



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 647**

51 Int. Cl.:
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06841451 .5**
96 Fecha de presentación : **19.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1965773**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Formulación oral de olanzapina anhidra forma I.**

30 Prioridad: **26.12.2005 ES 200503183**
27.12.2005 US 754104 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2011

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

72 Inventor/es: **Díez Martín, Ignacio;**
Úbeda Pérez, Carmen y
Pablo Alba, Pablo

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 359 647 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

Formulación oral de olanzapina anhidra Forma I

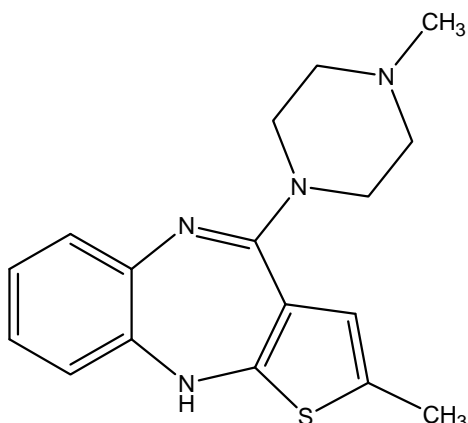
5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a una formulación sólida para la administración oral de olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo, en el núcleo y un polímero funcional como recubrimiento.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La olanzapina es una tienobenzodiazepina de fórmula (I):



15 que actúa como antagonista sobre receptores de la dopamina D1, D2, D3, D4, y D5; de la serotonina 5-HT2 y 5-HT3; alfa-1-adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos H1.

[0003] La olanzapina es un compuesto antipsicótico que se comercializa bajo varias dosis (2,5, 5, 7,5, 10, 15 mg) para administración oral o 10 mg para inyección para el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos bipolares o episodios maníacos. Sin embargo, la Forma I de olanzapina tiende a ser metaestable, a producir una coloración indeseable y debe asegurarse una adecuada homogeneidad de la formulación sólida final.

20

[0004] Esta coloración se produce cuando determinados excipientes, incluyendo mezclas de polvos, entran en contacto con la olanzapina y aumenta en condiciones ambientales del aire, a elevadas temperaturas y en ambientes húmedos. Aunque dicha coloración no implique un aumento del total de sustancias relacionadas, no es aceptable para propósitos comerciales.

25

[0005] Así, la patente española ES2164837T3 (equivalente a la patente europea EP 733367) tiene por objeto proporcionar formulaciones orales sólidas de olanzapina, como ingrediente activo, íntimamente mezclado con un agente de carga, un ligante, un disgregante, un ligante en seco para asegurar una adecuada friabilidad y un lubricante; donde dicha formulación oral sólida se recubre con un polímero seleccionado entre el grupo que consiste en: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo y acrilato de metilo, copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, metilcelulosa y etilcelulosa, que proporciona uniformidad, estabilidad física y evita de manera eficaz el fenómeno de coloración indeseable de la formulación.

30

[0006] En particular, dicha patente excluye el uso de un polímero que contenga polietilenglicol y se prefiere la Forma II por ser la forma anhidra más estable conocida. El proceso descrito preferido para su preparación es por granulación en medio acuoso.

35 [0007] Por otro lado, la solicitud de patente WO04/035027 propone una formulación de elevada estabilidad, libre de

40

5 coloración y buena uniformidad. En particular, dicha solicitud describe una formulación que comprende una mezcla de (a) olanzapina o una de sus sales como ingrediente activo; (b) un monosacárido y/o oligosacárido; (c) un polisacárido y, opcionalmente, otros ingredientes. El oligosacárido preferido es la lactosa y el polisacárido la celulosa, y es preferible que la formulación no contenga celulosa microcristalina ya que esta forma de celulosa es higroscópica y puede tener un efecto negativo en la estabilidad de la composición.

10 [0008] De acuerdo con dicho documento, se cree que el fenómeno de la coloración está provocado por la formación de hidratos de olanzapina y, en consecuencia, para evitar su formación, el procedimiento para la obtención de una formulación que contenga olanzapina debe realizarse sin utilizar disolventes. Así, dicha formulación se prepara por compresión directa una vez la olanzapina o una de sus sales se ha mezclado homogéneamente con los excipientes mencionados.

