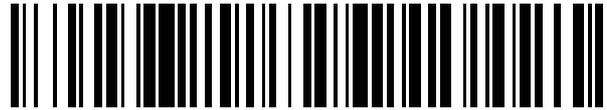


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 213**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2004 E 04748853 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1646393**

54 Título: **Una formulación en suspensión estable de clozapina**

30 Prioridad:

23.07.2003 NZ 52714203

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

27.12.2013

73 Titular/es:

**DOUGLAS PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
CENTRAL PARK DRIVE LINCOLN
AUCKLAND, NZ**

72 Inventor/es:

**SURMAN, PETER WILLIAM;
HOULDER-LEVELL, SHARON;
MAK, WAI BIK y
MCLEOD, ANDREW DOUGLAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 213 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

Una formulación en suspensión estable de clozapina

Área técnica

5 La presente invención apunta a una formulación en suspensión estable de clozapina para la administración oral y a procesos para preparar dichas formulaciones.

Antecedentes de la invención

La clozapina (8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina) es un compuesto bien conocido con actividad antipsicótica. Más información acerca de este compuesto se da a conocer en la monografía 2448 de la 13ª edición del índice Merck.

10 Actualmente no se dispone de formulaciones líquidas de clozapina comerciales y, consecuentemente, los farmacéuticos hospitalarios a menudo necesitan preparar las formulaciones líquidas triturando los comprimidos de clozapina para los pacientes que tienen dificultad para tragar o que fingen la ingestión.

15 La clozapina es insoluble en agua y por consiguiente la opción lógica para preparar una formulación líquida es prepararla en una suspensión acuosa. Sin embargo, cuando la clozapina simplemente se agrega directamente al agua, el compuesto sedimenta rápidamente para formar una torta densa en la base de la mezcla acuosa. El sedimento apelmazado no se puede redistribuir fácilmente y como tal podría comprometer la exactitud de la dosis de fármaco administrada a un paciente.

20 Para superar esto, una técnica de formulación estándar sería utilizar un humectante adecuado para promover la floculación. La floculación es un proceso en el que las partículas en suspensión se aglomeran formando partículas más grandes que sedimentan flojamente y se pueden volver a dispersar fácilmente con agitación suave, superando así el problema del apelmazamiento.

25 La clozapina se considera en general una molécula estable. Pero, sorprendentemente, cuando la clozapina se prepara en una suspensión acuosa con un humectante y otros agentes de formulación que podrían ser considerados corrientes en el área, se encontró que el principio activo suspendido podría ser fácilmente susceptible de hidrólisis lo que fue indicado por un marcado cambio en el pH durante el almacenamiento prolongado. Como resultado, la exactitud de la dosis de fármaco administrada al paciente podría nuevamente verse comprometida.

Ramuth et al., The Pharmaceutical Journal, 1996, vol. 257, dan a conocer una suspensión de clozapina preparada a partir de comprimidos de Clozaril triturados y una mezcla a base de jarabe.

30 Sería una clara ventaja poder proveer una formulación en suspensión de clozapina fisicoquímicamente estable para administración oral que retuviera su estabilidad fisicoquímica durante un período de almacenamiento razonable. Dicha característica del producto sería importante para la producción de una formulación líquida comercial.

Resumen de la invención

35 En términos generales, se puede ver que la invención consiste en una composición acuosa fisicoquímicamente estable que contiene clozapina en suspensión junto con un humectante, en la que el pH de la composición se mantiene en el rango de aproximadamente 6 a 11 usando un sistema tampón, donde el humectante se selecciona entre propilenglicol, glicerina o polietilenglicol.

Preferentemente el sistema tampón es un sistema tampón de fosfato de sodio/hidróxido de sodio.

Preferentemente el pH se mantiene en el rango entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8.

40 Preferentemente la cantidad de clozapina en la composición es entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 10% en peso basado en el volumen total de la composición.

Preferentemente el humectante está presente en una cantidad entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 15%.

Preferentemente la composición incluye polivinilpirrolidona (PVP) como un inhibidor del crecimiento cristalino.

45 Preferentemente la PVP está presente en una cantidad entre aproximadamente 0.1% y 2% en peso basado en el volumen total de la composición.

Preferentemente la composición incluye un suspendente y/o un conservante.

Preferentemente el suspendente está presente en una cantidad entre aproximadamente 0.4% y aproximadamente 2.0%.

Preferentemente el conservante está presente en una cantidad entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 0.5%.

Preferentemente el suspendente es goma xantano.

Preferentemente el conservante es una mezcla de metilparabeno, propilparabeno y butilparabeno.

5 Preferentemente la composición contiene además un edulcorante y/o un aromatizante.

Preferentemente la composición contiene: clozapina, glicerina, tampón de fosfato ácido de sodio dihidratado/NaOH, goma xantano, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y agua.

Preferentemente la composición contiene PVP.

Preferentemente la composición contiene aproximadamente:

- 10 (a) 50 mg/mL de clozapina;
(b) 40 mg/mL de propilenglicol;
(c) 7.8 mg/mL de fosfato ácido de sodio, c.s. de hidróxido de sodio;
(d) 6.0 mg/mL de goma xantano;
(e) 2.0 mg/mL de metilparabeno;
15 (f) 0.5 mg/mL de butilparabeno;
(g) 0.5 mg/mL de gluconato de clorhexidina;
(h) c.s. de agua para el volumen final.

Preferentemente la composición contiene aproximadamente:

- (a) 50 mg/mL de clozapina;
20 (b) 108 mg/mL de glicerina;
(c) 3.9 mg/mL de fosfato ácido de sodio, c.s. de hidróxido de sodio;
(d) 5.2 mg/mL de goma xantano;
(e) 2.2 mg/mL de metilparabeno;
(f) 0.2 mg/mL de propilparabeno;
25 (g) 0.2 mg/mL de butilparabeno;
(h) 10.8 mg/mL de PVP
(i) 86.4 mg/mL de sacarosa
(j) c.s. de agua para el volumen final. 44.

