cristalelor

Fig 4: Comparație între profilul la dizolvare al compusului de referință (Pramistar® conținând sulfat de Pramiracetam) și compoziția conform Exemplului 3 (compoziție conținând monohidrat de Pramiracetam conform invenției).

Abrevierile utilizate pe parcursul descrierii:

API reprezintă ingredient farmaceutic activ care este hidrat de Pramiracetam

PSD reprezintă granulometria particulelor

WKF reprezintă apă Karl Fischer

MMC reprezintă Celuloză microcristalină

KF reprezintă Karl Fisher

DESCRIERE DETALIATĂ

Invenția prezentă va fi descrisă detaliat.

Într-un prim aspect, invenția furnizează o **compoziție farmaceutică** care cuprinde sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam cu un conținut de apă de nu mai mult de 6,5 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ și cel puțin un excipient suplimentare acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

În continuare, compoziția farmaceutică poate conține sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam în care conținutul de apă este de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5% până la 8,7% greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

Hidratul de Pramiracetam este preferabil sub formă cristalină. Dacă conținutul de apă al hidratului de Pramiracetam este mai puțin de 6,5 % greutate/greutate, suprafața cristalelor trebuie să fie tratată cu apă pentru a crește conținutul de apă cel puțin până la nivelul mai mare de 6,5 % greutate/greutate și 11,5 % greutate/greutate sau mai puțin, preferabil 7,5% și 8,7% greutate/greutate. Efectul tehnic al acesteia este faptul că timpul de dezintegrare al comprimatului este mai scurt adică de 1 până la 5 minute. De asemenea, un alt efect este faptul că forțele de comprimare necesare pentru a atinge aceiași duritate media a comprimatului scad.

Dacă conținutul de apă este mai jos 6,5% greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ, se observă la microscop faptul că în timpul fabricării/expedierii /depozitării un strat subțire de Pramiracetam anhidru se formează pe suprafața cristalelor hidratului de Pramiracetam (Figura 1). Acest lucru poate avea loc chiar dacă umiditatea relativă a mediului de contact (aer de exemplu) este scăzută.

Pramiracetamul anhidru este un lichid vâscos cu tendință de lipire la suprafețele din oțel inoxidabil. Pentru a reduce formarea stratului anhidru pe suprafața cristalului de Pramiracetam, a fost evaluată adăugarea de apă. Au fost evaluate niveluri de 00%, 1,09% și 2,19% greutate/greutate de creștere suplimentară a apei raportat la greutatea ingredientului activ per comprimat. Preferabil, apa s-a adăugat apă într-un mixer cu

forfecare mare, cu o viteză de adăugare redusă, pentru a permite distribuirea uniformă a apei pe toate suprafețele cristaline.

Efectul tratamentului la suprafață cu apă asupra API a fost observat la microscop. Rezultatul este vizibil în Figura 3 care prezintă suprafața cristalului de hidrat de Pramiracetam la două niveluri de tratament la suprafață în comparație cu suprafața inițială a cristalelor.

Mai mult, invenția prezentă dezvăluie o compoziție farmaceutică care cuprinde sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam, care mai conține cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic selectat din grupul care cuprinde un agent de umplere, un agent de dezintegrare, un liant, un anti-aderent, un agent de alunecare și un agent de lubrifiere.

Exemplele de agent de umplere includ celuloză microcristalină, celuloză microcristalină silifiată, lactoză, fosfat de calciu, amidon, zaharuri (dextroză, maltoză, sucroză, glucoză, fructoză), alcoolii zaharidici (manitol, maltitol, sorbitol, xilitol), maltodextrine. Cel mai preferat agent de umplere este celuloză microcristalină.

Exemple de agenți de dezintegrare includ Crospovidonă (polivinilpirolidonă reticulată), Croscarmeloză (carboximetil celuloză reticulată), amidon din grâu, porumb, orez sau cartof, carboximetil amidon sodic, glicolat de amidon sodic, amidon pregelatinizat, L-HPC (hidroxipropil celuloză slab substituită). Cel mai preferat agent de dezintegrare este Crospovidonă.

Exemplele de liant includ Hidroxipropil metil celuloză, Povidonă, Hidroxipropil celuloză, carboximetil celuloză, etilceluloză, metilceluloză, hidroxietilceluloză, polivinilpirolidonă, polivinil alcool, polimeri ai acidului acrilic și sărurile sale, copolimeri vinilpirolidonă-acetat de vinil, gelatină, gumă guar, amidon pregelatinizat, algi-nați, xantan. Liantul preferat este Hidroxipropil metil celuloză.