15 [0009] Por otro lado, la solicitud de patente WO05/009407 describe dos formas para prevenir el problema de la coloración indeseable de las formulaciones que contienen olanzapina.

20 [0010] En particular, describe el recubrimiento de partículas de olanzapina con lactosa y/o manitol y, opcionalmente, con otros excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre por lo menos un ligante seleccionado entre un polímero de celulosa o polímeros de vinilpirrolidona, por lo menos un disgregante, por lo menos un agente de carga y por lo menos un lubricante. Y también propone el recubrimiento de los comprimidos de olanzapina con uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que comprende carragenato, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, un copolímero graft de alcohol polivinílico-polietileno glicol o una mezcla de óxido de titanio-talco.

25 [0011] US2001/018071 describe una formulación de comprimido de olanzapina revestida con hidroxipropil metilcelulosa.

30 [0012] Por otra parte, la utilización de polímeros insolubles en agua que protegen el núcleo de la humedad tiene el inconveniente que retardan la liberación del principio activo en el medio fisiológico. Entre algunos de ellos se puede citar el uso de Shellac (goma laca) y recubrimientos a base de polímeros de celulosa, como la hidroxipropilmetilcelulosa, con ácido esteárico.

35 [0013] Por lo tanto, todavía no se ha encontrado una formulación sólida para la administración oral de olanzapina adecuada para la utilización comercial que permita la estabilización de la Forma I de olanzapina sin afectar la biodisponibilidad del principio activo en pH fisiológicos.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

40 [0014] Un primer aspecto de la presente invención es proporcionar una formulación sólida para la administración oral estable de olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables en el núcleo, estando dicho núcleo recubierto por un polímero funcional que actúa de agente filmógeno.

45 [0015] Los autores de la presente invención han encontrado efectos sorprendentes en la estabilidad de la coloración de la olanzapina anhidra Forma I cuando la formulación se recubre con un polímero soluble en medio acuoso de propiedades filmógenas, además de mejorar la estabilidad de dichas formulaciones en el caso de excipientes de naturaleza alcalina.

[0016] Un segundo aspecto de la presente invención, es proporcionar un procedimiento para la preparación de una formulación según el primer aspecto de la invención.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

55 [0017] La presente invención tiene por objeto solucionar el problema de la coloración de las formulaciones que comprenden olanzapina mejorando su biodisponibilidad en el medio fisiológico, además de mejorar la estabilidad de dichas formulaciones al utilizar excipientes de naturaleza alcalina.

60 [0018] Con dicho objetivo, la presente invención proporciona una formulación oral sólida de olanzapina que comprende olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables en el núcleo, estando dicho núcleo recubierto por un polímero funcional que actúa de agente filmógeno.

[0019] Los autores de la presente invención han encontrado que la utilización de un recubrimiento con un polímero

funcional soluble en medios acuosos que actúa de agente filmógeno permite que el comprimido presente menor permeabilidad al vapor de agua, lo que conlleva una menor captación de humedad del medio, y al mismo tiempo la elevada solubilidad del polímero en medios fisiológicos conduce a la adecuada liberación del principio activo sin perjudicar su biodisponibilidad.

- 5 [0020] Ventajosamente, se prefiere el alcohol polivinílico de agente filmógeno, sin embargo otros agentes de baja permeabilidad al vapor de agua y de elevada solubilidad en el medio fisiológico son también buenos candidatos para su utilización como recubrimiento en la formulación de la presente invención.
- 10 [0021] La Forma I tiene un patrón de difracción de rayos X que se caracteriza por la posición " 2θ ", las distancias interplanares " d " y las intensidades relativas " I/I_0 " que se incluyen en la Tabla 1 que sigue:

TABLA 1		
Posición(2θ)	d (m^{-10})	I / I_0
8,885	9,944	100
9,005	9,812	86
10,395	8,503	14
10,815	8,174	20
12,915	6,850	16
13,915	6,359	4
17,830	4,971	8
18,385	4,822	75
18,785	4,720	32
19,230	4,612	27
19,620	4,521	29
21,050	4,217	19
21,770	4,079	24
23,635	3,761	16
24,095	3,691	30
24,865	3,578	6
25,465	3,495	9
26,690	3,337	5
27,515	3,239	5
28,665	3,112	8
34,580	2,592	5
36,525	2,458	4
38,645	2,328	4

