



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 352 299**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **07380037 .7**

⑨6 Fecha de presentación : **14.02.2007**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1958617**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

⑤4 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen fumarato de quetiapina.**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2011

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2011

⑦3 Titular/es: **LABORATORIOS LESVI, S.L.**
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí, ES

⑦2 Inventor/es: **Úbeda Pérez, Carmen;**
Diez Martín, Ignacio y
Ruiz Amenos, Anna

⑦4 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

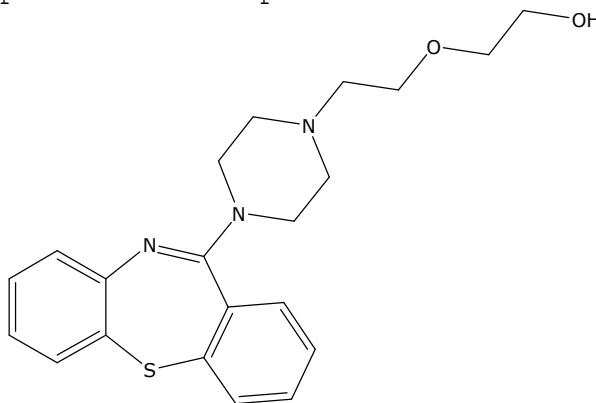
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN FUMARATO DE QUETIAPINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas para la administración por vía oral de fumarato de quetiapina y a un procedimiento para su preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La quetiapina es un compuesto de formula (I):



(I)

que se ha usado como un agente antipsicótico o neuroléptico en el tratamiento de esquizofrenia y manía bipolar debido a su actividad antidopaminérgica.

15 La quetiapina se comercializa en la actualidad como una sal hemifumarato en forma de comprimidos de varias dosis de 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg para la administración dos o tres veces al día. Sin embargo, las formulaciones descritas previamente de quetiapina tienen ciertas desventajas derivadas de las pobres propiedades de disolución de este medicamento y el perfil de liberación no controlado proporcionado por dichas formulaciones. Por ejemplo, el documento WO2005/041935 describe formulaciones de quetiapina que no proporcionan un nivel constante o sustancialmente
20 constante de quetiapina, de modo que el paciente puede, en ciertos intervalos de tiempo, recibir cantidades terapéuticas de quetiapina que superan las dosis recomendadas, mientras que en otros momentos la cantidad puede estar por debajo de los límites terapéuticamente efectivos.

30 Las solicitudes de patente WO97/45124 y WO2005/041935

describen composiciones farmacéuticas de liberación modificada que contienen quetiapina, es decir, liberan lentamente el principio activo en intervalos de tiempo prologandos. Por ejemplo, la patente WO2005/041935 describe composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas que comprenden una matriz formada por ceras fundidas, mientras que la solicitud WO97/45124 describe el uso de matrices con un agente gelificante. Sin embargo, en la última solicitud, el uso de principios activos solubles en agua, tales como quetiapina o sus sales farmacéuticamente aceptables, combinados con agentes gelificantes tales como hidroxipropilmetilcelulosas, puede dar lugar a un fenómeno conocido como absorción rápida ("dumping") en el que la liberación del principio activo es retardada, pero una vez que comienza la liberación tiene lugar a velocidades muy elevadas.

La patente EP1218009 describe la preparación de gránulos que contienen quetiapina y un aglutinante libremente suspendido o muy soluble en agua para su uso en suspensiones o soluciones. La patente WO03/039516 se refiere a procedimientos para la mejora de la disolución de medicamentos poco dispersables entre los que se incluye quetiapina. La disolución se mejora mediante la preparación de gránulos en los que se añade un agente de flotación al medicamento. Sin embargo, no hay indicación a cerca del perfil de liberación de estos medicamentos en las formulaciones granuladas.