Exemplele de anti-aderent includ talc, stearat de magneziu, amidon. Cel mai preferat anti-aderent este talc.

Exemplele de agent de alunecare includ dioxid de siliciu coloidal, amidon, silicați. Cel mai preferat agent de alunecare este dioxid de siliciu coloidal.

Exemplele de agent de lubrifiere includ Stearat de magneziu, Stearat de calciu, Stearat de sodiu, acid stearic, ulei vegetal hidrogenat, Poli Etilen Glicol, Benzoat de sodiu, lauril sulfat de sodiu. Cel mai preferat agent de lubrifiere este Stearat de magneziu.

Într-un exemplu preferat de realizare, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este formulată sub forma unui comprimat.

În încă un alt exemplu preferat de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde hidrat de Pramiracetam cu conținut de apă mai mare de 6,5 % greutate/greutate și 11,5 % greutate/greutate sau mai puțin, preferabil 7,5% sau mai mult și 8,7% greutate/greutate sau mai puțin raportat la cantitatea de hidrat de Pramiracetam și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic selectat dintre: celuloză microcristalină, crospovidonă (polivinil pirolidonă reticulată), hipromeloză (hidroxipropil metil celuloză), Talc, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.

Într-un aspect suplimentar, invenția furnizează un procedeu **pentru prepararea compoziției farmaceutice** în care hidrat de Pramiracetam cu specific apă of content mai puțin de 6,5 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ și în mod opțional unul sau mai mulți excipienți farmaceutici, se tratează cu apă.

Aceasta astfel furnizează un procedeu pentru prepararea compoziției farmaceutice, caracterizată prin aceea că hidratul de Pramiracetam cu un conținut de apă de mai puțin de 6,5 greutate/greutate raportat la greutatea totală a hidratului de Pramiracetam se tratează cu apă până ce conținutul de apă al hidratului de Pramiracetam crește peste 6,5 % greutate/greutate calculat raportat la greutatea ingredientului activ, adică de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5% până la 8,7% greutate/greutate raportat la greutatea hidratului de Pramiracetam folosind granulare umedă și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

Într-un exemplu preferat de realizare, procedeul pentru prepararea compoziției farmaceutice conform invenției care cuprinde următoarele etape:

- a) Adăugarea de apă la o compoziție de hidrat de Pramiracetam având mai puțin de 6,5% greutate/greutate raportat la greutatea totală a ingredientului activ până ce conținutul de apă al hidratului de Pramiracetam crește peste 6,5 % greutate/greutate calculat raportat la greutatea ingredientului activ, adică de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5% până la 8,7% greutate/greutate raportat la cantitatea totală a ingredientului activ folosind granulare umedă,
- b) Amestecarea compoziției hidratate din etapa a) cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic selectat din grupul care cuprinde un

agent de umplere, agent de dezintegrare, liant, anti-aderent, agent de alunecare și agent de lubrifiere,

c) Comprimarea amestecului în comprimate, și

d) În mod opțional, comprimarea miezului de comprimat.

Într-un exemplu preferat de realizare, procedeul pentru prepararea compoziției farmaceutice invenției este caracterizată prin aceea că granulara umedă este granulare prin forfecare ridicată sau granulare prin pulverizare.

Un astfel de tratament se realizează prin orice tip de granulare umedă, de exemplu granulare cu forfecare ridicată (prin pulverizare sau prin metoda de turnare la adăugare) într-un granulator, granulare prin forfecare scăzută cu granulare superioară prin pulverizare folosind Procesator în pat fluid etc. până ce conținutul de apă al hidratului de Pramiracetam crește peste 6,5 % greutate/greutate calculat raportat la greutatea ingredientului activ.

Hidratul de Pramiracetam în care conținutul de apă este de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5 % greutate/greutate până la 8,7 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ se transformă într-o formulare farmaceutică, preferabil un comprimat, prin comprimarea directă a unui amestec conținând hidrat de Pramiracetam și excipienți selectat dintre agent de umplere, agent de dezintegrare, liant, anti-aderent, agent de alunecare și agent de lubrifiere sau hidrat de Pramiracetam se granulează cu cel puțin un excipient și apoi se transformă în compoziția farmaceutică dorită.

Conținutul de apă al hidratului de Pramiracetam se evaluează prin metoda Karl Fischer datorită punctului de topire scăzut al ingredientului activ.

