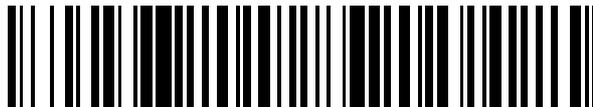


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 092**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2005 E 05851701 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1827374**

54 Título: **Formulaciones de olanzapina en nanopartículas inyectables**

30 Prioridad:

16.11.2004 US 628748 P

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

05.01.2015

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)
Connaught House, 1 Burlington Road
Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

**LIVERSIDGE, GARY;
JENKINS, SCOTT y
LIVERSIDGE, ELAINE**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 526 092 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 olanzapina en nanopartículas inyectables

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente invención se refiere a novedosos sistemas de administración para agentes psicotrópicos que garantizan un mejor cumplimiento del paciente y, por tanto, eficacia terapéutica mejorada y mejor salud mental global para el paciente. Más específicamente, la presente invención comprende formulaciones de olanzapina en nanopartículas inyectables que tienen una duración prolongada de la acción.

Antecedentes de la invención

15

A. Antecedentes referentes a la olanzapina

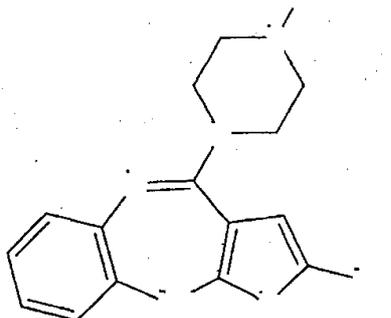
20 **[0002]** Actualmente hay muchos fármacos disponibles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Entre estos fármacos está una categoría conocida como antipsicóticos para tratar afecciones mentales graves tales como esquizofrenia y enfermedad esquizofreniforme. Los fármacos disponibles para tales afecciones frecuentemente están asociadas a efectos secundarios no deseables, y existe la necesidad de productos mejores que controlen o eliminen los síntomas de una forma más segura y más eficaz. Además, muchos pacientes no responden o solo responden parcialmente al presente tratamiento con fármacos, y cálculos estimados de tales pacientes que responden parcialmente o que no responden al tratamiento varían entre el 40 % y el 80 % de aquellos
25 tratados.

30 **[0003]** Desde que se introdujeron los antipsicóticos se ha observado que los pacientes son responsables de sufrir síntomas extrapiramidales inducidos por los fármacos, que incluyen parkinsonismo inducido por los fármacos, reacciones distónicas agudas, acatisia, discinesia tardía y distonía tardía. La escala de Simpson-Angus, la escala de clasificación de acatisia de Barnes y la escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS) son escalas muy conocidas para evaluar los síntomas extrapiramidales. La gran mayoría de los fármacos disponibles para el tratamiento de esquizofrenia tienen tendencia a producir estos efectos secundarios extrapiramidales cuando se usan a dosificaciones que producen un efecto beneficioso sobre los síntomas de la enfermedad. La gravedad de los acontecimientos adversos y/o la falta de eficacia en un número considerable de pacientes frecuentemente produce
35 un mal cumplimiento o terminación del tratamiento.

40 **[0004]** Muchos de los fármacos están asociados a un efecto sedante y también pueden tener una influencia no deseable sobre los síntomas afectivos de la enfermedad, causando depresión. En algunos casos, el uso a largo plazo del fármaco conduce a afecciones irreversibles, tales como discinesia tardía y distonía tardía, citadas anteriormente. Esto, acoplado al hecho de que muchos de los pacientes en necesidad de tales fármacos no están en control completo de sus facultades mentales, frecuentemente produce un mal cumplimiento del paciente y reducido efecto terapéutico. Es altamente deseable una forma de dosificación de un fármaco tal que tenga actividad prolongada y, por tanto, que requiera administraciones menos frecuentes. Esto es debido a que una forma de dosificación tal minimizaría las complicaciones producidas por pacientes que pierden o dejan de tomar una dosis.
45

50 **[0005]** Un fármaco antipsicótico ampliamente usado y popular útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central es la olanzapina, que está comercialmente disponible como Zyprexa® (Eli Lilly, Indianápolis, Ind.). Zyprexa® está disponible en tanto comprimidos administrados por vía oral como formulaciones para inyección intramuscular.

[0006] La olanzapina tiene el nombre químico 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (C₁₇H₂₀N₄S), un peso molecular de 312,439 y la siguiente estructura química:



[0007] La olanzapina es un sólido cristalino amarillo que es prácticamente insoluble en agua. El compuesto se desvela y reivindica en la patente de EE.UU. nº 5.229.382 a Chakrabarti y col.

5 **[0008]** La olanzapina es un antagonista de la dopamina en los receptores de D-1 y D-2 y además tiene propiedades antimuscarínicas, anticolinérgicas y es un antagonista para sitios de receptores de 5HT-2. El compuesto también tiene actividad de antagonista en los receptores alfa-noradrenérgicos. Estas propiedades indican que el compuesto es un posible neuroléptico con propiedades relajantes, ansiolíticas o antieméticas, y es útil en el tratamiento de afecciones psicóticas tales como esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes y manía aguda. A
10 menores dosis, el compuesto está indicado para su uso en el tratamiento de estados leves de ansiedad.

[0009] La olanzapina es un antagonista monoaminérgico selectivo con unión de alta afinidad a los siguientes receptores serotonina 5HT_{2A/2C} (K_i = 4 y 11 nM, respectivamente), dopamina D₁₋₄ (K_i = 11-31 y 25 nM), histamina H₁ (K_i = 7 nM) y receptores adrenérgicos (alfa)₁ (K_i = nM) GABA_A, BZD, y receptores adrenérgicos (beta) (K_i > 10
15 µM).

[0010] El mecanismo de acción de la olanzapina, al igual que con otros fármacos que tienen eficacia en esquizofrenia, es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que esta eficacia del fármaco en la esquizofrenia está mediada por una combinación de antagonismo de dopamina y serotonina tipo 2 (5HT₂). El mecanismo de acción de
20 la olanzapina en el tratamiento de episodios maníacos agudos asociados al trastorno bipolar 1 es desconocido.

[0011] El antagonismo en el receptor distinto de dopamina y 5HT₂ con afinidades por receptor similares puede explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y secundarios de la olanzapina. El antagonismo de la olanzapina de los receptores muscarínicos M₁₋₅ explica sus efectos anticolinérgicos. El antagonismo de la olanzapina de
25 receptores de la histamina H₁ puede explicar la somnolencia observada con este fármaco. El antagonismo de la olanzapina de receptores adrenérgicos (alfa) puede explicar la hipotensión ortostática observada con este fármaco.

B. Antecedentes con respecto a fármacos en nanopartículas

30 **[0012]** La biodisponibilidad es el grado al que un fármaco se vuelve disponible para el tejido diana después de la administración. Muchos factores pueden afectar la biodisponibilidad, que incluyen la forma de dosificación y diversas propiedades, por ejemplo, la tasa de disolución del fármaco. La mala biodisponibilidad es un problema significativo encontrado en el desarrollo de composiciones farmacéuticas, particularmente aquellas que contienen un principio activo que es poco soluble en agua. Los fármacos poco solubles en agua tienden a ser peligrosos para técnicas de
35 administración intravenosa, que se usan principalmente conjuntamente con principios activos completamente solubles.

[0013] Se sabe que la tasa de disolución de un fármaco en partículas puede aumentar con área superficial creciente, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por consiguiente, se han estudiado los procedimientos de
40 preparación de fármacos finamente divididos y se han hecho esfuerzos por controlar el tamaño e intervalo de tamaños de partículas de fármaco en composiciones farmacéuticas. La patente de EE.UU. nº 5.145.684 a Liversidge y col. desvela partículas de un principio activo que tienen un estabilizador de superficie no reticulado absorbido sobre la superficie de las mismas y procedimientos para la preparación de las mismas. Esta patente no enseña ni sugiere composiciones en nanopartículas de olanzapina.
45

[0014] Se describen procedimientos de preparación de composiciones en nanopartículas, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.518.187 y 5.862.999, ambas para "Methods of Grinding Pharmaceutical Substances", patente de EE.UU. nº 5.718.388, para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de EE.UU. nº 5.718.388, para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; y patente de EE.UU. nº 5.510.118
50 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles". Estas patentes no describen procedimientos de preparación de olanzapina en nanopartículas.

[0015] Las composiciones en nanopartículas también se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/032980 A1 para "Gamma Irradiation of Solid Nanoparticulate Active Agents", en las patentes de EE.UU. nº 5.298.262 para "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; 5.302.401
55 para "Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization"; 5.336.507 para "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation"; 5.340.564 para "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability"; 5.346.702 para "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization"; 5.352.459 para "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; 5.399.363 y 5.494.683, ambas para "Surface Modified Anticancer
60 Nanoparticles"; 5.429.824 para "Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer"; 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation"; 5.518.738 para "Nanoparticulate NSAID Formulations"; 5.552.160 para "Surface Modified NSAID Nanoparticles"; 5.560.931 para "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5.565.188 para "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles"; 5.569.448 para "Sulfated Non-ionic Block
65 Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions"; 5.571.536 para "Formulations of

Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids”; 5.573.783 para “Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats”; 5.580.579 para “Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers”; 5.585.108 para “Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays”;
 5 5.587.143 para “Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions”; 5.591.456 para “Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer”; 5.622.938 para “Sugar Based Surfactant for Nanocrystals”; 5.718.919 para “Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen”; 5.747.001 para “Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions”; 5.834.025 para “Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse
 10 Physiological Reactions”; 6.045.829 “Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers”; 6.068.858 para “Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers”; 6.153.225 para “Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen”; 6.165.506 para “New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen”; 6.221.400 para “Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human
 15 Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors”; 6.264.922 para “Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions”; 6.267.989 para “Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions”; 6.270.806 para “Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions”; 6.316.029 para “Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form”, 6.375.986 para “Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl
 20 Sodium Sulfosuccinate”, 6.428.814 para “Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers”; 6.431.478 para “Small Scale Mill”; 6.432.381 para “Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract”, 6.592.903 para “Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”, 6.582.285 para “Apparatus for sanitary wet milling”; 6.656.504 para “Nanoparticulate Compositions Comprising Amorphous Cyclosporine”;
 25 6.742.734 para “System and Method for Milling Materials”; 6.745.962 para “Small Scale Mill and Method Thereof”; 6.811.767 para “Liquid droplet aerosols of nanoparticulate drugs”; y 6.908.626 para “Compositions having a combination of immediate release and controlled release characteristics”.

[0016] Además, la solicitud de patente de EE.UU. n° 20020012675 A1, publicada el 31 de enero de 2002, para
 30 “Controlled Release Nanoparticulate Compositions” y el documento WO 02/098565 para “System and Method for Milling Materials” describen composiciones de agente activo en nanopartículas. Ninguna de estas referencias describe composiciones de olanzapina en nanopartículas.

