



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 121**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/5513** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06831860 .9**  
96 Fecha de presentación : **27.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1928428**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **Formulación farmacéutica que contiene olanzapina.**

30 Prioridad: **03.11.2005 GB 0522474**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.01.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.01.2011**

73 Titular/es: **Actavis Group PTC ehf**  
**Reykjavikurvegi 76-78**  
**220 Hafnarfjordur, IS**

72 Inventor/es: **Kristjansson, Torfi**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 350 121 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

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica y, particularmente, a una composición estable para una forma de dosificación farmacéutica que contiene olanzapina.

5 La olanzapina (2-metil-4-(4-metil-1-piperacínil)-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina) es un agente psicotrópico perteneciente a la clase de fármacos conocidos como tienobenzodiazepinas. La olanzapina se usa para el tratamiento de esquizofrenia y está indicada para la prevención de recurrencia de episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido a un tratamiento con olanzapina.

10 El documento US 4.115.568 divulga una fórmula general de tieno[1,5] benzodiazepinas que tienen actividad CNS útil. El documento US 5.229.382 divulga olanzapina en sí, así como su actividad CNS.

Sin embargo, los comprimidos disponibles comercialmente en la actualidad están limitados por una alta tasa de degradación del fármaco. Se conoce que la olanzapina sufre 15 problemas asociados con la naturaleza intrínseca de la olanzapina, por ejemplo, sensibilidad a la humedad, propensión a la descoloración, metaestabilidad de varias formas cristalinas y amorfas y degradación después del mezclado en comprimidos.

Se han realizado una serie de intentos para evitar la degradación de la olanzapina. Por ejemplo, el documento WO 2005/009407 divulga una composición farmacéutica que contiene 20 polvo o partículas de olanzapina, en la que el polvo o las partículas de olanzapina tienen un recubrimiento que comprende lactosa y/o manitol. Este documento divulga también una composición farmacéutica que contiene olanzapina y excipientes adecuados, en la que la olanzapina y los excipientes tienen un recubrimiento seleccionado de entre carragenina, alginato de sodio, copolímero de injerto alcohol polivinílico / polietilenglicol, y una mezcla de 25 dióxido de titanio - talco.

Sin embargo, todavía existe una necesidad de proporcionar formulaciones adicionales y/o mejoradas para evitar la degradación y la descoloración de las formulaciones de olanzapina.

El documento WO 2005/009407 se refiere a una formulación de olanzapina estable con respecto a la descoloración. La formulación farmacéutica incluye polvo o partículas de 30 olanzapina, y un recubrimiento del polvo o de las partículas de olanzapina.

El documento EP 0 733 635 se refiere a un polimorfo estable de olanzapina.

El documento EP 0 733 367 se refiere a una formulación oral sólida de olanzapina y a un procedimiento para realizar dicha formulación. La formulación comprende olanzapina mezclada 35 íntimamente con un agente de carga, un aglutinante, un desintegrante, un aglutinante seco y lubricante.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual es un comprimido que comprende olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, en la que el comprimido está recubierto con un recubrimiento que contiene alcohol polivinílico que consiste en monómeros de acetato/alcohol de vinilo.

Se ha encontrado, sorpresivamente, que un recubrimiento que contiene alcohol polivinílico reduce la tasa de degradación de la olanzapina cuando está mezclada en comprimidos.

El recubrimiento de la presente invención contiene alcohol polivinílico, el cual, típicamente, está parcialmente hidrolizado (por ejemplo, hidrolizado al 85-89%). El alcohol polivinílico es un excipiente conocido, véase USP, Ph. Eur., etc., y se considera innecesaria cualquier explicación adicional. El alcohol polivinílico consiste solo en monómeros de acetato/alcohol de vinilo y no está copolimerizado con ningún otro monómero. Preferentemente, el alcohol polivinílico es el único polímero presente en el recubrimiento. Preferentemente, el recubrimiento comprende además dióxido de titanio o talco y, de manera particularmente preferente, una combinación de dióxido de titanio y talco.

El recubrimiento contiene, preferentemente, un mínimo del 20% en peso, más preferentemente del 30% en peso y, más preferentemente, del 40% en peso de alcohol polivinílico en base al peso total del recubrimiento. El recubrimiento contiene, preferentemente, un máximo del 80% en peso, más preferentemente del 70% en peso, más preferentemente del 60% en peso y más preferentemente del 50% en peso de alcohol polivinílico en base al peso total del recubrimiento.

Cuando está presente, el recubrimiento contiene, preferentemente, un mínimo del 10% en peso, más preferentemente del 20% en peso y, más preferentemente del 30% en peso de dióxido de titanio en base al peso total del recubrimiento. El recubrimiento contiene, preferentemente, un máximo del 60% en peso, más preferentemente del 50% en peso y, más preferentemente del 40% en peso de dióxido de titanio en base al peso total del recubrimiento.