Por todas estas razones aún hay una necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas que incorporen fumarato de quetiapina o procedimientos para la preparación de dichas composiciones con una estabilidad física mejorada que permita su comercialización sin que se vean afectadas las propiedades de liberación del principio activo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

El fin de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen fumarato de quetiapina para la administración por vía oral que tengan un

perfil de disolución mejorado y una estabilidad física mejorada sin afectar al perfil de liberación de dicho principio activo. Además, es un fin de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas, en particular comprimidos, mediante un procedimiento que se pueda aplicar a una escala industrial con bajos costes de energía y que no someta al principio activo a condiciones de formulación agresivas que puedan ocasionar la pérdida de estabilidad del producto.

Los autores de la presente invención han encontrado que el uso de gránulos que contienen fumarato de quetiapina y recubiertos con un agente lubricante permite la preparación de composiciones farmacéuticas para la administración por vía oral, en particular en forma de comprimidos, con una estabilidad física mejorada sin afectar las propiedades de disolución de las composiciones para la administración por vía oral, haciéndolos adecuados para uso terapéutico.

De acuerdo con lo anterior, un primer aspecto de la presente invención es un gránulo para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprende:

- a) un núcleo que comprende fumarato de quetiapina como principio activo y un agente aglutinante; y
- b) una capa de recubrimiento que comprende un agente lubricante, en el que el agente lubricante es behenato de glicerilo.

En una realización particular de la invención, el núcleo puede comprender además un agente diluyente y/o un agente disgregante.

Un segundo aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un gránulo como se definió anteriormente que comprende:

- a) proporcionar fumarato de quetiapina y, de forma opcional mezclarla con un agente disgregante y/o un agente diluyente;
- b) añadir al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida en la etapa a) un agente aglutinante;

- c) añadir un disolvente a la mezcla obtenida en la etapa b), o de forma opcional, añadir una solución o suspensión que contenga un aglutinante y un disolvente al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida en la etapa a), suprimiendo así la etapa b);
- d) granular por vía húmeda la mezcla obtenida en la etapa c);
- e) secar los gránulos obtenidos en la etapa d);
- f) tamizar los gránulos secos obtenidos en la etapa e); y
- g) recubrir los gránulos con un agente lubricante, en el que el agente lubricante es behenato de glicerilo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del gránulo como se definió anteriormente para la elaboración de composiciones farmacéuticas.

- Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el gránulo como se definió anteriormente, de forma opcional en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.

Además, en otro aspecto la invención se refiere a un comprimido de liberación inmediata que comprende el gránulo como se definió anteriormente en la que la cantidad del agente lubricante está entre 5 y 10% en peso respecto al peso total del gránulo.

Aún en otro aspecto la invención se refiere a un comprimido de liberación sostenida que comprende gránulos como se definió anteriormente en la que la cantidad del agente lubricante está entre 15 y 25% en peso respecto al peso total del gránulo.

Finalmente, otro aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de un comprimido de liberación inmediata o sostenida como se definió anteriormente que comprende:

- a) preparación de un gránulo como se define en las reivindicaciones 9 a 12;

- b) opcionalmente mezcla del gránulo obtenido en la etapa a) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- c) formación de comprimidos con los gránulos obtenidos en la etapa a) o en su caso con la mezcla obtenida en la etapa b); y
- d) recubrimiento de los comprimidos obtenidos en la etapa c).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención se entiende como "formulación en gránulos" un conjunto de gránulos, comprendiendo cada uno de ellos un núcleo que comprende fumarato de quetiapina como el principio activo y un agente aglutinante, estando dicho núcleo recubierto por una capa que comprende un agente lubricante. Además, el núcleo de los gránulos puede comprender de forma opcional al menos un agente diluyente y/o un agente disgregante.

A menos que se indique lo contrario, se entiende que "quetiapina" es el compuesto fumarato de quetiapina con una estequiometría 2:1, también conocido como hemifumarato de quetiapina. La quetiapina se puede incorporar a los gránulos en forma cristalina bien como un compuesto libre o como un solvato. Por ejemplo, en el caso de usar fumarato de quetiapina, este se puede incorporar en cualquiera de las distintas formas polimórficas descritas en las solicitudes de patente WO99/06381, WO03/080065 y WO2004/078735.

