

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 331**

51 Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2017** **PCT/IB2017/055615**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018** **WO18051292**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2017** **E 17850399 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023** **EP 3512521**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina**

30 Prioridad:

17.09.2016 IN 201621031726

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2024

73 Titular/es:

INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Corporate House, Nr. Sola Bridge S.G. Highway,
Thaltej
Ahmedabad - 380054, Gujrat, IN

72 Inventor/es:

SAXENA, MAYANK;
PATEL, RIKIN;
KANSAGRA, PIYUSH;
SINGH, BALVIR y
SEHGAL, ASHISH

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 960 331 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

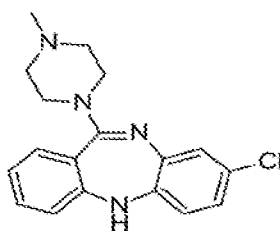
Composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina

5 **Campo de la invención**

Esta presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina o sus sales farmacéuticamente aceptables y a un proceso para la preparación de la misma.

10 **Antecedentes de la invención**

La clozapina se clasifica como fármaco antipsicótico "atípico". El nombre químico de la clozapina es 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina con la siguiente fórmula estructural:



15

Figura 1: clozapina

La clozapina es un polvo cristalino de color amarillo muy poco soluble en agua. La fórmula molecular es $C_{18}H_{19}ClN_4$ y el peso molecular de 326,83.

20

La clozapina se usa para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos gravemente enfermos que no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico habitual para la esquizofrenia. La clozapina también se usa para la reducción del riesgo de conducta suicida recurrente en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que se considera que tienen un riesgo crónico de volver a experimentar una conducta suicida, basándose en los antecedentes y el estado clínico reciente. La clozapina también se usa en el tratamiento de la psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson. La conducta suicida se refiere a las acciones de un paciente que le exponen a un riesgo de muerte.

25

La clozapina se divulgó por primera vez en el documento US3539573 y se clasifica como agente antipsicótico atípico. La clozapina es comercializada por Novartis en los EE. UU. como CLOZARIL® en comprimidos.

30

La clozapina muestra una amplia variación interindividual en la semivida plasmática con un valor medio de $6 \pm 1,5$ horas. Aunque la clozapina se absorbe bien por vía gastrointestinal, experimenta un amplio metabolismo de primer paso y únicamente el 27-50 % de la dosis llega a la circulación sistémica sin cambios. Por tanto, resulta necesaria una formulación de liberación prolongada. Además, el uso de productos de liberación prolongada ofrece ventajas potenciales, como el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas, la atenuación de los efectos indeseables y la mejora del cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Particularmente, en caso de psicosis, el paciente no puede tomar medicamentos con frecuencia; por tanto, resulta necesario el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada para el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Por tanto, la formulación de clozapina en una forma de liberación prolongada aumentará la eficacia terapéutica y el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

35

40

En la técnica anterior, se han usado muchas técnicas para proporcionar composiciones farmacéuticas de liberación mantenida y prolongada de clozapina con el fin de mantener los niveles terapéuticos de los medicamentos y minimizar los efectos de las dosis olvidadas de los medicamentos causados por la falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Algunas de las composiciones de liberación mantenida de clozapina descritas en la técnica anterior son las siguientes:

45

El documento US20110300210 divulga formulaciones de nanopartículas de liberación controlada de clozapina y un polímero de control de la velocidad que prolongan la liberación de la clozapina durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas o más.

50

El documento WO2010118232 divulga una composición que tiene un revestimiento semipermeable; partículas de clozapina que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de o aproximadamente $2 \mu m$ y un estabilizante de superficie adsorbido en la superficie de las partículas de clozapina; y un agente solubilizante. El documento WO2010118232 divulga una composición cualitativa que, cuando se describe que se inicia en el centro de la perla y se mueve radialmente hacia fuera, tiene un centro que comprende esferas de azúcar, una capa de agentes

55

solubilizantes que consiste en lauril sulfato de sodio como agente tensioactivo y ácido tartárico como agente modulador del pH, una capa de partículas de clozapina que contienen hipromelosa y docusato como estabilizantes de superficie (ambos adsorbidos en la superficie de las partículas de clozapina) y también Perlitol® como agente dispersante y un revestimiento semipermeable externo que consiste en Opadry® y Surelease®.