Tratamentul de suprafață al hidratului de Pramiracetam singur sau în combinație cu excipienți, în care conținutul de apă este crescut între 0,5% - 5% greutate/greutate (Care corespunde cu cel puțin 3,2 – 32 mg apă per comprimat) până la o țintă de 6,5 până la 11,5% greutate/greutate raportat la greutatea totală a ingredientului activ per comprimat, (de exemplu considerând greutatea moleculare ale Pramiracetam și hidratului de Pramiracetam ca 269,383 și respectiv 287,4 g/mol), în orice echipament de granulare adecvat are următoarele efecte: compoziția farmaceutică obținută prin proces dezvoltată în prezenta invenției are ca rezultat tablete cu duritate crescută. Adăugarea de apă în compoziție are ca rezultat o compresibilitate crescută a amestecului, așa cum se indică

prin scăderea forței de comprimare necesară în timpul procesului de comprimare pentru a obține aceeași duritate a miezului utilizând același instrument de comprimare, care a fost indicator al durității comprimatului, prin adăugarea de apă ca tratament de suprafață în procesul de fabricație a compoziției farmaceutice. De asemenea, se observă faptul că gradul de lipire al API pe piesele mașinii (placă de turelă, piese de alimentare forțată, poansoane) a fost redus considerabil.

Într-un alt aspect, invenția prezintă furnizează compoziția farmaceutică pentru utilizare în terapie. În mod particular, compoziția farmaceutică se administrează oral. Mai specific, compoziția farmaceutică dezvoltată se utilizează pentru tratarea memoriei și a deficitului de atenție datorată înaintării în vârstă sau asociate cu tulburare neurodegenerativă și demență vasculară.

Mecanismul de adăugare a apei

1. Stratul anhidru intră în contact și adsoarbe apă și hidratează (Figura 2).
2. Stratul adsoarbe mai multă apă și prin cristalizare se extinde (crește volumul prin formarea de rețele noi).
3. Presiunea din interiorul stratului crește și se formează fisuri de stres în stratul superficial.
4. Fisurile de stres cresc în dimensiune odată cu creșterea expunerii la apă și, prin creșterea adâncimii în cristal, expune mai multă substanță la apă.
5. Procesul crește odată cu timpul de expunere și cantitatea de apă.

Impactul adăugării de apă asupra formulării finale

Adăugarea de apă la hidratul de Pramiracetam declanșează transformarea stratului anhidru de lipire de pe suprafața cristalului într-un strat hidratant non-lipicios. Cantitatea de apă adăugată trebuie controlată strâns, deoarece numai suprafața cristalului trebuie tratată. Prea multă apă ar putea introduce stres în cristale care ar trebui evitate. Acest lucru este dat de WKF al API și granulometria particulelor (PSD). Deoarece trebuie tratată doar suprafața cristalelor, cantitatea de apă adăugată va fi puternic afectată de valoarea PSD a materialului. O valoare PSD mai ridicată a API semnifică o suprafață mai mică a cristalelor și asta va însemna o cantitate mai mică de apă necesară. Am descoperit în mod surprinzător faptul că 1,0 - 2,2% greutate/greutate creștere de apă raportat la greutatea totală a ingredientului activ per comprimat a fost suficientă pentru a transforma majoritatea suprafețelor în acest caz.

Cu un conținut mai mare de adăugare de apă, se formează fisuri mai puternice. S-a observat faptul că 0,5% - 5% greutate/greutate creștere a apei raportat la conținutul de ingredient activ per comprimat a fost suficientă pentru tratamentul suprafeței cristalelor hidratului de Pramiracetam, în care nivelul suplimentar optim de apă de suprafață necesar pentru hidratul de Pramiracetam a fost între 1,0 - 2,2 % greutate/greutate raportat la conținutul de hidratul de Pramiracetam per comprimat. Odată introdusă în mediul de dizolvare, apa mediului se va deplasa în interiorul tabletei printr-un fenomen capilar de MCC și va ajunge la cristalele API. Cristalele vor lua rapid apa prin porțile deja formate (fisuri de stres) și se vor dezintegra în cristale mai mici cu suprafață mai mare care va duce la un profil de dizolvare mai mare și mai rapid.

Procedeeul trebuie controlat. Cantitatea de apă ar trebui să fie suficientă pentru a trata suprafața cristalelor API și să nu afecteze valoarea PSD și structura cristalului, astfel încât timpul de dezintegrare și profilul de dizolvare rămân aceleași. S-a observat că, cu un conținut mai mare de apă, duritatea comprimatului crește, în ciuda rezistenței la compresiune mai mică.