[0017] Se describen composiciones de partículas pequeñas amorfas, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n°
 35 4.783.484 para “Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent”; 4.826.689 para “Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds”; 4.997.454 para “Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds”; 5.741.522 para “Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods”; y 5.776.496, para “Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter”. Estas referencias no describen olanzapina en nanopartículas.
 40

[0018] Hay una necesidad en la materia de formulaciones de olanzapina en nanopartículas que vengán estos y otros problemas asociados a las formulaciones de olanzapina convencionales previas. La presente invención satisface estas necesidades.

45 **Resumen de la invención**

[0019] La presente invención se refiere a composiciones de olanzapina en nanopartículas inyectables como se definen en la reivindicación 1. Las composiciones comprenden olanzapina y al menos un estabilizador de superficie seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, ésteres de sorbitano, ésteres de ácido graso de
 50 poli(oxietilensorbitano), hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona, poloxámeros, lecitina, vitamina E derivada de PEG y desoxicolato de sodio, que se adsorbe preferentemente sobre o se asocia a la superficie de las partículas de olanzapina. El estabilizador de superficie está presente en una cantidad suficiente para mantener la olanzapina en un tamaño de partícula promedio eficaz que mantiene la eficacia del fármaco durante un periodo de tiempo, tal como aproximadamente una semana o más de aproximadamente una semana. El tamaño de
 55 nanopartícula de las partículas de olanzapina puede manipularse dando el perfil en sangre y duración de la acción deseables cuando se administran por tanto vías intramusculares (IM) como subcutáneas (SC).

[0020] Se prefieren antipsicóticos de acción prolongada, ya que la población de pacientes tratada con tales fármacos puede sufrir un mal cumplimiento del paciente, produciendo efecto terapéutico reducido para el fármaco
 60 administrado. Los fármacos que requieren administración diaria múltiple, o incluso administración diaria, no son preferidos para esta población de pacientes. Una forma de dosificación más simple, tal como una forma de dosificación de una vez a la semana, puede producir un cumplimiento espectacularmente mejorado del paciente y, por consiguiente, calidad de vida mejorada. Las ventajas y propiedades de las composiciones de la invención se describen en el presente documento.

65

[0021] Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una composición de olanzapina en nanopartículas de la invención. Las composiciones farmacéuticas comprenden preferentemente olanzapina, al menos un estabilizador de superficie y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, además de cualquier excipiente deseado.

5

[0022] La invención desvela adicionalmente un procedimiento de preparación de una composición de olanzapina en nanopartículas. Un procedimiento tal comprende poner en contacto la olanzapina y al menos un estabilizador de superficie durante un tiempo y en condiciones suficientes para proporcionar una composición de olanzapina en nanopartículas. El uno o más estabilizadores superficiales pueden ponerse en contacto con la olanzapina tanto antes, preferentemente durante, como después de la reducción del tamaño de la olanzapina.

10

[0023] La presente invención también se refiere a procedimientos de tratamiento usando las composiciones de olanzapina en nanopartículas inyectables de la invención para, por ejemplo, terapia psicotrópica y el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. En una realización de la invención, se utiliza inyección intramuscular o subcutánea de olanzapina. La administración del fármaco de este modo permite la formación de un depósito intramuscular o subcutáneo de olanzapina que libera lentamente el fármaco en el sistema del paciente durante un periodo de tiempo más largo que si se administrara por vía oral. El periodo de tiempo durante el cual se libera el fármaco es preferentemente hasta aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente seis semanas, y de aproximadamente dos semanas a aproximadamente doce semanas. Periodos de tiempo de eficacia adicionales se describen en el presente documento. Esto permite el cumplimiento mejorado del paciente con desenlaces terapéuticos potenciados. Además, las formulaciones inyectables de olanzapina producen un tiempo de respuesta significativamente más corto en comparación con la administración por vía oral. Aunque las actuales formulaciones de olanzapina convencionales pueden formularse para inyección (es decir, Zyprexa®), tales formulaciones de olanzapina inyectables convencionales son difíciles de preparar debido a la baja solubilidad en agua del fármaco.

15

20

25

[0024] En la terapia psicotrópica y el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, es importante proporcionar una forma de dosificación de olanzapina que administre la cantidad terapéutica requerida del fármaco *in vivo* y ponga el fármaco biodisponible de una manera rápida y coherente. Las formulaciones de olanzapina en nanopartículas de la presente invención consiguen aquellos objetivos mediante la formación de un depósito de fármaco, preferentemente tras la inyección intramuscular. El depósito libera lentamente el fármaco en la circulación sanguínea a cinética de orden casi cero durante aproximadamente una (1) a aproximadamente doce (12) semanas mediante control del tamaño de nanopartícula del fármaco. Diferentes tamaños de nanopartícula se disolverán a diferentes tasas y, por tanto, liberarán el fármaco a la circulación sanguínea del depósito a diferentes tasas de liberación.

30

35

[0025] Tanto la anterior descripción general como la siguiente breve descripción de los dibujos y descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativos y pretenden proporcionar explicación adicional de la invención como se reivindica. Otros objetivos, ventajas y características novedosos serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

40

Breve descripción de la figura

[0026]

45

Figura 1: Muestra una micrografía de electrones de olanzapina no molida.

Figura 2: Muestra una micrografía de electrones de una formulación de olanzapina en nanopartículas molida.

Figura 3: Muestra una micrografía de electrones de una formulación de olanzapina en nanopartículas molida.

50

Figura 4: Muestra gráficamente la concentración en plasma (ng/ml) de olanzapina durante un periodo de tiempo de seis horas tras la administración intramuscular a seis perros macho de una formulación de olanzapina en nanopartículas.

Figura 5: Muestra gráficamente la concentración en plasma (ng/ml) de olanzapina durante un periodo de tiempo de seis horas tras la administración intramuscular a seis perros macho de una formulación de olanzapina en nanopartículas.

55

Descripción detallada de la invención

[0027] La invención proporciona formulaciones de olanzapina en nanopartículas inyectables que pueden comprender altas concentraciones de fármaco en bajos volúmenes de inyección, con duraciones de la acción que pueden controlarse para dar niveles en sangre eficaces mediante la manipulación del tamaño de partícula y, por tanto, la disolución durante periodos de aproximadamente una semana o más.

60

[0028] En otras realizaciones de la invención, las composiciones de la invención proporcionan niveles eficaces de fármaco de aproximadamente una semana a aproximadamente dos semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente tres semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente cuatro semanas, de

65

- aproximadamente una semana a aproximadamente cinco semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente seis semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente siete semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente ocho semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente nueve semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente diez semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente once semanas, de aproximadamente una semana a aproximadamente doce semanas, y cualquier combinación de los mismos, tal como de aproximadamente dos semanas a aproximadamente seis semanas, de aproximadamente tres semanas a aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente tres semanas a aproximadamente siete semanas, etc.
- 10 **[0029]** La composición de la invención se administra mediante inyección, tal como intramuscular o subcutáneamente, para formar un depósito de fármaco. El depósito de fármaco produce niveles eficaces de fármaco de hasta aproximadamente una semana o más.
- 15 **[0030]** Como se enseña en la patente de EE.UU. nº 5.145.684, no toda combinación de estabilizador de superficie y agente activo producirá una composición en nanopartículas estable. Se descubrió sorprendentemente que pueden prepararse formulaciones de olanzapina en nanopartículas inyectables estables.
- 20 **[0031]** Las presentes formulaciones de olanzapina tienen los siguientes problemas: (1) la mala solubilidad del fármaco produce una biodisponibilidad relativamente baja; (2) la dosificación debe repetirse varias veces cada día; y (3) una amplia variedad de efectos secundarios están asociados con las presentes formas de dosificación del fármaco.
- 25 **[0032]** La presente invención vence los problemas encontrados con las formulaciones de olanzapina de la técnica anterior. Específicamente, las formulaciones de olanzapina en nanopartículas de la invención pueden ofrecer las siguientes ventajas: (1) una disminución en la frecuencia de dosificación y/o niveles terapéuticos prolongados del fármaco tras la dosificación; (2) aparición más rápida de la acción; (3) se requieren dosis más pequeñas de olanzapina para obtener el mismo efecto farmacológico; (4) elevada biodisponibilidad; (5) características de rendimiento mejoradas para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, tales como mayor carga de dosis y volúmenes de dosis de líquido más pequeños; (6) perfiles farmacocinéticos mejorados, tales como perfiles de $C_{máx}$ y ABC mejorados; (7) perfiles farmacocinéticos sustancialmente similares o bioequivalentes de las composiciones de olanzapina en nanopartículas cuando se administran en un estado alimentado frente a en ayunas; (8) formulaciones de olanzapina bioadhesivas, que pueden recubrir el sitio de aplicación deseado y retenerse durante un periodo de tiempo, aumentando así la eficacia del fármaco, además de eliminar o disminuir la frecuencia de dosificación; (9) alta redispersibilidad de las partículas de olanzapina en nanopartículas presentes en las composiciones de la invención tras la administración; (10) pueden prepararse formas de dosificación de olanzapina en nanopartículas líquidas de baja viscosidad; (11) las composiciones de olanzapina en nanopartículas pueden usarse conjuntamente con otros agentes activos; (12) las composiciones de olanzapina en nanopartículas pueden esterilizarse por filtración; (13) las composiciones de olanzapina en nanopartículas son adecuadas para administración parenteral; y (14) las composiciones de olanzapina en nanopartículas no requieren disolventes orgánicos o extremos de pH.
- 30 **[0033]** Una forma de dosificación preferida de la invención es una formulación inyectable líquida. Sin embargo, la composición también puede formularse en un polvo o sólido para reconstitución antes de la administración del inyectable, tal como por liofilización. La forma de dosificación puede ser, por ejemplo, forma de dosificación de liberación controlada, forma de dosificación de liberación retardada, forma de dosificación de liberación prolongada, forma de dosificación de liberación pulsada, forma de dosificación mixta de liberación inmediata y de liberación controlada, o una combinación de las mismas.
- 35 **[0034]** La presente invención se describe en el presente documento usando varias definiciones, como se exponen más adelante y durante toda la solicitud.
- 40 **[0035]** Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" se entenderá por expertos habituales en la materia y variará cierto grado en el contexto en el que se usa. Si hay usos del término que no están claros para los expertos habituales en la materia dado el contexto en que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término particular.
- 45 **[0036]** "Convencional" o "agente activo no en nanopartículas" debe significar un agente activo que se solubiliza o que tiene un tamaño de partícula promedio eficaz superior a aproximadamente 5 micrómetros. Los agentes activos en nanopartículas, como se define en el presente documento, tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 5 micrómetros.
- 50 **[0037]** "Fármacos poco solubles en agua", como se usa en el presente documento, significa aquellos que tienen una solubilidad inferior a aproximadamente 30 mg/ml, preferentemente inferior a aproximadamente 20 mg/ml, preferentemente inferior a aproximadamente 10 mg/ml, o preferentemente inferior a aproximadamente 1 mg/ml.
- 55 **[0038]** Como se usa en el presente documento con referencia a partículas de fármaco estables, 'estable' incluye,
- 60
- 65

pero no se limita a, uno o más de los siguientes parámetros: (1) que las partículas de olanzapina no floculan o se aglomeran apreciablemente debido a fuerzas de atracción entre las partículas, o aumentan de otro modo significativamente en tamaño de partícula con el tiempo; (2) que la estructura física de las partículas de olanzapina no se altera con el tiempo, tal como por conversión de una fase amorfa en fase cristalina; (3) que las partículas de olanzapina son químicamente estables; y/o (4) si la olanzapina no se ha sometido a una etapa de calentamiento a o por encima del punto de fusión de la olanzapina en la preparación de las nanopartículas de la invención.