- 15 [0022] La Forma I puede obtenerse según el procedimiento descrito en la solicitud de patente española ES200401850 no publicada, a partir del solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en la proporción 1:1:1/2.
- 20 [0023] Dicho procedimiento comprende el secado del solvato al vacío a una presión que oscila entre 1 y 40 mmHg, preferiblemente entre 1 y 20 mmHg, y a una temperatura controlada entre 10 y 50°C, preferiblemente entre 20 y 40°C. Con dicho procedimiento se obtiene olanzapina Forma I de manera sencilla, con un rendimiento elevado del producto final (olanzapina Forma I) y con una elevada pureza química (determinada por HPLC el nivel impurezas totales inferior al 0,3%) y además una elevada pureza polimórfica (Forma II < 2%). La Forma I se mantiene estable y no presenta variación en el color en condiciones ambientales de almacenamiento.
- 25 [0024] Sorprendentemente, se ha determinado que el uso de alcohol polivinílico de agente filmógeno para el recubrimiento de núcleos formados por olanzapina anhidra Forma I y excipientes farmacéuticamente aceptables permite un recubrimiento efectivo del núcleo, mejora la estabilidad de la olanzapina anhidra Forma I y evita o retarda la coloración que experimentan las formas farmacéuticas que contienen olanzapina.
- 30 [0025] Las propiedades aislantes a la humedad del alcohol polivinílico permiten la obtención de unos comprimidos estables a la humedad, que además se disuelven fácilmente en medios acuosos, permitiendo la liberación del compuesto activo. Esta característica facilita la disolución y liberación de la olanzapina anhidra Forma I en el medio fisiológico.
- 35 [0026] El alcohol polivinílico es un polímero sintético, soluble en agua, considerado no tóxico, por lo que es un apropiado candidato para su utilización en la formulación de la invención.

- 5 [0027] Por una parte, el recubrimiento de la formulación de acuerdo con el primer aspecto de la invención puede comprender además uno o más de los siguientes excipientes: del 10 al 50% de opacificante y colorante, del 5 al 30% de lubricante, del 0,5 al 5% de plastificante, del 0,1 al 3% de agente viscosizante y del 0 al 20% de agente de carga.
- 10 [0028] Preferiblemente, los opacificantes y colorantes pueden seleccionarse entre: dióxido de titanio, carbonato cálcico, óxidos de hierro, lacas aluminicas o mezclas de los mismos.
- [0029] Preferiblemente, los lubricantes pueden seleccionarse entre: estearatos, benzoato sódico, ácido esteárico, talco o mezclas de los mismos.
- 15 [0030] Preferiblemente, los plastificantes pueden seleccionarse entre: glicerol, polietilenglicol, sorbitol, lecitina de soja, ésteres del ácido cítrico o mezclas de los mismos.
- [0031] Preferiblemente, el agente viscosizante puede seleccionarse entre: goma Xantana, bentonita, carragenatos, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, gelatina, maltitol, sucrosa o mezclas de los mismos.
- 20 [0032] Por otra parte, el núcleo de la formulación de acuerdo con el primer aspecto de la invención puede contener uno o más de los siguientes componentes: del 20 al 80% de diluyente, del 3 al 15% de desintegrante y/o del 0,25 al 5% de lubricante.
- 25 [0033] En la presente invención por "diluyente" se entiende: sacáridos (monosáridos o oligosacáridos, polisacáridos), y/o sus formas oxidadas y/o reducidas; lactosa en sus diferentes formas, anhidra, monohidrato, formas aglomeradas o formas atomizadas; manitol; polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silidificada o derivados de la celulosa modificados químicamente, como hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa; almidón, sucrosa, compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables como fosfato cálcico dibásico, carbonatos de calcio o de magnesio, óxido de magnesio, o mezclas de los mismos.
- 30 [0034] Adicionalmente pueden usarse co-procesados de diluyentes previamente preparados como pueden ser Cellactose®, co-procesado de lactosa y polvo de celulosa, o Microcellac®, co-procesado de lactosa y celulosa microcristalina, entre otros. En este caso no se trata de una mezcla simple de dos componentes, puesto que el procedimiento de preparación modifica las propiedades de ambos componentes, no pudiéndose considerar como una mezcla.
- 35 [0035] Preferentemente, se utilizará celulosa, más preferentemente, celulosa microcristalina o una de sus formas de co-procesado como, por ejemplo, Microcellac®.
- 40 [0036] En la presente invención por "desintegrante" se entiende: hidroxipropil celulosa de baja sustitución, hidroxietil celulosa, crospovidona, croscarmelosa, almidón, Carboximetil almidón sódico, derivados de caseína o mezclas de los mismos.
- 45 [0037] En la presente invención por "lubricante" se entiende: estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, talco, ácido esteárico, gliceril behenato, lauril sulfato de sódico, estearil fumarato sódico o mezclas de los mismos. Preferentemente, se utilizará un estearato, todavía más preferiblemente, estearato de magnesio.
- 50 [0038] Así, la formulación según el primer aspecto de la presente invención comprende un núcleo de olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados, estando dicho núcleo recubierto por un agente filmógeno y, opcionalmente, uno o más opacificantes, colorantes, lubricantes, plastificantes, agentes viscosizantes o agentes de carga.
- 55 [0039] Por su parte, la utilización de un recubrimiento funcional que actúa de agente filmógeno también permite la reducción de requerimientos de protección y embalaje del comprimido como pueden ser los envases estancos impermeables al vapor de agua (por ejemplo, frascos de vidrio) o envoltorios (por ejemplo, blisters) que protejan la forma sólida del ambiente.
- 60 [0040] En una realización de la presente invención, se proporciona una formulación oral sólida de olanzapina que comprende olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables íntimamente mezclada con un agente aislante y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables en el núcleo.
- [0041] En particular, se utilizará olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un