El fumarato de quetiapina está preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable que excluye aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y no incluye material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para las sustancias farmacológicas están preferiblemente por encima de 50%, más preferiblemente por encima de 70%, lo más preferiblemente por encima de 90%. En una realización preferida está por encima de 95% de la sal

fumarato del compuesto de fórmula (I), o de sus solvatos o profármacos.

El agente aglutinante incluido en el núcleo de los gránulos se selecciona de povidona, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa y copovidona. De forma ventajosa, se prefiere el uso de povidona K-25 como un aglutinante. La cantidad de agente aglutinante que se va a añadir al núcleo puede variar entre 1 y 15% en peso respecto al peso total del gránulo.

El agente diluyente incluido de forma opcional en el núcleo se selecciona preferiblemente de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y fosfato de calcio dibásico. De forma ventajosa, se prefiere en particular el uso de celulosa microcristalina como un agente diluyente. La cantidad del agente diluyente que se va a añadir opcionalmente al núcleo puede variar entre 10 y 40% en peso respecto al peso total del gránulo.

El agente disgregante incluido de forma opcional en el núcleo del gránulo se selecciona preferiblemente de glicolato sódico de almidón, crospovidona y croscarmelosa sódica. De forma ventajosa se prefiere en particular como un disgregante el glicolato sódico de almidón tipo A, conocido con el nombre comercial Primogel®. La cantidad de agente disgregante que se va a añadir opcionalmente al núcleo puede variar entre 3 y 20% en peso respecto al peso total del gránulo.

Para el recubrimiento del núcleo del gránulo, se usa behenato de glicerilo como el agente lubricante. La cantidad de agente lubricante que se va a usar para la preparación de la capa de recubrimiento puede variar entre el 5 y 25% en peso respecto al peso total del gránulo.

En una realización particular de la invención, el gránulo está basado en un conjunto de gránulos, comprendiendo dichos gránulos un núcleo que contiene hemifumarato de quetiapina combinado con celulosa microcristalina como un agente diluyente, glicolato sódico de almidón (Primogel®) como un agente disgregante y Povidona (PVP K25) como aglutinante, estando recubierto dicho núcleo con una capa de

behenato de glicerilo como un agente lubricante.

Los gránulos descritos anteriormente se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en el estado de la técnica. Sin embargo, en una realización determinada, dicho
5 gránulo se prepara por granulación por vía húmeda de fumarato de quetiapina con un aglutinante y de forma opcional con un agente diluyente y/o un agente disgregante, seguido por un procedimiento de recubrimiento con un agente lubricante.

De acuerdo con lo anterior el procedimiento para
10 preparar gránulos como se describen anteriormente comprende las etapas de:

- a) proporcionar fumarato de quetiapina, y de forma opcional mezclarlo con un agente disgregante y/o un agente diluyente;
- 15 b) añadir al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida en la etapa a) un agente aglutinante;
- c) añadir un disolvente a la mezcla obtenida en la etapa b), o de forma opcional, añadir una solución o suspensión que contiene un aglutinante y un disolvente
20 al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida en la etapa a), suprimiendo así la etapa b);
- d) granular por vía húmeda de la mezcla obtenida en la etapa c);
- e) secar los gránulos obtenidos en la etapa d);
- 25 f) tamizar los gránulos secos obtenidos en la etapa e); y
- g) recubrir los gránulos con un agente lubricante, en el que el agente lubricante es behenato de glicerilo.

La primera etapa consiste en proporcionar fumarato de quetiapina y mezclar de forma opcional el principio activo
30 fumarato de quetiapina con un disgregante y/o un diluyente.

El fumarato de quetiapina se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO2005/014590. La cantidad de fumarato de quetiapina (expresada como quetiapina) en los gránulos está comprendida
35 entre 20 y 80% del peso total del gránulo, preferiblemente entre 40 y 80%.