[0039] 'Cantidad terapéuticamente eficaz', como se usa en el presente documento con respecto a una dosificación de fármaco, debe significar que la dosificación proporciona la respuesta farmacológica específica para que el fármaco se administre a un número de sujetos significativo en necesidad de tal tratamiento. Se enfatiza que la 'cantidad terapéuticamente eficaz', administrada a un sujeto particular en un caso particular, no siempre será eficaz en el tratamiento de las enfermedades descritas en el presente documento, aún cuando tal dosificación sea considerada una 'cantidad terapéuticamente eficaz' por aquellos expertos en la materia. Debe entenderse adicionalmente que las dosificaciones de fármaco se miden, en casos particulares, como dosificaciones inyectables.

Perfiles de pK potenciados

[0040] La invención también proporciona preferentemente composiciones de olanzapina que tienen un perfil farmacocinético deseable cuando se administran a sujetos mamíferos. El perfil farmacocinético deseable de las composiciones de olanzapina incluye preferentemente, pero no se limita a: (1) una $C_{m\acute{a}x}$ para olanzapina, cuando se ensaya en el plasma de un sujeto mamífero tras la administración, que es preferentemente superior a la $C_{m\acute{a}x}$ para una formulación de olanzapina no en partículas (por ejemplo, Zyprexa®), administrada a la misma dosificación; y/o (2) un ABC para olanzapina, cuando se ensaya en el plasma de un sujeto mamífero tras la administración, que es preferentemente superior al ABC para una formulación de olanzapina no en nanopartículas (por ejemplo, Zyprexa®), administrada a la misma dosificación. El perfil farmacocinético deseable, como se usa en el presente documento, es el perfil farmacocinético medido después de la dosis de olanzapina inyectable inicial.

[0041] La olanzapina convencional (por ejemplo, Zyprexa®), alcanza niveles en plasma pico en 5-8 horas, y tiene una semivida de aproximadamente 35 horas, dependiendo del metabolismo.

[0042] Una composición de olanzapina inyectable preferida de la invención presenta en pruebas farmacocinéticas comparativas con una formulación de olanzapina no en nanopartículas de (por ejemplo, Zyprexa®), administrada a la misma dosificación, una $C_{m\acute{a}x}$ que es al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 %, al menos aproximadamente el 200 %, al menos aproximadamente el 300 %, al menos aproximadamente el 400 %, al menos aproximadamente el 500 %, al menos aproximadamente el 600 %, al menos aproximadamente el 700 %, al menos aproximadamente el 800 %, al menos aproximadamente el 900 %, al menos aproximadamente el 1000 %, al menos aproximadamente el 1100 %, al menos aproximadamente el 1200 %, al menos aproximadamente el 1300 %, al menos aproximadamente el 1400 %, al menos aproximadamente el 1500 %, al menos aproximadamente el 1600 %, al menos aproximadamente el 1700 %, al menos aproximadamente el 1800%, o al menos aproximadamente el 1900 % superior a la $C_{m\acute{a}x}$ presentada por la formulación de olanzapina no en partículas.

[0043] Una composición de olanzapina inyectable preferida de la invención presenta en pruebas farmacocinéticas comparativas con una formulación de olanzapina no en partículas (por ejemplo, Zyprexa®), administrada a la misma dosificación, un ABC que es al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 100 %, al menos aproximadamente el 125 %, al menos aproximadamente el 150 %, al menos aproximadamente el 175 %, al menos aproximadamente el 200 %, al menos aproximadamente el 225 %, al menos aproximadamente el 250 %, al menos aproximadamente el 275 %, al menos aproximadamente el 300 %, al menos aproximadamente el 350 %, al menos aproximadamente el 400 %, al menos aproximadamente el 450 %, al menos aproximadamente el 500 %, al menos aproximadamente el 550 %, al menos aproximadamente el 600 %, al menos aproximadamente el 750 %, al menos aproximadamente el 700 %, al menos aproximadamente el 750 %, al menos aproximadamente el 800 %, al menos aproximadamente el 850 %, al menos aproximadamente el 900 %, al menos aproximadamente el 950 %, al menos aproximadamente el 1000 %, al menos aproximadamente el 1050 %, al menos aproximadamente el 1100 %, al menos aproximadamente el 1150%, o al menos aproximadamente el 1200 % superior al ABC presentada por la formulación de olanzapina no en partículas.

Composiciones del perfil farmacocinético de combinación

[0044] En otra realización más de la invención, una primera composición de olanzapina en nanopartículas que proporciona un perfil farmacocinético deseado se co-administra, se administra secuencialmente o se combina con al menos otra composición de olanzapina que genera un perfil farmacocinético diferente deseado. Más de dos composiciones de olanzapina pueden co-administrarse, administrarse secuencialmente, o combinarse. Mientras que la primera composición de olanzapina tiene un tamaño de partícula de nanopartícula, las una o más composiciones de olanzapina adicionales pueden estar en nanopartículas, solubilizadas o tener un tamaño de partícula de micropartícula.

[0045] Las segunda, tercera, cuarta, etc., composiciones de olanzapina pueden diferenciarse de la primera, y entre sí, por ejemplo: (1) en los tamaños de partícula promedio eficaces de la olanzapina; o (2) en la dosificación de olanzapina. Una composición de combinación tal puede reducir la frecuencia de dosis requerida.

5 **[0046]** Si la segunda composición de olanzapina tiene un tamaño de partícula de nanopartícula, entonces preferentemente las partículas de olanzapina de la segunda composición tienen al menos un estabilizador de superficie asociado a la superficie de las partículas del fármaco. El uno o más estabilizadores superficiales pueden ser iguales o diferentes del (de los) estabilizador(es) superficial(es) presente(s) en la primera composición de olanzapina.

10

[0047] Preferentemente, si se desea la co-administración de una formulación "de acción rápida" y una formulación "de larga duración", las dos formulaciones se combinan dentro de una única composición, por ejemplo, una composición de liberación doble.

15 A. Composiciones de olanzapina

[0048] La invención proporciona composiciones que comprenden partículas de olanzapina en nanopartículas y al menos un estabilizador de superficie. Los estabilizadores superficiales se adsorben preferentemente a o se asocian a la superficie de las partículas de olanzapina. Los estabilizadores superficiales útiles en el presente documento no reaccionan químicamente con las partículas de olanzapina o con ellos mismos. Preferentemente, las moléculas individuales del estabilizador de superficie están esencialmente libres de enlaces cruzados intermoleculares. Las composiciones pueden comprender dos o más estabilizadores superficiales.

20 **[0049]** La presente invención también incluye composiciones de olanzapina en nanopartículas junto con uno o más excipientes, adyuvantes o portadores fisiológicamente aceptables no tóxicos, denominados conjuntamente portadores. Las composiciones pueden formularse para inyección parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea).

30 **[0050]** La olanzapina puede estar en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semi-cristalina, una fase semi-amorfa, o mezclas de las mismas.

[0051] Composiciones ilustrativas, pero no limitantes, comprenden, basándose en el % en peso/peso:

Olanzapina	5 - 50 %
Estabilizador de superficie	0,1 - 50 %
Conservantes (opcionales)	0,05 - 0,25 %
Agente de ajuste del pH	pH aproximadamente 6 a aproximadamente 7
Agua para inyección	c.s.p.

35 1. Estabilizadores superficiales

[0052] La elección de un estabilizador de superficie para la olanzapina no es trivial y se requiere experimentación para realizar una formulación deseable. Pueden usarse combinaciones de más de un estabilizador de superficie en la invención. Los estabilizadores superficiales útiles que se emplean en la invención están seleccionados del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, ésteres de sorbitano, ésteres de ácido graso de poli(oxietilensorbitano), hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona, poloxámeros, lecitina, vitamina E derivada de PEG y desoxicolato de sodio. En el presente documento también se describen excipientes que incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los estabilizadores superficiales incluyen tensioactivos no iónicos, iónicos, aniónicos, catiónicos y de ión bipolar.

45

[0053] Los estabilizadores superficiales preferidos incluyen, pero no se limitan a, un polisorbato, tal como Tween 80, cloruro de benzalconio, y combinaciones de los mismos.

[0054] Ejemplos representativos de estabilizadores superficiales útiles descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (HPC o HPC-SL); hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); hidroximetilcelulosa (HMC); etilcelulosa; povidona; Pluronic; desoxicolato de sodio; PEG-fosfolípidos; tiloxapol y otros tritones autorizados, polivinilpirrolidona, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, goma arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, ésteres de polioxietilentalquilo (por ejemplo, ésteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de polioxietileno-aceite de ricino, ésteres de ácido graso de poli(oxietilensorbitano) (por ejemplo, los Tween[®] comercialmente disponibles tales como, por ejemplo, Tween 20[®] y Tween 80[®] (ICI Specialty Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3550[®] y 934[®] (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, 60 poli(alcohol vinílico) (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también

conocido como tiloxapol, Superione y Triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68[®] y F108[®], que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908[®], también conocido como Poloxamine 908[®], que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508[®] (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Triton X-200[®], que es un sulfonato de alquil aril poliéter (Rohm and Haas); Crodesta F-110[®], que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-IOG[®] o Surfactant 10-G[®] (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodesta SL-40[®] (Croda, Inc.); y SA9OHCO, que es C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂) (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-decilo; β-D-maltopiranosido de n-decilo; β-D-glucopiranosido de n-dodecilo; β-D-maltósido de n-dodecilo; heptanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-heptilo; β-D-tiogluósido de n-heptilo; β-D-glucopiranosido de n-hexilo; nonanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-noilo; octanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-octilo; P-D-tiogluopiranosido de octilo; fosfolípido derivado de PEG, colesterol derivado de PEG, derivado de colesterol derivado de PEG, vitamina A derivada de PEG, vitamina E derivada de PEG, lisozima, copolímeros al azar de vinilpirrolidona y acetato de vinilo.