EXEMPLE

În continuare, invenția va fi dezvoltată prin exemplele de realizare particulare care nu ar trebui considerate ca limitând invenția în vreun fel. Mai mult, persoana calificată va anticipa că se pot face alte variații, toate acestea fiind în sfera invenției.

Exemplul 1 (Comparativ):

Prepararea comprimatelor de Pramiracetam fără tratament suplimentar cu apă.

Toate materiile prime și excipienții conform cu Tabelului 1 mai jos s-au cântărit. Cantitatea necesară de API (monohidrat de Pramiracetam) s-a măcinat printr-o moară adecvată la parametrii corespunzători. Talcul și dioxidul de silicon coloidal s-au trecut prin site cu dimensiuni adecvate, s-au amestecat cu API măcinat. Celuloză microcristalină, hipromeloză și crospovidonă s-au trecut prin sită adecvată și s-au amestecat cu amestecul anterior. Stearat de magneziu care s-a trecut printr-o sită adecvată se adaugă la amestecul de mai sus și s-a lubrifiat cu stearat de magneziu pentru 10 minute. Amestecul final s-a comprimat în miezuri de comprimate folosind unelte de formă alungite la o duritate de 110-150 N și s-a acoperit în final cu suspensie de acoperire cu film adecvată.

Tabelul 1: Detalii privind compoziția calitativă și cantitativă pentru comprimate de Pramiracetam ca per exemplul 1

46

Materie brută/ Excipienți	Funcție	mg/comprimat	% greutate/greutate miez de comprimat
Miez			
Pramiracetam ^β (sub formă de hidrat de Pramiracetam* teoretic)	Agent activ	600,00 (640,13)	60,00 (64,013)
Apă ^μ	Agent de cristalizare/hidratare	0	0
Celuloză microcristalină [∞]	Agent de umplere	310,00	31,00
Crospovidonă	Agent de dezintegrare	10,00	1,00
Hipromeloză	Liant	10,00	1,00
Talc	Anti-aderent	30,00	3,00
Dioxid de siliciu coloidal	Agent de alunecare	30,00	3,00
Stearat de magneziu	Agent de lubrifiere	10,00	1,00
Miez comprimat greutate-		1000,00	100,00
Învelișul film			
Copolimeri de polivinil alcool polietilen glicol și Polivinil alcool	Materialul învelișului film	16,50	1,65
Citrat de trietil		0,90	0,09
Talc		6,60	0,66
Dioxid de titan		6,00	0,60
Final comprimat greutate	-	1030,00	

^βCantitate standard de Pramiracetam (Std.) se bazează pe conținutul valorii de testare 100% greutate/greutate (raportat la substanță uscată) al API și conținut de apă NIL.

*Cantitatea standard de hidrat de Pramiracetam a fost raportă la greutatea moleculară ale Pramiracetam și hidrat de Pramiracetam ca 269,383 și respectiv 287,4 g/mol,

[∞]Celuloza microcristalină a fost ajustată pe baza cantității efective de API luate.

4/8

Observațiile exemplului 1 (comparativ):

API apă prin KF: 6,5 % greutate/greutate

Duritatea miezului de comprimat: 127,50 N

Timp de dezintegrare al comprimatului (Min'Sec"): 17'45" – 25'00"

Exemplul 2:

Prepararea comprimatelor de Pramiracetam cu 7 mg apă de suprafață suplimentară (Care corespunde cu 1,09% greutate/greutate raportat la cantitatea teoretică de Pramiracetam per unitate (Lot de referință Nr. PL060).

Toate materiile prime și excipienții conform cu Tabelului 2 mai jos s-au cântărit. Cantitatea necesară a hidratului de Pramiracetam s-a transferat într-un vas al granulatorului-mixer și s-a pre-amestecat la viteză scăzută a paletelor pentru 5 minute. Apa pentru hidratare necesară pentru lot s-a adăugat la parametrii de granulare adecvați. Materialul hidratat s-a descărcat într-un recipient adecvat și s-a măcinat folosind echipament și parametrii adecvați. Pramiracetamul hidratat și măcinat s-a amestecat cu talc și dioxid de siliciu coloidal într-un vas de amestecare adecvat pentru 15 minute. Celuloză microcristalină, hipromeloză și crospovidonă s-au trecut separat prin site cu dimensiuni adecvate și s-au adăugat la amestecul anterior și s-au amestecat 15 minute la viteză adecvată.

Stearat de magneziu s-a trecut printr-o sită adecvată se adaugă la amestecul de mai sus și s-a lubrifiat cu stearat de magneziu pentru 10 minute. Amestecul final s-a comprimat în miezuri de comprimate folosind unelte de formă alungite la o duritate țintă de 110-150 N și s-a acoperit în final cu suspensie de acoperire cu film adecvată.