30 En otro aspecto, se puede ver que la invención consiste en un método para producir una composición acuosa fisicoquímicamente estable que contenga clozapina en suspensión, que comprende los pasos siguientes:

- (a) agitar el principio activo clozapina con aproximadamente tres cuartos del propilenglicol asignado al lote;
(b) agregar la sal del tampón (y opcionalmente edulcorantes) disuelta en aproximadamente la mitad del volumen de agua asignado al lote con agitación constante;
(c) ajustar el valor del pH con el componente base del tampón mezclando;
35 (d) agregar los conservantes disueltos en el propilenglicol restante;
(e) agregar lentamente el suspendente con agitación continua hasta que la mezcla se espese;
(f) después diluir la suspensión con agua hasta el volumen final deseado.

En otro aspecto, se puede ver que la invención consiste en un método para producir una composición acuosa fisicoquímicamente estable que contiene clozapina en suspensión, que comprende los pasos siguientes:

- (a) agitar el principio activo clozapina con aproximadamente tres cuartos de la glicerina asignada al lote;
- (b) agregar la sal del tampón (y opcionalmente edulcorantes) disuelta en aproximadamente la mitad del volumen de agua asignado al lote con agitación constante;
- (c) ajustar el valor del pH con el componente base del tampón mezclando;
- 5 (d) agregar los conservantes disueltos en un pequeño volumen de agua;
- (e) agregar lentamente el suspendente humedecido con la glicerina restante con agitación continua hasta que la mezcla se espese;
- (f) después diluir la suspensión con agua hasta el volumen final deseado.

Preferentemente el método incluye el paso de agregado de PVP.

- 10 Preferentemente la PVP se agrega como una solución acuosa luego de la adición del suspendente

Figura

La figura 1 muestra la concentración plasmática media (ng/ml) de la clozapina en función del tiempo (horas) luego de la administración oral de 0.25 mg/ml de suspensión según una forma preferida de la invención y la mitad de un comprimido de clozapina de 25 mg en el tiempo cero.

- 15 Descripción detallada

La presente invención se refiere ampliamente a la preparación de una composición acuosa fisicoquímicamente estable que contiene clozapina en una formulación en suspensión para administración oral.

- 20 La clozapina se considera en general como una molécula estable que es prácticamente insoluble en agua. Al agregar la clozapina directamente al agua, el fármaco sedimenta para formar una torta densa en la base de la mezcla que no puede ser redistribuida fácilmente. Cuando se usó un humectante, el problema del apelmazamiento se superó pero se encontró sorprendentemente que el principio activo era fácilmente susceptible de hidrólisis. Como resultado, la suspensión de clozapina no fue adecuada para el uso comercial porque no se podía almacenar durante un período razonable para permitir un uso posterior exacto.

- 25 Se encontró, inesperadamente, que es posible impartirle una considerable estabilidad a una suspensión acuosa de clozapina si el pH de la suspensión acuosa se controla y mantiene en un nivel entre aproximadamente 6 y aproximadamente 11. Preferentemente el pH se mantendrá en el rango de 6 a 9 y más preferentemente entre 7 y 8. Si el pH no se controla y se mantiene dentro de este rango, el principio activo se degrada muy rápidamente. Una vez reconocido esto, se puede lograr la creación de una composición que tenga una estabilidad fisicoquímica adecuada para el desarrollo de una suspensión acuosa comercialmente viable.

- 30 Para controlar el pH, se debe usar un sistema tampón adecuado. Los sistemas tampón comprenden mezclas de cantidades adecuadas de bases conjugadas de diversos ácidos orgánicos ajustadas al valor del pH deseado con NaOH o HCl. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no exclusivamente: citrato de sodio, citrato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato ácido de sodio y fosfato ácido de potasio. El tampón debe tener capacidad suficiente para permanecer en el rango de pH deseado durante toda la vida útil del producto.
- 35 Estas cuestiones serán bien conocidas por los expertos.

- 40 El sistema tampón preferido es fosfato ácido de sodio/hidróxido de sodio donde la concentración de fosfato varía entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 200 mM, preferentemente entre 10 mM y 50 mM. Por debajo de aproximadamente 10 mM hay insuficiente capacidad para controlar el pH en un almacenamiento prolongado, se encontró que las concentraciones de fosfato blanco superiores aproximadamente 200 mM promueven la recristalización del fármaco.

La cantidad de clozapina (p/v) en la composición será una cantidad adecuada según el conocimiento de los expertos en el área. Se usarán rangos entre 0.1% y 10%, preferentemente entre 2.5% y 7.5%, en particular de 5% (50 mg/mL). Como es del conocimiento de los expertos, se podría utilizar la dilución simple de la suspensión para administrar una cantidad de dosificación requerida a un paciente según sea necesario.

- 45 La composición también contendrá un humectante seleccionado entre uno o más de propilenglicol, glicerina o polietilenglicol. El rango en % de humectante en la composición será preferentemente entre aproximadamente 0.1% y 20%, más preferentemente entre 1% y 15%.

- 50 La suspensión oral de acuerdo con la presente invención contendrá también preferentemente un conservante para prevenir la proliferación de microorganismos como bacterias, levaduras y hongos. El conservante también debe ser fisicoquímicamente estable en el rango de pH de 6 a 11, preferentemente de 6 a 9. Los conservantes adecuados se pueden seleccionar entre uno o más de: clorhexidina; metilparabeno; propilparabeno; butilparabeno y sus sales; diazolidinil urea (Germall II.RTM); compuestos cuaternarios, por ejemplo, cloruro de benzalconio y cloruro de

cetilpiridinio, alcohol feniletílico y similares. La concentración de conservantes puede variar entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 0.5%.