15

Polímeros de povidona

[0055] En una realización de la invención, se utiliza un polímero de povidona como estabilizador de superficie. Los polímeros de povidona para composiciones inyectables tienen preferentemente un peso molecular inferior a aproximadamente 40.000 Dalton. Los polímeros de povidona, también conocidos como polividon(a), povidonum, PVP y polivinilpirrolidona, se comercializan bajo los nombres comerciales Kollidon[®] (BASF Corp.) y Plasdone[®] (ISP Technologies, Inc.). Son moléculas macromoleculares polidispersas, con un nombre químico de polímeros de 1-etenoil-2-pirrolidinona y polímeros de 1-vinil-2-pirrolidinona. Los polímeros de povidona se producen comercialmente como una serie de productos que tienen pesos moleculares medios que oscilan de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 700.000 Dalton. Para ser útiles como modificador superficial para un compuesto de fármaco que va a administrarse a un mamífero, el polímero de povidona debe tener un peso molecular inferior a aproximadamente 40.000 Dalton, ya que el peso molecular superior a 40.000 Dalton tendría dificultad en eliminarse del cuerpo.

[0056] Los polímeros de povidona se preparan, por ejemplo, por el procedimiento de Reppe, que comprende: (1) obtener 1,4-butanodiol a partir de acetileno y formaldehído por la síntesis de butadieno de Reppe; (2) deshidrogenar el 1,4-butanodiol sobre cobre a 200 °C para formar γ-butirolactona; y (3) hacer reaccionar la γ-butirolactona con amoníaco para dar pirrolidona. El posterior tratamiento con acetileno da el monómero de vinilpirrolidona. La polimerización se lleva a cabo calentando en presencia de H₂O y NH₃. Véase The Merck Index, 10^a edición, pág. 7581 (Merck & Co., Rahway, NJ, 1983).

[0057] El procedimiento de fabricación para los polímeros de povidona produce polímeros que contienen moléculas de longitud de cadena desigual, y así diferentes pesos moleculares. Los pesos moleculares de las moléculas varían alrededor de una media o promedio para cada grado comercialmente disponible particular. Debido a que es difícil determinar el peso molecular del polímero directamente, el procedimiento más ampliamente usado de clasificación de los diversos grados de peso molecular es por valores de K, basándose en mediciones de la viscosidad. Los valores de K de diversos grados de polímeros de povidona representan una función del peso molecular promedio, y se derivan de mediciones de la viscosidad y se calculan según la fórmula de Fikentscher.

[0058] El promedio en peso del peso molecular, Mw, se determina mediante procedimientos que miden los pesos de las moléculas individuales, tales como por dispersión de la luz. La Tabla 1 proporciona datos de peso molecular para varios polímeros de povidona comercialmente disponibles, todos los cuales son solubles.

TABLA 1

Povidona	Valor de K	Mv (Dalton)**	Mw (Dalton)**	Mn (Dalton)**
Plasdone C-15 [®]	17 ± 1	7.000	10.500	3.000
Plasdone C-30 [®]	30,5 ± 1,5	38.000	62.500*	16.500
Kollidon 12 PF [®]	11-14	3.900	2.000-3.000	1.300
Kollidon 17 PF [®]	16-18	9.300	7.000-11.000	2.500
Kollidon 25 [®]	24-32	25.700	28.000-34.000	6.000

*Debido a que el peso molecular es superior a 40.000 Dalton, este polímero de povidona no es útil como estabilizador de superficie para un compuesto de fármaco que va a administrarse parenteralmente (es decir, inyectado).
 **Mv es el peso molecular promedio en viscosidad, Mn es el peso molecular promedio en número y Mw es el peso molecular promedio en peso. Mw y Mn se determinaron por dispersión de la luz y ultra-centrifugación, y Mv se determinó por mediciones de la viscosidad.

50

[0059] Basándose en los datos proporcionados en la Tabla 1, los polímeros de povidona comercialmente

disponibles a modo de ejemplo preferidos para las composiciones inyectables incluyen, pero no se limitan a, Plasdone C-15[®], Kollidon 12 PF[®], Kollidon 17 PF[®] y Kollidon 25[®].

Estabilizadores superficiales catiónicos

5 **[0060]** Como se describe en el presente documento, dependiendo del procedimiento deseado de administración, pueden prepararse formulaciones bioadhesivas de olanzapina en nanopartículas seleccionando uno o más estabilizadores superficiales catiónicos que confieren propiedades bioadhesivas a la composición resultante. A continuación se describen estabilizadores superficiales catiónicos útiles.

10 **[0061]** Ejemplos de estabilizadores superficiales catiónicos útiles como se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, polímeros, biopolímeros, polisacáridos, celulósicos, alginatos, fosfolípidos y compuestos no poliméricos, tales como estabilizadores de ión bipolar, poli-n-metilpiridinio, cloruro de antrilpiridinio, fosfolípidos catiónicos, quitosano, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, bromuro de polimetilmetacrilato-bromuro de
15 trimetilamonio (PMMTMABr), bromuro de hexildesiltrimetilamonio (HDMAB), polivinilpirrolidona-metacrilato de 2-dimetilaminoetilo-sulfato de dimetilo, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[amino(polietilenglicol)2000] (sal de sodio) (también conocido como DPPE-PEG(2000)-amina Na) (Avanti Polar Lipids, Alabaster, Al), poli(bromuro de 2-metacriloxietiltrimetilamonio) (Polysciences, Inc., Warrington, PA) (también conocido como S1001), poloxaminas tales como Tetronic 908[®], también conocida como Poloxamine 908[®], que es un copolímero de bloques tetrafuncional
20 derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.), lisozima, polímeros de cadena larga tales como ácido algínico, carragenina (FMC Corp.) y POLYOX (Dow, Midland, MI).

[0062] Otros estabilizadores catiónicos útiles descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,
25 lípidos catiónicos, compuestos de sulfonio, fosfonio y amonio cuaternario, tales como cloruro de esteariltrimetilamonio, bromuro de bencil-di(2-cloroetil)etilamonio, cloruro o bromuro de cocotrimetilamonio, cloruro o bromuro de cocometildihidroxietilamonio, cloruro de deciltriethylamonio, cloruro o bromuro de decildimetilhidroxietilamonio, cloruro o bromuro de C₁₂₋₁₅-dimetilhidroxietilamonio, cloruro o bromuro de cocodimetilhidroxietilamonio, metilsulfato de miristiltrimetilamonio, cloruro o bromuro de laurildimetilbencilamonio, cloruro o bromuro de laurildimetil(etenoxi)₄amonio, cloruro de N-alkil (C₁₂₋₁₈)dimetilbencilamonio, cloruro de N-alkil (C₁₄₋₁₈)dimetil-bencilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio monohidratado, cloruro de dimetil-didecildimonio, cloruro de N-alkil (C₁₂₋₁₄) dimetil-1-naftilamonio, haluro de trimetilamonio, sales de alquil-trimetilamonio y sales de dialquil-dimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, sal de alquilamidoalquilalquilamonio etoxilada y/o una sal de trialquilamonio etoxilada, cloruro de dialquilbencenodialquilamonio, cloruro de N-didecildimetilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio, monohidratado, cloruro de N-alkil (C₁₂₋₁₄)dimetil-1-naftilmetilo y cloruro de dodecildimetilbencilamonio, cloruro de dialquilbencenoalquilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de alquilbencilmetilamonio, bromuro de alquilbencildimetilamonio, bromuros de C₁₂, C₁₅, C₁₇-trimetilamonio, cloruro de dodecibenciltriethylamonio, cloruro de poli-dialildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetilamonio, halogenuros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetilmetilamonio, bromuro de deciltrimetilamonio,
40 bromuro de dodeciltriethylamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metiltriocetilamonio (ALQUA 336[™]), POLYQUAT 10[™], bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, ésteres de colina (tales como ésteres de colina de ácidos grasos), cloruro de benzalconio, compuestos de cloruro estearalconio (tales como cloruro de esteariltrimonio y cloruro de diestearildimonio), bromuro o cloruro de cetilpiridinio, sales de haluro de polioxitilalquilaminas cuaternizadas, MIRAPOL[™] y ALKAQUAT[™] (Alkaryl Chemical Company), sales de alquilpiridinio; aminas, tales como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenpoliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquilo y vinilpiridina, sales de amina, tales como acetato de laurilamina, acetato de estearilamina, sal de alquilpiridinio y sal de alquilimidazol, y óxidos de amina; sales de imida-azolinio; acrilamidas cuaternarias protonadas; polímeros cuaternarios metilados, tales como poli[cloruro de dialildimetilamonio] y poli[cloruro de N-metilvinilpiridinio]; y guar catiónico.

50 **[0063]** Tales estabilizadores superficiales catiónicos a modo de ejemplo descritos en el presente documento y otros estabilizadores superficiales catiónicos útiles se describen en J. Cross y E. Singer, Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation (Marcel Dekker, 1994); P. y D. Rubingh (Editor), Cationic Surfactants: Physical Chemistry (Marcel Dekker, 1991); y J. Richmond, Cationic Surfactants: Organic Chemistry, (Marcel Dekker, 1990).

55 **[0064]** Los estabilizadores superficiales catiónicos no poliméricos descritos en el presente documento son cualquier compuesto no polimérico, tal como cloruro de benzalconio, un compuesto de carbonio, un compuesto de fosfonio, un compuesto de oxonio, un compuesto de halonio, un compuesto organometálico catiónico, un compuesto de fósforo cuaternario, un compuesto de piridinio, un compuesto de anilinio, un compuesto de amonio, un compuesto de hidroxilamonio, un compuesto de amonio primario, un compuesto de amonio secundario, un compuesto de amonio terciario y compuestos de amonio cuaternario de fórmula NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾. Para los compuestos de fórmula NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾:

- 65 (i) ninguno de R₁-R₄ es CH₃;
(ii) uno de R₁-R₄ es CH₃;
(iii) tres de R₁-R₄ son CH₃;

- (iv) todos de R₁-R₄ son CH₃;
- (v) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ es una cadena de alquilo de siete átomos de carbono o menos;
- 5 (vi) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ es una cadena de alquilo de diecinueve átomos de carbono o más;
- (vii) dos de R₁-R₄ son CH₃ y uno de R₁-R₄ es el grupo C₆H₅(CH₂)_n, en el que n>1;
- (viii) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ comprende al menos un heteroátomo;
- (ix) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ comprende al menos un halógeno;
- 10 (x) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ comprende al menos un fragmento cíclico;
- (xi) dos de R₁-R₄ son CH₃ y uno de R₁-R₄ es un anillo de fenilo; o
- (xii) dos de R₁-R₄ son CH₃ y dos de R₁-R₄ son fragmentos puramente alifáticos.

[0065] Tales compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cloruro de behenalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de behentrimonio, cloruro de lauralconio, cloruro de cetalconio, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetrimonio, fluorhidrato de cetilamina, cloruro de cloralilmetenammina (Quaternium-15), cloruro de diestearildimonio (Quaternium-5), cloruro de dodecildimetiletilbencilamonio (Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26, Quaternium-18 hectorita, clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo, clorhidrato de cisteína, fosfato del éter oleílico POE (10) de dietanolamonio, fosfato del éter oleílico de POE (3) de dietanolamonio, cloruro de seboalconio, dimetildioctadecilamonio bentonita, cloruro de

20 estearalconio, bromuro de domifeno, benzoato de denatonio, cloruro de miristalconio, cloruro de laurtrimonio, diclorhidrato de etilendiamina, clorhidrato de guanidina, HCl de piridoxina, clorhidrato de iofetamina, clorhidrato de meglumina, cloruro de metilbencetonio, bromuro de mirtrimonio, cloruro de oleiltrimonio, polyquaternium-1, clorhidrato de procaína, cocobetaína, bentonita de estearalconio, hectonita de estearalconio, difluorhidrato de esteariltrihiroxietilpropilendiamina, cloruro de sebotrimonio y bromuro de hexadeciltrimetilamonio.