La cantidad de disgregante que se va a añadir de forma

opcional está comprendida entre 3% y 20% en peso respecto al peso total del gránulo. Preferiblemente se añade entre 5% y 15%, más preferiblemente entre 7% y 12% del peso total del gránulo. La cantidad de diluyente que se va a añadir de forma
5 opcional está comprendida entre 10% y 40% en peso respecto al peso total del gránulo, preferiblemente entre 15% y 25% del peso total.

En la segunda etapa, la cantidad de aglutinante que se va a añadir al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida
10 en la etapa a) está comprendida entre 1% y 15% en peso respecto al peso total del gránulo.

En la tercera etapa se añade un disolvente en una cantidad comprendida entre 25% y 65% en peso respecto al peso de la mezcla que se va a granular, que servirá para llevar a
15 cabo la mezcla húmeda. De forma alternativa, el agente aglutinante se puede disolver o suspender previamente en dicho disolvente y luego se añade al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida en la etapa a) suprimiendo así la etapa b). Como disolventes para la preparación de la mezcla
20 húmeda se pueden usar agua, mezclas hidroalcohólicas y alcoholes, prefiriéndose el uso de agua como un disolvente para la granulación de la mezcla. Este disolvente se elimina posteriormente de la composición por medio de una etapa de secado.

25 Luego, en la cuarta etapa, se lleva a cabo la granulación por vía húmeda. Los gránulos se pueden producir mediante un procedimiento de granulación conocido tal como granulación por laminación, granulación por lecho fluidizado, granulación con agitación y similares. De forma adicional, se
30 puede usar el equipo adecuado para este tipo de procesamiento, por ejemplo, se puede llevar a cabo la granulación en un mezclador de baja cizalladura o un mezclador de alta cizalladura. Sin embargo, se usará preferiblemente una granulación con baja cizalladura debido a
35 que se obtienen composiciones farmacéuticas con un perfil de disolución más rápido.

Una vez que se han obtenido los gránulos húmedos, estos

se someten a un procedimiento de secado para eliminar el disolvente. Esta etapa se puede llevar a cabo por ejemplo en un secador de lecho fluido. Los gránulos se someten a una temperatura comprendida entre 40°C y 90°C, preferiblemente
5 entre 60°C y 80°C, durante el periodo de tiempo necesario para obtener gránulos con un contenido en humedad inferior al 5%, preferiblemente inferior al 3%.

A continuación, los gránulos secos son calibrados por tamizado o molienda.

10 Finalmente, los gránulos tamizados o molidos son recubiertos con behenato de glicerilo. El proceso de recubrimiento se puede llevar a cabo mezclando los gránulos con el agente lubricante mediante cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia.

15 De forma sorprendente, los inventores han descubierto que la cantidad de agente lubricante usada para recubrir los gránulos permite el control de la velocidad de liberación del principio activo. Por tanto, el uso de un agente lubricante como se describió anteriormente para recubrir el núcleo de
20 los gránulos en una proporción entre 5% y 10% en peso respecto al peso total del gránulo permite la preparación de composiciones para liberación inmediata. Por el contrario, el uso de lubricación del recubrimiento en una proporción entre 15% y 25% en peso respecto al peso total del gránulo permite
25 la preparación de composiciones de liberación sostenida.

Por "liberación inmediata" se entiende una forma de liberación en la que más de o aproximadamente el 50% o más, preferiblemente aproximadamente el 75% de quetiapina se libera en el transcurso de dos horas desde la administración,
30 preferiblemente en el transcurso de una hora desde la administración.

Por "liberación sostenida" se entiende una forma de liberación en la que quetiapina se libera a una velocidad tal que los niveles en sangre (por ejemplo, plasma) se mantienen
35 dentro de un intervalo terapéutico pero por debajo de niveles tóxicos durante al menos 8 horas, preferiblemente al menos aproximadamente 12 horas tras la administración.

