(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 608 957**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/554 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2011** **E 11184366 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2438920**

(54) Título: **Formulaciones de liberación controlada de quetiapina**

(30) Prioridad:

08.10.2010 TR 201008261

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
YILDIRIM, EDIZ;
ERDEM, YELDA;
ERGENEKON, ERCAN y
ÖNER, LEVENT

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 608 957 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

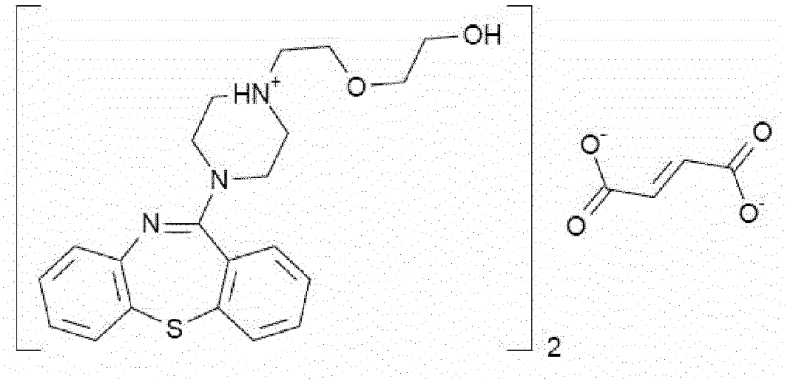
Formulaciones de liberación controlada de quetiapina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica novedosa que comprende quetiapina o un hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Más particularmente la invención se refiere a una formulación de liberación controlada de quetiapina, dispersada uniformemente en un comprimido matricial y usada como una única dosis diaria.

Antecedentes de la invención

El fumarato de quetiapina, un derivado de dibenzotiacepina, es un antipsicótico atípico. Mejora los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia, sin dar lugar a efectos secundarios extrapiramidales. Como la clozapina, la quetiapina muestra efectos antagonistas moderados sobre el receptor dopaminérgico D2 y antagonistas potentes sobre el receptor 5-HT2. La designación química del fumarato de quetiapina es fumarato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiacepin-11-il-1-piperazinil)etoxi]etanol, con la siguiente estructura química de fórmula I.



Fórmula I

Los comprimidos de liberación prolongada de quetiapina se comercializan con el nombre Seroquel XR® y se administran por vía oral una vez al día. Estos comprimidos comprenden 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg o 400 mg de fumarato de quetiapina como un agente activo.

La molécula de quetiapina se divulgó en las solicitudes EP0240228 y US4879288.

El documento EP282236 divulga un procedimiento para la preparación de una molécula de quetiapina.

La patente EP2153834 divulga una formulación multiparticulada de liberación prolongada que comprende quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente y agente de control de la liberación hidrófobo.

La patente US20080287418 divulga una formulación de liberación prolongada que comprende un 9,6-10,4 % de quetiapina, un 30 % de hidroxipropilmetilcelulosa y un 7,2 % de citrato de sodio dihidrato.

La patente W02010012490 divulga una formulación de liberación controlada que comprende quetiapina y una carragenina no gelificante.

La patente W09745124 divulga una formulación que comprende agente gelificante, quetiapina y uno o más excipientes. En esa patente se mencionan diversos polímeros para su uso como agente gelificante. En ese documento, se especifican hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa como agentes gelificantes.

Es un rasgo deseado obtener un agente farmacéutico activo en una forma de liberación mantenida en el tratamiento de muchas enfermedades. Lo que se desea con una liberación mantenida es alcanzar niveles plasmáticos deseados de un agente activo de interés durante un periodo de tiempo determinado y proporcionar la liberación del fármaco a una velocidad uniforme y constante. De esta manera, se puede disminuir la frecuencia de administración del fármaco.

Existen diversas dificultades asociadas con el desarrollo de una formulación de liberación controlada. Uno de los problemas encontrados es la liberación abrupta, mediante la cual un fármaco obtenido se libera demasiado rápido. También es difícil obtener los perfiles de solubilidad pretendidos, es decir, es difícil controlar la velocidad de liberación. Por este motivo, se pueden producir variaciones en las concentraciones plasmáticas de agentes activos,

que pueden dar lugar a toxicidad. Además, también existen posibles alteraciones diarias para el agente activo en el plasma.