5 Cuando se prepara una formulación con el principio activo suspendido en un vehículo acuoso a menudo es necesario agregar uno o más suspendentes/estabilizantes para prevenir la sedimentación del principio activo. Con el tiempo, la sedimentación (aún si fuera normalmente capaz de redistribuirse) podría conducir al apelmazamiento del principio activo en las paredes interiores del envase del producto, provocando dificultades con la redispersión y la dosificación exacta. Los estabilizantes adecuados son los estabilizantes de polisacáridos como gomas xantano, guar y tragacanto, así como los derivados de celulosa HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) y Avicel RC-591 (celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica). Si bien el Carbopol RTM (polímero de carboxivinilo) también es un 10 estabilizante que se usa en el área de la formulación, la investigación ha demostrado que cuando se usa en la presente formulación no se obtiene una composición fisicoquímicamente estable. La polivinilpirrolidona (PVP) también puede ser contemplada como un estabilizante pero, en este contexto, se encontró que se comporta más bien como un inhibidor del crecimiento cristalino debido a su efecto particular a este respecto.

En las composiciones preferidas estarán presentes tanto PVP como otro estabilizante (por ejemplo goma xantano).

15 La composición contendrá preferentemente polivinilpirrolidona (PVP) como un inhibidor del crecimiento cristalino. Preferentemente la PVP estará presente en una cantidad entre aproximadamente 0.5% y aproximadamente 2.0%. La inclusión de PVP imparte un nivel sorprendente de estabilidad fisicoquímica adicional a la composición y por lo tanto es una opción muy preferida para la preparación de una composición comercialmente viable.

20 También se pueden agregar diversos edulcorantes y aromatizantes según se desee y como saben los expertos. Se podrían agregar, por ejemplo, aditivos como sacarosa y/o aromatizante de banana. La sacarosa podría ser reemplazada por xilitol o sorbitol por ejemplo cuando la composición es para el uso en personas diabéticas.

25 Las composiciones de acuerdo con la presente invención se caracterizaron por una mejor estabilidad fisicoquímica. La expresión "fisicoquímicamente estable", o expresiones similares, se refiere a una formulación en suspensión acuosa en la cual, después del almacenamiento por un período de hasta tres meses a una temperatura de 40 °C, la cantidad residual de clozapina es 95% o más de la concentración inicial de clozapina.

El término clozapina según se usa en este documento, se refiere a la base libre y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales posibles incluyen, pero no exclusivamente, sales inorgánicas como fosfatos y carbonatos, y sales orgánicas como citrato y acetato. La expresión sal de adición también incluye los solvatos de clozapina, por ejemplo, pero no exclusivamente, hidratos y alcoholatos.

30 Las suspensiones acuosas de acuerdo con la presente invención se adaptan bien a la dilución con bebidas no alcohólicas ácidas como bebidas cítricas, refrescos y similares. Esta opción ayuda a la palatabilidad del líquido y puede mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente. Como se estableció antes, los requisitos de dilución para lograr una dosis de clozapina eficaz forman parte de los conocimientos de los expertos en esta área particular.

Las formas preferidas de la composición contendrán:

- 35 (a) clozapina;
 (b) un solvente (por ej. agua)
 (c) un humectante para dispersar la clozapina;
 (d) un estabilizante;
 (e) un tampón; y preferentemente

40 (f) PVP.

Una composición oral particular contendrá:

- (a) clozapina;
 (b) un humectante adecuado para dispersar el fármaco;
 (c) un tampón adecuado para controlar el pH en el rango de 6 a 9;
 45 (d) un estabilizante;
 (e) un conservante;
 (f) agua; y preferentemente
 (g) PVP.

ES 2 436 213 T3

Preferentemente la clozapina estará presente en una cantidad entre aproximadamente 0.1% y 10%; el estabilizante entre aproximadamente 0.5% y 2%; y el conservante entre aproximadamente 0.1% y 0.5%.

Una composición oral más preferida contiene:

- (a) 5.0% de clozapina;
- 5 (b) 4.0% de propilenglicol
- (c) 0.78% de fosfato ácido de sodio dihidratado y cantidad suficiente de hidróxido de sodio para ajustar el rango de pH entre 6 y 9;
- (d) 8.0% de sacarosa;
- (e) 0.60% de goma xantano;
- 10 (f) 0.2% de metilparabeno;
- (g) 0.05% de butilparabeno;
- (h) 0.05% de gluconato de clorhexidina
- (i) opcionalmente 1.0% de PVP;
- (j) agua c.s para 100%.

15 En particular, el proceso para producir la composición puede incluir los pasos siguientes:

- (a) agitar el principio activo clozapina con aproximadamente tres cuartos del propilenglicol asignado al lote;
- (b) agregar la sal del tampón (y opcionalmente edulcorantes) disuelta en aproximadamente la mitad del volumen de agua asignado al lote con agitación constante;
- (c) ajustar el valor del pH con el componente base del tampón mezclando;
- 20 (d) agregar los conservantes disueltos en el propilenglicol restante;
- (e) agregar lentamente el suspendente con agitación continua hasta que la mezcla se espese;
- (f) agregar opcionalmente PVP disuelta en una porción del agua restante asignada al lote con agitación constante;
- (g) después diluir la suspensión con agua hasta el volumen final deseado.

La concentración de NaOH usada para ajustar el pH es preferentemente 4.6 M.

25 Otra composición oral preferida de acuerdo con la invención contiene:

- (a) 50.0 mg/mL de clozapina;
- (b) 108 mg/mL de glicerina
- (c) 4.2 mg/ml de fosfato ácido de sodio dihidratado y cantidad suficiente de hidróxido de sodio para ajustar el rango de pH entre 6 y 9;
- 30 (d) 86.4 mg/mL de sacarosa;
- (e) 5.2 mg/mL de goma xantano;
- (f) 2.2 mg/mL de metilparabeno;
- (g) 0.2 mg/mL de propilparabeno
- (h) 0.2 mg/mL de butilparabeno
- 35 (i) opcionalmente 10.8 mg/mL de PVP;
- (j) agua c.s para 100% (aprox. 813 mg/mL).