5

El documento US20080026062 divulga una composición de una pluralidad de partículas de tamaño nanométrico de agente activo y una matriz polimérica soluble o parcialmente soluble en agua, en donde la composición farmacéutica en partículas está micronizada.

10 El documento US20080026040 divulga una pluralidad de capas de película polimérica termoselladas entre sí como estructura de múltiples capas; y cantidades controladas de agente activo disueltas o dispersas en un vehículo líquido y un método de preparación de esto mediante chorro de tinta.

15 El documento EP1931320 divulga una "cubierta" de micropartículas revestida con al menos un principio activo y es del tipo formado por partículas de productos farmacéuticos activos, cada una cubierta por al menos dos películas de revestimiento distintas.

20 El documento IN2001MUM00465 divulga una tecnología de matriz para la preparación de una composición farmacéutica para la liberación controlada de clozapina.

La clozapina es un fármaco de clase II del BCS que tiene una solubilidad dependiente del pH. La clozapina es soluble en pH ácido y casi insoluble en pH básico. Debido a que la clozapina es insoluble en el pH intestinal, la formulación de liberación prolongada que libera la sustancia farmacéutica en la parte posterior del tubo gastrointestinal tiene una contribución mínima al efecto terapéutico *in vivo*. Por tanto, resulta muy difícil desarrollar la formulación de liberación prolongada de clozapina.

Todas las referencias anteriores mencionan la estructura de múltiples capas o la tecnología de base matricial. Los inventores de la presente invención han desarrollado una formulación de liberación prolongada de clozapina.

30 **Objetos de la invención**

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una formulación farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, en donde dicha composición farmacéutica en forma de micropartículas se dispense o comprima en forma de comprimidos o minicompimidos o se introduzca en cápsulas.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas, que comprenda:

45

- a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprendan clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprenda un polímero hidrófilo,
- c) un revestimiento ácido que comprenda una sustancia ácida, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprenda un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

50

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas, que comprenda:

55

- a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprendan clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprenda un polímero hidrófilo,
- c) un revestimiento ácido que comprenda una sustancia ácida y un agente osmótico, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprenda un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

60

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una cápsula de clozapina, que comprenda:

- a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprendan clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprenda un polímero hidrófilo,

65

- c) un revestimiento ácido que comprenda una sustancia ácida y un agente osmótico, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprenda un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

5 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas, que comprenda:

- 10 a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprendan clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprenda un polímero hidrófilo,
- c) un revestimiento ácido que comprenda una sustancia ácida y un agente osmótico, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprenda un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua,

15 en donde la relación de sustancia ácida respecto a clozapina sea de 0,5:1 a 1:1 en peso por peso (p/p).

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas.

20 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprenda un revestimiento ácido, en donde dicho revestimiento ácido comprenda un compuesto ácido y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprenda un agente osmótico.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprenda un revestimiento ácido, en donde dicho revestimiento ácido comprenda un compuesto ácido y un agente osmótico.

30 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprenda un revestimiento de sellado, en donde dicho revestimiento de sellado comprenda un polímero hidrófilo.

35 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprenda un revestimiento de liberación prolongada, en donde dicho revestimiento de liberación prolongada comprenda un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

40 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprenda un revestimiento de liberación prolongada, en donde el revestimiento de liberación prolongada comprenda un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua, en donde el polímero soluble en agua pueda actuar como formador de poros y/o plastificante.

45 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que libere una cantidad terapéuticamente eficaz de la clozapina durante un período de tiempo prolongado.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, en donde la liberación de clozapina de la composición se prolongue hasta 24 horas.

50 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, en donde dicha composición se introduzca en cápsulas para proporcionar una formulación farmacéutica de clozapina para administración oral.

55 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, en donde dicha composición se dispense o comprima en forma de comprimidos o minicompimidos o se introduzca en cápsulas para proporcionar una formulación farmacéutica de clozapina para administración oral.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, en donde dicha composición se introduzca en cápsulas para proporcionar una formulación farmacéutica de clozapina para administración oral.

60 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, tal como se ejemplifica en el presente documento.