De acuerdo con lo anterior, el gránulo de la invención se puede usar durante la elaboración de composiciones farmacéuticas con diferentes perfiles de liberación. Ejemplos de estas composiciones farmacéuticas incluyen cualquier
5 composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración por vía oral. En una realización de la invención la composición farmacéutica es una composición de liberación inmediata. En otra realización, la composición
10 farmacéutica es una composición de liberación sostenida.

Formas de dosis adecuadas para administración por vía oral pueden contener además excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, derivados de celulosa (es
15 decir, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc.), gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o manitol; lubricantes para formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio;
20 disgregantes, por ejemplo, almidón, crospovidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones para administración por vía oral
25 sólidas se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de mezcla, relleno o formación de comprimidos. Se pueden usar operaciones de mezcla repetida para distribuir el principio activo en toda la composición usando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en
30 la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación por vía húmeda o por vía seca y de forma opcional pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

35 Las formulaciones citadas se prepararán usando procedimientos convencionales tales como los descritos o

indicados en las Farmacopeas española y de Estados Unidos y textos de referencia similares.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.

5 Los excipientes usados para la preparación de comprimidos pueden comprender entre 0,25% y 5% en peso respecto al peso total del comprimido de uno o más agentes lubricantes, entre 5% y 20% en peso de uno o más disgregantes, entre 20% y 50% en peso de uno o más diluyentes y entre 0,1% y 0,5%

10 en peso de un agente de deslizamiento.

Como disgregante se puede usar hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxietilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa, almidón, carboximetilalmidón sódico, derivados de caseína o mezclas de los mismos.

15 Como agente lubricante se puede usar estearato de magnesio, estearato de calcio, palmitoestearato de glicerilo, talco, ácido esteárico, behenato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio o mezclas de los mismos. Preferiblemente se usará un estearato, aún más

20 preferiblemente, estearato de magnesio.

Como diluyente se puede usar un sacárido (monosacárido u oligosacárido, polisacáridos) y/o sus formas oxidadas y/o reducidas; lactosa en su forma anhidra, monohidratada, aglomerada o de pulverización; manitol; polvo de celulosa,

25 celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada o derivados de celulosa modificados químicamente, tales como hidroxipropilcellulosa, hidroxipropilmetilcelulosa; almidón, sacarosa, compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como fosfato

30 de calcio dibásico, carbonatos de calcio o magnesio, óxido de magnesio, o mezclas de los mismos.

De forma adicional se pueden usar diluyentes coprocesados preparados previamente tales como Cellactose®, lactosa coprocesada y polvo de celulosa o Microcellac®,

35 lactosa coprocesada y celulosa microcristalina, entre otros.

Preferiblemente, se usará celulosa, más preferiblemente celulosa microcristalina.

Como agente de deslizamiento se puede usar sílice coloidal anhidra o hidratada, trisilicato de magnesio o talco.

Los autores de la presente invención han sido capaces
5 de probar que cuando se mezclan fumarato de quetiapina con los excipientes necesarios y se prensan directamente sin otro tipo de procesamiento (por ejemplo, granulación, etc.) el uso del procedimiento de prensado directo da lugar a comprimidos muy adherentes. Se ha probado también que
10 cuando se preparan gránulos de fumarato de quetiapina que no están recubiertos con un agente lubricante, los comprimidos obtenidos son aún adherentes.

Sin embargo, tras el recubrimiento de los gránulos con un agente lubricante se minimizan o desaparecen las
15 adhesiones, proporcionando comprimidos con una superficie regular.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un comprimido de liberación inmediata que comprende gránulos como se describió previamente en la que la cantidad de agente
20 lubricante está entre 5% y 10% en peso respecto al peso total del gránulo. Otro aspecto más de la invención se refiere a un comprimido de liberación sostenida que comprendegránulos como se describió previamente en la que la cantidad de agente lubricante está entre 15% y 25% en peso respecto al peso
25 total del gránulo.

