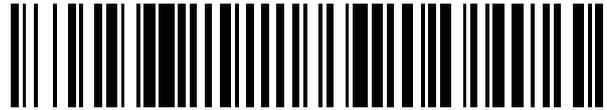


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 342**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2009 E 09777586 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2262486**

54 Título: **Composición de quetiapina**

30 Prioridad:

01.08.2008 SI 200800193

18.03.2009 SI 200900073

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

30.04.2013

73 Titular/es:

KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO (100.0%)

**Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI**

72 Inventor/es:

**PAVLI, MATEJ;
DREU, ROK;
BAUMGARTNER, SASA;
PLANINSEK, ODON;
PISEK, ROBERT;
VRECER, FRANC y
VRBINC, MIHA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 402 342 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 de quetiapina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende quetiapina y carragenina en forma de un comprimido.

10 **Antecedentes de la invención**

La quetiapina es un antipsicótico atípico con eficacia establecida en el tratamiento de la esquizofrenia, mostrándose eficaz en el tratamiento de la manía aguda y de la depresión asociada al trastorno bipolar. La quetiapina, como monoterapia o combinada con litio o divalproex sódico (valproato semisódico), se tolera generalmente bien y es efectiva para reducir los síntomas maníacos en pacientes adultos y adolescentes con manía bipolar aguda, estando aprobada para su utilización en adultos para esta indicación. Como monoterapia, el medicamento es efectivo también para reducir los síntomas depresivos en pacientes con depresión bipolar.

La quetiapina y su sal hemifumarato se dieron primero a conocer en la patente EP240228. Más tarde, se publicaron muchas más solicitudes de patente relacionadas con la quetiapina como EP282236, EP907364, WO9906381, EP1218009, EP1448169, EP1482945, WO2005028457, WO2005041935, WO2007036599, EP1252151.

La carragenina es el hidrocoloide obtenido mediante extracción acuosa, o álcali acuoso, a partir de algunos miembros del tipo *Rodofíceas* (algas). La carragenina consta principalmente de ésteres sulfato potásicos, sódicos, cálcicos, magnésicos y amónicos de copolímeros de galactosa y 3,6-anhidrogalactosa. Estas hexosas se unen alternativamente a-1,3 y b-1,4 en el polímero. Los copolímeros habituales en el hidrocoloide se denominan *kappa*-, *iota* y *lambda*-carragenina. *Kappa*-carragenina es en su mayor parte el polímero alternante de D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro-D-galactosa. *Iota*-carragenina es similar, excepto porque la 3,6-anhidrogalactosa está sulfatada en el carbono 2. Entre *kappa*-carragenina e *iota*-carragenina existe un continuo de composiciones intermedias que difieren en el grado de sulfatación en el carbono 2. En la *lambda*-carragenina, las unidades monoméricas alternantes son en su mayor parte D-galactosa-2-sulfato (unidas 1,3) y D-galactosa-2,6-disulfato (unidas 1,4). El contenido de éster sulfato para la carragenina es del orden del 18 al 40%. Además, contiene sales inorgánicas que se originan de las algas y a partir del procedimiento de recuperación del extracto. La λ -carragenina (*lambda*-carragenina) es un polímero no gelificante que contiene aproximadamente 35% de éster sulfato en peso y no 3,6-anhidrogalactosa.

El documento WO97/45124 da a conocer una formulación de liberación prolongada de quetiapina, que comprende una matriz hidrofílica que incluye un agente gelificante. El inconveniente de dicha composición es que el nivel de gelificación de la composición, y por tanto, también su tasa de disolución es difícil de controlar, pues sólo depende de factores fisiológicos.

El documento WO03/000293 se refiere a una formulación farmacéutica oral que comprende *iota*-carragenina, uno o más polímeros gelificantes, y un ingrediente básico farmacéuticamente activo. Las formulaciones farmacéuticas que incluyen quetiapina no son descritas.