Tabelul 2: Detalii privind compoziția calitativă și cantitativă pentru comprimate de Pramiracetam conform exemplului 2

Materie Excipienți	brută/ Funcție	mg/comprimat	% greutate/greutate miez de comprimat
Miez			
Pramiracetam ^b (sub formă de hidrat de Pramiracetam* teoretic)	Agent activ	600,00 (640,13)	60,00 (64,013)
Apă ^u	Agent de	7,00	0,70

	cristalizare/hidratare		
Celuloză microcristalină [∞]	Agent de umplere	303,00	30,30
Crospovidonă	Agent de dezintegrare	10,00	1,00
Hipromeloză	Liant	10,00	1,00
Talc	Anti-aderent	30,00	3,00
Dioxid de siliciu coloidal	Agent de alunecare	30,00	3,00
Stearat de magneziu	Agent de lubrifiere	10,00	1,00
Miez comprimat greutate-		1000,00	100,00
Învelișul film			
Copolimeri de polivinil alcool polietilen glicol și Polivinil alcool	Materialul învelișului film	16,50	1,65
Citrat de trietil		0,90	0,09
Talc		6,60	0,66
Dioxid de titan		6,00	0,60
Final comprimat greutate		-	1030,00

^βCantitate standard de Pramiracetam (Std.) se bazează on conținutul valorii de testare 100% greutate/greutate (raportat la substanță uscată) al API și conținut de apă NIL.

*Cantitatea standard de hidrat de Pramiracetam a fost raportă la greutatea moleculare ale Pramiracetam și hidrat de Pramiracetam ca 269,383 și respectiv 287,4 g/mol,

^μCe rămâne teoretic în produsul final deoarece nu este implicată nicio etapă de uscare, după umectarea API.

[∞]Celuloza microcristalină a fost ajustată pe baza cantității efective de API luate.

Observațiile exemplului 2:

Conținutul mediu de apă al API apă prin KF înainte de hidratare: 6,465 %

conținutul de apă al API prin KF după hidratare: 7,18 % (valoare medie)

Duritatea miezului de comprimat: 122,90 N

Timp de dezintegrare al comprimatului (Min'Sec"): 11'00" – 26'15"

Exemplul 3:

Prepararea comprimatelor de Pramiracetam cu 14 mg apă de suprafață suplimentară (Care corespunde cu 2,18 % greutate/greutate raportat la cantitatea teoretică de Pramiracetam per unitate.)

Toate materiile prime și excipienții conform cu Tabelului 3 mai jos s-au cântărit. Cantitatea necesară a hidratului de Pramiracetam s-a transferat într-un vas al granulatorului-mixer și API-ul s-a pre-amestecat la viteză scăzută a paletelor pentru 3 minute. Apa pentru hidratare necesară pentru lot s-a adăugat la parametrii de granulare adecvați. Materialul hidratat s-a descărcat într-un recipient adecvat și s-au amestecat cu anterior tal și dioxid de siliciu coloidal cernute într-un mixer adecvat în parametrii adecvați și apoi s-au măcinat folosind moară și parametrii adecvați. Celuloză microcristalină, hipromeloză și crospovidonă s-au adăugat la amestecul anterior și s-au amestecat 15 minute la viteză adecvată. Stearat de magneziu s-a trecut printr-o sită adecvată se adaugă la amestecul de mai sus și s-a lubrifiat cu stearat de magneziu pentru 10 minute. Amestecul final s-a comprimat în miezuri de comprimate folosind unelte de formă alungite la o duritate țintă de 110-150 N și s-a acoperit în final cu suspensie de acoperire cu film adecvată.

Tabelul 3: Detalii privind compoziția calitativă și cantitativă pentru comprimate de Pramiracetam conform exemplului 3

Materie brută/ Excipienți	Funcție	mg/comprimat	% greutate/greutate miez de comprimat
Miez			
Pramiracetam ^B (sub formă de hidrat de Pramiracetam* teoretic)	Agent activ	600,00 (640,13)	60,00 (64,013)
Apă ^U	Agent de cristalizare/hidratare	14,00	1,40
Celuloză microcristalină [∞]	Agent de umplere	296,00	29,60
Crospovidonă	Agent de dezintegrare	10,00	1,00
Hipromeloză	Liant	10,00	1,00

Talc	Anti-aderent	30,00	3,00
Dioxid de siliciu coloidal	Agent de alunecare	30,00	3,00
Stearat de magneziu	Agent de lubrifiere	10,00	1,00
Miez comprimat greutate-		1000,00	100,00
Învelișul film			
Copolimeri de polivinil alcool polietilen glicol și Polivinil alcool	Materialul învelișului film	16,50	1,65
Citrat de trietil		0,90	0,09
Talc		6,60	0,66
Dioxid de titan		6,00	0,60
Final comprimat greutate		-	1030,00

^βCantitate standard de Pramiracetam (Std.) a fost raportă la conținutul valorii de testare 100% greutate/greutate (raportat la substanță uscată) al API și conținut de apă NIL.