Finalmente, otro aspecto de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para la preparación de un comprimido de liberación inmediata o sostenida como se definió anteriormente, que comprende:

- 30 1. preparar gránulos de acuerdo con el procedimiento descrito previamente;
2. mezclar opcionalmente losgránulos obtenidos en la etapa 1) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 35 3. formar comprimidos con la mezcla obtenida en la etapa b); y
4. recubrir los comprimidos obtenidos en la etapa c).

La etapa 1) comprende todas las etapas a) a g) descritas previamente en la preparación de los gránulos de la invención. En el caso de preparación de un comprimido de liberación inmediata, la cantidad de agente lubricante que se va a usar para recubrir el núcleo de los gránulos puede variar entre 5% y 10% en peso respecto al peso total del gránulo. Sin embargo, en el caso de preparación de un comprimido de liberación sostenida, la cantidad de agente lubricante que se va a usar para recubrimiento del núcleo de los gránulos puede variar entre 15% y 25% en peso respecto al peso total del gránulo.

Los excipientes usados opcionalmente en la etapa 2) para la preparación de comprimidos pueden comprender entre 0,25% y 5% en peso respecto al peso total del comprimido de uno o más agentes lubricantes, entre 5% y 20% en peso de uno o más disgregantes, entre 20% y 50% en peso de uno o más diluyentes y entre 0,1% y un 0,5% en peso de un agente de deslizamiento.

El procedimiento de formación de comprimidos de la etapa 3) se puede llevar a cabo por cualquier procedimiento conocido en el estado de la técnica para la preparación de comprimidos, incluyendo, por ejemplo, prensado directo, doble prensado, granulación etc. Finalmente, se recubre el comprimido con un material de recubrimiento convencional o entérico o un material de recubrimiento polimérico. Por ejemplo, se puede usar una mezcla de hipromelosa, dióxido de titanio y macrogol en agua purificada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o se proporcionan como una composición separada para administración al mismo tiempo o en otro momento.

En lo sucesivo se ilustra adicionalmente la presente invención mediante ejemplos. Estos no se deberían interpretar en ningún caso como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

EjemplosEjemplo 1. Preparación de comprimidos de fumarato de quetiapina

Composición cuantitativa:	%
Hemifumarato de quetiapina	37
Lactosa monohidratada	18
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	18
Povidona (K-25)	3
Glicolato sódico de almidón tipo A (Primojel)	15
Behenato de glicerilo	5
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,3
Estearato de magnesio	1
Agua purificada*	26*
Dispersión para recubrimiento	3**

5 * disolvente que desaparece durante el procedimiento de preparación.

 ** residuo seco

Descripción detallada del procedimiento de preparación:

10 Se mezcla hemifumarato de quetiapina con povidona y 50%
de glicolato sódico de almidón total. Se granula la mezcla en
un mezclador de baja cizalladura con agua purificada, se seca
y se tamiza. Se recubren los gránulos obtenidos con behenato
de glicerilo mediante mezcla. Se mezclan los gránulos
recubiertos con el restante 50% de glicolato sódico de
15 almidón, junto con celulosa microcristalina, lactosa y
aerosil y finalmente con estearato de magnesio. Se prensa la
mezcla obtenida y se recubren los comprimidos con una
dispersión de recubrimiento formada por agentes de
recubrimiento tradicionales.

20 Ejemplo 2

Composición cuantitativa:	% en peso
Hemifumarato de quetiapina	37
Lactosa monohidratada	20
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	20

Povidona (K-25)	3
Glicolato sódico de almidón tipo A (Primojel)	11
Behenato de glicerilo	5
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,3
Estearato de magnesio	1
Agua purificada*	31*
Dispersión para recubrimiento	3**

* disolvente que desaparece durante el procedimiento de preparación.