El documento WO03/039516 da a conocer un procedimiento para mejorar la disolución de un medicamento que se dispersa escasamente, por ejemplo, fumarato de quetiapina, que comprende la mezcla del medicamento que se dispersa escasamente con un agente flotante y granulando la mezcla. Como agentes flotantes que no son solubles en agua, se mencionan la celulosa, alginato sódico, alginato propilenglicol, polvo de tragacanto o goma xantán.

50 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 representa un perfil de disolución de quetiapina a partir de los comprimidos según el ejemplo 22.

55 **Descripción detallada de la invención**

El problema resuelto por la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica que supere los inconvenientes anteriores (es decir, control difícil de la tasa de disolución debido al agente gelificante que se encuentre en la formulación).

La presente invención da a conocer una composición farmacéutica en forma de un comprimido, y los procedimientos para su preparación, que comprenden un sistema matricial sólido de quetiapina o de sus sales, y un agente que no se hincha (es decir, no gelificante), tal como la carragenina no gelificante. La composición según la presente invención puede prolongar la liberación de quetiapina a partir de la composición 12 horas por lo menos, preferentemente por lo menos 16 horas y muy preferentemente por lo menos, 20 horas.

Las formas de realización preferidas de la invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

La composición farmacéutica de la presente invención puede obtenerse llevando a cabo procedimientos conocidos a partir del estado de la técnica, tales como la compresión directa de una mezcla pulverulenta de sustancia activa y de excipientes seleccionados, o la compresión de una mezcla en polvo pregranulada de sustancia activa y de excipientes seleccionados. La granulación puede realizarse mediante procedimientos en seco, procedimientos húmedos o procedimientos calientes de fusión. La granulación en seco puede realizarse mediante procedimientos del estado de la técnica tales como la agitación o la compresión, donde una mezcla en polvo del medicamento y excipientes seleccionados se comprime dando lugar a comprimidos, utilizando equipos tales como un dispositivo de agitación o un rodillo compactador, seguido por el fraccionamiento de los comprimidos obtenidos en gránulos y, opcionalmente, el filtrado de los gránulos. Pueden realizarse procedimientos húmedos de granulación utilizando granuladores tales como un granulador de baja o alta fricción o un granulador de lecho fluido, donde la aglomeración de partículas se obtiene añadiendo un líquido de granulación que contiene un disolvente seleccionado entre agua, disolventes orgánicos tales como alcoholes con uno a cuatro átomos de carbono, o cetonas tales como acetona o ésteres tales como acetato de etilo o sus mezclas, en los que excipientes seleccionados opcionalmente a partir de diluyentes, cementantes, antioxidantes, surfactantes u ácidos orgánicos pueden disolverse, o emulsificarse. La granulación en caliente de fusión puede llevarse a cabo mediante procedimientos del estado de la técnica tales como el alargamiento en caliente de fusión o la granulación de fusión. El alargamiento en caliente por fusión se realiza mediante alargamiento de la mezcla calentada del polímero de alargamiento, de la sustancia activa, y, opcionalmente, de otros excipientes seleccionados entre carragenina, polímeros aniónicos, ácidos orgánicos, diluyentes o lubricantes, seguido por enfriamiento, triturado y filtrado opcional del extruido obtenido, para conseguir un granulado de la deseada distribución del tamaño de partícula. La granulación de fusión puede llevarse a cabo aglomerando una mezcla pulverulenta de sustancia activa y excipientes seleccionados a partir de carragenina, polímeros aniónicos, ácidos orgánicos y, opcionalmente, otros excipientes seleccionados entre diluyentes, antioxidantes y surfactantes con un cementante fundido con una temperatura de fusión inferior a 130°C, preferentemente inferior a 100°C, y muy preferentemente inferior a 80°C, mediante procedimientos del estado de la técnica tales como la granulación mediante fusión en granuladores de alta o baja fricción o de lecho fluido.