*Cantitatea standard de hidrat de Pramiracetam a fost raportă la greutatea moleculare ale Pramiracetam și hidrat de Pramiracetam ca 269,383 și respectiv 287,4 g/mol,

^δCantitate rămasă teoretic în produsul final deoarece nu este implicată nicio etapă de uscare, după umectarea API.

^ωCeluloza microcristalină a fost ajustată pe baza cantității efective de API luate.

Observațiile exemplului 3:

Conținutul mediu de apă al API prin KF înainte de hidratare: 6,5 % greutate/greutate

conținutul de apă al API prin KF după hidratare: 8,03 % greutate/greutate

Duritatea miezului de comprimat: 123,10 N

Timpe de dezintegrare al comprimatului (Min'Sec"): 1'44" – 1'51"

Tabelul 4: Forțele de comprimare comparative în timpul procedurii de comprimare și duritatea medie a comprimatelor a probelor reunite de miez de comprimat din exemplele 1

– 3

Parametru	Exemplul 1(PL065), cu No apă	Exemplul 2 (PL060A), cu 7 mg apă per unitate	Exemplul 3 (PL072), cu 14 mg apă per unitate
Forța actuala de	8,2 – 12,4 kN	7,0 – 9,7kN	6,9 – 7,2 kN

comprimare			
Duritatea medie a comprimatelor din probele reunite	127,50N	122,90	123..10

A existat o scădere a forțelor de comprimare necesare pentru a obține aceeași duritate medie a comprimatului prin creșterea conținutului de apă pe unitate. Această creștere a compresibilității amestecului, așa cum se arată prin scăderea forțelor de comprimare, a fost o indicație indirectă clară a creșterii durității comprimatelor de bază prin creșterea conținutului de apă din compoziție

PROFILUL COMPARATIV DE DIZOLVARE

Tabelul 5: Profilul comparativ de dizolvare al exemplului 3 vs Pramistar

Timp (min)	% mediu de medicament dizolvat (%RSD)	
	Comprimat filmat de Pramiracetam 600 mg	Comprimat filmat Pramistar 600 mg
	Exemplul 3	Referință
10	100 (1,7)	72 (4,8)
15	101 (1,0)	92 (3,5)
20	99 (1,2)	99 (1,4)
30	99 (1,4)	98 (1,0)
45	98,1 (1,1)	98 (0,8)
60	98 (0,8)	98 (0,9)
Valoare de	Similar*	NA

* Testul și referințele au eliberat mai mult de 85% după 15 minute

Condiții de dizolvare: 900 mL, pH 1,2, 75 RPM, 37°C, paletă

DATE DE STABILITATE

Tabelul 6: Datele de stabilitate accelerată pentru comprimate filmate de Pramiracetam 600 mg (ale exemplului 2 & 3)

S. Nr.	Test	Limite de acceptare	PL 072 (Exemplul 3)	PL060A (Exemplul 2)
			1 Lună	3 luni
1	Aspect	alb până la alb murdar, biconvex, alungit, macat cu adâncitură parțială pe ambele fețe.	Respectă	Respectă

2	Aspect ambalaj	Alb	Respectă	Respectă
3	Greutate medie	978,5 – 1081,5 mg (1030 ± 5 %)	1031,6	1041,2
4	Apă (prin KF)	NMT 8%	7,2	6,6
5	Identificare Timp de retenție	Timpul de retenție al probei pentru vârful principal este similar cu timpul de retenție standard pentru vârful principal	Respectă	Respectă
	UV	Spectrul probei este similar cu spectru standard		
6	Substanțe asociate (HPLC- UV)			
	Acid 2- (Oxopirolidin-1-il) acetic, IMP29	NMT 0,5%	<0,05	<0,05
	Orice impuritate nespecificată	NMT 0,2%	<0,05	<0,05
	Total	NMT 1,0%	<0,05	<0,05
7	Dizolvare			
	pH 1,2, după 45min	NLT 85% (greutate/greutate)	99,3	98,8
8	Test pentru (HPLC-UV)	95,0 – 105,0% din ceea ce este declarat	100,7	101,2

Toți parametrii investigați sunt conform limitelor specificate fără vreo tendință semnificativă de degradare sau modificare a atributelor de calitate ale produsului medicamentos pe durata perioadei studiate în compoziția studiată a materialului de ambalare.