Cuando está presente, el recubrimiento contiene, preferentemente, un mínimo del 5% en peso, más preferentemente del 10% en peso y más preferentemente del 20% en peso de talco en base al peso total del recubrimiento. El recubrimiento contiene, preferentemente, un máximo del 50% en peso, más preferentemente del 40% en peso y, más preferentemente, del 30% en peso de talco en base al peso total del recubrimiento.

Cuando el recubrimiento contiene dióxido de titanio y talco, el total combinado es, preferentemente, un mínimo del 20% en peso, más preferentemente del 30% en peso y, más preferentemente del 40% en peso en base al peso total del recubrimiento. El recubrimiento

contiene, preferentemente, un máximo del 70% en peso, más preferentemente del 60% en peso y, más preferentemente del 50% en peso del dióxido de titanio y talco combinados en base al peso total del recubrimiento. La relación entre dióxido de titanio y talco es, preferentemente, de 90:10 a 10:90, más preferentemente de 70:30 a 50:50 y, más preferentemente, de aproximadamente 60:40.

La olanzapina es un compuesto conocido y puede ser sintetizada usando el procedimiento divulgado en US 5.229.382.

El recubrimiento puede ser aplicado usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es combinada con los excipientes apropiados y se aplica una suspensión, una dispersión o una solución de la composición de recubrimiento, por ejemplo, mediante pulverización, seguido de secado de la composición recubierta obtenida de esta manera. La composición farmacéutica de la presente invención es un comprimido recubierto. El alcohol polivinílico está contenido, preferentemente, solo en el recubrimiento.

Las formulaciones de olanzapina pueden ser formuladas en varias formas de dosificación que contienen de 2 a 20 mg de olanzapina y, preferentemente, 2,5, 5, 7,5, 10 ó 15 mg de olanzapina.

Las formulaciones contienen excipientes farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica. Los excipientes adecuados incluyen aglutinantes, desintegrantes, cargas y lubricantes.

## Ejemplos

### Ejemplo de preparación

25

Se preparó una composición de recubrimiento que contenía los componentes siguientes:

Componente	%	masa/g
Alcohol polivinílico	45,52	455,20
Talco	20,00	200,00
Dióxido de titanio	32,00	320,00
Goma xantana	0,48	4,80
Lecitina de soja	2,00	20,00
Total	100,00	1000,00

Ejemplo 1

Ingrediente	mg por comprimido
Olanzapina	10
Lactosa anhidra	233,2
Celulosa microcristalina	64
Crospovidona	9,6
Estearato de magnesio no bovino	3,2

Después del mezclado, los comprimidos fueron recubiertos con la composición de recubrimiento preparada en el Ejemplo de Preparación a 3,2 mg/comprimido.

Ejemplo 2

Los comprimidos recubiertos según el Ejemplo 1 fueron ensayados para impurezas a diferentes temperaturas y humedad relativa.

	% de impurezas totales; comprimidos de 10 mg almacenados en aluminio / ampollas de aluminio	
	Comprimidos del Ej. 1	Zyprexa*
0 meses	LOQ**	0,14
3 meses a 25°C 60% de HR	LOQ	0,28
1 mes a 40°C 75% de HR	0,05	0,21
* Comprimido disponible comercialmente que contiene olanzapina		
** Por debajo del límite de cuantificación		

Ejemplo 3

Se mezclaron comprimidos de 20 mg con la composición siguiente.

Ingrediente	mg por comprimido
Olanzapina	20
Lactosa anhidra	304,3
Celulosa microcristalina	85,3
Crospovidona	12,8

Estearato de magnesio no bovino	4,3
	426,7

Los comprimidos se mantuvieron en una placa de Petri abierta bajo luz visible (VIS) según las directrices ICH sobre fotoestabilidad, durante un periodo de una semana. Los comprimidos de olanzapina con recubrimiento fueron recubiertos con la formulación de recubrimiento preparada en el Ejemplo de Preparación.

% de impurezas totales en comprimidos de 20 mg			
	Olanzapina		Zyprexa (recubierto)
	recubierto	no recubierto	
0 meses	LOQ	LOQ	0,07
1 semana VIS	LOQ	0,17	0,13

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica, la cual es un comprimido que comprende olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, en la que el comprimido está recubierto con un recubrimiento que comprende alcohol polivinílico que consiste en monómeros acetato/alcohol de vinilo.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el recubrimiento comprende además dióxido de titanio.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el recubrimiento comprende además talco.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el recubrimiento contiene de 20 a 80% en peso de alcohol polivinílico en base al peso total del recubrimiento.
- 15 5. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 2 a 4, en la que el recubrimiento contiene del 10 al 60% en peso de dióxido de titanio en base al peso total del recubrimiento.
6. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 3 a 5, en la que el recubrimiento contiene del 5 al 50% en peso de talco en base al peso total del recubrimiento.
- 20 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el recubrimiento contiene del 20 al 80% en peso de alcohol polivinílico, del 10 al 60% en peso de dióxido de titanio y del 5 al 50% en peso de talco, en base al peso total del recubrimiento.