65

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina. La presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides, que comprende: a) clozapina, b) un revestimiento de sellado, c) un revestimiento ácido y d) un revestimiento de liberación prolongada, en donde el revestimiento de sellado está presente entre la clozapina y el revestimiento ácido, en donde la relación de sustancia ácida respecto a clozapina es de 0,5:1 a 1:1 en peso por peso (p/p). La invención resulta particularmente adecuada para la dispensación de una formulación farmacéutica por vía oral sólida de una vez al día que libera una cantidad terapéuticamente eficaz de clozapina durante un período de tiempo prolongado.

Descripción detallada

Los inventores de la presente invención han hallado sorprendentemente que resulta posible desarrollar una composición farmacéutica estable y de liberación prolongada de clozapina que se dispense como formulación farmacéutica por vía oral sólida de una vez al día, que libere una cantidad terapéuticamente eficaz de clozapina durante un período de tiempo prolongado.

Por tanto, el objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina.

Además, la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas.

La expresión "liberación prolongada", tal como se usa en el presente documento antes y a lo largo de la descripción, se refiere al sistema de administración de fármacos que libera una clozapina a una velocidad predeterminada, por vía local o sistémica, durante un período de tiempo especificado. La liberación prolongada se puede usar indistintamente con la liberación sostenida, la liberación programada, la liberación gradual, la liberación mantenida, la liberación controlada y la liberación modificada, la liberación lenta y otras formas farmacéuticas similares.

El término "clozapina", usado a lo largo de la memoria descriptiva, no solo se refiere a la clozapina en sí, sino también a sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente aceptables, enantiómeros farmacéuticamente aceptables, derivados farmacéuticamente aceptables, polimorfos farmacéuticamente aceptables y profármacos farmacéuticamente aceptables de la misma. También resulta posible usar cualquier sal y forma de base libre de clozapina.

La expresión "composición farmacéutica" significa partículas múltiples en forma de gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas. Dicha composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se dispensa o comprime en forma de comprimidos o minicompimidos o se introduce en cápsulas para proporcionar una formulación farmacéutica de clozapina para administración oral.

La expresión "formulación farmacéutica" significa una forma farmacéutica adecuada para la administración oral en forma de comprimidos, minicompimidos o cápsulas.

La expresión "partículas múltiples" significa una pluralidad de gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas, independientemente de su tamaño, forma o morfología.

La expresión "revestimiento de sellado" es sinónima de diversas expresiones, como capa de separación, capa de revestimiento de sellado, capa intermedia, capa de revestimiento de barrera, revestimiento de película y similares. El revestimiento de sellado comprende las sustancias, pero no se limita a la sustancia soluble en agua, la sustancia insoluble en agua y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Específicamente, el revestimiento de sellado comprende un polímero hidrófilo.

El agente de "revestimiento de sellado" adecuado se selecciona de polímero hidrófilo, hidroxipropil metilcelulosa, específicamente una calidad de viscosidad más baja de hidroxipropil metilcelulosa y similares a la misma.

La expresión "revestimiento de liberación prolongada" comprende principalmente polímeros de liberación prolongada y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde el revestimiento de liberación prolongada prolonga la liberación de clozapina. Específicamente, el revestimiento de liberación prolongada comprende un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua en donde el polímero soluble en agua actúa como formador de poros y/o plastificante.

El "polímero soluble en agua" adecuado puede incluir, pero sin limitación, polietilen glicol, PEG 400 y similares al mismo.

El "plastificante" adecuado puede incluir, pero sin limitación, glicerina, polietilen glicol, PEG 400, monometil éter de polietilen glicol, propilen glicol, solución de sorbitol sorbitán o mezclas y similares a los mismos.

La expresión "revestimiento ácido" comprende, principalmente, una sustancia ácida, que ayuda a proporcionar un microentorno de pH ácido entre la parte superior del intestino delgado y la parte inferior del intestino grueso. El microentorno de pH ácido mejora la solubilidad y la biodisponibilidad de la clozapina.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas, que comprende:

- a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprenden clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprende un polímero hidrófilo,
- c) un revestimiento ácido que comprende una sustancia ácida, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas, que comprende:

- a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprenden clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprende un polímero hidrófilo,
- c) un revestimiento ácido que comprende una sustancia ácida y un agente osmótico, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una cápsula de clozapina, que comprende:

- a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprenden clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprende un polímero hidrófilo,
- c) un revestimiento ácido que comprende una sustancia ácida y un agente osmótico, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas, que comprende:

- a) gránulos, pellas, perlas o esferoides que comprenden clozapina,
- b) un revestimiento de sellado que comprende un polímero hidrófilo,
- c) un revestimiento ácido que comprende una sustancia ácida y un agente osmótico, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua,

en donde la relación de sustancia ácida respecto a clozapina es de 0,5:1 a 1:1 en peso por peso (p/p).

