

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 960 753**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2007.01)  
**A61K 31/551** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2016 PCT/US2016/052757**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.03.2017 WO17053346**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2016 E 16775424 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023 EP 3352735**

---

(54) Título: **Formulaciones de olanzapina de liberación sostenida**

(30) Prioridad:

**21.09.2015 US 201562221290 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.03.2024**

(73) Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL GMBH (100.0%)  
Schlüsselstrasse 12  
8645 Jona, CH**

(72) Inventor/es:

**SMITH, MARK, ALAN y  
CLAASSEN-PUNT, CARINE**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 960 753 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de olanzapina de liberación sostenida

5 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional estadounidense Núm. 62/221,290, presentada el 21 de Septiembre del 2016.

10 **ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN**

La esquizofrenia es un trastorno psicótico gravemente debilitante que se caracteriza por síntomas positivos (por ejemplo, delirios, alucinaciones y comportamiento gravemente desorganizado o catatónico) y síntomas negativos (por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia y avolición). Los déficits cognitivos son comunes; incluyen alteraciones del funcionamiento ejecutivo y de la atención, y dificultades con la memoria a corto y largo plazo.

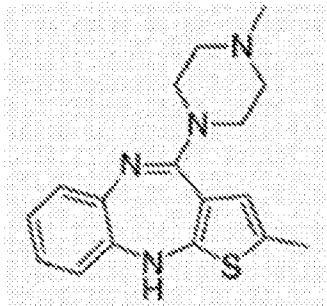
15 El riesgo mundial de morbilidad a lo largo de la vida del trastorno es de aproximadamente el 1 % en diversas regiones geográficas, culturales y socioeconómicas. Dado que, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad sigue un curso crónico con deterioro de larga duración, generalmente se requiere un tratamiento a largo plazo con agentes antipsicóticos.

20 20 El incumplimiento y las altas tasas de interrupción son particularmente problemáticas en pacientes con esquizofrenia. La interrupción prematura de la terapia con fármacos antipsicóticos es un fenómeno común; en un estudio reciente, el 74 % de los pacientes suspendieron su fármaco en un plazo de 18 meses debido a una mala tolerabilidad o a la falta de eficacia. Incluso entre aquellos que no suspenden explícitamente el tratamiento farmacológico, la falta de adherencia a los regímenes de medicación oral a largo plazo es uno de los problemas terapéuticos más importantes en la terapia de la 25 esquizofrenia y los trastornos relacionados. Como resultado, muchos de estos pacientes no experimentan el beneficio total de la terapia con fármacos antipsicóticos y sufren frecuentes recaídas o exacerbaciones que requieren una rehospitalización, a menudo en el contexto de una emergencia psiquiátrica.

30 30 El trastorno bipolar se caracteriza por alteraciones episódicas en el estado de ánimo, la energía y la actividad. La definición de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud 10 (CIE 10) requiere dos o más episodios en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del paciente se alteran significativamente para el diagnóstico. Estos deben incluir trastornos que consisten en algunas ocasiones de una elevación del estado de ánimo y un aumento de la energía y la actividad (hipomanía o manía), y en otras de una disminución del estado de ánimo y una disminución de la energía y la actividad (depresión). Algunos pacientes también

35 35 experimentan episodios mixtos que incluyen características de manía y depresión simultáneamente. Los episodios repetidos de hipomanía o manía sólo se clasifican como bipolares. El trastorno es conocido a veces por los términos trastorno afectivo bipolar o depresión maníaca. Hasta la fecha, no hay ningún producto inyectable de acción prolongada en los EE. UU. que esté aprobado para esta indicación que no sea Risperdal Consta de Janssen.

40 40 La olanzapina es un fármaco antipsicótico atípico bien caracterizado y comúnmente prescrito disponible en formulaciones orales y parenterales.



Olanzapina

45 45 Las formulaciones orales de olanzapina y una preparación de depósito intramuscular (IM) de acción prolongada (ZYPREXA RELPREVV®, Eli Lilly) que contiene pamoato de olanzapina están aprobadas en los EE. UU. para el tratamiento de adultos y adolescentes afectados por esquizofrenia. Las formulaciones orales de olanzapina también están aprobadas en los EE. UU. para el tratamiento del trastorno bipolar I. Una formulación IM de acción rápida de olanzapina está aprobada para el tratamiento de adultos con agitación aguda asociada con esquizofrenia o manía bipolar. El documento US 6169084 divulga microesferas que comprenden olanzapina y povidona para inyección intramuscular.

50 50 Aunque las formulaciones orales de olanzapina y las preparaciones de inyección intramuscular de acción prolongada parecen tener una eficacia comparable en el tratamiento de la esquizofrenia, la administración de la inyección de acción prolongada se asocia con un evento adverso denominado "síndrome post-inyección" o "síndrome de delirio/sedación post-inyección (PDSS)". De hecho, la información de prescripción de ZYPREXA RELPREVV® incluye una advertencia de "caja

negra" que indica que "los pacientes están en riesgo de sedación severa (incluyendo coma) y/o delirio después de cada inyección y debe observarse durante al menos 3 horas en un centro registrado con acceso inmediato a los servicios de respuesta a emergencias".

- 5 Por lo tanto, existe la necesidad de un antipsicótico inyectable de acción prolongada de olanzapina, capaz de aumentar el cumplimiento en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar con un suministro prolongado y que esté libre de los efectos adversos conocidos por el producto actualmente aprobado.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10 La presente divulgación se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida que comprende entre 150 mg y 900 mg de olanzapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

15 en donde la forma de dosificación comprende micropartículas que comprenden olanzapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un polí(lactida-co-glicólico);

en donde dicha forma de dosificación proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante un período de al menos 21 días;

20 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia o trastorno bipolar en un paciente, en donde dicho tratamiento comprende la administración subcutánea al paciente, con una frecuencia de no más de una vez cada 21 días, en donde dicho método se realiza sin monitorear el síndrome de delirio/sedación post-inyección (PDSS).

25 En las realizaciones, el riesgo por inyección de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 0,07 % y/o el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 1,4 %.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 Figura1: es un gráfico que demuestra el porcentaje de olanzapina liberada a lo largo del tiempo a partir de diferentes formulaciones.

Figura 2: es un gráfico que demuestra los perfiles farmacocinéticos en perros después de la administración subcutánea de las formulaciones de olanzapina de liberación sostenida y la administración IM de pamoato de 35 olanzapina.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

40 A continuación, se hará referencia a las realizaciones ejemplares y se utilizará un lenguaje específico en la presente para describir las mismas. No obstante, se entenderá que no se pretende así limitar el alcance de la invención. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

45 La presente divulgación se refiere a los métodos de tratamiento de la esquizofrenia o trastorno bipolar en un paciente. Estos métodos comprenden la administración subcutánea al paciente, con una frecuencia de no más de una vez cada 21 días, una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida que comprende olanzapina, o una sal de olanzapina farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con estos métodos, las formas de dosificación descritas proporcionan una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante un período de al menos 21 días. Además, los métodos descritos se realizan sin necesidad de monitoreo con respecto a PDSS.

50 La presente divulgación también se refiere a los métodos de administración de aproximadamente 150 mg y aproximadamente 900 mg de olanzapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente. De acuerdo con estos métodos, una forma de dosificación farmacéutica de olanzapina de liberación sostenida se administra subcutáneamente al paciente en una frecuencia de no más de una vez cada 21 días. Además, el riesgo de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 0,07 % de todas las administraciones subcutáneas, por ejemplo, inferior al 0,07 % de todas las inyecciones administradas.

55 Como se usa en la presente, el término "forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida" se refiere a una forma de dosificación que proporciona la liberación gradual de olanzapina durante un período de tiempo que es preferiblemente al menos 21 días. Más específicamente, la liberación de olanzapina en el torrente sanguíneo del paciente está controlada predominantemente por los ingredientes de la forma de dosificación en lugar de por cualquier propiedad de la olanzapina, o sal farmacéuticamente aceptable, de la misma. Preferiblemente, aunque no necesariamente, los niveles de liberación de olanzapina durante el período de tiempo son relativamente constantes. La "forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida", tal como se usa en la presente, está excluida de ZYPREXA RELPREVV®, en donde la liberación de la olanzapina en el torrente sanguíneo está controlada predominantemente por la tasa de disociación de la olanzapina de su sal de pamoato y la posterior absorción de la olanzapina en el torrente sanguíneo en lugar de por otros ingredientes de dicha composición.