Preferentemente, la carragenina es lambda-carragenina y la quetiapina está preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina. Más preferentemente, el hemifumarato de quetiapina es hemifumarato de quetiapina de forma I, tal como se define en el documento WO03/080065.

El principio activo se utiliza preferentemente en forma de polvo, que presenta un tamaño promedio de partícula de 5 a 300 µm.

Las composiciones de la presente invención comprenden preferentemente un % en peso de 10 a 80, más preferentemente de 25 a 55, y muy preferentemente de 30 a 45 de quetiapina. Por ejemplo, las composiciones pueden contener 50, 150, 200, 300, 400, 600 ó 800 mg de quetiapina. Composiciones particularmente preferidas son las que contienen 200 ó 400 mg de quetiapina, preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina.

Las composiciones de la presente invención comprenden preferentemente un % en peso del 5 al 80%, preferentemente de 15 a 65%, y muy preferentemente de 20 a 55% de carragenina no gelificante, preferentemente lambda-carragenina.

Si no se indica de otra forma, todos los porcentajes en la presente memoria son en peso (% peso/peso) y se basan en el peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se encuentran en forma de comprimidos que pueden prepararse mediante compresión directa o granulación. Como líquidos de granulación, pueden utilizarse agua, disolventes orgánicos miscibles con ésta, tales como etanol, isopropanol, metanol y acetona o sus mezclas.

Pueden utilizarse excipientes adicionales en la composición, seleccionados a partir de diluyentes, cementantes, modificadores de la tasa de liberación medicamentosa, desintegrantes, deslizantes o lubricantes.

Los diluyentes pueden seleccionarse a partir de los solubles en agua, tales como lactosa, manitol, dextrano, o a partir de diluyentes insolubles en agua tales como celulosa cristalina, celulosa microcristalina, sales alcalinotérricas de ácido fosfórico tales como fosfato cálcico de hidrógeno en estado anhidro o hidratado, etc. Los diluyentes se utilizan preferentemente en un porcentaje del orden del 5 al 65% en peso, más preferentemente del orden del 10 al 40%, y muy preferentemente entre el 20 y el 27%. Se prefieren la lactosa, en particular el monohidrato de alfa-lactosa, y el manitol. El monohidrato de alfa-lactosa está disponible comercialmente con la marca Tablettose®.

Los cementantes pueden seleccionarse a partir de los cementantes no gelificantes tales como la povidona MW inferior, por ejemplo la Povidona K12, K17, K25 y/o K30. Se utilizan preferentemente del orden del 1 al 5%. Los surfactantes pueden seleccionarse a partir de surfactantes aniónicos y o no-iónicos, tales como el sulfato dodecilsulfato sódico.

Los lubricantes pueden seleccionarse a partir de estearatos metálicos, fumarato sódico de almidón, talco, benzoato sódico o sus mezclas.

Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que incluye quetiapina o su sal, carragenina no gelificante y un ácido orgánico. Preferentemente, la carragenina es lambda-carragenina, y la quetiapina está preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina. El ácido orgánico puede seleccionarse del grupo formado por ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico y/o sus mezclas. También pueden utilizarse sales de estos ácidos. Los ácidos se utilizan preferentemente en una cantidad de entre el 1 y el 30% en peso, más preferentemente entre el 5 y el 15% en peso.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que incluye quetiapina o su sal, carragenina no gelificante y un polímero aniónico. Preferentemente, la carragenina es lambda-carragenina y la quetiapina está preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina. Los polímeros aniónicos pueden seleccionarse del grupo que comprende ftalato acetato de celulosa, tal como el éster de celulosa Eastman C-A-P; el copolímero del ácido metacrílico tal como los tipos de Eudragit L, Eudragit S y Eudragit FS; el succinato acetato de celulosa tal como el Succinato Acetato (HPMC) Hyrpomelosa (HPMCAS Acota®); el ftalato acetato de polivinilo, tal como el Sureteric; ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), tal como HPMCP-50, HPMCP-55 y/o sus mezclas. Los polímeros aniónicos preferidos son succinato acetato HPMC, tal como el comercialmente disponible Aquoat (AS-HF, AS-MF, AS-LF, AS-HG, AS-MG, AS-LG), copolímeros ácido metacrílico-acrilato de etilo, tal como el Eudragit L100-55 comercialmente disponible, y el copolímero ácido metacrílico-metacrilato de metilo, tal como el Eudragit L100 comercialmente disponible. Uno o varios polímeros aniónicos se utilizan preferentemente en una cantidad del orden de entre el 1 y el 90% en peso, más preferentemente entre el 5 y el 60% en peso y muy preferentemente entre el 10 y el 35% en peso.