agente aislante cuando los excipientes presentes en la formulación sean de naturaleza alcalina.

[0042] Los autores de la presente invención han encontrado que la utilización de algunos excipientes, en especial los que presentan una naturaleza alcalina, como pueden ser carbonatos y fosfatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, pueden tener un efecto negativo para la estabilidad química de la olanzapina si existe presencia de humedad en el medio.

[0043] Sorprendentemente, se ha comprobado que la utilización de un agente aislante de la olanzapina evita su posible degradación debido a la naturaleza alcalina de algunos excipientes. El agente aislante se mezcla íntimamente con el principio activo y, posteriormente, se procede a la adición del resto de excipientes.

[0044] El agente aislante puede seleccionarse entre el grupo que comprende: gliceril palmitoestearato, ácido esteárico, ésteres o éteres de ácidos grasos superiores o mezclas de los mismos, aunque se prefiere el gliceril behenato.

[0045] De acuerdo con el segundo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la obtención de dicha formulación sólida para la administración oral de olanzapina definida en la reivindicación 1 adjunta.

[0046] El procedimiento de preparación de la formulación según el primer aspecto de la invención comprende:

i) proporcionar, en forma sólida, olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables;

ii) proporcionar un polímero funcional que actúa de agente filmógeno;

iii) preparar una dispersión de dicho polímero funcional en un medio acuoso; y

iv) aplicar la dispersión obtenida en la etapa iii) sobre la forma sólida de la etapa i).

[0047] Sorprendentemente, se ha observado que la utilización de un medio acuoso para la preparación del recubrimiento no afecta a la estabilidad de la forma sólida, no detectándose incremento de sustancias relacionadas ni cambio en la forma polimórfica de la olanzapina anhidra Forma I.

[0048] Preferiblemente, dicho medio acuoso es agua. Sin embargo, la presente invención contempla la presencia de solventes orgánicos tales como alcoholes de cadena corta como, por ejemplo, metanol, derivados clorados como, por ejemplo, el cloruro de metileno, acetona o mezclas de los mismos con agua.

[0049] Como es sabido, existen varios métodos para la preparación de formas sólidas, en especial comprimidos, como por ejemplo: granulación seca, granulación húmeda o compresión directa.

[0050] Sin embargo, los autores de la presente invención han determinado que los mejores métodos para la preparación de comprimidos que mantengan inalterada la olanzapina anhidra Forma I y que aseguren la uniformidad en los comprimidos, son aquéllos que evitan el uso de disolventes.