En otra realización más de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides o similares a las mismas.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprende un revestimiento ácido.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprende un revestimiento ácido, en donde dicho revestimiento ácido comprende un compuesto ácido, un agente osmótico y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El "compuesto ácido" adecuado puede incluir, pero sin limitación, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido adípico o mezclas y similares a los mismos.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprende un agente osmótico.

El "agente osmótico" adecuado puede incluir, pero sin limitación, polietilen glicol, sacarosa, glucosa, fructosa, cloruro

de sodio, cloruro de magnesio, nitrato de potasio o mezclas y similares a los mismos.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprende un revestimiento de sellado, en donde dicho revestimiento de sellado
5 comprende un polímero hidrófilo.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprende un revestimiento de liberación prolongada, en donde dicho revestimiento de liberación prolongada comprende un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua.

10 En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que comprende un revestimiento ácido y un revestimiento de liberación prolongada con un revestimiento de sellado opcional.

15 Los "polímeros" adecuados pueden incluir polímeros solubles en agua e insolubles en agua. Los polímeros adecuados pueden incluir uno o más polímeros/copolímeros celulósicos o sus derivados, incluyendo metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; óxidos de polietileno, quitosano, gomas, derivados de almidón, poliuretanos, polisacáridos, polialcoholes, derivados de celulosa, como etil celulosa, dispersión acuosa de etil celulosa, acetato de
20 celulosa, metacrilato de poli(alquilo), copolímeros de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, Eudragit®, polimetacrilatos que contienen un grupo amonio cuaternario, alcoholes polivinílicos de alto peso molecular, dispersión de acetato de polivinilo (por ejemplo: Kollidon), ceras, aceite vegetal hidrogenado, ácidos grasos; alcoholes grasos de cadena larga, acetato butirato de celulosa o mezclas de los mismos y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

25 Preferentemente, el polímero insoluble en agua usado en el revestimiento de liberación prolongada es derivados de celulosa, tales como etil celulosa y similares a los mismos.

El/los excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s incluye/incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas o diluyentes, lubricantes, agentes osmóticos, plastificantes, deslizantes o disolvente/s y mezclas de los mismos. Un
30 excipiente puede realizar más de una función. Todos los excipientes que se pueden usar en niveles bien conocidos por los expertos en la materia se pueden seleccionar, pero sin limitación, de almidones, tales como almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina; celulosas, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, carboxi metil celulosa sódica; óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, poli-N-vinil amida, polietilen glicol, gelatina, polipropilen glicol, hidratos de carbono, azúcar de repostería,
35 azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, lactosa, fosfato cálcico dibásico o tribásico, sulfato de calcio, estearato de Mg, Al o Ca o Zn, behenato de glicerilo, aceite mineral, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, , dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, talco, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, povidona, goma guar, silicato de magnesio y aluminio, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico y otros materiales conocidos por el experto en
40 la materia y combinaciones de los mismos.

Los disolventes que se pueden usar en la presente invención incluyen todos los disolventes bien conocidos en la técnica o sus mezclas que se seleccionan del grupo que comprende alcohol metílico, alcohol etílico, isopropanol, cloruro de metileno, acetona, acetonitrilo, agua purificada o mezcla de los mismos.

45 En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina que libera una cantidad terapéuticamente eficaz de clozapina durante un período de tiempo prolongado.

50 En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, en donde la liberación de clozapina de la composición se prolongue hasta 24 horas.

En otra realización más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina, en donde dicha composición se introduzca en cápsulas para proporcionar una formulación
55 farmacéutica de clozapina para administración oral.