Otro aspecto todavía de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende quetiapina o su sal, carragenina no gelificante y PEG (polietilenglicol). Preferentemente, la carragenina es lambda-carragenina y la quetiapina está preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina. El PEG es preferentemente de bajo peso molecular, más preferentemente PEG que muestra un peso molecular del orden de 4.000 a 8.000 g/mol, tal como PEG 4.000 o PEG 8.000. El polietilenglicol se utiliza preferentemente en una cantidad de un 4 a 50% en peso, más preferentemente de 8 a 35% en peso, y muy preferentemente de un 12 a 24% en peso.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende quetiapina o su sal, carragenina no gelificante, y manitol. Preferentemente, la carragenina es lambda-carragenina y la quetiapina está preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina.

El ácido orgánico, polímero aniónico, PEG y/o manitol, pueden utilizarse conjuntamente de forma opcional.

Según una forma de realización particularmente preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden:

25 a 55% en peso, preferentemente 30 a 45% en peso de quetiapina, preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina,

15 a 65% en peso, preferentemente 20 a 55% en peso de carragenina no gelificante, preferentemente carragenina lambda,

y opcionalmente, 0,5 a 2% en peso del lubricante, preferentemente estearato de magnesio.

Según otra forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, comprenden adicionalmente:

10 a 40% en peso de diluyente, preferentemente lactosa, en particular monohidrato de alfa-lactosa, manitol y/o dihidrato de fosfato dicálcico, y/o

5 a 15% en peso de ácido orgánico, preferentemente ácido cítrico y/o ácido fumárico, y/o

10 a 35% del polímero aniónico, en particular de acetato HPMC acetato y/o copolímero del ácido metacrílico, y/o

12 a 24% en peso de polietilenglicol, en particular polietilenglicol que posee un peso molecular promedio de 4.000.

Si la composición farmacéutica de la presente invención está en forma de un comprimido, éste puede opcionalmente recubrirse con una película, que mejora la apariencia y las características físico-químicas del comprimido, sin influenciar el perfil de liberación de la quetiapina. Por ejemplo, agentes apropiados de revestimiento pueden seleccionarse del grupo formado por alcohol polivinílico (PVA), revestimientos basados en copovidona, (Kollidon VA-64), revestimientos basados en HPMC (Opadry®), carboximetilcelulosa sódica, revestimientos basados en bloques

copoliméricos de alcohol polivinílico y polietilenglicol, y/o copolímeros de metacrilato (Eudragit EPO). Dichos revestimientos pueden contener opcionalmente otros ingredientes como estabilizadores, agentes virantes, plastificantes, pigmentos y colorantes.

5 La carragenina lambda puede presentar un tamaño promedio de partícula entre 5 y 500 µm. El ácido orgánico puede tener un tamaño promedio de partícula del orden de 5 a 1.000 µm.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma de comprimidos ovales, redondos como cápsulas, con un diámetro máximo del orden de 8 a 16 mm, preferentemente de 10-14 mm. La fuerza de ruptura de los comprimidos de matriz no revestida, puede estar entre 80 y 200 N, preferentemente de 100 a 160 N.

