



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 416**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02785330 .8**  
96 Fecha de presentación : **29.10.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1441727**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Formulaciones de liberación prolongada de iloperidona y polímero en forma de estrella.**

30 Prioridad: **30.10.2001 US 339036 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.05.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4002 Basel, CH**  
**NOVARTIS PHARMA GmbH**

72 Inventor/es: **Ahlheim, Markus y**  
**Löffler, Rolf**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 416 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 liberación prolongada de iloperidona y polímero en forma de estrella

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, en particular a formulaciones de liberación prolongada que comprenden iloperidona como principio activo y un polímero definido, biodegradable, biocompatible con forma de estrella, así como también a un procedimiento para preparar formulaciones de liberación prolongada en forma de micropartículas.

La iloperidona es 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanona. Según se emplea en el presente documento, "iloperidona" incluye cualquiera de sus sales aceptables farmacéuticamente, hidratos, solvatos y/o estereoisómeros, y cualquiera de sus metabolitos, incluyendo cualquiera sales, hidratos, solvatos y/o estereoisómeros de tales metabolitos.

La patente de Estados Unidos Nº 5.364.866 describe que el compuesto iloperidona resulta útil como agente psicótico y analgésico. La patente de Estados Unidos Nº 5.955.459 describe composiciones para tratar la esquizofrenia que contienen conjugados de ácidos grasos e iloperidona.

El documento WO-A-95/13814 describe formulaciones de liberación prolongada de risperidona.

Un primer aspecto de la presente invención proporciona una formulación de liberación prolongada que comprende iloperidona y un polímero biodegradable, biocompatible, que es un polímero de poli(d,l-lactida-co-glicolida) con forma de estrella. Por consiguiente, la presente invención proporciona una liberación controlada de iloperidona durante, por ejemplo, 2-6 semanas con dichas formulaciones de liberación prolongada.

Las formulaciones de liberación prolongada de la presente invención que comprenden iloperidona y el polímero biodegradable, biocompatible con forma de estrella anteriormente mencionado pueden estar en forma de micropartículas.

Según se emplea en el presente documento, "biocompatible" significa que el polímero no es tóxico para el cuerpo humano, es farmacéuticamente aceptable y no es cancerígeno. Según se emplea en el presente documento, "biodegradable" significa que el material debería ser degradado mediante los procedimientos corporales para dar lugar a productos que pueden ser fácilmente eliminados del cuerpo y que no se acumulan en el mismo.

Típicamente, formas de estrella apropiadas de polímeros de poli(d,l-lactida-co-glicolida) utilizadas en la presente invención son polímeros ramificados. Según se emplea en el presente documento, se entiende que "polímero con forma de estrella" significa que la estructura del poliéster tiene forma de estrella. Estos poliésteres presentan un único resto de polioliol como resto central rodeado por cadenas de restos ácidos. El resto de polioliol puede ser, por ejemplo, glucosa o, por ejemplo, manitol. Estos ésteres resulta conocidos y se describen en el documento GB 2.145.422 y en la patente de Estados Unidos Nº 5.538.739.

Los polímeros con forma de estrella pueden prepararse empleando compuestos de polihidróxido, por ejemplo, polioliol, por ejemplo, glucosa o manitol como iniciadores. El polioliol contiene al menos 3 grupos hidróxido y presente un peso molecular de hasta 20.000 Daltons aproximadamente, con al menos 1, preferentemente al menos 2, por ejemplo, como media 3 grupos hidróxido del polioliol encontrándose en forma de grupos éster, que contienen cadenas de polilactida o copolilactida. Típicamente, se emplea glucosa al 0,2% para iniciar la polimerización. Los poliésteres ramificados de poli(d,l-lactida-co-glicolida) pueden tener un resto central de glucosa que presenta rayos de cadenas lineales de polilactida. La relación molar de lactida:glicolida puede ser de aproximadamente 75:25 a 25:75, por ejemplo de 60:40 a 40:60, siendo más preferida una relación de 55:45 a 45:55, por ejemplo, de 55:45 a 50:50.

Preferentemente, los poliésteres ramificados de poli(d,l-lactida-co-glicolida) que tienen un resto central de glucosa que presenta rayos de cadenas lineales de polilactida tienen un peso molecular medio (Pm) dentro del intervalo de aproximadamente 10.000 a 200.000 Daltons, preferentemente de 25.000 a 100.000 Daltons, especialmente de 35.000 a 60.000 Daltons y una polidispersidad, por ejemplo, de 1,7 a 3,0, por ejemplo, de 2,0 a 2,5. Las viscosidades intrínsecas de los polímeros con forma de estrella de Pm de 35.000 y Pm 60.000 son 0,35 y 0,51 dl/g, respectivamente, en cloroformo. Por ejemplo, un polímero con forma de estrella que tiene un Pm de 52.000 presenta una viscosidad de 0,475 dl/g en cloroformo.

Se considera que los términos microesfera, microcápsula y micropartícula son intercambiables con respecto a la invención, e indican el encapsulado del principio activo por el polímero, preferentemente con el principio activo distribuido a lo largo del polímero, que posteriormente constituye la matriz para el principio activo. En ese caso, preferentemente se usan los términos microesfera o más generalmente micropartícula.