La composición de la invención es adecuada para la esquizofrenia, la reducción del riesgo de conducta suicida recurrente en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y la psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson, refiriéndose la conducta suicida a las acciones de un paciente que le exponen a un riesgo de muerte.

60

Ejemplos:**Ejemplo 1:**

N.º de serie	Ingredientes	Mg/cápsula
1	Clozapina	12,5-300
2	Celulosa microcristalina	6-215
3	PEG 4000	2-55
4	Hidroxipropil celulosa	0,2-9
5	Hipromelosa	1-30
6	Ácido tartárico	7-190
7	Cloruro de sodio	3-75
8	Etil celulosa	3-100
9	PEG 400	0,3-40
10	Talco	0,05-2

Proceso de fabricación:

1. Se tamizan la clozapina, la celulosa microcristalina y la hidroxipropil celulosa a través de una malla adecuada.
2. Se prepara una solución de PEG 4000 en agua purificada.
3. Se granula el material obtenido en la etapa 1 usando la solución obtenida en la etapa 2 en un granulador mezclador rápido.
4. Se prepara la extrusión de los gránulos de la etapa 3 usando la extrusora y se esferoniza usando el esferonizador.
5. Se secan los esferoides obtenidos en la etapa 4 en un procesador de lecho fluido.
6. Se prepara una solución de revestimiento de sellado mediante la disolución de hipromelosa E5 en agua purificada y se revisten con sellado los esferoides obtenidos en la etapa 5 en el procesador de lecho fluido.
7. Se disuelve el ácido tartárico y el cloruro de sodio en agua purificada y se pulverizan sobre los esferoides revestidos con sellado obtenidos en la etapa 6 en el procesador de lecho fluido.
8. Se prepara una solución de etil celulosa y PEG 400 en isopropanol y diclorometano y se pulverizan sobre los esferoides obtenidos en la etapa 7 en el procesador de lecho fluido.
9. Se mezclan los esferoides obtenidos en la etapa 8 con talco en una mezcladora durante 5 minutos.
10. Se introducen los esferoides de la etapa 9 en una cubierta de cápsula vacía de tamaño "00".

Ejemplo 2:

N.º de serie	Ingredientes	% en P/P
1	Clozapina	30,9
2	Celulosa microcristalina	21,9
3	PEG 4000	4,9
4	Hidroxipropil celulosa	0,9
5	Hipromelosa	2,9
6	Ácido tartárico	19,3
7	Cloruro de sodio	7,7
8	Etil celulosa	10,1
9	PEG 400	1,0
10	Talco	0,2

Ejemplo 3:

N.º de serie	Ingredientes	% en P/P
1	Clozapina	30,9
2	Celulosa microcristalina	22,0
3	PEG 4000	4,9
4	Hidroxipropil celulosa	0,9
5	Hipromelosa	2,9
6	Ácido tartárico	19,3
7	Cloruro de sodio	7,7
8	Etil celulosa	10,0
9	PEG 400	1,0
10	Talco	0,2

Proceso de fabricación: los Ejemplos 2 y 3 se prepararon de acuerdo con el proceso proporcionado en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4:

N.º de serie	Ingredientes	% en P/P
1	Clozapina	32,6
2	Celulosa microcristalina	16,7
3	PEG 4000	5,5
4	Hidroxipropil celulosa	0,6
5	Hipromelosa E5	2,8
6	Ácido tartárico	20,4
7	Cloruro de sodio	8,2
8	Etil celulosa	9,1
9	PEG 400	3,9
10	Talco	0,2

5 Proceso de fabricación:

1. Se tamizan la clozapina, la celulosa microcristalina y la hidroxipropil celulosa a través de una malla adecuada.
2. Se prepara una solución de PEG 4000 en agua purificada.
3. Se granula el material obtenido en la etapa 1 usando la solución obtenida en la etapa 2 en un granulador
- 10 mezclador rápido.
4. Se prepara la extrusión de los gránulos de la etapa 3 usando la extrusora y se esferoniza usando el esferonizador.
5. Se secan los esferoides obtenidos en la etapa 4 en un procesador de lecho fluido.
6. Se prepara una solución de revestimiento de sellado mediante la disolución de hipromelosa E5 en agua
- 15 purificada y se revisten con sellado los esferoides obtenidos en la etapa 5 en el procesador de lecho fluido.
7. Se disuelven el ácido tartárico y el cloruro de sodio en agua purificada y se revisten los esferoides revestidos con sellado de la etapa 6 en el procesador de lecho fluido.
8. Se prepara una solución de revestimiento de liberación prolongada de etil celulosa y PEG 400 en isopropanol y diclorometano. Las pellas revestidas de la etapa 7 se revestirán con una solución de revestimiento de liberación
- 20 prolongada usando el procesador de lecho fluido.
9. Se mezclan los esferoides revestidos de liberación prolongada de la etapa 8 con talco en una mezcladora durante 5 min.
10. Se introducen los esferoides de la etapa 9 en una cubierta de cápsula vacía de tamaño "00".

