

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 436 439**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2002 E 10009932 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2295058**

(54) Título: **Formulaciones de medicamento de liberación lenta de iloperidona con un polímero**

(30) Prioridad:

30.10.2001 US 339036 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2014

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4002 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**AHLHEIM, MARKUS y
LÖFFLER, ROLF**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 436 439 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de medicamento de liberación lenta de iloperidona con un polímero.

Esta presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, en particular a formulaciones de medicamento de liberación lenta que comprenden iloperidona como agente activo y un polímero biocompatible, biodegradable.

5 Iloperidona es 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanona. Como se usa en la presente memoria, "iloperidona" incluye cualquier sal, hidrato, solvato y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma, y cualquier metabolito de la misma, incluyendo cualquier sal, hidrato, solvato y/o estereoisómero de dichos metabolitos.

10 La Patente de EE.UU. Nº 5.364.866 describe que el compuesto iloperidona es útil como agente antipsicótico y analgésico. La Patente de EE.UU. Nº 5.955.459 describe composiciones para tratar la esquizofrenia que contienen conjugados de un ácido graso e iloperidona.

Según la presente invención se proporciona una formulación de medicamento de liberación lenta en la forma de micropartículas que comprende iloperidona y un polímero biocompatible, biodegradable, en la que la cantidad de iloperidona incorporada en las micropartículas es de 50 a 90 por ciento en peso.

15 Los presentes autores han encontrado formulaciones de medicamento de liberación lenta que comprenden iloperidona incluida en un polímero biocompatible, biodegradable, preferiblemente un polímero en forma de estrella, por ej., poli(d,L-lactida-co-glicolida). De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una liberación controlada de iloperidona durante, por ej., 2-6 semanas con dichas formulaciones de medicamento de liberación lenta.

20 Como se usa en la presente memoria, "biocompatible" significa que el polímero no es tóxico para el cuerpo humano, es farmacéuticamente aceptable, y no es carcinogénico. Como se usa en la presente memoria, "biodegradable" significa un material que se debería degradar por procesos corporales a productos fácilmente desecharables por el cuerpo y no se debería acumular en el cuerpo.

25 Los polímeros en forma de estrella adecuados, usados por la presente invención son típicamente poliésteres ramificados. Como se usa en la presente memoria "polímero en forma de estrella" se entiende que significa que la estructura del poliéster es de forma de estrella. Estos poliésteres presentan un solo residuo poliol como resto central rodeado por cadenas de residuo ácido. El resto poliol puede ser, por ej., glucosa o, por ej., manitol. Estos ésteres son conocidos y se describen en la Patente británica GB 2.145.422 y en la Patente de EE.UU. Nº 5.538.739.

30 Los polímeros en forma de estrella se pueden preparar usando polihidroxicomponentes, por ej., poliol, por ej., glucosa o manitol como iniciador. El poliol contiene al menos 3 grupos hidroxi y presenta un peso molecular de hasta aproximadamente 20.000 Dalton, con al menos 1, preferiblemente al menos 2, por ej., estando como media 3 de los grupos hidroxi del poliol en la forma de grupos éster, que contienen cadenas de polilactida o co-polilactida. Típicamente se usa glucosa al 0,2% para iniciar la polimerización. Los poliésteres ramificados, por ej., poli(d,L-lactida-co-glicolida) presentan un resto glucosa central que tiene rayos de cadenas de polilactida lineales. Las cadenas de poliéster preferidas en los compuestos de polímero en forma de estrella usados preferiblemente según 35 la invención son co-polímeros de los restos ácido alfa-carboxílico, ácido láctico y ácido glicólico o de los dímeros de lactona. La relación molar de lactida: glicolida puede ser de aproximadamente 75:25 a 25:75, por ej., 60:40 a 40:60, más preferido de 55:45 a 45:55, por ej., 55:45 a 50:50.

40 Los poliésteres ramificados, por ej., poli(d,L-lactida-co-glicolida) con un resto glucosa central que tiene rayos de cadenas de polilactida lineales presentan preferiblemente un peso molecular promedio (M_n) en el intervalo de desde aproximadamente 10.000 a 200.000 Dalton, preferiblemente 25.000 a 100.000 Dalton, especialmente 35.000 a 60.000 Dalton y una polidispersidad, por ej., de desde 1,7 a 3,0, por ej., 2,0 a 2,5. Las viscosidades intrínsecas de los polímeros en forma de estrella de M_n 35.000 y M_n 60.000 son 0,36 y 0,51 dl/g, respectivamente, en cloroformo. Por ej. un polímero en forma de estrella con un M_n 52.000 presenta una viscosidad de 0,475 dl/g en cloroformo.