La concentración de NaOH usada para ajustar el pH es preferentemente 0.1 M.

En particular, el proceso puede comprender los pasos siguientes:

- (a) agitar el principio activo clozapina con aproximadamente tres cuartos de la glicerina asignada al lote;

(b) agregar la sal del tampón (y opcionalmente edulcorantes) disuelta en aproximadamente la mitad del volumen de agua asignado al lote con agitación constante;

(c) ajustar el valor del pH con el componente base del tampón mezclando;

(d) agregar los conservantes disueltos en un pequeño volumen de agua;

5 (e) agregar lentamente el suspendente humedecido con la glicerina restante con agitación continua hasta que la mezcla se espese;

(f) agregar opcionalmente PVP disuelta en una porción del agua restante asignada al lote con agitación constante;

(g) después diluir la suspensión con agua hasta el volumen final deseado.

Ejemplos

10 Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar el alcance de la presente invención en todos sus aspectos pero no limitarla a ellos.

Ejemplo 1

F1: Suspensión oral (pH = 7.0)

Ingrediente	Cantidad (mg)
Clozapina	50
Propilenglicol (I)	30
Fosfato ácido de sodio dihidratado	7.8
Hidróxido de sodio	c.s para pH = 7.0
Sacarosa	80
Goma xantano	6.0
Propilenglicol (II)	10
Metilparabeno	2.0
Butilparabeno	0.5
Gluconato de clorhexidina	0.5
Agua	c.s para 1 mL

(1) Se mezcló la clozapina (50 mg) en una pasta con propilenglicol (30 mg).

15 (2) Se agregó fosfato ácido de sodio dihidratado (7.8 mg como una solución 1 M) a la fracción (1) con agitación.

(3) Se agregó sacarosa (80 mg) disuelta en 0.35 mL de agua a la fracción (2) con agitación.

(4) Se agregó NaOH (4.6 mol/L) a la fracción (3) para ajustar el pH a aproximadamente 7.0.

(5) Se disolvieron metilparabeno (2 mg) y butilparabeno (0.5 mg) en propilenglicol (10 mg) con calentamiento suave.

(6) Se agregó lentamente la fracción (5) a la fracción (4) con agitación constante.

20 (7) Se disolvió gluconato de clorhexidina (0.5 mg) en 0.2 mL de agua.

(8) Se agregó la fracción (7) a la fracción (6) con agitación constante.

(9) Se agregó lentamente goma xantano (6.0 mg) a la fracción (8) con agitación constante, teniendo cuidado de no airear la suspensión.

ES 2 436 213 T3

(10) Después la fracción (9) se diluyó con agua hasta 1 mL.

De manera similar se prepararon:

F2: Suspensión oral (pH = 6.0 ± 0.1) no de acuerdo con la invención

Ingrediente	Cantidad (mg)
Clozapina	50
Fosfato ácido de potasio dihidratado	27.2
NaOH	c.s para pH = 6.0
Sacarosa	80
Goma xantano	5.0
Sorbato de potasio	2.0
Agua	c.s para 1 mL

5 F3: Suspensión oral (pH = 7.0 ± 0.1) no de acuerdo con la invención

Ingrediente	Cantidad (mg)
Clozapina	50
Fosfato ácido de potasio dihidratado	27.2
NaOH	c.s para pH = 7.0
Sacarosa	80
Goma xantano	5.0
Sorbato de potasio	2.0
Agua	c.s para 1 mL

F4: Suspensión oral (pH = 8.0 ± 0.1) no de acuerdo con la invención*

Ingrediente	Cantidad (mg)
Clozapina	50
Fosfato ácido de potasio dihidratado	27.2
NaOH	c.s para pH = 8.0
Sacarosa	80
Goma xantano	5.0

ES 2 436 213 T3

Ingrediente	Cantidad (mg)
Sorbato de potasio	2.0
Agua	c.s para 1 mL

Ejemplo 2

5 La tabla siguiente resume las concentraciones de clozapina para las formulaciones F1-F4 del ejemplo 1 medidas después de un tiempo de almacenamiento particular de la composición a una temperatura particular, expresadas como el porcentaje de la concentración inicial de clozapina.

Formulación	F1	F2*	F3*	F4*
1 mes a 5 °C	102.3	102.6	101.0	100.2
1 mes a 50 °C	98.4	100.6	101.1	102.7
3 meses a 40 °C	se omitió	104.7	se omitió	97.8

*: no de acuerdo con la invención

Ejemplo 3 ejemplo de referencia

Suspensión de clozapina de 25 mg/ml de pH 6.0

Ingredientes	mg
Sacarosa	80.0
Metilparabeno	0.5
Propilparabeno	0.1
Clozapina	25.0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	10.0
Fosfato ácido de potasio	24.0
Agua	910.0

- 10
1. Disolver el fosfato ácido de potasio en 910 mg de agua y ajustar el pH a 6.0.
 2. Calentar $\frac{1}{3}$ de la solución tampón de fosfato hasta 70 °C, agregar metilparabeno y propilparabeno, y disolver.
 3. Agregar HPMC con agitación rápida y mezclar durante 2 minutos.
 4. Agregar otro $\frac{1}{3}$ de la solución tampón de fosfato y bajar rápidamente la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente continuando con la agitación durante otros 15 minutos.
 5. Agregar los restantes ingredientes y continuar mezclando durante otros 30 minutos.
- 15