25 Ejemplo 5

N.º de serie	Ingredientes	% en P/P
1	Clozapina	32,9
2	Celulosa microcristalina	18,5
3	PEG 4000	4,1
4	Hidroxipropil celulosa	0,8
5	Hipromelosa	1,7
6	Ácido tartárico	20,6
7	Cloruro de sodio	8,2
8	Etil celulosa	11,9
9	PEG 400	1,2
	Total	100

Ejemplo 6

N.º de serie	Ingredientes	% en P/P
1	Clozapina	28,4
2	Celulosa microcristalina	16,0
3	Lactosa	7,1
4	Hidroxipropil celulosa	1,1
5	Opadry II 85F18422	2,6
6	Ácido tartárico	17,7
7	Cloruro de sodio	14,2
8	Etil celulosa	11,9
9	PEG 400	1,2
	Total	100

Proceso de fabricación: los Ejemplos 5 y 6 se prepararon de acuerdo un proceso similar al proceso proporcionado en el Ejemplo 1.

Ejemplo 7: efecto del pH sobre la solubilidad de clozapina (composición no de acuerdo con las reivindicaciones)

N.º de serie	Ingredientes	% en p/p
1	Clozapina	50,0
2	Celulosa microcristalina	20,0
3	Monohidrato de lactosa	28,1
4	Hidroxi propil celulosa	1,9
5	Agua purif.	c.s.

Proceso de fabricación:

1. Se tamizan la clozapina y la celulosa microcristalina, el monohidrato de lactosa y la hidroxi propil celulosa a través de una malla adecuada.
2. Se transfiere el material de la etapa 1 en un granulador mezclador rápido y se granula usando agua purificada.
3. Se prepara la extrusión de los gránulos de la etapa 2 usando la extrusora y se esferoniza usando el esferonizador.
4. Se secan los esferoides de la etapa 3 en un secador de lecho fluido.

Se evaluó la solubilidad y disolución de la composición obtenida en el Ejemplo 7 y los perfiles de disolución se tabulan a continuación.

N.º de serie	Producto	% acumulativo de liberación de fármaco promedio (tiempo en min)						
		0	15	30	45	60	90	120
1	HCl 0,1 N/Cesta/100 RPM/900 ml							
	% de liberación	0	96	101	102	102	102	102
2	Tampón de fosfato a pH 6,0/Cesta/100 RPM/900 ml							
	% de liberación	0	6	10	14	18	24	28
3	Tampón de fosfato a pH 6,8/Cesta/100 RPM/900 ml							
	% de liberación	0	3	4	7	9	10	13

A partir de los datos de disolución anteriores, se puede concluir que la clozapina presenta una solubilidad dependiente del pH.

Ejemplo 8: carga de fármaco con ácido tartárico (es decir, sin revestimiento de sellado; composición no de acuerdo con las reivindicaciones)

N.º de serie	Ingredientes	% en p/p
1	Clozapina	36,6
2	Esfera de azúcar (n.º 30-35)	18,3
3	Ácido tartárico	22,9
4	Cloruro de sodio	9,2
5	Agua purif.	c.s.
6	Etil celulosa a 10 cps	11,9
7	PEG 400	1,2
8	Disolventes adecuados	c.s.
9	Cápsulas de EHG	N.º 1

Proceso de fabricación:

1. La clozapina se dispersó en agua purificada.
2. El ácido tartárico y el cloruro de sodio se disolvieron por separado en agua purificada.
- 5 3. La solución de la etapa 2 se añadió a la etapa 1 con agitación constante y se agitó hasta obtener una solución transparente.
4. La esfera de azúcar se cargó en el procesador de lecho fluido y se revistió con la solución de la etapa 3.
5. Se añadieron PEG 400 y etil celulosa al alcohol isopropílico y se agitaron para dispersarse.
6. Se añadió diclorometano a la etapa 5 y se agitó para obtener una solución transparente.
- 10 7. Los gránulos revestidos con fármaco de la etapa 4 se transfirieron al procesador de lecho fluido y se revistieron con la solución de la etapa 6.