La cantidad de iloperidona incorporada en los injertos o micropartículas es de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % en peso, basado en el peso total del injerto o de la micropartícula. Preferentemente, la cantidad de iloperidona que se incorpora en los injertos o en las micropartículas es de 50 a 80 % en peso, más preferentemente de 60 a 75 % en

peso.

En una realización de la presente invención, las micropartículas contienen además excipientes tales como tensioactivos o disolventes, por ejemplo, disolventes sólidos. Tales excipientes pueden acelerar o retardar la liberación del principio activo.

5 Los componentes de las composiciones de la invención se describen, por ejemplo, en Fiedler, H.P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4ª edición revisada y ampliada (1996), cuyos contenidos son incorporados por referencia.

10 Normalmente, las micropartículas de la presente invención están formadas por partículas de forma esférica, aunque las micropartículas pueden tener forma irregular. Pueden exhibir una superficie lisa o rugosa y pueden ser de tipo denso o porosas. Las micropartículas presentan un tamaño medio de partícula de 3 a 300 micrómetros, preferentemente de 10 a 200 micrómetros, más preferentemente de 10 a 100 micrómetros.

15 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar micropartículas que comprenden iloperidona o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y un polímero biodegradable, biocompatible con forma de estrella. Las micropartículas se pueden fabricar mediante varios procedimientos, por ejemplo, coacervación, por ejemplo, secado por pulverización o, por ejemplo, evaporación de disolvente. La evaporación de disolvente constituye un procedimiento preferido, que comprende las siguientes etapas:

- i) disolver el polímero y la iloperidona en un disolvente orgánico, por ejemplo, cloruro de metileno,
- ii) mezclar una solución acuosa de un tensioactivo, por ejemplo, poli(alcohol vinílico) y un tampón, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio,
- 20 iii) mezclar la solución de la etapa i) y de la etapa ii) empleando un dispositivo de mezcla estática para formar una emulsión,
- iv) de manera opcional, calentar la emulsión a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60 °C, preferentemente entre 40 °C y 50 °C,
- v) recoger las micropartículas generadas mediante sedimentación,
- 25 vi) de manera opcional, lavar las micropartículas, y
- vii) secar las micropartículas a vacío;

en el que el polímero con forma de estrella es un polímero de poli(d,l-lactida-co-glicolida) con forma de estrella.

La relación de las soluciones i) e ii) combinadas en la etapa iii) puede ser de 1:20 a 5:1, preferentemente de 1:20 a 1:5.

30 Se puede emplear una variedad de disolventes para la fase interna tal como hidrocarburos halogenados y/o alifáticos o aromáticos, así como también mezclas de estos con un líquido miscible en agua. Preferentemente, el disolvente es cloruro de metileno.

Como tensioactivo en la fase externa, se puede utilizar poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, gelatina, poli(vinilpirrolidona), monooleato de polioxietileno 20 sorbitán y monolaurato de polioxietileno 20 sorbitán.

35 Las micropartículas de la presente invención resultan útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, trastornos psicóticos, por ejemplo, esquizofrenia o, por ejemplo, como analgésicos.

40 Las formulaciones de liberación prolongada de micropartículas de la invención se pueden administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea. Las formulaciones de liberación prolongada de la presente invención administradas mediante inyección proporcionan un tratamiento eficaz de trastornos durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, durante 2 a 6 semanas. Las micropartículas permiten una liberación controlada de iloperidona mediante difusión y por tanto se obtienen niveles de estado-estacionario del fármaco durante el período de tiempo prolongado.

45 La cantidad exacta de principio activo atrapado en el polímero, es decir, la cantidad exacta de formulación de liberación prolongada, por ejemplo, formulación en forma de micropartículas, a administrar depende de un número de factores, por ejemplo, la condición a tratar, la duración deseada del tratamiento, la velocidad de liberación del principio activo y la capacidad de degradación de la matriz polimérica. Se puede determinar la cantidad necesaria de principio activo sobre la base de técnicas conocidas *in vitro* o *in vivo*. Cuando el fármaco es liberado de forma suficiente, se puede llevar a cabo una administración repetida de la formulación de liberación prolongada de la invención.

50 Las dosificaciones necesarias para la práctica del procedimiento de la presente invención varían dependiendo, por ejemplo, del modo de administración y de la gravedad de la condición a tratar. Se puede administrar una gran cantidad de principio activo, por ejemplo, de hasta 750 ó 1000 mg de principio activo, por ejemplo, en forma de suspensión, en una única administración, por ejemplo, en una inyección.

Las micropartículas preparadas por medio del procedimiento de la presente invención se almacenan en forma de polvo. Para la administración en forma de inyección, las micropartículas se suspenden en un vehículo apropiado.