45 Los términos microesfera, microcápsula y micropartícula se considera que son indistintos con respecto a la invención, e indican la encapsulación del agente activo por el polímero, preferiblemente con el agente activo distribuido por todo el polímero, que es después una matriz para el agente activo. En ese caso se usan preferiblemente los términos microesfera o más en general micropartícula.

Preferiblemente, la cantidad de iloperidona incorporada en los implantes o micropartículas es de 50 a 80 por ciento en peso, más preferiblemente 60 a 75 por ciento en peso.

50 En una realización de esta invención, las micropartículas contienen además excipientes tales como tensioactivos o disolventes, por ej., disolventes sólidos. Dichos excipientes pueden acelerar o retardar además la liberación del agente activo.

Los componentes de las composiciones de la invención se describen por ej. en Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4^a edición revisada y

ampliada (1.996), cuyos contenidos se incorporan por este medio por referencia.

Las micropartículas de la invención actual se preparan normalmente de partículas de una forma esférica, aunque las micropartículas pueden estar conformadas de manera irregular. Pueden presentar una superficie lisa a rugosa y pueden ser de tipo denso o poroso. Las micropartículas presentan un tamaño medio de partícula de 3 a 300 micrómetros, preferiblemente de 10 a 200 micrómetros, más preferiblemente de 10 a 100 micrómetros.

5 Las micropartículas se pueden fabricar por diversos procedimientos, por ej., coacervación, por ej., secado por atomización o, por ej., evaporación de disolvente. La evaporación de disolvente es un procedimiento preferido, que comprende las etapas siguientes:

i) disolver el polímero e iloperidona en un disolvente orgánico, por ej., cloruro de metileno,

10 ii) mezclar una disolución acuosa de un tensioactivo, por ej., alcohol polivinílico, y un tampón, por ej., hidrogenofosfato de disodio,

iii) mezclar la disolución de la etapa i) y la etapa ii) usando un mezclador estático para formar una emulsión,

iv) opcionalmente calentar la emulsión a una temperatura elevada, por ej., entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60°C, preferiblemente entre 40°C y 50°C,

15 v) recoger las micropartículas generadas por sedimentación,

vi) opcionalmente lavar las micropartículas, y

vii) secar las micropartículas a vacío.

La proporción de las disoluciones i) y ii) combinadas en la etapa iii) puede ser de 1:20 a 5:1, preferiblemente de 1:20 a 1:5.

20 Se puede usar una variedad de disolventes para la fase interna tal como hidrocarburos halogenados y/o alifáticos o aromáticos así como mezclas de los mismos con un líquido miscible en agua. Preferiblemente, el disolvente es cloruro de metileno.

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

25 Las micropartículas de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, por ej., trastornos psicóticos, por ej., esquizofrenia, o, por ej., como analgésicos.

Las formulaciones de medicamento de liberación lenta de las micropartículas de la invención se pueden administrar por inyección intramuscular o subcutánea. Las formulaciones de medicamento de liberación lenta de esta invención

30 administradas por inyección proporcionan un tratamiento eficaz de enfermedades durante un periodo prolongado, por ej., durante 2 a 6 semanas. Las micropartículas permiten una liberación controlada de iloperidona por difusión y por lo tanto se obtienen niveles de estado estacionario del fármaco durante el periodo prolongado.

35 La cantidad exacta de agente activo incluida en el polímero, es decir, la cantidad exacta de formulación de medicamento de liberación lenta, por ej., formulación de micropartículas, que se tiene que administrar depende de una serie de factores, por ej., la enfermedad que se tiene que tratar, la duración deseada del tratamiento,

35 la velocidad de liberación de agente activo y la degradabilidad de la matriz polimérica. La cantidad de agente activo requerida se puede determinar sobre la base de técnicas conocidas *in vitro* o *in vivo*. Se puede efectuar la administración repetida de la formulación de medicamento de liberación lenta de la invención cuando el fármaco esté suficientemente liberado.