[0051] Preferiblemente, la forma sólida es un comprimido, todavía más preferiblemente dicho comprimido se ha obtenido por compresión directa o granulación por vía seca.

[0052] El método de compresión directa consiste en mezclar íntimamente el principio activo con los excipientes en ausencia de disolventes y, seguidamente, proceder a la compresión. En el método de granulación por vía seca además se prosigue triturando los comprimidos obtenidos hasta conseguir un granulado de tamaño deseado, al que tras añadirle nuevos excipientes se vuelve a comprimir.

[0053] Los autores de la presente invención han comprobado mediante un estudio de difracción de rayos X que la utilización de un proceso de compresión directa para la obtención de comprimidos de la Forma I de olanzapina no tiene ningún efecto sobre la forma polimórfica utilizada y, por lo tanto, la Forma I se mantiene estable sin observarse la formación de cantidades detectables de polimorfo Forma II.

[0054] En una realización de la invención, la obtención de la formulación sólida para la administración oral de olanzapina anhidra Forma I comprende llevar a cabo la etapa i) en dos pasos:

i-1) preparar una mezcla de olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables con un agente aislante;

i-2) a continuación, añadir el resto de excipientes a la mezcla obtenida en el paso i-1) y proporcionar una forma sólida; y proseguir con el resto de etapas ii); iii); y iv) descritas anteriormente.

5

RESULTADOS

[0055] Se han realizado estudios de estabilidad sobre muestras no protegidas de forma adicional (40°C / 75% H.R.) que confirman que los comprimidos de olanzapina Forma I recubiertos con polímero que actúa de agente filmógeno, en especial alcohol polivinílico, son estables al menos durante 1 mes, sin observarse degradación del producto, ni pérdida de las propiedades físicas del comprimido (aparición, color).

10

[0056] Así, la presente invención proporciona una formulación que permite la estabilización de la Forma I de olanzapina en comprimidos, mediante el uso de excipientes adecuados y un recubrimiento, preferiblemente, con alcohol polivinílico que la hacen adecuada para su uso comercial.

15

[0057] Las formulaciones según la presente invención permiten, la estabilización de la Forma I de olanzapina sin detectarse cambio en la forma polimórfica ni coloración en condiciones normales de almacenamiento, y a su vez el polímero utilizado en el recubrimiento no interfiere en la biodisponibilidad del principio activo.

20

[0058] A continuación, se incluyen unos ejemplos en los que a título no limitativo de la invención se muestran realizaciones preferidas de los distintos aspectos de la misma.

Ejemplos

25

[0059] La olanzapina se comercializa en varias dosis. Los ejemplos propuestos se han realizado con 2,5 mg de olanzapina por ser las formas de dosificación con menor cantidad de este principio activo las que presentan mayores problemas de estabilidad. Las cantidades requeridas de excipientes para composiciones con cantidades superiores de olanzapina (5, 7,5, 10, 15 y 20 mg) serán proporcionales a las cantidades de excipientes utilizadas en la dosis de 2.5 mg.

30

Ejemplos 1 y 2.

Olanzapina 2,5 mg comprimidos recubiertos con película.

35

Composición cuantitativa por comprimido:

[0060]

40

Núcleos:	Ejemplo 1	Ejemplo 2
1 Olanzapina Forma I	2,50 mg	2,50 mg
2 Lactosa monohidrato	60,39 mg	60,39 mg
3 Celulosa microcristalina	20,14 mg	20,14 mg
45 4 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,60 mg	3,60 mg
5 Crospovidona	2,70 mg	2,70 mg
6 Sílice coloidal anhidra	0,23 mg	0,23 mg
50 7 Estearato de magnesio	0,45 mg	0,45 mg

Recubrimiento:

8 preparado para recubrimiento --- mg 3,00 mg

[0061] Dicho preparado para recubrimiento se encuentra comercialmente disponible Opadry® o puede obtenerse a partir de una mezcla que comprende del 30 al 70% de alcohol polivinílico, del 10 al 50% de opacificante y colorante como, por ejemplo, el dióxido de titanio que presenta ambas propiedades, del 5 al 30% de lubricante como, por ejemplo, el talco, del 0,5 al 5% de plastificante como, por ejemplo, la lecitina de soja, y del 0,1 al 3% de agente viscosizante como, por ejemplo, la goma de xantana.