25 **[0066]** La mayoría de estos estabilizadores superficiales son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000).

30 **[0067]** Los estabilizadores superficiales están comercialmente disponibles y/o pueden prepararse por técnicas conocidas en la técnica.

[0068] Aunque los solicitantes no desean quedar ligados por mecanismos teóricos, se cree que el estabilizador impide la floculación y/o aglomeración de las partículas de olanzapina funcionando como barrera mecánica o

35 estérica entre las partículas, minimizando la estrecha aproximación entre las partículas necesaria para la aglomeración y floculación.

2. Excipientes

40 **[0069]** Conservantes a modo de ejemplo incluyen metilparabeno (aproximadamente 0,18 % basado en % en peso/peso), propilparabeno (aproximadamente 0,02 % basado en % en peso/peso), fenol (aproximadamente 0,5 % basado en % en peso/peso) y alcohol bencílico (hasta 2 % en v/v). Un agente de ajuste del pH a modo de ejemplo es hidróxido sódico, y un portador líquido a modo de ejemplo es agua estéril para inyección. Otros conservantes útiles, agentes de ajuste del pH y portadores líquidos son muy conocidos en la técnica.

45

3. Tamaño de partícula de la olanzapina en nanopartículas

[0070] Como se usa en el presente documento, el tamaño de partícula se determina basándose en el tamaño de partícula promedio en peso como se mide por las técnicas de medición del tamaño de partícula convencionales muy

50 conocidas para aquellos expertos en la materia. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento de campo-flujo por sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones, dispersión de la luz y centrifugación de discos.

[0071] Las composiciones de la invención comprenden nanopartículas de olanzapina que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 2000 nm, inferior a aproximadamente 1900 nm, inferior a

55 inferior a aproximadamente 1800 nm, inferior a aproximadamente 1700 nm, inferior a aproximadamente 1600 nm, inferior a aproximadamente 1500 nm, inferior a aproximadamente 1400 nm, inferior a aproximadamente 1300 nm, inferior a aproximadamente 1200 nm, inferior a aproximadamente 1100 nm, inferior a aproximadamente 1000 nm, inferior a aproximadamente 900 nm, inferior a aproximadamente 800 nm, inferior a aproximadamente 700 nm, inferior a aproximadamente 600 nm, inferior a aproximadamente 500 nm, inferior a aproximadamente 400 nm,

60 inferior a aproximadamente 300 nm, inferior a aproximadamente 250 nm, inferior a aproximadamente 200 nm, inferior a aproximadamente 150 nm, inferior a aproximadamente 140 nm, inferior a aproximadamente 130 nm, inferior a aproximadamente 120 nm, inferior a aproximadamente 110 nm, inferior a aproximadamente 100 nm, inferior a aproximadamente 90 nm, inferior a aproximadamente 80 nm, inferior a aproximadamente 70 nm, inferior a aproximadamente 60 nm, o inferior a aproximadamente 50 nm, cuando se mide por las técnicas anteriormente

65 citadas.

[0072] Por “un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 5 micrómetros” se indica que al menos el 50 % de las partículas de olanzapina en nanopartículas tienen un tamaño de partícula promedio en peso inferior a aproximadamente 5 micrómetros, cuando se mide por las técnicas anteriormente citadas. En otras realizaciones de la invención, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95%, o al menos aproximadamente el 99 % de las partículas de olanzapina en nanopartículas, tienen un tamaño de partícula inferior al promedio eficaz, en peso, es decir, inferior a aproximadamente 5 micrómetros, inferior a aproximadamente 4900 nm, inferior a aproximadamente 4800 nm, inferior a aproximadamente 4700 nm, etc. (como se cita en el párrafo anterior).

10

[0073] Si la composición de olanzapina en nanopartículas se combina con una olanzapina en micropartículas o composición de agente activo no de olanzapina, entonces una composición tal o bien se solubiliza o bien tiene un tamaño de partícula promedio eficaz superior a aproximadamente 5 micrómetros. Por “tamaño de partícula promedio eficaz superior a aproximadamente 5 micrómetros” se indica que al menos el 50 % de la olanzapina en micropartículas o partículas de agente activo de no olanzapina tienen un tamaño de partícula superior a aproximadamente 5 micrómetros, en peso, cuando se mide por las técnicas anteriormente citadas. En otras realizaciones de la invención, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95%, o al menos aproximadamente el 99 %, en peso, de la olanzapina en micropartículas o partículas de agente activo de no olanzapina tienen un tamaño de partícula superior a aproximadamente 5 micrómetros.

15

[0074] En la presente invención, el valor para D50 de una composición de olanzapina en nanopartículas es el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentran el 50 % de las partículas de olanzapina, en peso. Similarmente, D90 y D99 son los tamaños de partícula por debajo de los cuales se encuentran el 90 % y el 99 %, respectivamente, de las partículas de olanzapina, en peso.

20

4. Concentración de olanzapina en nanopartículas y estabilizadores superficiales

[0075] Las cantidades relativas de olanzapina y uno o más estabilizadores superficiales pueden variar ampliamente. La cantidad óptima de los componentes individuales puede depender, por ejemplo, del balance hidrófilo-lipófilo (HLB), punto de fusión y la tensión superficial de las disoluciones acuosas del estabilizador, etc.

30

[0076] La concentración de olanzapina puede variar de aproximadamente el 99,5 % a aproximadamente el 0,001 %, de aproximadamente el 95 % a aproximadamente el 0,1 %, de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 0,5%, o de aproximadamente el 5,0 % a aproximadamente el 50 %, en peso, basado en el peso seco combinado total de la olanzapina y al menos un estabilizador de superficie, que no incluye otros excipientes.

35

[0077] La concentración del al menos un estabilizador de superficie puede variar de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 99,999 %, de aproximadamente el 5,0 % a aproximadamente el 99,9 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 99,5 %, o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 %, en peso, basado en el peso seco combinado total de la olanzapina y al menos un estabilizador de superficie, que no incluye otros excipientes.

40

5. Agentes activos adicionales

45

[0078] La invención engloba las composiciones de olanzapina en nanopartículas de la invención formuladas o co-administradas con uno o más agentes activos de no olanzapina. Procedimientos de uso de tales composiciones de combinación también están englobadas por la invención. Los agentes activos de no olanzapina pueden estar presentes en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semi-cristalina, una fase semi-amorfa o una mezcla de las mismas.

50

[0079] El compuesto que va a administrarse en combinación con una composición de olanzapina en nanopartículas de la invención puede formularse por separado a partir de la composición de olanzapina en nanopartículas o co-formularse con la composición de olanzapina en nanopartículas. Si una composición de olanzapina en nanopartículas se co-formula con un segundo agente activo, el segundo agente activo puede formularse de cualquier modo adecuado, tal como forma de liberación inmediata, de rápida aparición, de liberación sostenida o de liberación dual.

55

[0080] Tales agentes activos de no olanzapina pueden ser, por ejemplo, un agente terapéutico. Un agente terapéutico puede ser un agente farmacéutico, que incluye un producto biológico. El agente activo puede seleccionarse de una variedad de clases conocidas de fármacos, que incluyen, por ejemplo, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos contra la obesidad, estimulantes del sistema nervioso central, carotenoides, corticosteroides, inhibidores de la elastasa, antifúngicos, terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatorios, tales como AINE e inhibidores de la COX-2, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos,

60

65

antiepilépticos, antihistamínicos, agentes antihipertensores, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos, agentes bloqueantes de beta-adrenoceptores, hemoderivados y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, medios de contraste, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de imagenología de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de los lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, calcitonina paratiroidea y bifosfonatos, prostaglandinas, productos radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anorexígenos, simpatomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores y xantinas.

[0081] Ejemplos de agentes activos secundarios particularmente útiles en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, antidepresivos. Ejemplos de clases de antidepresivos útiles incluyen, pero no se limitan a, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI). Ejemplos de antidepresivos incluyen, pero no se limitan a, citalopram (Celexa®), escitalopram HB (Lexapro®), clorhidrato de fluoxetina (Prozac®), paroxetina (Paxil®), fluvoxamina (Luvox®), sertralina (Zoloft®), venlafaxina (Effexor®), amitriptilina (Elavil®), desipramina, nortriptilina, duloxetina (Cymbalta®), mirtazepina (Remeron®), fenelzina (Nardil®), tranilcipromina (Parnate®), nefazodona (Serzone®), trazodona y bupropiona (Wellbutrin®). Un antidepresivo particularmente útil es fluoxetina (Prozac®).

B. Procedimientos de preparación de formulaciones de olanzapina inyectables

[0082] En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de preparación de las formulaciones de olanzapina en nanopartículas inyectables de la invención. El procedimiento comprende uno de los siguientes procedimientos: erosión, precipitación, evaporación, o combinaciones de éstas. Procedimientos a modo de ejemplo de preparación de las composiciones en nanopartículas se describen en la patente de EE.UU. nº 5.145.684. Procedimientos de preparación de las composiciones en nanopartículas también se describen en la patente de EE.UU. nº 5.518.187 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; la patente de EE.UU. nº 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; la patente de EE.UU. nº 5.862.999 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; la patente de EE.UU. nº 5.665.331 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; la patente de EE.UU. nº 5.662.883 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; la patente de EE.UU. nº 5.560.932 para "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents"; la patente de EE.UU. nº 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; la patente de EE.UU. nº 5.534.270 para "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles"; la patente de EE.UU. nº 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles"; y la patente de EE.UU. nº 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation".

[0083] Tras la molienda, homogenización, precipitación, etc., la composición de olanzapina en nanopartículas resultante puede utilizarse como formulación de dosificación líquida para administración inyectable.

[0084] En una realización de la invención, las partículas de olanzapina se reducen a un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente 600 nm. Preferentemente, el tamaño de partícula promedio eficaz de la olanzapina en nanopartículas es inferior a aproximadamente 450 nm, más preferentemente inferior a aproximadamente 300 nm, incluso más preferentemente inferior a aproximadamente 250 nm, y lo más preferentemente inferior a aproximadamente 100 nm. El pH del medio de dispersión líquido se mantiene preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 8,0, o aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,5, más preferentemente a un pH de aproximadamente 7,4, durante el procedimiento de reducción de tamaño. Preferentemente, el medio de dispersión usado para el procedimiento de reducción de tamaño es acuoso. Sin embargo, cualquier medio en el que la olanzapina sea poco soluble y dispersable puede usarse como medio de dispersión. Ejemplos no acuosos del medio de dispersión incluyen, pero no se limitan a, disoluciones salinas acuosas, aceite de alazor y disolventes tales como etanol, t-butanol, hexano y glicol.