Revendicări

1. Compoziție farmaceutică care cuprinde sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam cu un conținut de apă mai mult de 6,5 % greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ și cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.
2. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1 care cuprinde sub formă de ingredient activ hidrat de Pramiracetam în care conținutul de apă este de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5% până la 8,7% greutate/greutate calculat raportat la greutatea ingredientului activ.
3. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 1 și 2, în care cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic este selectat din grupul care cuprinde un agent de umplere, un agent de dezintegrare, un liant, un anti-aderent, un agent de alunecare și un agent de lubrifiere.
4. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 1-3, care este o compoziție solidă, care se administrează oral, preferabil un comprimat.
5. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 1-4, în care excipienții sunt
 - agent de umplere selectat din grupul care cuprinde celuloză microcristalină, celuloză microcristalină silifiată, lactoză, fosfat de calciu, amidon, zaharuri (dextroză, maltoză, sucroză, glucoză, fructoză), alcooli zaharidici (manitol, maltitol, sorbitol, xilitol), maltodextrine;
 - agent de dezintegrare selectat din grupul care cuprinde Crospovidonă (polivinil pirolidonă reticulată), Croscarmeloză (carboximetil celuloză reticulată), amidon din grâu, porumb, orez sau cartof, carboximetil amidon sodic, glicolat de amidon sodic, amidon pregelatinizat, L-HPC (hidroxipropil celuloză slab substituită);
 - liant selectat din grupul care cuprinde Hidroxipropil metil celuloză, Povidonă, Hidroxipropil celuloză, carboximetil celuloză, etilceluloză, metilceluloză, hidroxietilceluloză, polivinilpirolidonă, polivinil alcool, polimeri ai acidului acrilic și sărurile sale, copolimeri vinilpirolidonă-acetat de vinil, gelatină, gumă guar, amidon pregelatinizat, algi-nați, xantan;
 - anti-aderent selectat din grupul care cuprinde Talc, stearat de magneziu, amidon;
 - agent de alunecare selectat din grupul care cuprinde dioxid de siliciu coloidal, amidon, silicați;

- agent de lubrifiere selectat din grupul care cuprinde Stearat de magneziu, Stearat de calciu, Stearat de sodiu, acid stearic, ulei vegetal hidrogenat, Poli Etilen Glicol, Benzoat de sodiu, lauril sulfat de sodiu.

6. Compoziție farmaceutică conform revendicării 5 în care excipienții sunt selectati dintre:

- celuloză microcristalină
- Crospovidonă (polivinil pirolidonă reticulată)
- Hipromeloză (hidroxipropil metil celuloză)
- Talc
- dioxid de siliciu coloidal,
- și
- Stearat de magneziu.

7. Procedeu pentru prepararea compoziției farmaceutice conform revendicărilor de la 1 până la 6, caracterizat prin aceea că hidratul de Pramiracetam cu un conținut de apă de mai puțin de 6,5% greutate/greutate raportat la greutatea totală a ingredientului activ se tratează cu apă până ce conținutul de apă al hidratului de Pramiracetam crește peste 6,5 % greutate/greutate calculat raportat la greutatea ingredientului activ, adică de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5% până la 8,7% greutate/greutate raportat la greutatea ingredientului activ folosind granulare umedă, pentru a obține o compoziție hidratată care se amestecă ulterior cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

8. Procedeu pentru prepararea compoziției farmaceutice conform revendicării 7, caracterizată prin aceea că granulara umedă este granulare prin forfecare ridicată sau granulare prin pulverizare.