40 Las dosis requeridas en la práctica del método de la presente invención variarán dependiendo de, por ej., el modo de administración y la importancia de la enfermedad que se tenga que tratar. Se puede administrar gran cantidad de agente activo, por ej., hasta 750 ó 1.000 mg de agente activo, por ej., en forma de una suspensión, en una sola administración, por ej., en una inyección.

45 Se puede efectuar la carga antes o después de esterilización de la formulación de medicamento de liberación lenta. Se puede efectuar la esterilización de la formulación de la presente invención y el envasado primario, por ej., por irradiación gamma, por ej., a una energía de 25-35 kGy, sin degradación de agente activo y/o micropartículas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos: Micropartículas con 60 y 75 por ciento en peso de cargas de fármaco.

	Ej. 3	Ej. 4
	Carga de fármaco 60%	Carga de fármaco 75%
Fase interna		
Iloperidona	7 g	67,5 g
poli(d,L-lactida-co-glicolida)	4,8 g	22,5 g
CH ₂ Cl ₂	30 ml	144 ml
Fase externa		
alcohol polivinílico	-	25 g
Na ₂ HPO ₄	-	47,3 g
Agua para inyección	-	5 l
Disolución en recipiente		
alcohol polivinílico	150 g	425 g
Na ₂ HPO ₄	28,4 g	268 g
Agua para inyección	6 l	85 l
Mezclador estático	-	DN6, 14
Elementos		

5 La fase interna se prepara por disolución de Iloperidona y la poli(d,L-lactida-co-glicolida) en cloruro de metileno. Se prepara un alcohol polivinílico en disolución acuosa con hidrogenofosfato de disodio (Na₂HPO₄) (fase externa).

Las disoluciones (fase interna y fase externa) se filtran y se bombean por un mezclador estático (Ej. 4) en un recipiente agitado que contiene una disolución de alcohol polivinílico e hidrogenofosfato de disodio en agua (Ej. 4). La disolución resultante se calienta a 40°C- 45°C con agitación en 90 min. Después de enfriar la suspensión se deja sedimentar durante 20 min. Se retira el sobrenadante acuoso a vacío. Opcionalmente se resuspenden de nuevo las micropartículas en disolución acuosa de hidrogenofosfato de disodio y se tratan como antes (calentamiento, enfriamiento, sedimentación, eliminación del sobrenadante). Las micropartículas se lavan con agua durante aproximadamente 30 min. Después de sedimentación durante 20 min, se retira la disolución y las micropartículas se filtran por un filtro Ultipor, se lavan con agua y se secan a vacío. Se determina que las micropartículas así obtenidas presentan un tamaño medio de partícula de 50-150 micrómetros. Las formulaciones anteriores muestran una liberación controlada de Iloperidona en el plasma durante un periodo de más de 2 semanas en animales y seres humanos.

Aunque se ha descrito la invención con referencia particular a algunas realizaciones de la misma, se entenderá que se pueden realizar cambios y modificaciones por los expertos en la materia dentro del alcance y espíritu de las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de medicamento de liberación lenta en la forma de micropartículas que comprende iloperidona y un polímero biocompatible, biodegradable,
en la que la cantidad de iloperidona incorporada en las micropartículas es de 50 a 90 por ciento en peso.
- 5 2. La formulación de medicamento de liberación lenta según la reivindicación 1, en la que la forma de las micropartículas es esférica.
3. La formulación de medicamento de liberación lenta según cualquier reivindicación precedente, que comprende además un tensioactivo.
- 10 4. La formulación de medicamento de liberación lenta según cualquier reivindicación precedente, que comprende además un disolvente.
5. La formulación de medicamento de liberación lenta según cualquier reivindicación precedente, en la que las micropartículas se suspenden en un vehículo adecuado previamente a inyección.
- 15 6. La formulación de medicamento de liberación lenta según cualquier reivindicación precedente, en la que la cantidad de iloperidona incorporada en las micropartículas es de 60 a 90 por ciento en peso.
7. La formulación de medicamento de liberación lenta según cualquier reivindicación precedente, en la que la cantidad de iloperidona incorporada en las micropartículas es de 60 a 75 por ciento en peso.