60

Método de fabricación:

[0062]

- 5 a) los ingredientes 1 a 6 se pesan y se tamizan por un tamiz provisto de malla de 0,5 mm de luz.
- b) los materiales del paso "a" se mezclan en un mezclador adecuado hasta lograr una mezcla homogénea.
- 10 c) Tras pesar y tamizar, a través de un tamiz provisto de malla de 0,3 mm de luz, el estearato de magnesio, este se incorpora sobre la mezcla homogénea obtenida en el apartado "b", el conjunto se mezcla durante un periodo aproximado de 5 minutos.
- 15 d) Comprimir la mezcla de polvo obtenida en el paso "c" en máquina de comprimir equipada con punzones adecuados.
- e) Dispersar mediante agitación el preparado para recubrimiento 8 en suficiente cantidad de agua purificada para lograr una dispersión con una concentración en sólidos comprendida entre el 5 y el 20%, preferiblemente alrededor del 8%.
- 20 f) Aplicar la dispersión acuosa obtenida en el paso "e" sobre los comprimidos obtenidos en el paso "d" por pulverización empleando un equipo de recubrimiento adecuado.

25 [0063] Sobre los comprimidos de los ejemplos 1 y 2 (comprimidos sin recubrir y recubiertos con película) se realizan sendos un ensayos de disolución. Los resultados obtenidos en los ensayos de disolución realizados (recogidos en la tabla 1) ponen de manifiesto la similitud de perfiles de disolución para los comprimidos de los dos ejemplos, de esto desprende que la presencia de recubrimiento de película no modifica las características de cesión de los comprimidos.

30 [0064] **Tabla 2.-** Porcentajes de dosis disuelto obtenido en los ensayos de disolución efectuados con los comprimidos del ejemplo 1 (sin recubrimiento) y ejemplo 2 (comprimidos recubiertos). Condiciones de realización del ensayo: equipo, palas Ph. Eur. a 50 r.p.m., medio de disolución, solución reguladora de fosfatos pH 6,8. Los resultados indicados son media de 6 comprimidos.

TABLA 2 tiempo (min)	Comp. sin recubrir		Comp. recubiertos	
	% disuelto	CV%	% disuelto	CV%
15	82,08	3,11	73,70	3,58
30	93,12	2,49	90,08	7,20
60	100,00	1,79	100,00	5,45

35 Ejemplos 3 y 4.

40 Olanzapina 2,5 mg comprimidos recubiertos con película.

Composición cuantitativa por comprimido

[0065]

Núcleos:		Ejemplo 3	Ejemplo 4
5	1 Olanzapina Forma I	2,50 mg	2,50 mg
	2 Celulosa microcristalina	60,39 mg	58,37 mg
	3 Fosfato cálcico dihidrato	20,14 mg	19,45 mg
10	4 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,60 mg	3,60 mg
	5 Gliceril behenato	---- mg	2,70 mg
	6 Crospovidona	2,70 mg	2,70 mg
	7 Sílice coloidal anhidra	0,23 mg	0,23 mg
	8 Estearato de magnesio	0,45 mg	0,45 mg
15	Recubrimiento:		
20	8 preparado comercial para recubrimiento basado en alcohol polivinílico (Opadry®)	3,00 mg	3,00 mg

Método de fabricación:

- 25 [0066]
- a) los ingredientes 1 a 7 se pesan y se tamizan por un tamiz provisto de malla de 0,5 mm de luz.
- 30 b) los materiales del paso "a" se mezclan en un mezclador adecuado hasta lograr una mezcla homogénea. En el ejemplo 4 que comprende además gliceril behenato como lubricante, primero se mezclan los componentes 1 y 5 y, a continuación se le añade el resto de materiales 2, 3, 4, 6 y 7.
- 35 c) Tras pesar y tamizar, a través de un tamiz provisto de malla de 0,3 mm de luz, el estearato de magnesio, este se incorpora sobre la mezcla homogénea obtenida en el apartado "b" y se mezcla el conjunto durante un periodo aproximado de 5 minutos.
- 40 d) Comprimir la mezcla de polvo obtenida en el paso "c" en máquina de comprimir equipada con punzones adecuados.
- 45 e) Dispersar mediante agitación el preparado comercial 10 en suficiente cantidad de agua purificada para lograr una dispersión con una concentración en sólidos de alrededor del 8%.
- f) Aplicar la dispersión acuosa obtenida en el paso "e" sobre los comprimidos obtenidos en el paso "d" por pulverización empleando un equipo de recubrimiento adecuado.