Ejemplo 9:

N.º de serie	Ingredientes	% en p/p			
		9a	9b	9c	9d
1	Clozapina USP	30,9	32,6	32,6	32,4
2	Celulosa microcristalina	21,9	16,7	16,7	13,9
3	PEG 4000	4,9	5,5	5,5	5,5
4	Hidroxipropil celulosa	0,9	0,6	0,6	-
5	Hipromelosa E5	2,9	2,8	2,8	2,6
6	Ácido tartárico	19,3	20,4	20,4	24,3
7	Cloruro de sodio	7,7	8,2	8,2	8,1
8	Etil celulosa a 10 cps	10,1	9,8	9,1	9,1
9	PEG 400	1,0	3,3	3,9	3,9
10	Talco	0,2	0,2	0,2	0,3
	Total	100	100	100	100

15 **Proceso de fabricación:** los cuatro lotes del Ejemplo 9 se prepararon de acuerdo con el proceso proporcionado en el Ejemplo 1.

Perfiles de disolución de lotes del Ejemplo 9:

20

N.º de serie	N.º de lote	% acumulativo de fármaco disuelto en (tiempo en horas)									
		0	1	2	4	8	10	12	16	20	24
1	Tampón de fosfato a pH 6,8										
	9a	0	2	20	50	75	81	85	91	94	95
2	Tampón de fosfato a pH 6,8										
	9b	0	14	37	63	77	81	83	84	88	88
3	Tampón de fosfato a pH 6,8										
	9c	0	27	56	76	87	89	90	92	92	92
4	Tampón de fosfato a pH 6,8										
	9d	0	30	57	78	89	93	95	97	-	-

A partir de los datos de disolución anteriores, se puede concluir que la composición de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención proporciona una liberación prolongada de hasta 24 horas.

Efecto del revestimiento de sellado sobre la estabilidad:

Se compararon los datos de estabilidad de la composición del Ejemplo 8 (sin revestimiento de sellado) y del Ejemplo 9a (con revestimiento de sellado).

5

N.º de serie	Impureza	Ejemplos	
		Ejemplo 8	Ejemplo 9a
1.	Imp-A	1,303	ND
2	Imp-B	0,008	0,012
3	Imp-C	0,025	0,018
4	Imp-D	1,887	0,011
5	Máx. indiv.	0,036	0,008
	Imp. total	3,296	0,049

A partir de los datos de disolución anteriores, se puede concluir que el revestimiento de sellado potencia la estabilidad del producto.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina en forma de partículas múltiples, como gránulos, pellas, perlas, esferoides, que comprende:

5

- a) clozapina,
- b) un revestimiento de sellado,
- c) un revestimiento ácido, y
- d) un revestimiento de liberación prolongada,

10

en donde el revestimiento de sellado está presente entre la clozapina y el revestimiento ácido, en donde la relación de sustancia ácida respecto a clozapina es de 0,5:1 a 1:1 en peso por peso (p/p).

2. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación prolongada de clozapina de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

15

- 1. tamizar clozapina con excipientes adecuados,
- 2. preparar partículas múltiples usando el material de la etapa 1,
- 3. revestir con sellado las partículas múltiples obtenidas en la etapa 2,
- 4. proporcionar un revestimiento ácido a las partículas múltiples obtenidas en la etapa 3, y
- 5. proporcionar un revestimiento de liberación prolongada a las partículas múltiples obtenidas en la etapa 4.

20

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 3539573 A [0005]
- US 20110300210 A [0007]
- WO 2010118232 A [0008]
- US 20080026062 A [0009]
- US 20080026040 A [0010]
- EP 1931320 A [0011]
- IN 2001MUM00465 [0012]