** residuo seco

Descripción detallada del procedimiento de preparación:

- 5 Se mezcla hemifumarato de quetiapina con povidona, 50% de glicolato sódico de almidón total y 50% de celulosa microcristalina total. Se granula la mezcla en un mezclador de baja cizalladura con agua purificada, se seca y se tamiza. Se recubren los gránulos obtenidos con behenato de glicerilo
- 10 mediante mezcla. Se mezclan los gránulos recubiertos con el restante 50% de celulosa microcristalina y glicolato sódico de almidón, junto con lactosa y aerosil y finalmente con estearato de magnesio. Se prensa la mezcla obtenida y se recubren los comprimidos con una dispersión de recubrimiento
- 15 formada por agentes de recubrimiento tradicionales.

Ejemplo 3

Composición cuantitativa:

	% en peso
Hemifumarato de quetiapina	37
Lactosa monohidratada	22
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	22
Povidona (K-25)	3
Glicolato sódico de almidón tipo A (Primojel)	7
Behenato de glicerilo	5
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,3
Estearato de magnesio	1
Agua purificada*	29*
Dispersión para recubrimiento	3**

* disolvente que desaparece durante el procedimiento de preparación.

** residuo seco

Descripción detallada del procedimiento de preparación:

- 5 Se mezcla hemifumarato de quetiapina con povidona, 50% de glicolato sódico de almidón total y 50% de celulosa microcristalina total. Se granula la mezcla en un mezclador de baja cizalladura con agua purificada, se seca y se tamiza. Se recubren los gránulos obtenidos con behenato de glicerilo
10 mediante mezcla. Se mezclan los gránulos recubiertos con el restante 50% de celulosa microcristalina y glicolato sódico de almidón, junto con lactosa y aerosil y finalmente con estearato de magnesio. Se prensa la mezcla obtenida y se recubren los comprimidos con una dispersión de recubrimiento
15 formada por agentes de recubrimiento tradicionales.

Ejemplo 4

Composición cuantitativa:

	% en peso
Hemifumarato de quetiapina	58
Lactosa monohidratada	16
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	16
Povidona (K-25)	5
Glicolato sódico de almidón tipo A 5 (Primojel)	
Estearato de magnesio	1
Agua purificada*	38* (met. A)
	43* (met. B)

* disolvente que desaparece durante el procedimiento de preparación.

- 20 Se preparó la fórmula descrita en el ejemplo 4 mediante dos procedimientos diferentes, uno en el que la granulación se lleva a cabo usando un mezclador de alta cizalladura (procedimiento A) y otro en el que se usa un mezclador de baja cizalladura (procedimiento B).
- 25 Se determinaron los perfiles de disolución de los comprimidos obtenidos en ácido clorhídrico (900 ml, Ph. Eur. paddle apparatus, 50 rpm). Se indican en la siguiente tabla

los resultados obtenidos:

TIEMPO	% DISUELTO	
	Procedimiento A	Procedimiento B
15	37	97
30	72	101
45	90	101
60	99	103

Mediante uso de un mezclador de baja cizalladura durante el procedimiento de granulaci3n, se obtiene un perfil de disoluci3n m1s r1pido, que permite una disoluci3n total del comprimido al menos 30 minutos antes que el comprimido que contiene gr1nulos fabricados con un mezclador de alta cizalladura.

Ejemplo 5

Composici3n cuantitativa:

	F3rmula A	F3rmula B
	(%)	(%)
Hemifumarato de quetiapina	38	38
Lactosa monohidratada	20	18
Celulosa microcristalina (Avicel 21 PH102)	19	19
Fosfato c1lcico dib1sico	1	1
Povidona (K-25)	3	3
Glicolato s3dico de almid3n tipo A 15 (Primojel)	15	15
Behenato de glicerilo	--	5
Estearato de magnesio	1	1
Agua purificada*	28*	28*

* disolvente que desaparece durante el procedimiento de preparaci3n.