[0085] Procedimientos eficaces para proporcionar fuerza mecánica para la reducción del tamaño de partícula de olanzapina incluyen molienda con bolas, molienda con medios y homogenización, por ejemplo, con un Microfluidizer® (Microfluidics Corp.). La molienda con bolas es un procedimiento de molienda de baja energía que usa medios de molienda, fármaco, estabilizador y líquido. Los materiales se colocan en un recipiente de molienda que es girado a velocidad óptima de forma que el medio cae en cascada y reduce el tamaño de partícula del fármaco por impacto. Los medios usados deben tener una alta densidad, ya que la energía para la reducción de partícula se proporciona por gravedad y la masa de los medios de erosión.

[0086] La molienda con medios es un procedimiento de molienda de alta energía. Se disponen fármaco, estabilizador y líquido en un depósito y se recirculan en una cámara que contiene medio y un eje/impulsor de giro. El eje de giro agita el medio sometiendo el fármaco a impacto y fuerzas de cizallamiento, reduciendo así el tamaño de partícula del fármaco.

[0087] La homogenización es una técnica que no usa medios de molienda. El fármaco, estabilizador y líquido (o fármaco y líquido con el estabilizador añadido después de la reducción del tamaño de partícula) constituyen una corriente de proceso impulsada en una zona de procedimiento, que en Microfluidizer® se llama la cámara de interacción. El producto que va a tratarse se introduce en la bomba, y luego es forzado a salir. La válvula de cebado de Microfluidizer® purga el aire fuera de la bomba. Una vez la bomba se llena con producto, la válvula de cebado se cierra y el producto es forzado a salir a través de la cámara de interacción. La geometría de la cámara de interacción produce poderosas fuerzas de cizallamiento, impacto y cavitación que son responsables de la reducción del tamaño de partícula. Específicamente, dentro de la cámara de interacción, el producto presurizado se fracciona en dos corrientes y se acelera a velocidades extremadamente altas. A continuación, los chorros formados se dirigen el uno hacia el otro y colisionan en la zona de interacción. El producto resultante tiene tamaño de partícula o de gotita muy fino y uniforme. El Microfluidizer® también proporciona un intercambiador de calor para permitir la refrigeración del producto. La patente de EE.UU. n° 5.510.118 se refiere a un procedimiento que usa un Microfluidizer® que produce partículas en nanopartículas.

[0088] La olanzapina puede añadirse a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una premezcla. La concentración de olanzapina en el medio líquido puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 60 %, y preferentemente es de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 50 % (peso/volumen), y más preferentemente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40 %. El estabilizador de superficie puede estar presente en la premezcla, puede ser durante la reducción del tamaño de partícula, o puede añadirse a la dispersión de fármaco tras la reducción del tamaño de partícula. La concentración de estabilizador de superficie puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 %, y preferentemente es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 20 %, y más preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 %, en peso.

[0089] La premezcla puede usarse directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula promedio de la olanzapina en la dispersión al tamaño deseado, preferentemente menos de aproximadamente 5 micrómetros. Se prefiere que la premezcla se use directamente cuando se usa un molino de bolas para la erosión. Alternativamente, la olanzapina y el estabilizador de superficie pueden dispersarse en el medio líquido usando agitación adecuada, por ejemplo, un mezcladora tipo Cowles, hasta que se observa una dispersión homogénea en la que no hay grandes aglomerados visibles a simple vista. Se prefiere que la premezcla se someta a una etapa de dispersión previa a la molienda cuando se usa un medio de recirculación para la erosión.

[0090] Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño de partícula de la olanzapina pueden tomar convenientemente la forma de un molino de dispersión. Molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino erosionador, un molino vibratorio y molinos de medios tales como un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino de medios debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de partícula. Para la molienda con medios, la viscosidad aparente de la premezcla es preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 centipoise, y para la molienda con bolas la viscosidad aparente de la premezcla es preferentemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 centipoise. Tales intervalos tienden a proporcionar un equilibrio óptimo entre la eficaz reducción del tamaño de partícula y la mediana de la erosión, pero no son de ninguna forma limitantes

[0091] El tiempo de erosión puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos particulares y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para los molinos de bolas, pueden requerirse tiempos de procesamiento de hasta cinco días o más. Alternativamente, son posibles tiempos de procesamiento de menos de 1 día (tiempos de residencia de un minuto hasta varias horas) con el uso de un molino de medios de alto cizallamiento.

[0092] Las partículas de olanzapina deben reducirse en tamaño a una temperatura que no degrade significativamente la olanzapina. Generalmente se prefieren temperaturas de procesamiento de menos de aproximadamente 30° a menos de aproximadamente 40 °C. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con equipo de refrigeración convencional. Se contempla el control de la temperatura, por ejemplo, por revestimiento o inmersión de la cámara de molienda con un líquido de refrigeración. Generalmente, el procedimiento de la invención se lleva a cabo convenientemente en condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento que son seguras y eficaces para el procedimiento de molienda. Las presiones de procesamiento ambiente son típicas de molinos de bolas, molinos erosionadores y molinos vibratorios.

Medios de molienda

[0093] Los medios de molienda pueden comprender partículas que son preferentemente de forma sustancialmente esférica, por ejemplo, perlas, que consisten esencialmente en resina polimérica o vidrio o silicato de circonio u otras composiciones adecuadas. Alternativamente, los medios de molienda pueden comprender un núcleo que tiene un recubrimiento de una resina polimérica adherida sobre él.

65

[0094] En general, las resinas poliméricas adecuadas son química y físicamente inertes, sustancialmente libres de metales, disolvente y monómeros, y de dureza y friabilidad suficientes para permitir que se evite que se rompan o trituren durante la molienda. Resinas poliméricas adecuadas incluyen poliestirenos reticulados, tales como poliestireno reticulado con divinilbenceno; copolímeros de estireno; policarbonatos; poliacetales, tales como Delrin® (E.I. du Pont de Nemours and Co.); polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo; poliuretanos; poliamidas; poli(tetrafluoroetilenos), por ejemplo, Teflon® (E.I. du Pont de Nemours and Co.), y otros fluoropolímeros; polietilenos de alta densidad; polipropilenos; éteres y ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa; polihidroximetacrilato; poli(acrilato de hidroxietilo); y polímeros que contienen silicona tales como polisiloxanos y similares. El polímero puede ser biodegradable. Polímeros biodegradables a modo de ejemplo incluyen poli(lactidas), poli(glicolidas), copolímeros de lactidas y glicolida, polianhídridos, poli(metacilato de hidroxietilo), poli(iminocarbonatos), ésteres de poli(N-acilhidroxiprolina), ésteres de poli(N-palmitoilhidroxiprolina), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas) y poli(fosfazenos). Para polímeros biodegradables, la contaminación de los propios medios puede metabolizarse ventajosamente *in vivo* en productos biológicamente aceptables que pueden eliminarse del cuerpo.

15

[0095] Los medios de molienda oscilan preferentemente en tamaño de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mm. Para la molienda fina, el medio de molienda tiene preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2 mm, y más preferentemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1 mm de tamaño.

20 **[0096]** La resina polimérica puede tener una densidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3,0 g/cm³.

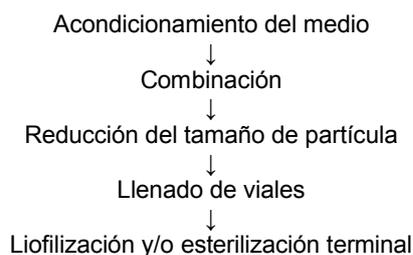
[0097] En una realización de la invención, las partículas de olanzapina se preparan continuamente. Un procedimiento tal comprende introducir continuamente olanzapina en una cámara de molienda, poner en contacto la olanzapina con medios de molienda mientras que en la cámara se reduce el tamaño de partícula de la olanzapina, y extraer continuamente la olanzapina en nanopartículas de la cámara de molienda.

[0098] Los medios de molienda pueden separarse de la olanzapina en nanopartículas molidas usando técnicas de separación convencionales, en un procedimiento secundario tal como por filtración simple, tamizando a través de un filtro o tamiz de malla, y similares. También pueden emplearse otras técnicas de separación tales como centrifugación. Alternativamente, puede utilizarse un tamiz durante el procedimiento de molienda para eliminar los medios de molienda tras completarse la reducción del tamaño de partícula.

Fabricación de productos estériles

35 **[0099]** El desarrollo de composiciones inyectables requiere la producción de un producto estéril. El procedimiento de fabricación de la presente invención es similar a los procedimientos de fabricación conocidos típicos para suspensiones estériles. Un diagrama de flujo del procedimiento de fabricación en suspensión estéril típico es el siguiente:

40



[0100] Como se indica por las etapas opcionales entre paréntesis, algo del procesamiento depende del procedimiento de reducción del tamaño de partícula y/o procedimiento de esterilización. Por ejemplo, no se requiere acondicionamiento del medio para un procedimiento de molienda que no usa medio. Si la esterilización terminal no es factible debido a inestabilidad química y/o física, puede usarse procesamiento aséptico.

45

C. Procedimiento de tratamiento

50 **[0101]** Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un mamífero, que incluye un ser humano, de trastornos del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a, tratamiento psiquiátrico. Tal tratamiento comprende administrar al sujeto la formulación de olanzapina en nanopartículas inyectable de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se usa para significar un animal, preferentemente un mamífero, que incluye un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse indistintamente.

55

[0102] Ejemplos de trastornos que pueden tratarse con olanzapina incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia y

psicosis relacionada, manía bipolar y/o trastorno bipolar, convulsiones, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome por estrés postraumático, timidez extrema, dolor del nervio diabético, dejar de fumar y depresión.

5 **[0103]** Características particularmente ventajosas de la presente invención incluyen que la formulación farmacéutica de la invención presenta una duración prolongada de la acción que puede controlarse tras la administración, y produce dolor o irritación mínima o no produce tras la administración. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden proporcionar niveles eficaces de fármaco durante hasta aproximadamente una semana, de aproximadamente dos a aproximadamente seis semanas, o de aproximadamente dos a
10 aproximadamente doce semanas. Además, la formulación inyectable de la invención puede proporcionar una alta concentración de olanzapina en un pequeño volumen que va a inyectarse. Un protocolo general para la administración de la misma comprende una inyección intramuscular o subcutánea en bolo de olanzapina.

[0104] La olanzapina convencional (Zyprexa®) tiene una dosis en la tarde única inicial de 10 mg. La máxima dosis
15 usual debe ser 20 mg. Para el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia, la dosificación para adultos es 5-10 mg/día inicialmente, con una dosis objetivo de 10 mg/día dentro de varios días.