Las formas de dosificación farmacéuticas de la divulgación incluirán las formas de dosificación que sean adecuadas para su uso en seres humanos sin efectos secundarios tóxicos indebidos. Las formas de dosificación dentro del alcance de la divulgación incluyen el ingrediente farmacéutico activo, o una forma de sal del mismo, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación farmacéuticas de la invención son micropartículas de poli(lactida-co-glicólido). El poli(lactida-co-glicólido) es un polímero biodegradable.

Ejemplos de tecnologías de plataforma que son útiles en la preparación de las formas de dosificación farmacéuticas de liberación sostenida de la presente divulgación incluyen las asociadas con Novartis (véase, por ejemplo, WO2010018159), Alkermes (véase, por ejemplo, WO200191720), Allergan (véase, por ejemplo, WO2013112434), Reckitt Benckiser (véase, por ejemplo, WO2009091737), Icon Bioscience (véase, por ejemplo, WO2013036309), Flamel Technologies (véase, por ejemplo, WO2012080986), QLT (véase, por ejemplo, WO2008153611), Rovi Pharmaceuticals (véase, por ejemplo, WO2011151356), Dong-A (véase, por ejemplo, WO2008130158), Durect (véase, por ejemplo, WO2004052336), NuPathe (véase, por ejemplo, WO2005070332), Ascendis Pharma (véase, por ejemplo, WO2011042453), Endo (véase, por ejemplo, WO2013063125), Delpor (véase, por ejemplo, WO2010105093), PolyActiva (véase, por ejemplo, WO2010040188), Flexion Therapeutics (véase, por ejemplo, WO2012019009), pSivida (véase, por ejemplo, WO2005002625), Camurus (véase, por ejemplo, WO2005117830), Bind Therapeutics (véase, por ejemplo, WO2010075072), Zogenix (véase, por ejemplo, WO2007041410), Ingell (WO2011083086), Foresee Pharmaceuticals (véase, por ejemplo, WO2008008363), Medincell (véase, por ejemplo, WO2012090070), Mapi Pharma (véase, por ejemplo, WO2011080733), DelSiTech (véase, por ejemplo, WO2008104635), OctoPlus (véase, por ejemplo, WO2005087201), Nanomi (véase, por ejemplo, WO2005115599), Peptron (véase, por ejemplo, WO2008117927), GP Pharm (véase, por ejemplo, WO2009068708), Pharmathen (véase, por ejemplo, WO2014202214), Titan Pharmaceuticals (véase, por ejemplo, WO2007139744), Tolmar (véase, por ejemplo, WO2009148580), Heron Therapeutics (véase, por ejemplo, US2014323517) e Intarcia Therapeutics (véase, por ejemplo, WO2005048952). Los métodos para formular un ingrediente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma de dosificación adecuada para su uso en los métodos instantáneos también se describen en, por ejemplo, Hu et al., IJPSR, 2012; vol. 3(9): 2888-2896; Hoffman, Adv. Drug. Del. Rev. 54 (2002) 3-12; Al-Tahami et al. Recent Patents on Drug Del. & Formulation 2007, 1 65-71; Pattini et al. Chem. Rev. 26 de mayo del 2015; y Wright y Burgess (ed.) Long Acting Injections and Implants (2012).

30 El término “monitoreo del síndrome de delirio/sedación post-inyección” incluirá el monitoreo de un paciente en un centro sanitario registrado con acceso inmediato a los servicios de respuesta a emergencias, en donde un profesional sanitario debe observar continuamente al paciente en dicho centro de salud durante al menos 3 horas en busca de síntomas compatibles con el PDSS inducido por olanzapina.

35 Como se usa en la presente, el término “síndrome de delirio/sedación post-inyección” o “PDSS” se entenderá como aquellos síntomas o combinación de síntomas y circunstancias según se define en Detke, H.C. et al, BMC Psychiatry 2010, 10:43, o como cualquier médico experto en la técnica entendería el término. Por ejemplo, los síntomas relacionados con el delirio incluyen desorientación, confusión, ataxia y disartria. Los síntomas relacionados con la sedación incluyen, por ejemplo, somnolencia, sedación u otro cambio en el nivel de conciencia.

40 El término “paciente” se refiere a un sujeto humano que ha sido diagnosticado previamente con esquizofrenia y/o trastorno bipolar. En una realización, el término se aplicará a un sujeto humano que no haya sido expuesto al tratamiento para cada una de dichas afecciones. En otra realización, el término se aplicará a un sujeto humano que haya sido tratado previamente para la esquizofrenia o trastorno bipolar, pero que actualmente no esté recibiendo tratamiento farmacéutico para ninguno de los dos. En otra realización, el término se aplicará a un sujeto humano que está recibiendo terapia farmacéutica concomitante para la esquizofrenia y/o trastorno bipolar.

50 La olanzapina utilizada en los métodos de la divulgación puede estar presente en las formas de dosificación como olanzapina o como una sal de olanzapina farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sal de tartrato, tal como una sal de tartrato (D)(-) o una sal de tartrato (/-)(+), una sal clorhidrato, una sal de citrato, una sal de malato, en particular una sal de D-malato, una sal de fumarato, una sal de succinato, una sal de benzoato, una sal de bencenosulfonato, una sal de pamoato, una sal de formiato, una sal de malonato, una sal de 1,5-naftalenodisulfonato, una sal de salicilato, una sal de ciclohexanesulfamato, una sal de lactato, una sal de mandelato, en particular una sal de mandelato (R)(-), una sal de glutarato, una sal de adipato, una sal de escuarato, una sal de vanilato, una sal de oxaloacetato, una sal de ascorbato, en particular una sal de (L)-ascorbato y una sal de sulfato.

55 Como se usa en la presente, “administrado subcutáneamente” se refiere a la administración en la capa de piel que está directamente debajo de la dermis y la epidermis. El término excluye específicamente los métodos intramusculares e intravenosos de administración. Los métodos preferidos de administración subcutánea incluyen inyecciones subcutáneas e implantes.

60 Como se usa en la presente, una “dosis terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de olanzapina que es suficiente para aliviar los síntomas positivos y/o negativos de la esquizofrenia y/o trastorno bipolar en el paciente.

65 Las formas de dosificación de la divulgación comprenden entre 150 mg y 900 mg de olanzapina o una cantidad de una sal de olanzapina farmacéuticamente aceptable que es equivalente a entre 150 mg y 900 mg de olanzapina. Como se

utiliza en la presente, la referencia a una cantidad o rango de cantidades especificadas de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, significará que la cantidad de cualquier sal de olanzapina farmacéuticamente aceptable es equivalente a la cantidad o rango de cantidades especificadas de olanzapina.

- 5 En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la divulgación comprenden entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 600 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por ejemplo, las formas de dosificación de la divulgación pueden comprender 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, o aproximadamente 600 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las formas de dosificación preferidas de la divulgación incluirán aproximadamente 300 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Otras 10 formas de dosificación preferidas de la divulgación incluirán aproximadamente 405 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Aún otras formas de dosificación preferidas de la divulgación incluirán aproximadamente 600 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 Las formas de dosificación de la divulgación proporcionarán una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante al menos 21 días. En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionan una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante al menos aproximadamente 30 días, 45 días, 60 días, o 90 días.

20 De acuerdo con los métodos descritos, la forma de dosificación puede administrarse a una frecuencia de no más de una vez por mes (es decir, no más de una vez en aproximadamente 30 días). Alternativamente, la forma de dosificación puede administrarse a una frecuencia de no más de una vez aproximadamente cada dos meses (es decir, no más de una vez en aproximadamente 60 días). En otros métodos, la forma de dosificación puede administrarse a una frecuencia de una vez por tres meses (es decir, no más de una vez en aproximadamente 90 días).

25 En las realizaciones preferidas, las formas de dosificación de la invención pueden administrarse como un medicamento terapéuticamente eficaz sin necesidad de un período de titulación inicial de dosis "iniciales" más altas o más frecuentes y/o sin necesidad de cobertura adicional por un producto de olanzapina oral durante esta etapa inicial de la terapia.