La composición farmacéutica según la presente invención puede envolverse en un envase primario apropiado, tal como en contenedores de polietileno de alta densidad, (HDPE) con cierre tal como de polipropileno (PP) y con o sin secante, envases alveolados de espuma de aluminio o de policlorotrifluoroetileno (Aclar®), o cualquier otro envase apropiado poco permeable al vapor de agua, tales como envases alveolados formados por una multicapa de espuma polimérica, donde distintos materiales poliméricos se combinan en una única espuma.

Además, gases inertes como nitrógeno, argón o helio, o el vacío, pueden utilizarse para asegurar una atmósfera inerte alrededor de la forma de dosificación, tal como el comprimido o la cápsula, en el envase precintado primario. "Atmósfera inerte" según la presente invención significa que la concentración de oxígeno en la atmósfera que se encuentra alrededor de la forma sólida de dosificación tal como el comprimido que contiene quetiapina o su sal envuelta en el envase primario, es inferior a un porcentaje del 10% vol, preferentemente inferior al 5% vol y muy preferentemente inferior al 2% vol. La concentración de oxígeno en la atmósfera que rodea el comprimido puede determinarse mediante cromatografía de gases.

La invención se ilustra con respecto a los ejemplos siguientes. Sin embargo, los ejemplos no pretenden, de ningún modo, limitar el alcance de las reivindicaciones. Resulta evidente para los expertos en la materia que, pueden llevarse a cabo, tanto para los materiales como para los procedimientos, muchas modificaciones, sin alejarse de los propósitos e intereses de la presente invención.

30 Ejemplos

Los ensayos de disolución tal como se muestran en la Figura 1, se llevaron a cabo utilizando el dispositivo USP 1, los recipientes que voltean a 100 rpm, y 900 ml de tampón fosfato pH 6,8. La evaluación mediante HPLC de las muestras de la disolución, se realizó con una columna analítica Gemini C-18, de 5 µm, 50 mm x 4,6 mm. Las condiciones cromatográficas que se utilizaron, fueron: detección a 250 nm, tampón de fase móvil, de pH 9,0 (3,08 g CH₃COONH₄ / 1.000 ml, H₂O, pH ajustado a 9,0 con trietilamina C₆H₁₅N); CH₃CN = 50:50 (V/V); flujo de 1,0 ml/min, volumen de inyección 10 µL, temperatura de la columna, 30°C.

40 Tamaño de partícula del hemifumarato de quetiapina

La Tabla 1 muestra la distribución del tamaño de partícula de lotes de hemifumarato de quetiapina utilizados en la preparación de formulaciones según la presente invención. El hemifumarato de quetiapina se utilizó en una forma I cristalina según el documento WO03/080065.

45

TABLA 1

Lote	1	2	3	4	5	6	7	8
D[4,3][µm]	38	73	55	163	81	34	11	25
d10 [µm]	6,6	13,4	6,4	11,1	13,1	3,0	3,0	2,8
d50 [µm]	29,7	39,3	39,6	152,6	43,9	23,2	10,3	15,8
d90 [µm]	82,9	153,8	125,9	316,4	212,9	78,8	20,8	59,8

50 D[4,3]... diámetro promedio del volumen de partículas (diámetro medio de partícula).
 D10... por lo menos, el 10% de las partículas presentan un diámetro del volumen inferior al del valor especificado.
 D50... por lo menos, el 50% de las partículas tienen un diámetro del volumen inferior al del valor especificado.
 D90... por lo menos, el 90% de las partículas tienen un diámetro del volumen de las partículas inferior al del valor especificado.

55

El área superficial específica de las muestras estuvo entre 0,3 y 5 sq.m/g utilizando el procedimiento 6.BET.

El diámetro promedio de partícula se determinó mediante el método de dispersión de la luz láser utilizando un Dispositivo MS 2.000 Malvern-Mastersizer con un medio de dilución Isopar L. La distribución del tamaño del volumen

de partícula se determina midiendo la distribución angular de la dispersión de la luz láser dispersa mediante una suspensión homogénea de partículas.