ES 2 436 213 T3

Resultados

Condiciones	Descripción	Ensayo (mg/ml)	% de rendimiento
Tiempo cero	Una suspensión amarilla	25.0 basado en la composición	100.0
14 m/25 °C/60% de HR (RD4758)	Se observó una suspensión amarilla y sedimento pero se redispersó fácilmente después de la agitación	27.0	108.0
14 m/40 °C (RD4775)	Se observó una suspensión amarilla y sedimento pero se redispersó fácilmente después de la agitación	25.4	101.6

Ejemplo 4 ejemplo de referencia Suspensión de clozapina de 25 mg/ml de pH 8.0

Ingredientes	mg
Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica (Avicel RC 591)	12.0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	10.0
Tween 80	5.0
Clozapina	25.0
Metilparabeno	0.5
Propilparabeno	0.1
Sacarosa	80.0
Fosfato ácido de potasio	23.4
Agua	884.0

1. Disolver el fosfato ácido de potasio en 884 mg de agua y ajustar el pH a 8,0.
- 5 2. Calentar $\frac{1}{3}$ de la solución tampón de fosfato hasta 70 °C, agregar metilparabeno, propilparabeno y Tween 80, y disolver.
3. Agregar HPMC con agitación rápida y mezclar durante 2 minutos.
4. Agregar otro $\frac{1}{3}$ de la solución tampón de fosfato y bajar rápidamente la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente continuando con la agitación durante otros 15 minutos.
- 10 5. Agregar lentamente Avicel RC 591 continuar agitando hasta que se vea suave.
6. Agregar los restantes ingredientes y continuar mezclando durante otros 30 minutos.

Resultados

Condiciones	Descripción	Ensayo (mg/ml)	% de rendimiento
Tiempo cero	Una suspensión amarilla	24.5	100.0

ES 2 436 213 T3

Condiciones	Descripción	Ensayo (mg/ml)	% de rendimiento
14 m/25 °C/60% de HR (RD4759)	Se observó una suspensión amarilla y sedimento pero se redispersó fácilmente después de la agitación	26.7	109.0
14 m/40 °C (RD4776)	Se observó una suspensión amarilla y sedimento pero se redispersó fácilmente después de la agitación	28.2	115.1

Resultados - Ejemplos 3 y 4

5 Las formulaciones de los ejemplos 3 y 4 se almacenaron a 40 °C y 25 °C/60% de HR durante ~14 meses. El suspendente del ejemplo 3 fue Metolosa (HPMC). El suspendente del ejemplo 4 fue una combinación de Metolosa (HPMC) y Avicel RC591. Ninguna de las formulaciones mostró crecimiento de cristales a esos pH. Ambas formulaciones sedimentaron bastante rápidamente pero se redispersaron fácilmente después de la agitación. Los resultados del ensayo de clozapina para ambas formulaciones no mostraron degradación después de 14 meses y por lo tanto se definen como fisicoquímicamente estables.

10 La formulación del ejemplo 4 a pH 6 y 7 produjo cristales amarillos mientras estaba almacenada a 25 °C/60% de HR y 40 °C durante ~14 meses y por lo tanto se define como químicamente inestable a esos pH. La inclusión de PVP (inhibidor del crecimiento cristalino) sería una opción para corregir esta inestabilidad. Sin embargo, la formulación del ejemplo 4 a pH 8 y la formulación del ejemplo 3 a pH 6 demostraron ser fisicoquímicamente estables después de ~14 meses a 40 °C y 25 °C/60% de HR.

15 Ejemplo 5 Sustitutos de sacarosa (xilitol, sorbitol) en formulaciones de clozapina de 50 mg/ml

Ingredientes	Formulación (mg/ml)	
	Xilitol	Sorbitol
Xilitol	86.4	-
Sorbitol	-	86.4
PVP	10.8	10.8
Clozapina	50.0	50.0
Fosfato ácido de sodio dihidratado	4.2	4.2
Metilparabeno (Na)	2.2	2.2
Propilparabeno (Na)	0.2	0.2
Butilparabeno (Na)	0.2	0.2
Goma xantano	5.2	5.2
Glicerina	140.4	140.4
Agua	780.3	780.3
Hidróxido de sodio	0.1	0.1

ES 2 436 213 T3

1. Mezclar en una pasta la clozapina con $\frac{3}{4}$ de la glicerina.
2. Disolver el fosfato ácido de sodio dihidratado en 3% del agua necesaria y agregar a la fracción (1) con agitación.
3. Disolver el sorbitol o xilitol y los tres parabenos en aproximadamente 50% del agua necesaria y agregar a la fracción (2) con agitación.
- 5 4. Agregar NaOH (1 mol/L) a la fracción (3) y ajustar el pH a aproximadamente 7.0. Agregar otro 30% del agua necesaria con agitación.
5. Humedecer la goma xantano con $\frac{1}{2}$ de la glicerina restante. Agregar a la fracción (4) con agitación, enjuagando el recipiente con la glicerina restante.
6. Disolver la PVP con 5% del agua necesaria y agregar a la fracción (5) con agitación constante.
- 10 7. Agregar el agua restante y continuar mezclando hasta que la goma esté bien hidratada.

Resultados: 3 meses de estabilidad a 40 °C/75% de HR (los resultados entre () son % del resultado inicial).

	Descripción	pH	Ensayo mg/ml (% del resultado inicial)
Xilitol	Ligera sedimentación floculante pero se vuelve a dispersar rápidamente para dar una suspensión amarilla	6.98	(101.7%)
Sorbitol	Ligera sedimentación floculante pero se vuelve a dispersar rápidamente para dar una suspensión amarilla	6.98	(99.8%)

El uso de xilitol o sorbitol en lugar de sacarosa tendría ventajas en el tratamiento de pacientes que también son diabéticos. Como se muestra en el ejemplo anterior, las formulaciones de acuerdo con la invención que incluyen xilitol o sorbitol en lugar de sacarosa tienen características de estabilidad aceptables.