30 Los métodos de divulgación dan como resultado un riesgo por paciente de PDSS inducido por olanzapina menor que el observado con ZYPREXA RELPREVV®. Como se usa en la presente, el término "riesgo por paciente de PDSS inducido por olanzapina" significa el riesgo de desarrollar PDSS inducido por olanzapina al que es probable que se enfrente un paciente que se somete a tratamiento de acuerdo con los métodos de la presente invención, independientemente del número de tratamientos. Por ejemplo, el uso de los métodos y/o formas de dosificación de la divulgación, da como resultado un riesgo por paciente de PDSS inducido por olanzapina inferior al 1,4 %. En las realizaciones preferidas, el riesgo de PDSS inducido por olanzapina que se produce por paciente, utilizando los métodos y/o formas de dosificación 35 de la divulgación, es inferior al 1 %, inferior al 0,75 %, inferior al 0,5 %, inferior al 0,25 %, inferior al 0,1 %, o inferior al 0,05 %. En algunas realizaciones, el riesgo por paciente de PDSS inducido por olanzapina que se produce en el paciente utilizando los métodos y/o formas de dosificación de la presente divulgación es tan pequeño que es indeterminable, es decir, esencialmente un riesgo del 0 %. Los métodos estadísticos para determinar el riesgo de PDSS inducido por olanzapina que se produce por paciente se conocen en la técnica.

40 Los métodos de la divulgación dan como resultado un riesgo por administración, por ejemplo, por inyección, de PDSS inducido por olanzapina inferior al observado después de la administración de ZYPREXA RELPREVV®. Como se usa en la presente, el término "riesgo por inyección de PDSS inducido por olanzapina" significa el riesgo de desarrollar PDSS inducido por olanzapina al que es probable que se enfrente un paciente que se somete a tratamiento de acuerdo con los métodos de la presente invención, a partir de una sola inyección. El uso de los métodos y/o formas de dosificación de la divulgación, da como resultado un riesgo por inyección de PDSS inducido por olanzapina inferior al 0,07 % de todas las administraciones subcutáneas, por ejemplo, inferior al 0,07 % de todas las inyecciones administradas. En las realizaciones preferidas, el riesgo por inyección de PDSS inducido por olanzapina que se produce en un paciente, utilizando los métodos y/o formas de dosificación de la divulgación, es inferior al 0,01 %, inferior al 0,005 %, inferior al 0,001 % o inferior al 0,0005 %. En algunas realizaciones, el riesgo por inyección de PDSS inducido por olanzapina que se produce en el paciente utilizando los métodos y/o formas de dosificación de la divulgación es tan pequeño que es indeterminable, es decir, esencialmente un riesgo del 0 % para el paciente. Los métodos estadísticos para determinar el riesgo por inyección de PDSS inducido por olanzapina que se produce en el paciente se conocen en la técnica.

45 55 Informes previos han indicado que la tasa de disolución del pamoato de olanzapina es significativamente mayor en el plasma que en disoluciones acuosas, tal como una disolución amortiguadora de fosfato (por ejemplo, véase McDonnell et al., "Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism," BMC Psychiatry (2010); v. 10:45). Se ha planteado la hipótesis de que este aumento de la tasa de disolución de la sal de pamoato puede ser relevante para los mecanismos subyacentes a los casos de PDSS 60 que se han producido después de la administración IM de ZYPREXA RELPREVV® (*id.*). Los episodios de PDSS se han correlacionado con concentraciones plasmáticas de olanzapina de aproximadamente 100 a casi 700 ng/ml después de la administración (*id.*). Se ha especulado que el PDSS podría ocurrir cuando una porción de una dosis de pamoato de olanzapina inyectada por vía intramuscular entra accidentalmente en el torrente sanguíneo como resultado de una lesión en un vaso sanguíneo durante el proceso de inyección (*id.*). No está claro cómo puede evitarse la entrada accidental en el torrente sanguíneo durante la administración intramuscular (*id.*).

Sin embargo, en las formas de dosificación administradas por vía subcutánea de la divulgación, la liberación de olanzapina en el torrente sanguíneo del paciente se controla para evitar de forma predecible aumentos rápidos de la concentración plasmática de olanzapina. Este control se logra predominantemente por los ingredientes de la forma de dosificación en lugar de por cualquier propiedad de una sal de olanzapina particular. Como tal, las formas de dosificación divulgadas evitan el riesgo de una tasa de disolución plasmática acelerada, lo que proporciona un menor riesgo de que un paciente experimente PDSS.

Los perfiles de liberación sostenida de las formas de dosificación de la divulgación se logran mediante la liberación gradual de olanzapina, o una sal farmacéuticamente aceptable para la misma, de la forma de dosificación en el torrente sanguíneo del paciente durante un período de tiempo que es por lo menos de aproximadamente 21 días. Preferiblemente, las formas de dosificación de la divulgación liberan menos de aproximadamente 40 % en peso de olanzapina, con base en el peso de la olanzapina administrada, en el plasma humano a una hora. Por ejemplo, las formas de dosificación de la divulgación liberan menos de aproximadamente 40 % en peso, 30 % en peso, 20 % en peso, 10 % en peso, 5 % en peso, 3 % en peso, o 1 % en peso de olanzapina, con base en el peso de la olanzapina administrada, en el plasma humano a una hora. Los métodos para determinar la cantidad de olanzapina liberada en el plasma humano son conocidos en la técnica.

En las realizaciones preferidas, los métodos de la divulgación no producen una concentración plasmática de olanzapina, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de más de 50 ng/ml en ningún momento dentro de las 72 horas posteriores a la administración. En otras realizaciones, los métodos de la divulgación no producen una concentración plasmática de olanzapina, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de más de 25 ng/ml en ningún momento dentro de las 72 horas posteriores a la administración.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención actual sin limitarla:

## 25 EJEMPLOS

### Ejemplo 1

Las formulaciones de la divulgación pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, 30 las formulaciones de la divulgación pueden producirse mediante los siguientes pasos:

Paso 1: Preparación de soluciones de alimentación para el paso de formación de micropartículas y el procesamiento posterior.

35 Para la preparación de una solución de tensoactivo de 1 litros, la cantidad calculada de tensoactivo se pesa mediante una balanza de precisión en un recipiente que contiene una barra agitadora magnética. Después, se añade agua ultrapura para que el volumen resultante esté ligeramente por debajo de 1 litro. El tensoactivo se disuelve en agitación con la barra agitadora magnética a una temperatura adecuada. Finalmente, se añade agua ultrapura para que se logre un volumen de exactamente 1 litro.

40 La olanzapina se pesa mediante una balanza analítica en un segundo vial que contiene una barra agitadora magnética. El volumen respectivo de disolvente se añade por medio de una pipeta de vidrio. La masa real del disolvente se determina mediante el pesaje diferencial.

45 El polímero se pesa mediante una balanza de precisión en un tercer recipiente de vidrio que contiene una barra agitadora magnética. El volumen respectivo de disolvente orgánico se añade por medio de una pipeta de vidrio. La masa real de disolvente orgánico añadido al polímero se determina mediante el pesaje diferencial. El polímero se disuelve a temperatura ambiente bajo agitación por medio de la barra agitadora magnética.

### 50 Paso 2: Formación de micropartículas

La disolución de polímero preparada previamente y la disolución (o polvo) de API se pesan sucesivamente en un recipiente de fabricación a medida y se dispersan mediante un agitador mecánico. Después de un cierto tiempo, una disolución de tensoactivo se transfiere a una velocidad definida. Esta acción induce una inversión de fase, que a su vez conduce a la formación de micropartículas cargadas con API.

55 Las propiedades características de las formulaciones de micropartículas resultantes se controlan ajustando las condiciones de procesamiento, por ejemplo, los parámetros de dispersión (tiempo, velocidad), los parámetros geométricos (diámetro del disco de disolución, diámetro del recipiente de fabricación), o la velocidad de transferencia de la solución tensioactiva, sino también por las propiedades fisicoquímicas intrínsecas de las respectivas soluciones de alimentación, por ejemplo, la composición, la viscosidad, la solubilidad entre ellas o la tensión interfacial. Ambas categorías, el procesamiento y los parámetros fisicoquímicos, se someten a un proceso de optimización iterativo para lograr el rendimiento objetivo de la formulación.

65 Las suspensiones de micropartículas cargadas con API resultantes seguirán conteniendo un exceso de disolventes de polímero orgánico, así como API y excipientes no encapsulados, que se eliminan durante el procesamiento posterior.

### **Paso 3: Remoción del(es) disolventes orgánicos de las micropartículas poliméricas mediante extracción**

- Después del paso de formación de micropartículas, la suspensión se coloca en un vaso de precipitados de vidrio que contiene una barra agitadora magnética. Esta suspensión de micropartículas diluidas se agita vigorosamente mediante agitación magnética para facilitar el paso del disolvente orgánico de las micropartículas al medio de extracción. Más tarde, el etanol se añade a la disolución de tensoactivo

#### **Paso 4: Separación de las micropartículas**

- Después del paso de extracción, las micropartículas se separan de la fase continua mediante filtración. Para este propósito se utiliza una unidad de filtración de presión.