[0105] La olanzapina muestra sensibilidad mesolímbica, bloquea la evitación condicionada a menores dosis que aquellas que inducen catalepsia, se sustituye por clozapina en un ensayo de discriminación de fármacos, produce un
20 aumento modesto en prolactina, produce algunos efectos secundarios extrapiramidales y reduce síntomas positivos y negativos de esquizofrenia tan eficazmente como la clozapina. Sin embargo, a pesar de este perfil 'atípico', la olanzapina tienen un bloqueo de alfa-2 más débil que la clozapina o risperidona. Tiene afinidad relativamente alta por los receptores muscarínicos, de 5HT-2 y de D1, D2 y D4. Los ensayos sugieren una buena respuesta en esquizofrenia con algunos efectos secundarios extrapiramidales (EPSE).

25 **[0106]** Composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y
30 por el uso de tensioactivos.

35 **[0107]** Las composiciones en nanopartículas también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede garantizarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede desearse incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse por el uso de agentes que retrasan la
40 absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

[0108] Un experto habitual apreciará que las cantidades eficaces de olanzapina pueden determinarse empíricamente y pueden emplearse en forma pura o, si tales formas existen, en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable. Niveles de dosificación actuales de olanzapina en las composiciones en
45 nanopartículas de la invención pueden variarse para obtener una cantidad de olanzapina que es eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición particular y procedimiento de administración. Por tanto, el nivel de dosificación seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la potencia de la olanzapina administrada, la duración deseada del tratamiento y otros factores.

50 **[0109]** Las composiciones de unidades de dosificación pueden contener cantidades tales de tales submúltiplos de las mismas ya que pueden usarse para constituir la dosis diaria. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis especificado para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores: el tipo y grado de la respuesta celular o fisiológica que va a lograrse; actividad del agente específico o composición empleada; los agentes específicos o composición empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el
55 tiempo de administración, vía de administración y la tasa de secreción del agente; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el agente específico; y factores similares muy conocidos en las ciencias médicas.

[0110] Se facilitan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que
60 el alcance de la invención no debe limitarse a las condiciones específicas o detalles descritos en estos ejemplos, sino que debe solo limitarse por el alcance de las reivindicaciones que siguen.

Ejemplo 1

65 **[0111]** El objetivo de este ejemplo es ilustrar el procedimiento de identificación de una formulación en

nanopartículas adecuada de olanzapina.

[0112] El estudio puede realizarse cribando once estabilizadores superficiales para identificar el estabilizador más adecuado para administración parenteral de olanzapina. Las dispersiones pueden formularse al 40 % de sólidos al 5 2,4 % de estabilizador de superficie.

TABLA 2

Estabilizador de superficie
Plasdone C15 [®] (polivinilpirrolidona)
Kollidon 17PF [®] (un polímero de polivinilpirrolidona)
Povidona K30 [®] (un polímero de polivinilpirrolidona)
Tyloxapol
Pluronic F68 [®] (un éter de polioxialquileno de alto peso molecular)
Pluronic F108 [®] (un éter de polioxialquileno de alto peso molecular)
Tween 80 [®] (un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano)
diocilsulfosuccinato (CAS n° 577-11-7; también conocido como docusato sódico)
B20-5000 [®] (un modificador superficial de copolímero de tribloque)
B20-5000-sulfonato (un modificador superficial de copolímero de tribloque)
Lecitina (CAS n° 8002-43-5)
Povidona K30 [®] y Pluronic F108 [®]

[0113] Tales combinaciones pueden producir dispersiones estables de diferente tamaño de nanopartícula que tendrán diferentes duraciones de la acción cuando se administran. Estudios preclínicos y clínicos identificarán la formulación óptima y el tamaño asociado a la duración prolongada deseada de la acción.

Ejemplo 2

15 [0114] El objetivo de este ejemplo era preparar una formulación en nanopartículas de olanzapina.

[0115] El tamaño de partícula de los cristales del fármaco olanzapina se midió primero antes de la incorporación en una formulación de nanopartículas. El tamaño de partícula, como se mide usando un analizador del tamaño de partícula Horiba LA 910 (Horiba Instruments, Irvine, CA), fue una media de 137,08 micrómetros y un D90 inferior a 20 335,59 micrómetros. Véase la Fig. 1.

[0116] Se molió una dispersión acuosa de 10 % de olanzapina (Camida LLC, Newark, NJ), combinada con 1 % de Tween 80, 0,1 % de cloruro de benzalconio y 20 % de dextrosa, en un NanoMill[®] 0,01 (Elan Drug Delivery), junto con medios de molienda PolyMill[®] de 500 micrómetros (Dow Chemical) (50-89 % de carga de medio). La mezcla se 25 molió a una velocidad de 1009 - 5500 rpm, a una temperatura de 5-10 °C, durante aproximadamente 30 min.

[0117] Tras la molienda, el tamaño de partícula de las partículas de olanzapina molidas se midió, en agua destilada desionizada, usando un analizador del tamaño de partícula Horiba LA 910. La mediana del tamaño de partícula de olanzapina molida fue 347 nm, con un tamaño medio de 606 nm, una D90 de 1,28 micrómetros y una 30 D83 de menos de 1 micrómetro. Véase la Fig. 2.

Ejemplo 3

[0118] El objetivo de este ejemplo era preparar una formulación en nanopartículas de olanzapina.

35 [0119] Se molió una dispersión acuosa de 30 % de olanzapina (Camida LLC, Newark, NJ), combinada con 2,5 % de Tween 80, en un NanoMill[®] 0,01 (Elan Drug Delivery), junto con medios de molienda PolyMill[®] de 500 micrómetros (Dow Chemical) (50-89 % de carga de medio). La mezcla se molió a una velocidad de 1009 - 5500 rpm,

a una temperatura de 5-10 °C, durante aproximadamente 30 min.

5 **[0120]** Tras la molienda, el tamaño de partícula de las partículas de olanzapina molidas se midió, en agua destilada desionizada, usando un analizador del tamaño de partícula Horiba LA 910. La mediana del tamaño de partícula de olanzapina molida fue 990 nm, con un tamaño medio de 1.136 nm, una D90 de 2,07 micrómetros y una D50 de menos de 1 micrómetro. Véase la Fig. 3.

Ejemplo 4

10 **[0121]** El objetivo de este ejemplo era determinar las características *in vivo* de la formulación de olanzapina en nanopartículas preparada en el Ejemplo 2.

15 **[0122]** Se realizó un estudio *in vivo*, utilizando perros beagle macho, para determinar los niveles terapéuticos de olanzapina presentes *in vivo* durante un periodo de tiempo tras la administración intramuscular (IM) de la formulación de olanzapina en nanopartículas preparada en el Ejemplo 2. Se administraron seis perros con una única dosis intramuscular de 10 mg/kg (aproximadamente 100 mg/animal), que es aproximadamente 10x la dosis diaria en seres humanos. Se tomaron muestras de sangre a t = 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 y 49 horas después de la administración, y 4, 7, 14 y 28 días después de la administración. La concentración en plasma (ng/ml) durante un periodo de 168 h se muestra en la Fig. 4. Como se muestra en la Fig. 4, niveles terapéuticos de olanzapina, de 5 a 22 ng/ml, estuvieron
20 presentes *in vivo* durante más de un periodo de 168 h. La Fig. 5 demuestra adicionalmente que para todos los animales dosificados, niveles terapéuticos de olanzapina, de 5 a 22 ng/ml, estuvieron presentes *in vivo* durante más de un periodo de 168 h.

25 **[0123]** Además de demostrar que las formulaciones de olanzapina inyectables de la invención producen niveles medibles y detectables de fármaco en el plasma durante más de siete días tras la administración, este ejemplo demuestra adicionalmente: (1) que la formulación de olanzapina preparada como en el Ejemplo 2 es inyectable con una aguja de calibre 23; y (2) que la formulación de olanzapina preparada como en el Ejemplo 2 es bien tolerada por los mamíferos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de olanzapina en nanopartículas inyectable que comprende:

- 5 (a) nanopartículas de olanzapina que tienen una eficacia terapéutica de una semana o más, donde al menos el 50 % de las partículas de olanzapina, en peso, tienen un tamaño de partícula inferior a 2000 nm;
- (b) al menos un estabilizador de superficie seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, ésteres de sorbitano, ésteres de ácido graso de poli(oxietilensorbitano), hidroxipropilcelulosas, hipromelosa,
- 10 polivinilpirrolidona, poloxámeros; lecitina, vitamina E derivatizada con PEG y desoxicolato de sodio, y
- (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

2. La composición de la reivindicación 1, donde la composición cuando se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea forma un depósito, donde el depósito libera la olanzapina a niveles terapéuticos durante

15 un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en de dos semanas a seis semanas, de dos semanas a doce semanas, de una semana a dos semanas, de una semana a tres semanas, de una semana a cuatro semanas, de una semana a cinco semanas, de una semana a seis semanas, de una semana a siete semanas, de una semana a ocho semanas, de una semana a nueve semanas, de una semana a diez semanas, de una semana a once semanas, de una semana a doce semanas, y combinaciones de los mismos.

20 3. La composición de la reivindicación 1, en la que la olanzapina se selecciona del grupo que consiste en una fase cristalina, una fase amorfa y mezclas de las mismas.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde:

- 25 (a) la olanzapina está presente en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en del 99,5 % al 0,001 %, del 95 % al 0,1 % y del 90 % al 0,5 %, en peso, basado en el peso combinado total de la olanzapina y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes; y
- (b) el al menos un estabilizador de superficie está presente en una cantidad seleccionada del grupo que
- 30 consiste en del 0,5 % al 99,999 % en peso, del 5,0 % al 99,9 % en peso y del 10 % al 99,5 %, en peso, basado en el peso seco combinado total de la olanzapina y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un estabilizador de superficie

35 seleccionado del grupo que consiste en un polisorbato, cloruro de benzalconio, y una combinación de los mismos.

6. Una composición de olanzapina en nanopartículas inyectable que comprende:

- (a) nanopartículas de olanzapina que tienen una eficacia terapéutica de una semana o más,
- 40 donde al menos el 50 % de las partículas de olanzapina, en peso, tienen un tamaño de partícula inferior a 2000 nm;
- (b) al menos un estabilizador de superficie seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, ésteres de sorbitano, ésteres de ácido graso de poli(oxietilensorbitano), hidroxipropilcelulosas, hipromelosa, polivinilpirrolidona, poloxámeros, lecitina, vitamina E derivatizada con PEG y desoxicolato de sodio; y
- 45 (c) un portador farmacéuticamente aceptable;
- y al menos una composición de olanzapina adicional que tiene un tamaño de partícula promedio efectivo que es diferente de una composición de olanzapina, donde al menos el 50 % de las partículas de olanzapina, en peso, tienen un tamaño de partícula inferior a 2000 nm.

50 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente un agente isotónico, tal como un azúcar.

8. La composición de la reivindicación 7, en la que el agente isotónico es dextrosa.

55 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente uno o más agentes activos diferentes a olanzapina.

10. La composición de la reivindicación 9, donde al menos un agente diferente a olanzapina es un antidepresivo.

60 11. La composición de la reivindicación 10, donde el antidepresivo es fluoxetina.