9. Procedeu pentru prepararea compoziției farmaceutice conform revendicărilor 7-8 care cuprinde următoarele etape:

- a) Adăugarea de apă la o compoziție de hidrat de Pramiracetam având mai puțin de 6,5% greutate/greutate raportat la greutatea totală a ingredientului activ până ce conținutul de apă al hidratului de Pramiracetam crește peste 6,5 % greutate/greutate calculat raportat la greutatea ingredientului activ, adică de la 6,5 % greutate/greutate până la 11,5 % greutate/greutate, preferabil de la 7,5% până la 8,7% greutate/greutate raportat la greutatea totală a ingredientului activ folosind granulare umedă,

- b) Amestecarea compoziției hidratate din etapa a) cu cel puțin un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic selectat din grupul care cuprinde un agent de umplere, agent de dezintegrare, liant, anti-aderent, agent de alunecare și agent de lubrifiere,
 - c) Comprimarea amestecului în comprimate, și
 - d) În mod opțional, acoperirea miezului comprimatului.
11. Compoziție farmaceutică conform revendicărilor 1 până la 6 pentru utilizare în tratarea memoriei și a deficitului de atenție.
12. Compoziție farmaceutică conform revendicării 11 în care respectiva compoziție farmaceutică se administrează oral.

Desene

Fig 1: Suprafața cristalului de hidrat de Pramiracetam înainte de hidratare

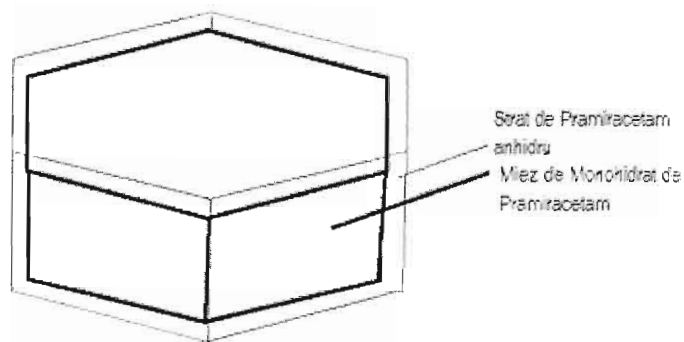


Fig 2: suprafața cristalului de hidrat de Pramiracetam după tratare cu apă

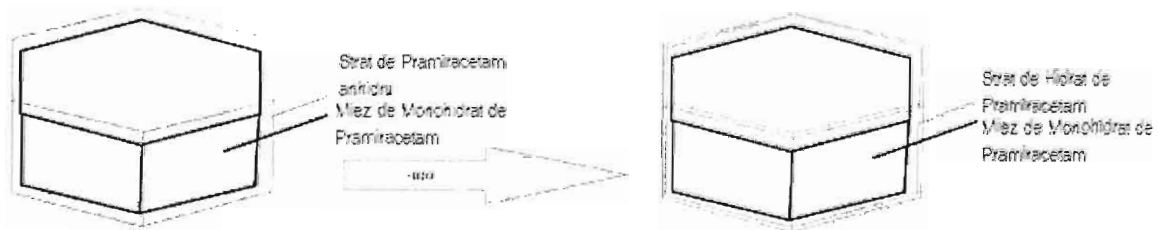


Fig 3: Observare la microscop a tratamentului suprafeței cristalului de hidrat de Pramiracetam la două niveluri de tratament la suprafață în comparație cu suprafața inițială a cristalelor

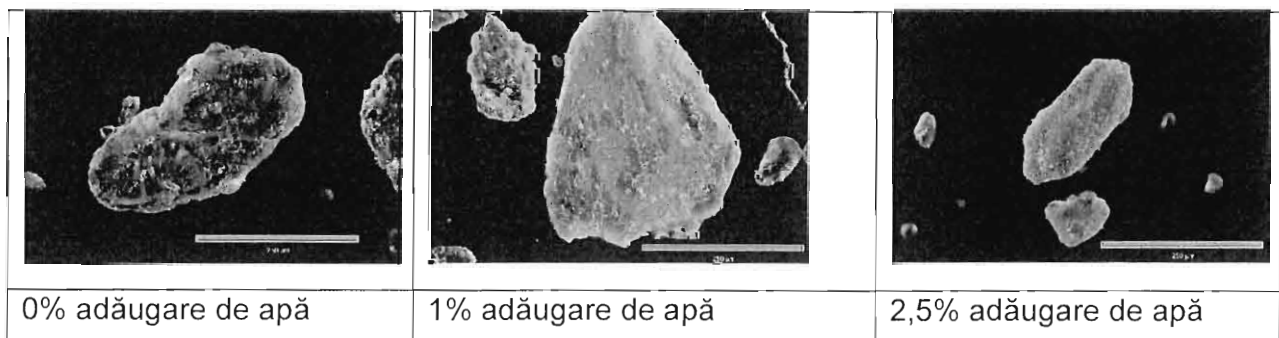


Fig 4: Comparația profilului de dizolvare pentru comprimate filmate de Pramiracetam 600 mg f Exemplul 3) Vs comprimate filmate de Pramistar 600 mg (Lot 92065) la pH 1,2.