- 15 En caso de que no se pueda aplicar filtración, las micropartículas se recolectan de la suspensión mediante centrifugación, y el pellet que contiene las micropartículas se vuelve a suspender con agua ultrapura y se vuelve a centrifugar. Si es necesario, este paso de lavado se puede repetir.

#### Paso 5. Transferencia al estado sólido

- 20 La torta de filtro se vuelve a suspender con un cierto volumen de agua ultrapura para ajustar la concentración de partículas deseada, suspendida, congelada y almacenada hasta la liofilización.

El contenido de olanzapina de las formulaciones de micropartículas liofilizadas se determina mediante HPLC.

## 25 Materiales:

La olanzapina se puede comprar comercialmente o se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

- 30 Los polímeros "RG" de Resomer se pueden adquirir de Boehringer Ingelheim.

Otros materiales fueron comprados de fuentes comerciales.

- 35 La Tabla 1 es representativa de las formulaciones de la divulgación. "CL" se refiere a la carga del núcleo. "ThCL" se refiere a la carga teórica del núcleo. "EE" se refiere a la eficiencia de encapsulación. "Morf" se refiere a la morfología de la olanzapina.

Tabla 1

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
1	3 g RG753S	2000 mg olanzapina en 10 mL	50 mL en 8,6 mL BnOH (bencílico alcohol)	1000 mL agua PVA al 1 % (polivinilo) agua, PVA al 2 %	3000 rpm 21 min 2500 rpm <u>después de 60 min:</u>	38,8	32,6	84,0	sin cristales
	EtFo (formato de etilo)			300 mL alcohol)	0,5 min ---				
				agua, PVA al 2%	D: 46 mm				
			inversión de fase	extracción de disolvente <u>después de 90, 120, 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol después de 180 <u>min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración					

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
2	3 g de RG753S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1 %	1000 mL de agua <u>PVA al 2% después de 60 min: 300 mL</u>  agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120, 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en	3000 rpm 21 min  2500 rpm 0,5 min  ---	38,9	33,9	87,1	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración					
3	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua <u>PVA al 2% después de 60 min: 300 mL de agua, PVA al 2% después de 90, 120, 150 min: 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración	3000 rpm 22 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,2	33,6	85,7	sin cristales
4	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	1500 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 8%	1000 mL de agua <u>PVA al 2% después de 60, 75, 90 y 105 min:</u> adición de 50 mL	2500 rpm 7 min 3000 rpm 13 min- D: 34 mm	33,1	25,5	77,1	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 500 mL de agua, F68 al 4%					

ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.	
			inversión de fase		extracción del disolvente					
5	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	1500 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 8%		1000 mL de agua PVA al 2% <u>después de 60. 75. 90 y 105 min</u> ; adición de 50 mL de etanol <u>después de 120 min</u> ; filtración y resuspensión en 500 mL de agua , F68 al 4%	2500 rpm 7 min 3000 rpm 13 min-D: 34 mm	33,1	25,5	77,1	sin cristales
6	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	1500 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 8%		1000 mL de agua PVA al 2% <u>después de 60. 75. 90 y 105 min</u> ; adición de 50 mL de etanol <u>después de 120 min</u> ; filtración y resuspensión	2500 rpm 7 min 3000 rpm 13 min-D: 34 mm	33,3	24,1	72,3	sin cristales
			inversión de fase		extracción de disolvente en 500 mL de agua, F68 al 4%					
7	3G de RG756 en 14 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%		1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min</u> ; 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90. 120 y 150 min</u> ; 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min</u> ; filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min</u> ; filtración	3000 rpm 7 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,9	32,5	81,5	sin cristales
8	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%		1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min</u> ; 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90. 120 y 150</u>	3000 rpm 22 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,2	34,2	87,1	sin cristales
			inversión de fase		extracción de disolvente <u>min</u> : 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min</u> ; filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min</u> ; filtración					

ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.	
			inversión de fase		extracción del disolvente					
9	1,5 g de RG756S en 7 mL de EtFo + 1,5 g RG504 en 5 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%		1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, 4%	3000 rpm 16 min-D: 34 mm	39,9	30,4	76,2	sin cristales
			inversión de fase		F68 extracción de disolvente después de 240 min: filtración					
10	3 g de RG753S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%		1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% después de 240 min: filtración	3000 rpm 21 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	38,9	33,9	87,1	sin cristales
11	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%		1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> extracción de disolvente filtración y resuspensión en 500 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 150 min:</u> filtración	3000 rpm 40 min-D: 34 mm	39,2	37,6	95,9	sin cristales
			inversión de fase							
12	3 g de RG756 en 14 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%		1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración	3000 rpm 7 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,9	25,5	81,5	sin cristales

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
13	3 g de RG753S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60</u>	3000 rpm 18 min 3500 rpm 4 min	39,5	33,9	85,8	sin cristales
			inversión de fase	extracción del disolvente					
				<u>min: 300 mL de agua, PVA al 2% después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4%	4000 rpm 4 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm				
14	3 g de RG755S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y	3000 rpm 14,5 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,7	31,8	80,0	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración					
15	1,5 g de RG755S + 1,5 g de RG735S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración	3000 rpm 18 min 2500 rpm 0,5 min- D: 34 mm	39,3	33,7	85,7	sin cristales
16	2,25 g de RG755S + 0,75 g de RG735S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% después de 60 min: 300 mL	3000 rpm 18 min 2500 rpm 0,5 min- D: 34 mm	39,3	32,9	83,6	sin cristales

ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.	
			inversión de fase	extracción del disolvente						
			inversión de fase	extracción de disolvente agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración						
17	1,5 g de RG755S + 1,5 g de RG753H en 10 mL de EtFO	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y	3000 rpm 23,5 min 2500 rpm 0,5 min-D: 46 mm	39,4	32,7	82,9	sin cristales	
			inversión de fase	extracción de disolvente resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración						
18	2,25 g de RG755S + 0,75 g de RG753H en 10 mL de EtFO	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración	3000 rpm 18 min 2500 rpm 0,5 min-D: 46 mm	39,8	33,2	83,4	sin cristales	
19	1,5 g de RG755S + 1,5 g de RG504H en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min:</u> 300 mL	3000 rpm 32 min 2500 rpm 0,5 min-D: 46 mm	39,5	33,0	83,6	sin cristales	

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.	
			inversión de fase	extracción del disolvente						
			inversión de fase	extracción de disolvente agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min</u> : 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min</u> : filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min</u> : filtración						
20	2 g de RG755S + 1 g de RG504H en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 60 min</u> : 300 mL de agua, PVA al 2% <u>después de 90, 120 y 150 min</u> : 100 mL de agua, PVA al 2% 100 mL de etanol <u>después de 180 min</u> : filtración y	3000 rpm 29,5 min 2500 rpm 0,5 min-D: 46 mm	39,9	21,4	53,7	sin cristales	
			inversión de fase	extracción de disolvente resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min</u> : filtración						
21	1,5 g de RG756S en 7 mL de EtFo + 1,5 g RG504 en 5 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60 min</u> : 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min</u> : adición de 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180 min</u> : filtración y resuspensión en 1000 mL de agua F68 al 4% durante 60 min filtración	3000 rpm 18 min-D: 34 mm	40,8	36,1	88,5	sin cristales	
22	1,5 g de RG757S en 8 mL de EtFo + 1,5 g RG504 en 5 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60 min</u> : 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150</u>	3000 rpm 15 min-D: 34 mm	40,0	23,8	59,4	sin cristales	

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
			inversión de fase	extracción de disolvente					
				extracción de disolvente <u>min:</u> adicción de 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM pH 6,0, F68 al 4 % durante 60 min filtración					
23	1,5 g de RG755S en 8 mL de EtFo + 1,5 g RG504 en 5 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60 min:</u> 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> adición de 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM	3000 rpm 22 min-D: 34 mm	38,9	30,2	77,5	sin cristales
				inversión de fase	extracción de disolvente pH 6,0, F68 al 4 % durante 60 min filtración				
24	3 g de RG753H en 12 mL de EtFo (pre-dispersado)	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 500 mL de agua F68 al 4% durante 35 min filtración	3000 rpm 40 min-D: 34 mm	39,3	36,3	92,3	sin cristales
25	2,4 g de RG753H en 8 mL de EtFo (pre-dispersado) + 0,6 g de RG504H en 4 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de citratos 100 mM pH	2000 rpm 10 min 3000 rpm 27 min -- D: 34 mm	38,8	36,3	93,6	sin cristales
				inversión de fase	extracción de disolvente 6,0, F68 al 4 % durante 35 min filtración				