12. La composición de la reivindicación 1, donde la composición es inyectable con una aguja de calibre 23.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es bien tolerada por un mamífero.

65

14. Un método para preparar una composición de olanzapina en nanopartículas inyectable según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que produce un depósito intramuscular tras la administración que comprende:

5 poner en contacto las partículas de olanzapina o una sal de la misma con al menos un estabilizador de superficie durante un tiempo y en condiciones suficientes para proporcionar una composición de olanzapina, que tiene una eficacia terapéutica de una semana o más, en el que al menos el 50 % de las partículas de olanzapina, en peso, tienen un tamaño de partícula inferior a 2000 nm.

15. El método de la reivindicación 14, donde poner en contacto comprende triturar, triturar en húmedo,
10 homogeneizar, o una combinación de los mismos.

16. Una composición inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

15 17. La composición inyectable para su uso de la reivindicación 16, donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia y psicosis relacionadas, manía bipolar, trastorno bipolar, convulsiones, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome por estrés postraumático, timidez extrema, dolor del nervio diabético, dejar de fumar y depresión.

20 18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el método de la reivindicación 14 ó 15 o la composición para su uso de la reivindicación 16 ó 17, donde el tamaño de partícula promedio efectivo de las partículas de olanzapina se selecciona del grupo que consiste en menos de 2000 nm, menos de 1900 nm, menos de 1800 nm, menos de 1700 nm, menos de 1600 nm, menos de 1500 nm, menos de 1400 nm, menos de 1300 nm, menos de 1200 nm, menos de 1100 nm, menos de 1000 nm, menos de 900 nm, menos de 800 nm, menos de 700
25 nm, menos de 600 nm, menos de 500 nm, menos de 400 nm, menos de 300 nm, menos de 250 nm, menos de 200 nm, menos de 150 nm, menos de 140 nm, menos de 130 nm, menos de 120 nm, menos de 110 nm, menos de 100 nm, menos de 90 nm, menos de 80 nm, menos de 70 nm, menos de 60 nm y menos de 50 nm.

FIGURA 1: Cristales de olanzapina antes de la reducción del tamaño de partícula

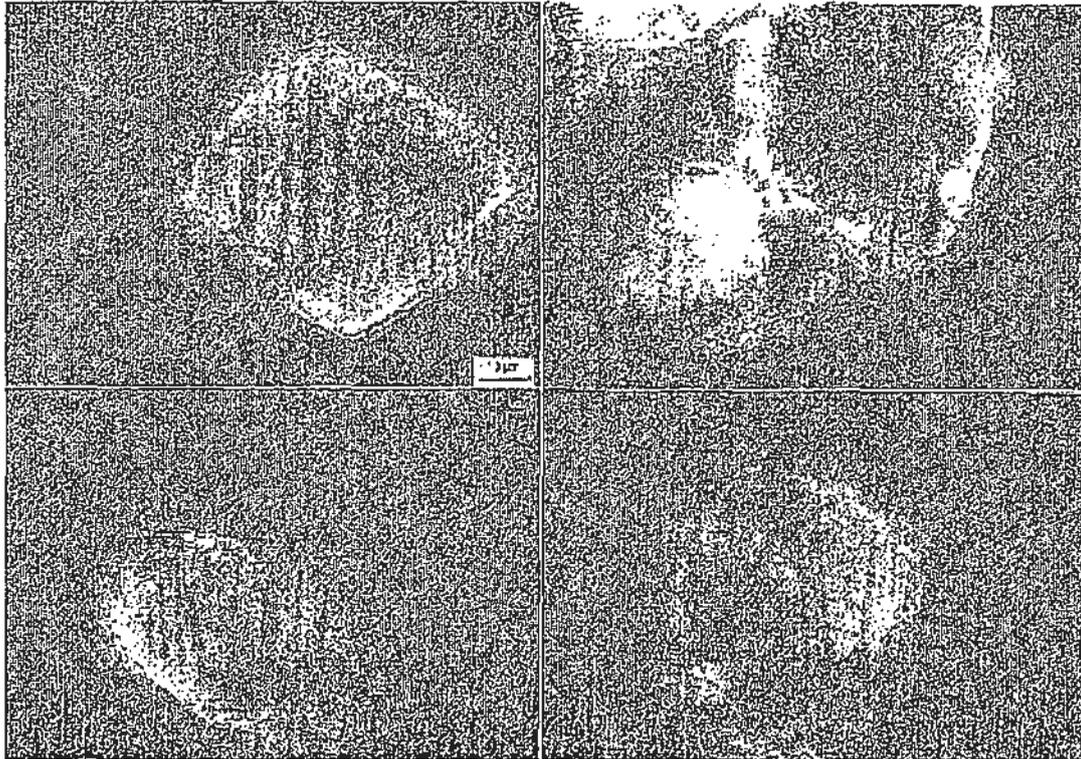


FIGURA 2: Cristales de olanzapina tras la reducción del tamaño de partícula

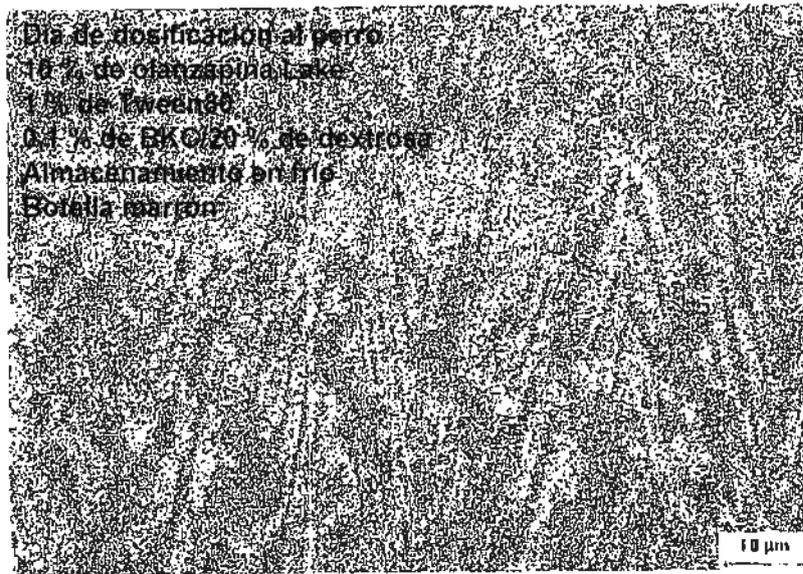


FIGURA 3: Cristales de olanzapina tras la reducción del tamaño de partícula

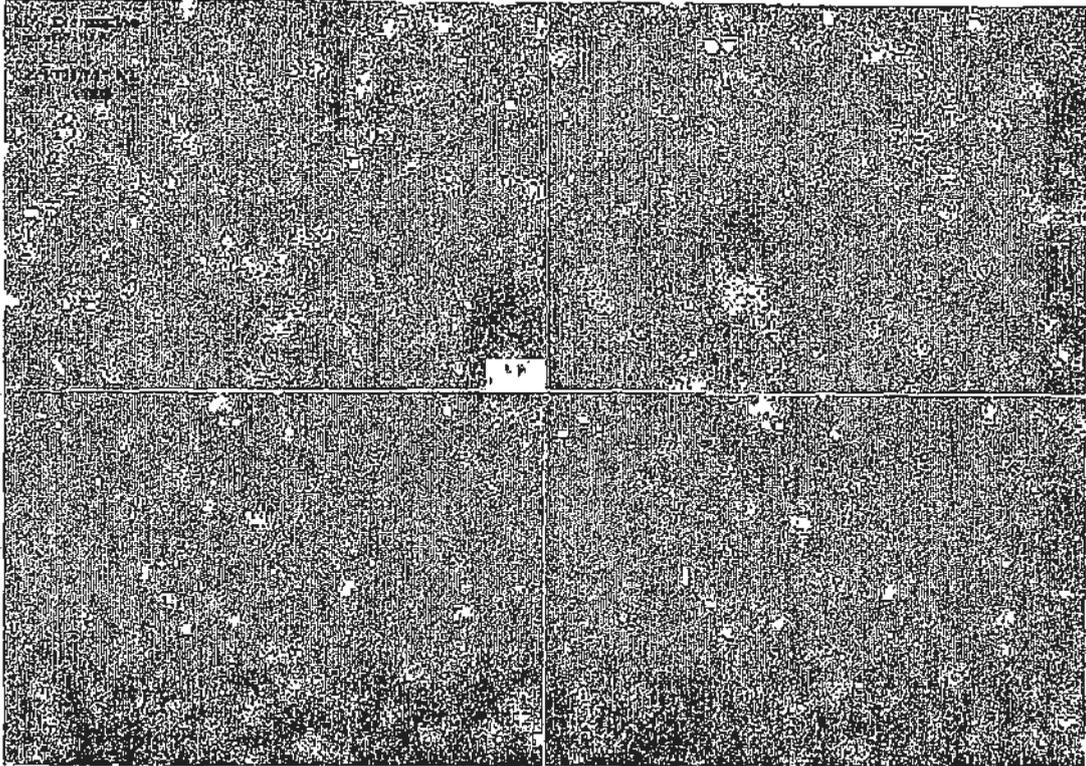


FIGURA 4

Estudio en perros de NanoOlanzapina
 Dosificación (IM a 10 mg/kg ~ 100 mg por animal)

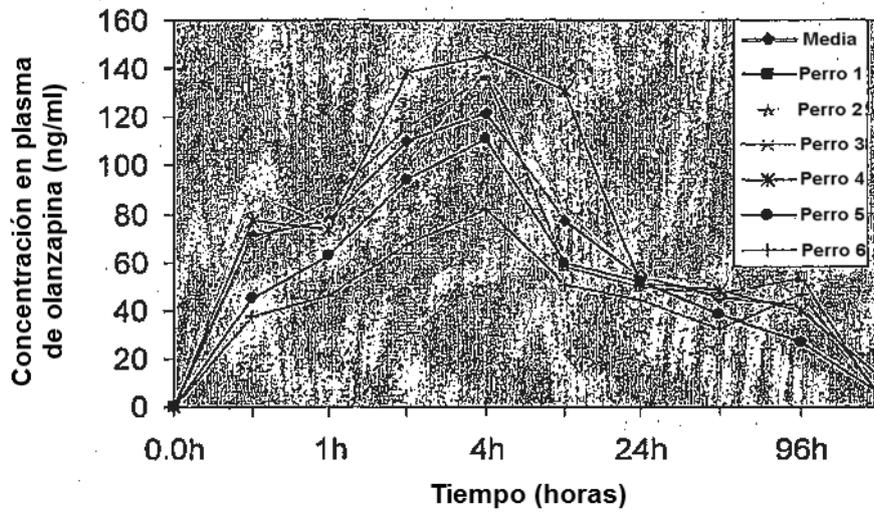


FIGURA 5

Estudio en perros de NanoOlanzapina
Dosificación (IM a 10 mg/kg ~ 100 mg por animal)
Dosis 10x la dosis diaria en el hombre y bien tolerada

Valores medios para seis animales