Tamaño de partícula del ácido fumárico

La Tabla 2 presenta una distribución del tamaño de partícula del ácido fumárico utilizada en los ejemplos de la presente invención.

TABLA 2

Lote	1	2
D[4,3] [µm]	186	13
d10 [µm]	27,7	24
d50 [µm]	164,4	8,6
d90 [µm]	374,8	27,9

Definiciones del nombre comercial

Nombre comercial	Descripción genérica	Proveedor
Eudragit L100-55	Copolímero ácido metacrílico – Acrilato etílico (1:1), polvo	Evonik
Eudragit L100	Copolímero ácido metacrílico – metacrilato de metilo (1:1)”	Evonik
Aquat AS – HF	Succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa; contenido en acetilo 10-14%; contenido en succinosil 4-8%; micronizado	Shin-Etsu
Tabletose	Lactosa aglomerada	Meggle
Povidona K30	Polivinilpirrolidona con un peso molecular medio (peso-promedio) de 44.000-54,000 g/mol	Basf

Procedimiento para los Ejemplos 1-25:

a) Compresión directa:

Se mezclan los excipientes. Se añade el principio activo y se mezcla con los excipientes. A la mezcla obtenida se le añade estearato de magnesio, mezclando y comprimiendo finalmente la mezcla homogénea en el dispositivo de elaboración de comprimidos,

b) Granulación húmeda:

Se mezclan los excipientes excepto el estearato de magnesio. El principio activo se añade y mezcla con los excipientes, y se granulan con líquido de granulación. Al granulado obtenido se le añade estearato de magnesio, mezclándose y comprimiéndose finalmente la mezcla homogénea en el dispositivo de formación de los comprimidos.

Ejemplo 1

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	400,0*
Carragenina lambda	481,1
Estearato de magnesio	8,9

* masa de base libre de quetiapina

Ejemplo 2

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	400,0*
Carragenina lambda	240,55
Dihidro fosfato dicálcico (CaHPO4,2H2O, Bekapress)	240,55
Estearato de magnesio	8,9

* masa de base libre de quetiapina

Ejemplo 3

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	300,0*
Carragenina lambda	321,4
Sulfato dodecil sódico	33,02
Estearato de magnesio	13,36

* masa de base libre de quetiapina

5 **Ejemplo 4**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	300,0*
Carragenina lambda	177,21
Lactosa	177,21
Estearato de magnesio	13,36

* masa de base libre de quetiapina

10 **Ejemplo 5**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	154,6
Tabletosa	154,6
Ácido cítrico	61,3
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 6

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	309,2
Ácido cítrico	61,3
Estearato de magnesio	12,26

15 **Ejemplo 7**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	185,2
Aqoat AS – HF	185,2
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 8

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	185,2
Eudragit L 100–55	185,2
Estearato de magnesio	12,26

20 **Ejemplo 9**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	339,8
Ácido cítrico	30,65
Estearato de magnesio	12,26

25 **Ejemplo 10**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3

Carragenina lambda	154,6
Acoat AS – HF	154,6
Ácido cítrico	61,3
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 11

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	103,1
Acota AS – HF	206,1
Ácido cítrico	61,3
Estearato de magnesio	12,26

5 **Ejemplo 12**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	185,5
Eudragit L 100–55	123,7
Ácido cítrico	61,3
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 13

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	309,2
Ácido fumárico	61,3
Estearato de magnesio	12,26

10 **Ejemplo 14**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	309,2
Ácido fumárico	40,9
Sal disódica anhidra del ácido fumárico	20,4
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 15

15

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	259,3
PEG 4000	111,1
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 16

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	247,9
Manitol	122,6
Estearato de magnesio	12,26

20 **Ejemplo 17**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	185,2

Eudragit L 100-55	185,2
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 18

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	123,9
Eudragit L 100-55	123,9
PEG 4000	122,6
Estearato de magnesio	12,26