Existen diversas formulaciones disponibles que se han desarrollado con fumarato de quetiapina. Sin embargo, existen diversos problemas asociados con las formulaciones de fumarato de quetiapina.

El fumarato de quetiapina tiene una velocidad de disolución baja. Es bastante difícil producir comprimidos de liberación controlada de fumarato de quetiapina y agentes activos similares que tengan velocidades de solubilidad bajas y proporcionar perfiles de liberación deseados en estos comprimidos. La generación de cantidades de liberación en intervalos deseados supone una importancia vital con respecto a los pacientes. La obtención de un perfil de liberación deseado depende de la conveniencia de los excipientes que se van a seleccionar.

El fumarato de quetiapina también es una sustancia de densidad baja. Por lo tanto, el procedimiento de producción de comprimidos de fumarato de quetiapina es bastante difícil. Los comprimidos producidos son propensos a la erosión y disgregación.

El fumarato de quetiapina se ha de almacenar por debajo de temperaturas de 30 °C en condiciones normales. Se encuentran problemas relacionados con la estabilidad a temperaturas que superan este punto. La incapacidad de preparar una formulación con excipientes convenientes da lugar a problemas de estabilidad.

Por consiguiente, existe una necesidad de obtener formulaciones de liberación mantenida de quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que superen los problemas a los que se hace referencia anteriormente en el presente documento y proporcionen concentraciones plasmáticas del fármaco equivalentes o mejores que las de las formulaciones de comprimidos de liberación inmediata usadas actualmente. La formulación de acuerdo con la presente invención proporciona una formulación de liberación mantenida novedosa todavía no divulgada en la técnica pertinente.

La formulación de liberación mantenida de acuerdo con la presente invención tanto proporciona niveles plasmáticos comparables con la forma de liberación inmediata de la misma como ofrece el rasgo ventajoso de administrar el fármaco activo con menos frecuencia, por ejemplo, una o dos veces al día.

Debido a los motivos especificados anteriormente, existe una necesidad de obtener una formulación farmacéutica estable de quetiapina o hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de la misma que proporcione una uniformidad de contenido apropiada y un perfil de liberación deseado.

Objetivo y breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a una formulación de liberación controlada de quetiapina que elimina todos los problemas mencionados anteriormente y que aporta ventajas adicionales a la técnica anterior pertinente.

Por consiguiente, el objetivo principal de la presente invención es obtener una formulación de liberación controlada que comprenda quetiapina, que sea estable y proporcione un perfil de liberación deseado.

Otro objetivo de la presente invención es obtener una formulación de liberación controlada con una velocidad de disolución deseada gracias al empleo de excipientes apropiados.

Un objetivo adicional de la presente invención es garantizar una distribución uniforme del agente activo y excipientes en la formulación, de modo que una forma de comprimido de la misma no sea propensa a la erosión.

Se ha desarrollado una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende quetiapina o un polimorfo, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para llevar a cabo todos los objetivos a los que se hace referencia anteriormente y para que surjan de la siguiente descripción detallada.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, dicha novedad se lleva a cabo con etilcelulosa no gelificante con un contenido de etoxilo de entre un 48,0 a un 52,5 %. Gracias a la presente invención desarrollada, se obtiene sorprendentemente una formulación de liberación controlada estable gracias al uso de etilcelulosa con un contenido de etoxilo de un 48-52,5 % en la que la quetiapina se distribuye uniformemente, solucionando así dichos problemas y permitiendo lograr el perfil de liberación deseado. Gracias a la formulación desarrollada, se elimina el riesgo de liberación abrupta y se obtiene una formulación de liberación controlada usando etilcelulosa no gelificante.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, se libera tanto como un 35 %, preferentemente tanto como un 30 % de quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en 2 horas; se libera de un 30 a un 65 %, preferentemente de un 35 a un 55 % de quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en 4 horas; y se libera un mínimo de un 80 % de quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en 16 horas.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la proporción en peso de quetiapina con respecto a etilcelulosa está entre 0,1 a 10, preferentemente 1 a 4 y más preferentemente 1,5 a 3.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, la proporción en peso de etilcelulosa con respecto al peso total de la formulación está entre un 10 a un 65 %, preferentemente de un 15 a un 50 % y más preferentemente entre un 20 a un 40 %.

De acuerdo con otro modo de realización preferente de la presente invención, dicha quetiapina está en forma de una sal de fumarato de la misma.