Se prepararon las f3rmulas A y B siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La diferencia entre ambas f3rmulas est1 en el recubrimiento de los gr1nulos obtenidos; en la f3rmula B los gr1nulos se recubren con behenato de glicerilo mediante mezcla, mientras que en la f3rmula A los gr1nulos no se recubren. Se obtienen compuestos adherentes en el prensado de f3rmula A; el recubrimiento de

los gránulos con behenato de glicerilo resuelve los problemas de adhesión en los comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en gránulos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprende:
 - 5 a) un núcleo que comprende quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo y un agente aglutinante, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es fumarato de quetiapina; y
 - 10 b) una capa de recubrimiento que comprende un agente lubricante, en el que el agente lubricante es behenato de glicerilo.
2. La formulación en gránulos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende además un agente diluyente y/o un agente disgregante.
3. La formulación en gránulos de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el agente aglutinante se selecciona del grupo que comprende povidona, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa y copovidona, en particular en la que el agente aglutinante es povidona K-25.
4. La formulación en gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en la que el agente diluyente se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y fosfato de calcio dibásico, en particular en la que el agente diluyente es celulosa microcristalina.
5. La formulación en gránulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el agente disgregante se selecciona del grupo que comprende glicolato sódico de almidón, crospovidona y croscarmelosa sódica, en particular en la que el agente disgregante es glicolato sódico de almidón tipo A (Primojel®).

6. El gránulo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el principio activo es hemifumarato de quetiapina.
- 5 7. El gránulo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende.
- a) un núcleo que comprende hemifumarato de quetiapina, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y povidona, y
 - 10 b) una capa de recubrimiento que comprende behenato de glicerilo.
8. El gránulo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la cantidad de agente
15 lubricante está en una proporción entre 5 y 25% en peso respecto al peso total del gránulo.
9. Un procedimiento para la preparación de unos gránulos como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
20 8, que comprende:
- a) proporcionar quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, de forma opcional mezclarla con un agente disgregante y/o un agente diluyente, en el que la
25 sal farmacéuticamente aceptable es fumarato de quetiapina;
 - b) añadir al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida en la etapa a) un agente aglutinante;
 - c) añadir un disolvente a la mezcla obtenida en la
30 etapa b), o de forma opcional, añadir una solución o suspensión que contiene un aglutinante y un disolvente al fumarato de quetiapina o a la mezcla obtenida en la etapa a), suprimiendo así la etapa b);
 - 35 d) granular por vía húmeda la mezcla obtenida en la etapa c);
 - e) secar los gránulos obtenidos en la etapa d);

- f) tamizar los gránulos secos obtenidos en la etapa e); y
- g) recubrir los gránulos con un agente lubricante, en el que el agente lubricante es behenato de glicerilo.
- 5
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente usado en la etapa c) es agua, una mezcla hidroalcohólica o uno o más alcoholes.
- 10
11. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10, en el que la granulación por vía húmeda se lleva a cabo en un mezclador de baja cizalladura.
- 15
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la etapa de secado e) proporciona gránulos con un contenido en humedad inferior a 5%, preferiblemente inferior a 3%.
- 20
13. Uso de unos gránulos como se definen en alguna de las reivindicaciones 1 a 8, para la elaboración de composiciones farmacéuticas.
- 25
14. Una composición farmacéutica que comprende gránulos como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, de forma opcional en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, que es una composición de liberación inmediata.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, que es una composición de liberación sostenida.
- 35
17. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en forma de un comprimido.

18. Un comprimido de liberación inmediata que comprende gránulos como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la cantidad del agente
5 lubricante está entre 5 y 10% en peso respecto al peso total del gránulo.

19. Un comprimido de liberación sostenida que comprende una formulación en gránulos como se define en cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 8, en el que la cantidad del agente lubricante está entre 15 y 25% en peso respecto al peso total de la formulación en gránulos.

20. Un procedimiento para la preparación de un comprimido
15 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19, que comprende:

- a) preparar gránulos como se definen en las reivindicaciones 9 a 12;
- b) de forma opcional mezclar los gránulos obtenidos
20 en la etapa a) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- c) formar comprimidos con la mezcla obtenida en la etapa b), y
- d) recubrir los comprimidos obtenidos en la etapa
25 c).