5 **Ejemplo 19**

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	123,9
Eudragit L 100-55	123,9
Manitol	122,6
Estearato de magnesio	12,26

Ejemplo 20

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	181,6
PEG 4000	77,82
Ácido fumárico	84,36
Povidona K30	22,96
Estearato de magnesio	3,00

10

Ejemplo 21

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	181,6
PEG 4000	77,82
Ácido fumárico	42,38
Povidona K30	22,96
Estearato de magnesio	2,80

15

Ejemplo 22

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	216,7
PEG 4000	92,0
Ácido fumárico	47,0
Povidona K30	28,0
Estearato de magnesio	6,00

Ejemplo 23

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	62,24
Eudragit L100-55	124,5
Manitol	180,00
Estearato de magnesio	3,00

20

Ejemplo 24

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	144,5
Eudragit L100-55	72,24
PEG 4000	92,0
Ácido fumárico	47,0
Povidona K30	28,0
Estearato de magnesio	6,00

Ejemplo 25

5

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	216,7
PEG 8000	92,0
Ácido fumárico	47,0
Povidona K30	28,0
Estearato de magnesio	6,00

Ejemplo 26

Principio activo	mg/núcleo del comprimido
Hemifumarato de quetiapina	230,3
Carragenina lambda	193,7
PEG 4000	83,02
Ácido fumárico	90,0
Estearato de magnesio	3,00

10 El PEG 4000 se somete a fusión y los demás principios activos excepto el estearato de magnesio se añaden y mezclan. Después, la mezcla se enfría y se hace pasar por la criba. A la mezcla obtenida se le añade estearato de magnesio, y la mezcla homogénea es finalmente comprimida y mezclada en el dispositivo elaborador de comprimidos.

15

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación prolongada, que comprende quetiapina o su sal y lambda-carragenina, en la que la composición se encuentra presente en forma de un comprimido.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la quetiapina se encuentra en forma de hemifumarato de quetiapina.
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, que comprende además un ácido orgánico.
- 10 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el ácido orgánico es seleccionado a partir del grupo constituido por ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico y sus mezclas.
- 15 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un polímero aniónico.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el polímero aniónico es seleccionado a partir del grupo constituido por ftalato acetato de celulosa, copolímero de ácido metacrílico, succinato acetato de celulosa, ftalato acetato polivinílico, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa y/o sus mezclas.
- 20 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además polietilenglicol.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el polietilenglicol presenta un peso molecular comprendido en el intervalo de 4.000 a 8.000.
- 25 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además manitol.
10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende
 - 30 25 a 55% en peso, preferentemente 30 a 45% en peso, de quetiapina, preferentemente en forma de hemifumarato de quetiapina,
 - 35 15 a 65% en peso, preferentemente 20 a 55% en peso de carragenina no gelificante, preferentemente lambda-carragenina,
 - y opcionalmente 1 a 2% en peso de lubricante, preferentemente estearato de magnesio.
 - basado en el peso total de la composición.
- 40 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además:
 - 10 a 40% en peso del diluyente, preferentemente, lactosa, en particular monohidrato de alfa-lactosa, manitol y/o dihidrato de fosfato dicálcico, y/o
 - 45 5 a 15% en peso de ácido orgánico, preferentemente ácido cítrico y/o ácido fumárico, y/o
 - 10 a 35% en peso de polímero aniónico, en particular succinato acetato de HPMC y/o copolímero del ácido metacrílico, y/o
 - 50 12 a 24% en peso de polietilenglicol, en particular polietilenglicol que presenta un peso molecular promedio de 4.000,
 - basado en el peso total de la composición.
- 55 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la quetiapina se encuentra en forma de hemifumarato de quetiapina de la forma I cristalina del documento WO03/080065.
- 60 13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 50 a 800 mg de quetiapina en forma de hemifumarato de quetiapina.

FIGURA 1