15

Ejemplo 6 Formulación de clozapina de 50 mg/ml. Formulación de ensayo 42

Ingredientes	Cantidad (mg/ml)
Sacarosa	86.4
PVP	10.8
Clozapina	50.0
Fosfato ácido de sodio dihidratado	4.2
Metilparabeno (sal de Na)	2.2
Propilparabeno (sal de Na)	0.2
Butilparabeno (sal de Na)	0.2
Goma xantano	5.2
Glicerina	108.0
Agua	811.6
Aromatizante banana canaria	1.1
Hidróxido de sodio	0.1

1. Mezclar en una pasta la clozapina con la glicerina.
2. Disolver el fosfato ácido de sodio dihidratado en 3% del agua necesaria y agregar a la fracción (1) con agitación.
3. Disolver la sacarosa y los tres parabenos en aproximadamente 50% del agua necesaria y agregar a la fracción (2) con agitación.
- 5 4. Agregar NaOH (1 mol/L) a la fracción (3) y ajustar el pH a aproximadamente 7.0. Agregar otro 30% del agua necesaria con agitación.
5. Agregar con agitación rápida la goma xantano a la fracción (4).
6. Disolver la PVP con 5% del agua necesaria y a agregar a la fracción (5) con agitación constante.
7. Agregar el agua restante y continuar mezclando hasta que la goma esté bien hidratada.
- 10 Las tablas 1 y 2 siguientes muestran los resultados farmacocinéticos en un Estudio de bioequivalencia a escala piloto de la formulación de ensayo 42 frente a un comprimido de clozapina estándar. Se consideró que basado en esos datos, cuando se utiliza el número usual de sujetos, la suspensión demostrará ser bioequivalente al comprimido por las razones siguientes:
 - 15 1. Los valores absolutos de la media de AUC(0-inf) de la prueba y de AUC(0-inf) de la referencia son tales que la relación entre AUC(0-inf) de la prueba/AUC(0-inf) es 91%. En la experiencia de los solicitantes, si la relación es >85% con seis sujetos entonces el estudio pasará la prueba cuando se use un número estadísticamente significativo de sujetos.
 2. Los valores absolutos de la media de C_{máx} de la prueba y de C_{máx} de la referencia son tales que la relación entre C_{máx} de la prueba/C_{máx} de la referencia es 86%. En la experiencia de los solicitantes, si la relación es >80% con seis sujetos entonces el estudio pasará la prueba cuando se use un número estadísticamente significativo de sujetos.
 - 20 3. Se cree que una causa de que las relaciones medias sean <100% puede deberse a la aireación de la suspensión durante la preparación de las jeringas para administración oral dado que se administró ligeramente menos de 0.25 mL. En estudios más grandes en la preparación en jeringa, se incorporarán procesos para asegurar que la aireación de la suspensión se mantenga en un mínimo.
 - 25 4. Se determinó que el 90% de CI para LogAUC(0-inf) era 0.777 - 1.005. En la experiencia de los solicitantes si el 90% de CI está en el rango 0.70 - 1.30 para seis sujetos, entonces el estudio pasará la prueba cuando se use un número estadísticamente significativo de sujetos.
 - 30 5. Se determinó que el 90% de CI para LogC_{máx} era 0.754 - 1.032. En la experiencia de los solicitantes si el 90% de CI está en el rango 0.70 - 1.40 para seis sujetos, entonces el estudio pasará la prueba cuando se use un número estadísticamente significativo de sujetos. De hecho el 90% de CI para LogC_{máx} a 0.754 - 1.032 ya cumple con el intervalo más amplio de 0.75 - 1.33 permitido por la Nota para la orientación en la investigación de bioequivalencia y biodisponibilidad CPMP/EWP/QWP/1401/98. Esta nota es aceptada como la guía a seguir cuando se llevan a cabo ensayos de bioequivalencia en Nueva Zelanda o Australia.

35

Tabla 1 Resumen de los resultados farmacocinéticos obtenidos para la formulación del ejemplo 6

	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)		AUC _{0-t} (ng.h/ml)		C _{máx} (ng/ml)		T _{máx} (h)		t _{1/2} (h)	
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.
Suspensión de clozapina de 50 mg/ml (T) 0.25 mL B: Ensayo 42 (Douglas, Nueva Zelanda)	260.75		250.31		28.78		1.42		15.80	
	117.08		114.48		10.40		0.20		4.27	
	(112.50-448.72)		(105.88-438.95)		(16.80-46.90)		(1.00-1.52)		(8.85-20.65)	
Comprimidos de clozapina de 25 mg (R) ½ comprimido B: 001 G8380T (Novartis, EE.UU.)	286.64		275.52		33.62		1.83		15.15	
	99.49		94.33		14.13		1.58		4.15	

ES 2 436 213 T3

	AUC _{0-∞} (ng.h/ml) Media D.E. Rango	AUC _{0-t} (ng.h/ml) Media D.E. Rango	C _{máx} (ng/ml) Media D.E. Rango	T _{máx} (h) Media D.E. Rango	t _{1/2} (h) Media D.E. Rango
	(142.64-390.13)	(139.96-373.34)	(15.40- 55.90)	(0.98-5.02)	(8.67-20.77)
Relación media ¹	90.97	90.85	85.62	77.27	104.30
Relación geométrica ¹	88.39	87.85	88.21	93.87	-
1 Relación media = Media (T)/Media (R)					

Tabla 2 Resumen estadístico de la bioequivalencia de clozapina para la formulación del ejemplo 6 y los comprimidos de clozapina

Variable	Anova	90% de C.I.
Log ₁₀ (AUC _{0-∞})	0.111	(0.777, 1.005)*
Log ₁₀ (AUC _{0-t})	0.094	(0.774, 0.997)
Log ₁₀ (C _{máx})	0.164	(0.754, 1.032)*
AUC _{0-∞}	0.254	(0.765, 1.054)
AUC _{0-t}	0.242	(0.766, 1.051)
C _{máx}	0.103	(0.711, 1.002)
T _{máx}	0.518	(0.089, 1.457)
T _{máx} [†]	Diferencia significativa	(0.547, 1.513)
t _{1/2}	0.423	(0.909, 1.177)
*Criterio usado para evaluar la bioequivalencia, es decir 90% de CI entre 0.80 y 1.25 para AUC _{0-∞} y C _{máx} + Análisis no paramétrico		

5 Los datos tabulados muestran que la concentración plasmática media en función del tiempo de la formulación de ensayo 42 (Ejemplo 6) y un comprimido de clozapina se detallan en la figura 1.