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
26	2,1 g de RG753H en 7 mL de EtFo (pre-dispersado) + 0,9 g de RG504H en 5 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de citratos 100 mM pH 6,0, F68 al 4% durante 35 min filtración	2000 rpm 20 min 3000 rpm 24,5 min --- D: 34 mm	38,8	34,4	88,6	sin cristales
27	1,5 g de RG753H en 7 mL de EtFo (pre-dispersado) + 1,5 g de RG504H en 5 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL	2000 rpm 10 min 3000 rpm 24,5 min --- D: 34 mm	38,9	36,0	92,6	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente agua F68 al 4 % durante 30 min filtración					
28	1,2 g de RG753H en 6 mL de EtFo (pre-dispersado) + 1,8 g de RG504 en 6 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua F68 al 4% durante 30 min filtración	2000 rpm 10 min 3000 rpm 23 min -- D: 34 mm	39,0	36,4	93,4	sin cristales
29	0,9 g de RG753H en 5 mL de EtFo (pre-dispersado) + 2,1 g de RG504 en 7 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de citratos 100 mM pH	2000 rpm 10 min 3000 rpm 23 min -- D: 34 mm	38,9	27,8	71,5	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente 6,0, F68 al 4 % durante 30 min filtración					

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
30	3,0 g de RG753H en 12 mL de EtFo (pre-dispersado)	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 500 mL de agua F68 al 4% durante 35 min filtración	3000 rpm 40 min-D: 34 mm	39,3	36,3	92,3	sin cristales
31	3,0 g de RG753H en 12 mL de EtFo (pre-dispersado)	2000 mg de olanzapina como sólido	80mL de agua PVA al 4% sacarosa al 5%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de citratos pH 6,2	3000 rpm 37 min-D: 34 mm	39,0	33,5	85,9	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente F68 al 4% durante 35 min filtración					
32	3,0 g de RG753H en 12 mL de EtFo (pre-dispersado)	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4% PEG 20k al 2%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de citratos pH 6,2 F68 al 4 % durante 35 min filtración	3000 rpm 35 min-D: 34 mm	39,2	35,8	91,3	sin cristales
33	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% (fase de lavado después de 60 min: 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y	3000 rpm 22 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,2	34,2	87,1	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% <u>después de 240 min:</u> filtración y					

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
34	3 g de RG753H en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% (fase de lavado <u>después de 60 min</u> ; 300 mL de WP después de 90, 120 y 150 min; 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180, 210 min</u> ; 100 mL de etanol <u>después de 240 min</u> ; filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4%; 50 mL de etanol <u>después de 255, 270, 285 min</u> ; adición de 50 mL	3000 rpm 22 min 2500 rpm 0,5 min - D: 46 mm	39,0	35,0	89,9	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente etanol <u>después de 300 min</u> ; filtración					
35	3 g de RG755S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% (fase de lavado <u>después de 60 min</u> ; 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min</u> ; 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180 min</u> ; filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, al 4% F68 <u>después de 240 min</u> ; filtración	3000 rpm 14,5 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,7	31,8	80,0	sin cristales
36	3 g de RG755S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% (fase de lavado "WP") <u>después de 10 min</u> ; filtración y resuspensión en 1000 mL	3000 rpm 14,5 min 2500 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,6	33,5	84,7	sin cristales

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
			inversión de fase	extracción de disolvente					
				<u>extracción de disolvente WP después de 60 min:</u> <u>300 mL de WP después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180, 210 min:</u> 100 mL de etanol <u>después de 240 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% 50 mL de etanol <u>después de 255, 270, 285 min:</u> adición de 50 mL de etanol después de 300 min: filtración					
37	3 g de RG755S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 2%	1000 mL de agua, PVA al 2% ( <u>fase de lavado después de 10 min:</u> filtración	3000 rpm 14,5 min 2000 rpm 0,5 min D: 46 mm	39,7	33,3	83,9	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente y resuspensión en 1000 mL de WP <u>después de 60 min:</u> 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de WP 100 mL de etanol después de 180, 210 min: 100 mL de etanol <u>después de 240 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% 50 mL de etanol <u>después de 255, 270, 285 min:</u> adición de 50 mL de etanol <u>después de 300 min:</u> filtración					
38	1,5 g de RG755S + 1,5 g de RG753S	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL	50 mL de agua VPA al 1%	1000 mL de agua, PVA al 2% (fase de lavado	3000 rpm 18 min 2500 rpm 0,5 min	39,3	33,7	85,7	sin cristales

ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
	en 10 mL de EtFo	BnOH		extracción de disolvente "WP") después de 60 min: 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, al 4% F68 <u>después de 240 min:</u> filtración	-D: 34 mm				
39	1,5 g de RG755S + 1,5 g de RG753S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 2%	1000 mL de agua, PVA al 2% (fase de lavado "WP") <u>después de 10 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de WP <u>después de 60 min:</u> 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de WP	3000 rpm 18 min 2500 rpm 0,5 min-D: 34 mm	39,4	32,5	82,6	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente 100 mL de etanol después de 180. <u>210 min:</u> 100 mL de etanol <u>después de 240 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% 50 mL de etanol <u>después de 255, 270, 285 min:</u> adición de 50 mL de etanol <u>después de 300 min:</u> filtración					
40	1,5 g de RG755S + 1,5 g de RG753S en 10 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina en 8,6 mL de BnOH	50 mL de agua PVA al 2%	1000 mL de agua, PVA al 2% (fase de lavado "WP") <u>después de 10 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de WP <u>después de 60 min:</u> 300 mL de WP	3000 rpm 18 min 2000 rpm 0,5 min-D: 34 mm	39,4	34,2	86,8	sin cristales

ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.	
			inversión de fase	extracción del disolvente						
			inversión de fase	extracción de disolvente después de 90, 120 y 150 min: 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180, 210 min:</u> 100 mL de etanol <u>después de 240 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de agua, F68 al 4% 50 mL de etanol <u>después de 255, 270, 285 min:</u> adición de 50 mL de etanol <u>después de 300 min:</u> filtración						
41	3 g de RG503H en 12 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60 min:</u> 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de WP 100 mL	3000 rpm 30 min-D: 34 mm	39,0	36,8	94,5	sin cristales	
			inversión de fase	extracción de disolvente etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM, pH 6,2 F68 al 4% durante 30 min filtración						
42	3 g de RG504H en 12 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60 min:</u> 300 mL de WP <u>después de 90, 120 y 150 min:</u> 100 mL de WP 100 mL de etanol <u>después de 180 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM, pH 6,2 F68 al 4 % durante 35 min filtración	3000 rpm 24 min-D: 34 mm	39,3	33,6	85,4	sin cristales	
			inversión de fase	extracción del disolvente						

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
43	0,6 g de RG755S en 4mL de EtFo + 2,4 g de RG753H en 8 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM pH 6,0, F68 al 4 % durante 30 min filtración	2000 rpm 14 min 3000 rpm 25 min-D: 34 mm	39,7	36,3	91,5	sin cristales
44	2,1 g de RG753S en 7mL de EtFo + 0,9 g de RG504H en 5 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM pH	2000 rpm 22 min 3000 rpm 22 min-D: 34 mm	38,9	36,3	93,4	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente 6,2, F68 al 4 % durante 40 min filtración					
45	2,4 g de RG753H en 8mL de EtFo + 0,6 g de RG504H en 4 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	1000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 60, 75, 90, 105 min:</u> 50 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM pH 6,2, F68 al 4 % durante 45 min filtración	2000 rpm 10 min 3000 rpm 27 min-D: 34 mm	39,4	30,9	78,5	sin cristales
46	3,0 g de RG753H en 12 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	2000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 30, 60, y 90 min:</u> 100 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL	2000 rpm 15 min 3000 rpm 26 minD: 34 mm	39,0	38,5	98,7	sin cristales