El llenado se puede llevar a cabo antes o después de la esterilización de la formulación de liberación prolongada. La esterilización de la formulación de la presente invención, en el envase principal, se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de irradiación gamma, por ejemplo, a una energía de 25-35 kGy, sin degradación del principio activo y/o de las micropartículas.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

**Ejemplos 1 a 4: Micropartículas con cargas de fármaco de 20 a 75 % en peso.**

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
	Carga de fármaco 20 %	Carga de fármaco 30 %	Carga de fármaco 60 %	Carga de fármaco 75 %
Fase interna				
Iloperidona	1,6 g	90 g	7 g	67,5 g
Poli(d,l-lactida-co-glicolida)	6,4 g	210 g	4,8 g	22,5 g
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	21,3 ml	630 ml	30 ml	144 ml
Fase externa				
Poli(alcohol vinílico)	25 g	119,7 g	-	25 g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	4,7 g	75,5 g	-	47,3 g
Agua para inyección	1 l	8 l	-	5 l
Solución en recipiente				
Poli(alcohol vinílico)	-	337,5 g	150 g	425 g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	213 g	28,4 g	268 g
Agua para inyección	-	68 l	6 l	85 l
Dispositivo de mezcla estática	DN2, 20 elementos	DN6, 14 elementos	-	DN6, 14 elementos

La fase interna se prepara disolviendo iloperidona y poli(d,l-lactida-co-glicolida) en cloruro de metileno. Se prepara una solución de poli(alcohol vinílico) en agua con hidrogenofosfato de disodio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) (fase externa).

- 10 Se filtran las soluciones (fase interna y fase externa) y se hacen pasar a través de un dispositivo de mezcla estática (Ej. 1, 2, 4) en el interior de un recipiente con agitación magnética que contiene una solución de poli(alcohol vinílico) e hidrogenofosfato de disodio en agua (Ej. 2-4). Se calienta la solución resultante hasta 40 °C-45 °C bajo agitación magnética durante 90 min. Tras enfriar, se deja sedimentar la suspensión durante 20 min. Se retira el sobrenadante acuoso a vacío. De manera opcional, se someten a re-suspensión las micropartículas de nuevo una solución acuosa de hidrogenofosfato de disodio y se tratan como anteriormente (calentamiento, enfriamiento, sedimentación, retirada del sobrenadante).
- 15 Se lavan las micropartículas con agua durante aproximadamente 30 min. Tras sedimentación durante 20 min, se retira la solución y se filtran las micropartículas a través de un filtro Ultipor, se lavan con agua y se secan a vacío. Se determina que las micropartículas obtenidas de esta forma presentan un tamaño medio de partícula de 50-150 micrómetros. Los formulaciones anteriores muestran una liberación prolongada de iloperidona en el plasma durante un
- 20 período de 2 semanas en animales y humanos.

Mientras que la invención ha sido descrita haciendo referencia particular a algunas de sus realizaciones, debe comprenderse que se pueden llevar a cabo cambios y modificaciones por parte de los expertos, dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación prolongada que comprende iloperidona y un polímero biodegradable, biocompatible que es un polímero de poli(d,l-lactida-co-glicolida) con forma de estrella.
- 5 2. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que el polímero con forma de estrella está formado por poli(d,l-lactida-co-glicolida) esterificado con un polirol.
3. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 1 ó 2, en la que la cantidad de iloperidona es de 50 a 80 % en peso.
4. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 1 ó 2, que está en forma de micropartículas.
5. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 4, en la que la forma de las micropartículas es esférica.
- 10 6. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 1 ó 2, en la que el polímero con forma de estrella es un éster de poli-lactida-co-glicolida de un polirol de 40/60 a 60/40.
7. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 1 ó 2, en la que la carga de iloperidona es de 60 a 75 % en peso.
8. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 1, que además comprende un tensioactivo.
- 15 9. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 1, que además comprende un disolvente.
10. La formulación de liberación prolongada de la reivindicación 3, en la que las micropartículas son suspendidas en un vehículo apropiado.
11. Una micropartículas que comprende iloperidona y un polímero biodegradable, biocompatible con forma de estrella de un éster de poli-lactida-co-glicolida de un polirol.
- 20 12. Un procedimiento para preparar micropartículas que comprende iloperidona e un polímero biodegradable, biocompatible con forma de estrella, comprendiendo dicho procedimiento:
- 25 i) disolver el polímero y la iloperidona en un disolvente orgánico,  
 ii) mezclar una solución acuosa de un tensioactivo y un tampón,  
 iii) mezclar la solución de la etapa i) y de la etapa ii) empleando un dispositivo de mezcla estática para formar una emulsión,  
 iv) de manera opcional, calentar la emulsión a temperatura elevada,  
 v) recoger las micropartículas generadas mediante sedimentación,  
 vi) de manera opcional, lavar las micropartículas, y  
 vii) secar las micropartículas a vacío
- 30 en la que el polímero con forma de estrella es un polímero de poli(d,l-lactida-co-glicolida) con forma de estrella.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el polímero con forma de estrella está en forma de poli(d,l-lactida-co-glicolida) esterificado con un polirol.
- 35 14. Un envase que comprende un recipiente que contiene una formulación de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 e instrucciones para el uso de la formulación de liberación prolongada para el tratamiento de esquizofrenia en pacientes.