[0067] Los comprimidos obtenidos de acuerdo con los ejemplos 3 y 4 descritos se almacenaron a granel, expuestos al ambiente, durante un mes en las condiciones siguientes:

50 - 40° C ±2° C / 75% H.R. ± 5% H.R.
- 50° C

[0068] Sobre los comprimidos se determinaron al inicio y tras un mes en las condiciones descritas el aspecto, prestando atención especial a la coloración, y las sustancias relacionadas.

55 [0069] Durante el periodo de seguimiento no se detectó signo de coloración en los comprimidos, y los resultados obtenidos para las sustancias relacionadas totales se detallan en la siguiente tabla:

SUSTANCIAS RELACIONADAS TOTALES		
	Ejemplo 3	Ejemplo 4
INICIO (comprimidos recién preparados)	0,07%	0,03%
1 mes a 40° C ±2° C / 75% H.R. ± 5% H.R	0,46%	0,28%
1 mes a 50°	0,27%	0,14%

Ejemplos 5 y 6.

5 Olanzapina 2.5 mg comprimidos recubiertos con película.

Composición cuantitativa por comprimido:

[0070]

10	Comprimidos	Ejemplo 5	Ejemplo 6
	1 Olanzapina Forma I	2,50 mg	2,50 mg
	2 Lactosa monohidrato	79,63 mg	---
15	2 Celulosa microcristalina	---	40,27 mg
	3 Almidón de maíz	---	40,26 mg
	5 Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	---	3,60 mg
	5 Povidona	4,50 mg	---
20	6 Crospovidona	2,70 mg	2,70 mg
	7 Sílice coloidal anhidra	0,23 mg	0,23 mg
	8 Estearato de magnesio	0,45 mg	0,45 mg

25 Método de fabricación:

[0071]

- 30 a) los ingredientes 1 a 7 se pesan y se tamizan por un tamiz provisto de malla de 0,5 mm de luz.
- b) los materiales del paso "a" se mezclan en un mezclador adecuado hasta lograr una mezcla homogénea.
- 35 c) Tras pesar y tamizar, a través de un tamiz provisto de malla de 0,3 mm de luz, el estearato de magnesio, este se incorpora sobre la mezcla homogénea obtenida en el apartado "b" y se mezcla el conjunto durante un periodo aproximado de 5 minutos.
- d) Comprimir la mezcla de polvo obtenida en el paso "c" en máquina de comprimir equipada con punzones adecuados.
- 40 [0072] A la mitad de los comprimidos obtenidos se les aplica un recubrimiento basado en alcohol polivinílico análogo al de los ejemplos 1 a 4 mientras que la otra mitad de los comprimidos se dejan sin recubrimiento.
- [0073] Los comprimidos obtenidos de acuerdo con los ejemplos 5 y 6 descritos, tanto recubiertos con película como sin recubrir, se almacenaron a granel, expuestos al ambiente, durante un mes en las condiciones siguientes: 50° C
- 45 [0074] Sobre los comprimidos se determinaron al inicio y tras un mes en las condiciones descritas los siguientes parámetros: aspecto prestando atención especial a la coloración y sustancias relacionadas totales.
- 50 [0075] Al final del periodo de seguimiento no se detectaron diferencias significativas en los niveles de impurezas hallados para los comprimidos recubiertos y sin recubrir, mientras que si se observo un cambio en el aspecto de los comprimidos no recubiertos, en los que se apreciaba claramente la aparición de una coloración ocre, en el caso de los comprimidos recubiertos no se observó cambio alguno en el aspecto.