# ES 2 960 753 T3

Ej.	Fase de polímero	Fase de fármaco	Fase de tensoactivo		Recipiente de dispersión	Th. CL (% p/p)	CL (% p/p)	EE (5)	Morf.
			inversión de fase	extracción del disolvente					
			inversión de fase	extracción de disolvente disolución amortiguadora de citratos 100 mM, pH 6,5 F68 al 4 % durante 30 min filtración					
47	2,7 g de RG753H en 9 mL de EtFo + 0,3 g de RG504H en 3 mL de EtFo	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	2000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 30, 60, y 90 min:</u> 100 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM, pH 6,5 F68 al 4% durante 30 min filtración	2000 rpm 15 min 3000 rpm 25 min-D: 34 mm	38,7	36,9	95,5	sin cristales
48	2,7 g de RG753H en 9 mL de EtFo + (0,15 g de RG504H + 0,15 g de RG752H en 3 mL de EtFo)	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua PVA al 4%	2000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 30, 60, y 90 min:</u> 100 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión	2000 rpm 15 min 3000 rpm 25 min-D: 34 mm	39,1	38,6	98,7	sin cristales
			inversión de fase	extracción de disolvente en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM, pH 6,5 F68 al 4 % durante 30 min filtración					
49	2,7 g de RG753H en 9 mL de EtFo + (0,15 g de RG504H + 0,15 g de RG756S en 3 mL de EtFo)	2000 mg de olanzapina como sólido	80 mL de agua en PVA al 4%	2000 mL de agua PVA al 2% ("WP") <u>después de 30, 60, y 90 min:</u> 100 mL de etanol <u>después de 120 min:</u> filtración y resuspensión en 1000 mL de disolución amortiguadora de citratos 100 mM, pH 6,5 F68 al 4% durante 30 min filtración	2000 rpm 15 min 3000 rpm 25 min-D: 34 mm	39,1	37,8	96,7	sin cristales

**EJEMPLO 2****Solubilidad de base de olanzapina y sal de pamoato monohidrato**

La solubilidad saturada de olanzapina y pamoato de olanzapina monohidrato se determinó tanto a temperatura ambiente (~24-25 °C) como a temperatura fisiológica (+37 °C) mediante la adición de un exceso de API al plasma canino y humano, y la agitación continua durante 24 horas. En un intento de reducir la oxidación de olanzapina y pamoato de olanzapina monohidrato, se añadió un antioxidante soluble en agua, tocoforsolán, al plasma. Las muestras fueron protegidas de la luz bajo agitación constante usando un mezclador de vórtice. La estabilidad del API bajo estas condiciones se evaluó a intervalos cronometrados (T= 0, 2, 4, 21, 24 horas, y 2 y 3 días). En cada punto de tiempo se evaluó la recuperación de olanzapina mediante UPLC. Véase la Tabla 2.

	Tabla 2		pamoato de olanzapina monohidrato	
	olanzapina	Medio	Concentración (µg/ml)	SD
Plasma canino, RT	473,00		3,67	
Plasma canino + Tocoferolán al 1 %, RT	743,69		176,56	35,85
Plasma canino, 37°C	474,94		5,51	
Plasma canino + Tocoferolán al 1 %, 37 °C.	684,50		201,13	4,84
Plasma humano, RT	586,00		4,55	
Plasma humano + Tocoferolán al 1 %, RT	935,64		267,45	23,95
Plasma humano, 37°C	601,95		7,57	
Plasma humano + Tocoferolán al 1 %, 37 °C.	643,27		88,03	47,55

10

**EJEMPLO 3****Medición de perfiles de liberación de plasma humano *in vitro* de las formas de dosificación**

La disolución de, por ejemplo, una forma de dosificación de 30 mg de olanzapina se lleva a cabo en 50 ml de plasma humano + tocoferolán al 1 % bajo agitación, y la tasa de disolución a + 37 °C se controla durante el transcurso de 3 días a T = 1, 6, 3, 4, 2, 24, 48 y 72 horas. El experimento se lleva a cabo en triplicado y se ejecuta en paralelo con IVR de las formulaciones.

20

Se pipetean 3 × 50 ml alícuotas de plasma + tocoferolán al 1 % en 3 × 50 ml tubos de baja fijación de proteínas. Usando una jeringa y una 19G aguja, se toman 200 µl de la forma de dosificación de olanzapina reconstituida en la jeringa, lo que equivale a una dosis de 30 mg. Para calcular con precisión la masa y el volumen reales inyectados, la jeringa se pesa sin el tapón y se registra la masa. Posteriormente, la jeringa que contiene la dosis de 30 mg de olanzapina se sumerge centralmente en el medio de plasma y el contenido se expulsa lentamente. La jeringa vacía se pesa una vez más (sin el tapón) y se registra la masa inyectada. Una vez preparadas todas las muestras, se incuban a +37 °C en una incubadora de agitación con temperatura controlada (180 rpm).

30

En el momento de la toma de muestras, los tubos de 3 × 50 ml se centrifugan inmediatamente a 2000 rpm durante 10 minutos a +20 °C utilizando una centrífuga Jouan CR3i (Francia). Esto permite la separación del precipitado de la forma de dosificación de olanzapina del plasma. Después de la centrifugación se toma una alícuota de 1 ml de cada tubo de 50 ml y se pipetea en un tubo de baja unión de proteínas de 2 ml y se almacena como una reserva a -20 °C. Se toman 0,5 ml adicionales de sobrenadante de cada muestra y se pipetean en un tubo separado de 2 ml de baja fijación de proteínas.

35

La precipitación de proteínas se lleva a cabo en cada muestra de la siguiente manera. Las muestras de plasma se mezclan con acetonitrilo utilizando una proporción de 1:2 (muestra:acetonitrilo), se someten a un vórtice completo durante aproximadamente 5 minutos, se dejan reposar durante 5 minutos (lo que permite la precipitación de proteínas) antes de ser centrifugadas durante 10 minutos a 16.000 g a +20 °C con una centrífuga Eppendorf 5415R (EE. UU.). Posteriormente, el sobrenadante se elimina y se diluye 2 veces en condiciones UPLC iniciales antes del análisis.

40

La separación se realiza a +30 °C en una columna Waters ACQUITY UPLC BEH de C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, 130 Å (W11) utilizando un aparato UPLC con detector UPLC TUV y un módulo Waters ACQUITY H-CLASS. Los datos se

adquieren y se procesan con el software Empower®3. El método es 30-028-02\_UPLC\_Imp con un tiempo de ejecución de 5,5 min. En estas condiciones, la olanzapina se eluye a 1,34 min.

#### Ejemplo 4

5

##### Perfiles de liberación *in vitro* de formulaciones de olanzapina

La liberación *in vitro* en plasma humano modificado con tocofersolán de cuatro formulaciones de olanzapina de liberación sostenida de la divulgación se llevó a cabo y se comparó con la de la preparación de depósito IM de acción prolongada disponible comercialmente que contiene pamoato de olanzapina ZYPREXA RELPREVV®) utilizando los procedimientos establecidos en el Ejemplo 2.

Las formulaciones se prepararon de acuerdo con las metodologías publicadas con el objetivo de un contenido final de API de 30 mg, y se liberaron lentamente durante 3-5 segundos en un medio de plasma y tocofersolán. El muestreo se realizó a T = 1, 2, 3, 4, 6, 24, 48 y 72 horas mediante UPLC. El plasma restante se desechará y se renovó. Posteriormente, las muestras se sellaron, protegieron de la luz e incubaron a +37 °C bajo agitación constante hasta el siguiente punto de tiempo.

El porcentaje de olanzapina liberada a lo largo del tiempo de las cinco formulaciones se representa en la FIGURA 1.

20

La figura muestra que las formulaciones de liberación sostenida no muestran signos de un estallido inicial, con una liberación gradual de olanzapina. Esto contrasta fuertemente con el perfil de liberación/perfil de disolución del producto de pamoato de olanzapina, que muestra un gran estallido con el 50 % del API total liberado en el plasma dentro de la primera hora. Posteriormente, el producto continúa disolviéndose hasta que la mayor parte de la olanzapina esté disponible en 4-6 horas. El análisis de los puntos de tiempo posteriores sugiere un aumento lento y lineal de la disolución de olanzapina hasta que casi el 100 % se disuelva después de 3 días. En comparación con el punto de tiempo de una hora, las cuatro formulaciones de liberación sostenida sólo han liberado aproximadamente el 1 % de su contenido total de olanzapina, el 2 % después de 2 horas, el 3 % después de 6 horas, y sólo el 15-20 % después de 1 día.