Ejemplo 7 Estabilidad de la suspensión de clozapina en el rango de pH

Método de preparación de las formulaciones de clozapina utilizadas en la tabla 3 siguiente:

1. Se combinó la clozapina (20 g) con 50 g de un tampón de fosfato I (pH 3) o tampón fosfato II (pH 5, 6, 7, 11)
- 10 2. Después se agregaron otros 350 g de tampón de fosfato I (pH 3) o de tampón de fosfato II (pH = 5, 6, 7, 11) a la mezcla de 1
3. El pH de la mezcla de 2 se ajustó al valor deseado con ácido fosfórico concentrado o hidróxido de sodio según el caso.
4. Se agregó más tampón a la mezcla de 3 hasta una masa final de 400 g (5% p/p de clozapina)
- 15 La preparación de las soluciones de tampón fue como sigue:

ES 2 436 213 T3

Tampón de fosfato I

Se disolvieron 3.4 g de fosfato ácido de potasio en 900 mL de agua. El pH se ajustó a 3.0 con ácido fosfórico y la solución resultante se diluyó a 1000 mL

Tampón de fosfato II

- 5 Se disolvieron 18.72 g de fosfato ácido de sodio en agua y se llevaron a un volumen final de 2 L.

La tabla 3 a continuación muestra los datos de estabilidad de suspensiones acuosas de clozapina en un rango de valores de pH.

Tabla 3

	pH 3		pH 5		pH 6	
	Prueba inicial	Almacenamiento 5 días/ 70 °C	Prueba inicial	Almacenamiento 5 días/ 70 °C	Prueba inicial	Almacenamiento 5 días/ 70 °C
Descripción	Polvo amarillo en solución amarilla	Polvo amarillo en solución roja	Polvo amarillo en solución amarilla	Polvo amarillo en solución amarilla oscura	Polvo amarillo en solución amarilla	Polvo amarillo en solución amarilla
pH	3.01	3.86	5.20	5.70	5.99	6.20
Impurezas desconocidas totales (%)	0.18	4.14	0.00	0.07	0.00	0.04
Impureza A (CCD)%	0.10	36.70	0.00	0.80	0.00	0.52
Impurezas totales %	0.28	40.84	0.00	0.87	0.00	0.56

10 Tabla 3 continuación

	pH 7		pH 11	
	Prueba inicial	Almacenamiento 5 días/ 70 °C	Prueba inicial	Almacenamiento 5 días/ 70 °C
Descripción	Polvo amarillo en solución amarilla	Polvo amarillo en solución amarilla	Polvo amarillo en solución de color amarillo claro	Polvo amarillo en solución de color amarillo claro
pH	6.95	6.54	11.08	10.54
Impurezas desconocidas totales (%)	0.00	0.00	0.00	0.00
Impureza A (CCD)%	0.00	0.00	0.00	0.00
Impurezas totales %	0.00	0.10	0.00	0.00

Los resultados a 70 °C después de 5 días indican que la molécula de clozapina es muy estable cuando el pH se controla entre pH 6 y pH 11. A pH 3 la clozapina se degrada rápidamente, con degradantes presentes a un nivel de aproximadamente 41%, después de 5 días a 70 °C. A pH 5 el nivel de crecimiento de la impureza A (CDD "8-cloro-5H-dibenzo-[b,e]-1,4-diazepina-11-ona) es inaceptablemente alto.

- 15 Administración de la suspensión

Se prevé que el producto se suministrará en un recipiente de vidrio o plástico con un cierre a prueba de niños junto con una jeringa marcada en mL para facilitar la dosificación. El volumen mínimo marcado de la jeringa será de 0.25