55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación oral sólida de olanzapina, caracterizada por el hecho de que comprende un núcleo de olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, donde la olanzapina anhidra forma I presenta el siguiente patrón de difracción de rayos X:

Posición($^{\circ}2\theta$)	d (m^{-10})
8,885	9,944
9,005	9,812
10,395	8,503
10,815	8,174
12,915	6,850
13,915	6,359
17,830	4,971
18,385	4,822
18,785	4,720
19,230	4,612
19,620	4,521
21,050	4,217
21,770	4,079
23,635	3,761
24,095	3,691
24,865	3,578
25,465	3,495
26,690	3,337
27,515	3,239
28,665	3,112
34,580	2,592
36,525	2,458
38,645	2,328

- 10 y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, estando dicho núcleo recubierto por un polímero funcional soluble en medio acuoso que actúa de agente filmógeno.
2. Formulación según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicho polímero funcional es alcohol polivinílico.
- 15 3. Formulación según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicho recubrimiento comprende además uno o más de los siguientes componentes: del 10 al 50% de opacificante y colorante, del 5 al 30% de lubricante, del 0,5 al 5% de plastificante, del 0,1 al 3% de agente viscosizante y del 0 al 20% de agente de carga.
- 20 4. Formulación según la reivindicación 3, donde dicho opacificante y/o colorante se selecciona entre dióxido de titanio, carbonato cálcico, óxidos de hierro, lacas aluminicas o mezclas de los mismos.
5. Formulación según la reivindicación 3, donde dicho lubricante se selecciona entre estearato, benzoato sódico, ácido esteárico, talco o mezclas de los mismos.
- 25 6. Formulación según la reivindicación 3, donde dicho plastificante se selecciona entre glicerol, polietilenglicol, sorbitol, lecitina de soja, ésteres del ácido cítrico o mezclas de los mismos.
- 30 7. Formulación según la reivindicación 3, donde dicho agente viscosizante se selecciona entre goma Xantana, bentonita, carragenatos, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, gelatina, maltitol, sucrosa o mezclas de los mismos.
8. Formulación según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicho núcleo comprende además uno o más de los siguientes componentes: del 20 al 80% de diluyente, del 3 al 15% de desintegrante y/o del 0,25 al 5% de lubricante.
- 35 9. Formulación según la reivindicación 8, donde dicho diluyente se selecciona entre sacáridos y/o sus formas oxidadas y/o reducidas; lactosa en sus diferentes formas, anhidra, monohidrato, formas aglomeradas o formas atomizadas; manitol, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silidificada, o derivados de

la celulosa modificados químicamente; almidón, sucrosa, compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

5 10. Formulación según la reivindicación 8, donde dicho desintegrante se selecciona entre hidroxipropil celulosa de baja sustitución, hidroxietil celulosa, crospovidona, croscarmelosa, almidón, Carboximetil almidón sódico, derivados de caseína o mezclas de los mismos.

10 11. Formulación según la reivindicación 8, donde dicho lubricante se selecciona entre estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, talco, ácido esteárico, gliceril behenato, lauril sulfato de sódico, estearil fumarato sódico o mezclas de los mismos.

12. Formulación según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicha olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está íntimamente mezclada con un agente aislante.

15 13. Formulación según la reivindicación 12, donde dicho agente aislante se selecciona entre gliceril palmitoestearato, ácido esteárico, ésteres o éteres de ácidos grasos superiores o mezclas de los mismos.

14. Formulación según la reivindicación 13, donde dicho agente aislante es gliceril behenato.

20 15. Procedimiento para la obtención de una formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas de:

25 i) proporcionar olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables en forma sólida;

ii) proporcionar un polímero funcional que actúa de agente filmógeno;

iii) preparar una dispersión de dicho polímero funcional en un medio acuoso; y

30 iv) aplicar la dispersión obtenida en la etapa iii) sobre la forma sólida de la etapa i).

16. Procedimiento según la reivindicación 15, donde dicho medio acuoso es agua.

35 17. Procedimiento según la reivindicación 15, donde dicha forma sólida es un comprimido.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado por el hecho de que la etapa i) se lleva a cabo en dos pasos:

40 i-1) preparar una mezcla de olanzapina anhidra Forma I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un agente aislante;

i-2) a continuación, añadir el resto de excipientes a la mezcla obtenida en el paso i-1) y proporcionar una forma sólida; y proseguir con el resto de etapas ii); iii); y iv).

45 19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado por el hecho de que dicho agente aislante se selecciona entre: gliceril palmitoestearato, ácido esteárico, ésteres o éteres de ácidos grasos superiores o mezclas de los mismos.