#### Ejemplo 5

##### Perfiles de liberación *in vivo*

Se administraron dos formulaciones de olanzapina de liberación sostenida de la divulgación mediante inyección subcutánea (SC) en una dosis única a 4 perros beagle hembras por grupo de dosis a una dosis objetivo de 10 mg/kg. El pamoato de olanzapina de referencia (ZYPREXA RELPREVV®) se inyectó en una dosis única de 10 mg/kg por vía IM a otro grupo de 4 perros beagle hembras. Se recolectaron muestras de sangre durante un período de 29 días después de la dosis. Se realizaron observaciones clínicas y tolerancia local durante el transcurso del estudio. Los perfiles farmacocinéticos en perros después de la administración subcutánea de las dos formulaciones de olanzapina de liberación sostenida y la administración IM de pamoato de olanzapina se presentan en la Figura 2.

El perfil de concentración-tiempo de olanzapina del estudio farmacocinético en perros a partir de las dos formulaciones de olanzapina de liberación sostenida en perros, administradas por vía subcutánea a dosis de 10 mg/kg, indicó una rápida absorción tras la administración subcutánea con un estallido inicial bajo, como lo demuestra una Cmáx media de 11,0 y 11,9 ng/mL, en comparación con 16,5 ng/ml para el pamoato de olanzapina. La fase de absorción fue seguida por una fase de eliminación lenta que fue consistente con una liberación de 1 meses. Las exposiciones totales medias (área total bajo la curva de tiempo de concentración del fármaco en plasma) de olanzapina fueron de 3967 y 5013 ng·h/mL, en comparación con 4339 ng·h/mL para el pamoato de olanzapina. Estos resultados indican que la exposición media de olanzapina y el nivel plasmático pico medio de las formulaciones de olanzapina de liberación sostenida a 10 mg/kg fueron comparables a la exposición y los niveles plasmáticos máximos observados para el pamoato de olanzapina administrado IM a 10 mg/kg.

#### Ejemplo 6

55 Estudio abierto de 12 meses de seguridad de aproximadamente 350 pacientes.

Los pacientes diagnosticados con esquizofrenia y/o trastorno bipolar recibirán inyecciones subcutáneas de una formulación de la divulgación, una vez al mes. El riesgo de PDSS inducido por olanzapina por paciente será inferior al observado con ZYPREXA RELPREVV®, es decir, inferior al 1,4 % de riesgo.

60

El estudio establecerá que las formulaciones de la divulgación, administradas por vía subcutánea, son intrínsecamente más seguras que la formulación de ZYPREXA RELPREVV® IM, con respecto a PDSS. Tras los estudios preclínicos, se llevará a cabo un estudio de dosis ascendente múltiple y única de fase 1 en humanos en aproximadamente 90 pacientes esquizofrénicos. El estudio SAD/MAD para pacientes hospitalizados confirmará que las formulaciones de la divulgación mantendrán los niveles sanguíneos por encima de una Cmín de 7-10 ng/ml durante 1 mes sin exceder una Cmáx de 40

ng/ml, en promedio. Las formulaciones de la divulgación no producirán niveles de olanzapina en sangre superiores a 100 ng/ml en ningún individuo.

Además de analizar las concentraciones sanguíneas, se monitorearán los signos de delirio, confusión, sedación y similares durante las primeras 3 horas, es decir, durante el período de tiempo durante el cual se han observado casi todos los casos de PDSS. Se utilizarán los criterios de PDSS que se describen a continuación (véase, por ejemplo, Bushe et al. BMC Psychiatry (2015) 15:65):

1. Una o ambas de las afecciones enumeradas en (a) y (b):

10 1. (a) Un mínimo de 1 signo o síntoma de al menos 3 de los siguientes grupos de síntomas consistentes con una sobredosis de olanzapina con uno o más de al menos gravedad moderada:

15 Sedación/somnolencia

20 Delirio/confusión/desorientación/otros

deterioro cognitivo

25 Disartria/otros impedimentos del habla

Ataxia/otras deficiencias motrices

Síntomas extrapiramidales

30 Agitación/irritabilidad/ansiedad/inquietud

Mareos/debilidad/malestar general

35 Convulsión

(b) 1 de los siguientes signos y síntomas:

40 Insensible

45 Inconsciente

Estuporoso

Comatoso

2. La condición se desarrolla dentro de las 24 horas de una olanzapina

45 LAI.

50 3. La afección no puede explicarse por un aumento significativo de la dosis de olanzapina LAI, el inicio o la adición de olanzapina oral u otro medicamento sedante, o la nueva exposición a olanzapina LAI.

55 4. Se han descartado afecciones médicas subyacentes, incluido el uso o abuso concomitante de sustancias.

Estadísticamente, es difícil de establecer un riesgo del 0 % de PDSS. Sin embargo, al dar un número suficiente de inyecciones a un número suficiente de pacientes, se puede demostrar estadísticamente que una formulación de la divulgación administrada subcutáneamente tiene una incidencia más baja de PDSS en comparación con la formulación ZYPREXA RELPREVV® IM. Por ejemplo, si la tasa de PDSS para la formulación IM es del 1,4 % de los pacientes, se

puede establecer una tasa estadísticamente superior para las formulaciones de la divulgación si la formulación SC se administra al siguiente número de pacientes y no hay ningún evento de PDSS.

Por ejemplo, una formulación de la divulgación se administra a 526 pacientes y no hay eventos de PDSS, la tasa es del 0,7 % o menos, o el doble de la tasa del 1,4 % reportada para la formulación IM.

Porcentaje de pacientes	Tamaño de la muestra **
0,30%	1231
0,40%	921
0,50%	736

Porcentaje de pacientes	Tamaño de la muestra **
0,60%	613
0,70%	526
0,80%	460
0,90%	409
1,00%	368
1,10%	334
1,20%	306
1,30%	282
1,40%	262

\*\*: Potencia del 80 %, tasa de PDSS de fármaco de 0,000001, alfa lateral i de 0,025 usando una prueba exacta

Asimismo, para demostrar que la incidencia de PDSS por inyección es del 0,03 % en comparación con la tasa conocida de la formulación IM (0,07 %), sería necesario encontrar 0 eventos en 10000 inyecciones o 834 pacientes inyectados una vez al mes durante 12 meses.

Porcentaje de tasa de inyección de PDSS estándar	Número de inyecciones	Tamaño de la muestra (número de inyección/12)
0,01%	30000	2500
0,02%	15000	1250
0,03%	10000	834
0,04%	7500	625
0,05%	6000	500
0,06%	5000	417
0,07%	4286	358

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida que comprende entre 150 mg y 900 mg de olanzapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 5 en donde la forma de dosificación comprende micropartículas que comprenden olanzapina, o una sal farmacéutica aceptable de la misma, y un polí(lactida-co-glicídico); en donde dicha forma de dosificación proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante un período de al menos 21 días; para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia o trastorno bipolar en un paciente, en donde dicho tratamiento comprende la administración subcutánea al paciente, con una frecuencia de no más de una vez cada 21 días,
- 10 en donde dicho tratamiento se realiza sin monitoreo para el síndrome de delirio/sedación post-inyección (PDSS).
2. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con la reivindicación 1, que comprende: entre 300 mg y 600 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, aproximadamente 300 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 405 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o aproximadamente 600 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 3. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación farmacéutica proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina para: al menos 30 días, al menos 60 días, o durante aproximadamente 90 días.
- 20 4. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el riesgo por inyección de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 0,07 % y/o el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 1,4 %.
- 25 5. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la frecuencia de administración no es más de una vez al mes, o en donde la frecuencia de administración no es más de una vez cada dos meses.
- 30 6. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en donde la forma de dosificación farmacéutica comprende entre 300 mg y 600 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o en donde la forma de dosificación farmacéutica comprende aproximadamente 300 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es equivalente a aproximadamente 300 mg de olanzapina, o en donde la forma de dosificación farmacéutica comprende aproximadamente 405 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es equivalente a aproximadamente 405 mg de olanzapina, o en donde la forma de dosificación farmacéutica comprende aproximadamente 600 mg de olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es equivalente a aproximadamente 600 mg de olanzapina.
- 35 7. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la forma de dosificación farmacéutica proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante al menos 30 días, o en donde la forma de dosificación farmacéutica proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante al menos 60 días, o en donde la forma de dosificación farmacéutica proporciona una dosis terapéuticamente eficaz de olanzapina durante 90 días.
- 40 8. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el riesgo por inyección de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 0,01 %, o en donde el riesgo por inyección de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 0,005 %, o en donde el riesgo por inyección de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 0,001 %, o en donde el riesgo por inyección de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es inferior al 0,0005 %, o en donde el riesgo por inyección de que se observe PDSS en el paciente después de la administración es del 0 %.
- 45 9. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es inferior al 1,4 %, o en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es inferior al 1 %, o en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es inferior al 0,75 %, o en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es inferior al 0,5 %, o en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es inferior al 0,25 %, o en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es inferior al 0,1 %, o en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es inferior al 0,05 % o en donde el riesgo por paciente de que se observe PDSS en el paciente es del 0 %.
- 50 10. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida de olanzapina libera menos del 40% en peso de la olanzapina, basado en el peso de la olanzapina administrada, en el plasma humano en 1 hora; o en donde la forma farmacéutica libera menos del 30 % en peso de la olanzapina, basado en el peso de la olanzapina administrada, en plasma humano a 1 hora; o en donde la forma farmacéutica libera menos del 20 % en peso de la olanzapina, basado en