ES 2 436 213 T3

mL para permitir una dosificación exacta de la dosis inicial recomendada de 12.5 miligramos basada en el producto de clozapina de 50 mg/mL. El volumen máximo de la jeringa será de alrededor de 10 mL para permitir una fácil dispensación del rango de las dosis más terapéuticas en una aplicación. La jeringa se vaciará en una bebida no alcohólica con agitación. El jugo de naranja, el café y algunos refrescos carbonatados son adecuados. La jeringa se debe enjuagar y secar después de usar.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa fisicoquímicamente estable para la administración oral que contiene clozapina en suspensión junto con un humectante seleccionado entre uno o más de propilenglicol, glicerina o polietilenglicol, donde el pH de la composición se mantiene en el rango de 6 a 11 usando un sistema tampón.
- 5 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde el sistema tampón es un sistema tampón de fosfato de sodio/hidróxido de sodio.
3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas donde el pH se mantiene en el rango de 6 a 8.
- 10 4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas donde la cantidad de clozapina en la composición es de 0.1% a 10% en peso basada en el volumen total de la composición.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el humectante está presente en una cantidad entre 0.1% y 15%.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que contiene polivinilpirrolidona (PVP).
- 15 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 donde la PVP está presente en una cantidad entre 0.1% y 2.0% en peso basada en el volumen total de la composición.
8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas donde la composición incluye un suspendente y/o un conservante.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 donde el suspendente está presente en una cantidad entre 0.4% y 2.0%.
- 20 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 donde el conservante está presente en una cantidad entre 0.1% y 0.5%.
11. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 donde el suspendente es goma xantano.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 o 10 donde el conservante es una mezcla de metilparabeno, propilparabeno y butilparabeno.
- 25 13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas donde la composición contiene además un edulcorante y/o un aromatizante.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde la composición contiene: clozapina, glicerina, tampón de fosfato ácido de sodio dihidratado/NaOH, goma xantano, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y agua.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14 donde la composición contiene PVP.
- 30 16. Un método para producir una composición acuosa fisicoquímicamente estable para administración oral que contenga clozapina en suspensión que comprende los pasos siguientes:
 - (a) agitar el principio activo clozapina con aproximadamente tres cuartos del propilenglicol asignado al lote;
 - (b) agregar la sal del tampón (y opcionalmente edulcorantes) disuelta en aproximadamente la mitad del volumen de agua asignado al lote con agitación constante;
 - 35 (c) ajustar el valor del pH con el componente base del tampón mezclando;
 - (d) agregar los conservantes disueltos en el propilenglicol restante;
 - (e) agregar lentamente el suspendente con agitación continua hasta que la mezcla se espese; después diluir la suspensión con agua hasta el volumen final deseado.
- 40 17. Un método para producir una composición acuosa fisicoquímicamente estable para administración oral que contenga clozapina en suspensión que comprende los pasos siguientes:
 - (a) agitar el principio activo clozapina con aproximadamente tres cuartos de la glicerina asignada al lote;
 - (b) agregar la sal del tampón (y opcionalmente edulcorantes) disuelta en aproximadamente la mitad del volumen de agua asignado al lote con agitación constante;
 - (c) ajustar el valor del pH con el componente base del tampón mezclando;
 - 45 (d) agregar los conservantes disueltos en un pequeño volumen de agua;

(e) agregar lentamente el suspendente humedecido con la glicerina restante con agitación continua hasta que la mezcla se espese; después diluir la suspensión con agua hasta el volumen final deseado.

18. El método de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17 donde se agrega PVP como una solución acuosa luego del agregado del suspendente.

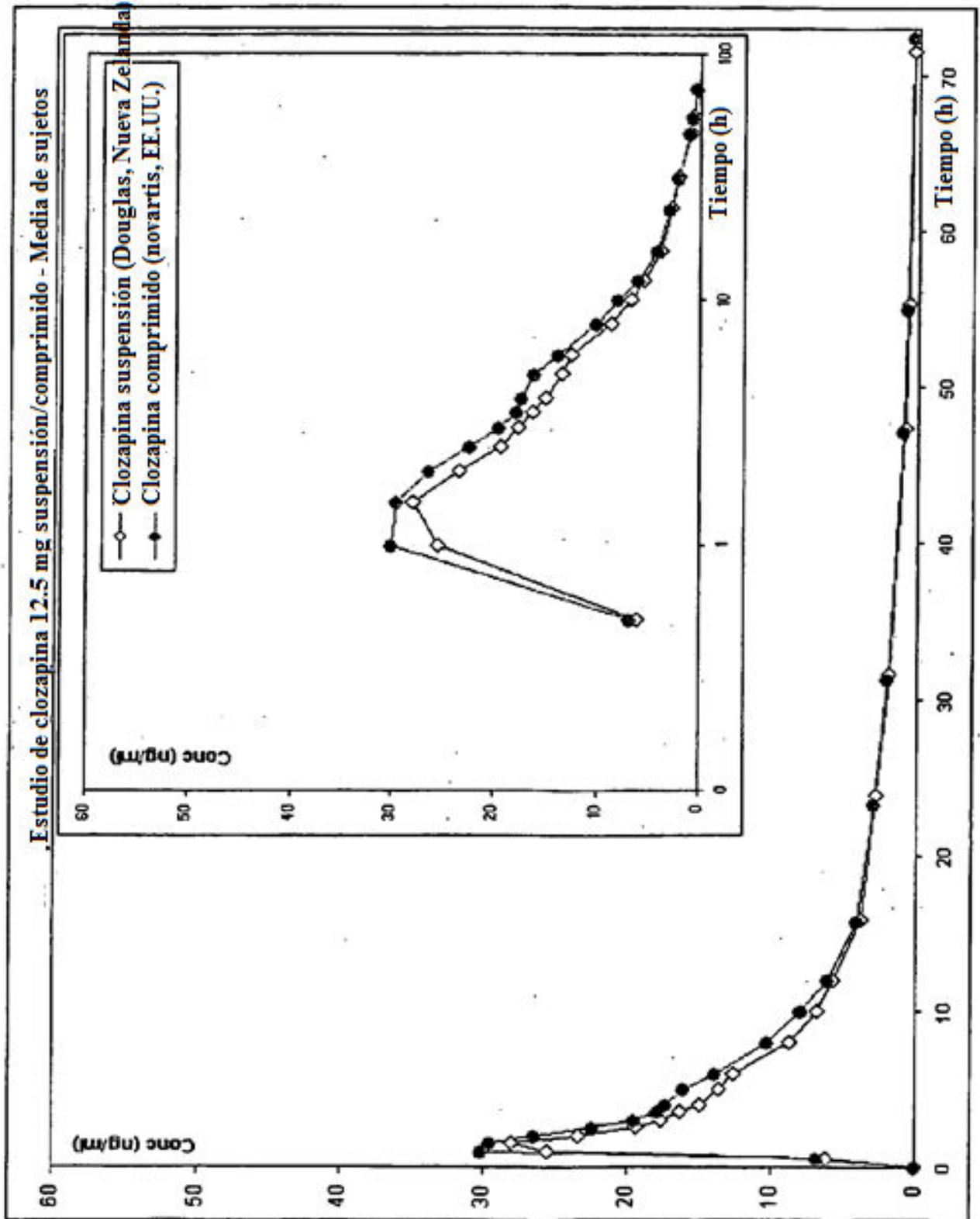


FIGURA 1