el peso de la olanzapina administrada, en plasma humano a 1 hora; o en donde la forma farmacéutica libera menos del 10 % en peso de la olanzapina, basado en el peso de la olanzapina administrada, en plasma humano a 1 hora; o en donde la forma farmacéutica libera menos del 5 % en peso de la olanzapina, basado en el peso de la olanzapina administrada, en plasma humano a 1 hora; o en donde la forma farmacéutica libera menos del 3 % en peso de la olanzapina, basado en el peso de la olanzapina administrada, en plasma humano a 1 hora; o en donde la forma farmacéutica libera menos del 1 % en peso de la olanzapina, basado en el peso de la olanzapina administrada, en plasma humano a 1 hora.

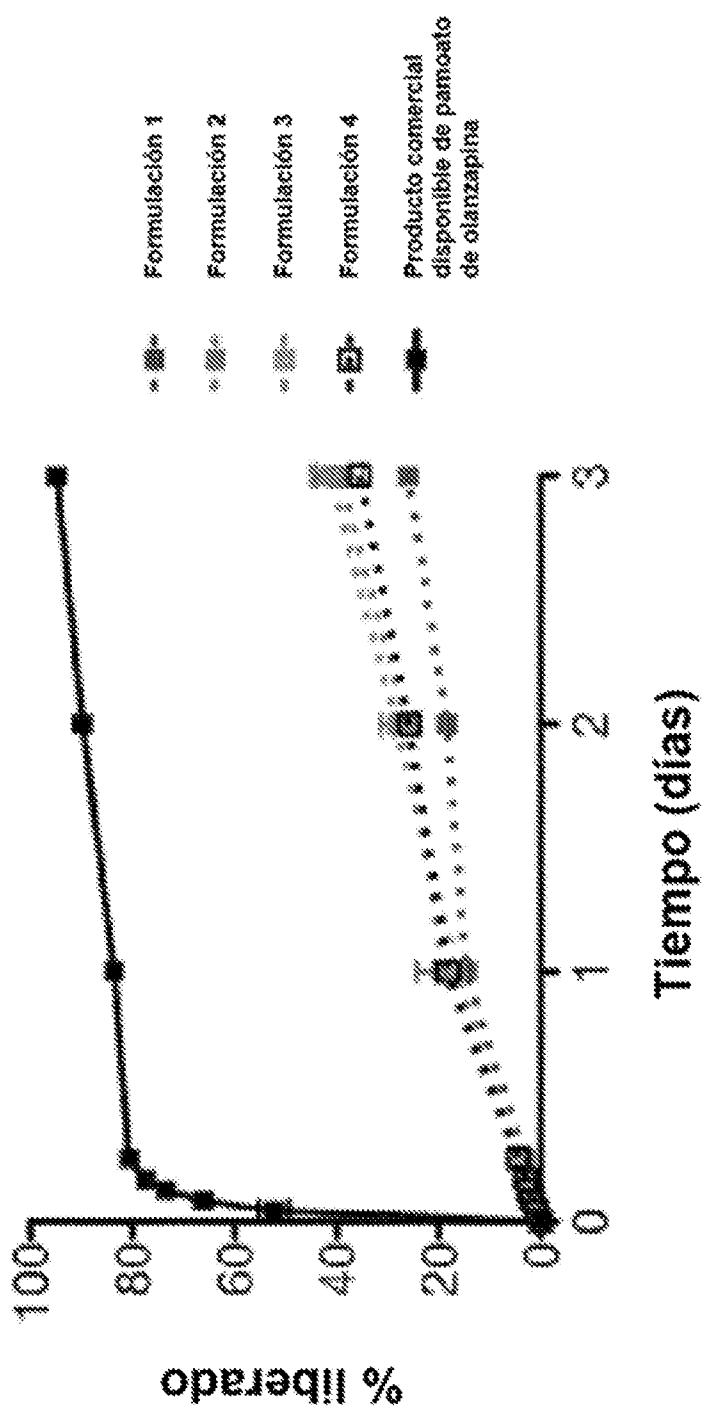
5 11. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paciente ha sido diagnosticado con esquizofrenia.

10 12. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paciente ha sido diagnosticado con trastorno bipolar.

15 13. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha forma de dosificación farmacéutica comprende olanzapina.

14. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde dicha forma de dosificación farmacéutica comprende una sal de olanzapina farmacéuticamente aceptable.

Figura 1



# ES 2 960 753 T3

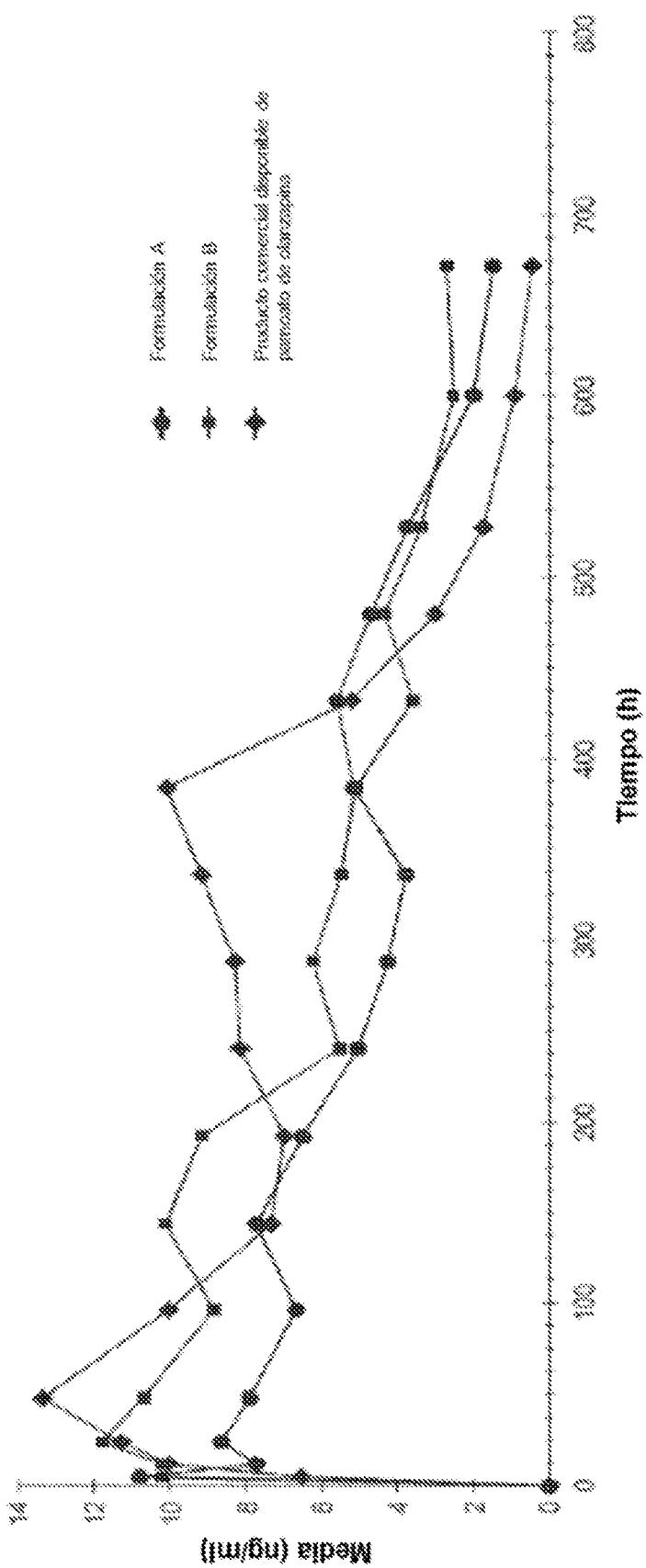


Figura 2