De acuerdo con otro modo de realización preferente de la presente invención, los excipientes usados comprenden al menos uno o una mezcla de cargas, agentes tamponadores, deslizantes, lubricantes.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, dicha carga es al menos una de celulosa microcristalina y lactosa monohidrato o una mezcla proporcionada apropiadamente de las mismas.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, dicho agente tamponador es citrato de sodio dihidrato. Con el uso de citrato de sodio dihidrato en la formulación, se puede obtener el perfil de liberación deseado independientemente del pH del medio.

De acuerdo con otro modo de realización preferente de la presente invención, la proporción en peso de etilcelulosa con respecto a citrato de sodio dihidrato está entre 0,2 a 60, preferentemente 1 a 50 y más preferentemente entre 2 a 40.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, dicho deslizante es dióxido de silicio coloidal.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, se usa estearato de magnesio como lubricante.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, dicho comprimido es un comprimido no recubierto.

Un modo de realización preferente adicional de acuerdo con la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica, comprendiendo este procedimiento las etapas de

a. mezclar la quetiapina, la carga y el agente de liberación controlada entre sí,
b. formar la granulación por vía húmeda con una mezcla de alcohol-agua,
c. moler en húmedo y secar,
d. tamizar los gránulos,
e. añadir lubricante-deslizante a la mezcla en polvo tamizada obtenida con estructura granular y mezclar la última,
f. comprimir en comprimidos, y
g. recubrir los comprimidos.

De acuerdo con otro modo de realización preferente de la presente invención, dicha formulación farmacéutica consiste en

a. núcleo
    a. fumarato de quetiapina a de un 33 a un 70 % en peso
    b. etilcelulosa a de un 10 a un 65 % en peso
    c. citrato de sodio dihidrato a de un 2 a un 30 % en peso
    d. lactosa monohidrato a de un 3,0 a un 50 % en peso
    e. celulosa microcristalina a de un 4,0 a un 60 % en peso
    f. dióxido de silicio coloidal a de un 0,2 a un 5,0 % en peso
    g. estearato de magnesio a de un 0,1 a un 5,0 % en peso
b. recubrimiento
    a. hidroximetilpropilcelulosa o poli(alcohol vinílico) a de un 1,0 a un 5,0 % en peso.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo

Contenido	**Cantidad (%) (p/p)**
fumarato de quetiapina	51,2
etilcelulosa (contenido de etoxilo de un 48-52,5 %)	22,0
citrato de sodio dihidrato	3,0
lactosa monohidrato	4,6
celulosa microcristalina	16,2
dióxido de silicio coloidal	0,6
estearato de magnesio	2,4

Las etilcelulosas, disponibles comercialmente con la marca comercial Aqualon®, usadas en la presente invención tienen cuatro tipos diferentes de acuerdo con su contenido de etoxilo.

Tipo	**Contenido de etoxilo (%)**
Tipo K	45-47,2
Tipo N	48-49,5
Tipo T	49,6-51,5
Tipo X	50,5-52,5

(Véase el documento de 2002 que especifica las especificaciones físicas y químicas del producto Aqualon® de la empresa Herkules, pág. 3).

Las etilcelulosas con el tipo K, N, T, X, como se indica en la tabla, tienen diferentes contenidos de etoxilo y muestran rasgos característicos en línea con las tasas de contenido. Entre estos 4 tipos de etilcelulosa, el tipo K gelifica en disolventes orgánicos (tolueno, xileno, acetato de butilo, tetracloruro de carbono), pero los tipos N, T y X no gelifican. Con la invención preparada, se usan al menos una o una mezcla proporcionada apropiadamente de etilcelulosas de tipo N, T y X.

La etilcelulosa de tipo N y/o de tipo T usada en la formulación no se disuelve en agua y no se gelifica. Se usan excipientes seleccionados específicamente junto con etilcelulosa de tipo N y/o de tipo T en la formulación. El citrato de sodio dihidrato, entre estos excipientes, genera un medio de pH apropiado alrededor de la matriz de etilcelulosa y facilita su solubilidad. Gracias a este rasgo, el perfil de liberación de la formulación se lleva al nivel deseado independientemente del pH del medio.

Gracias a la presente invención desarrollada, se obtiene sorprendentemente una formulación de liberación controlada estable gracias al uso de etilcelulosa con un contenido de etoxilo de un 48-52,5 % en la que la quetiapina se distribuye uniformemente, solucionando así dichos problemas y permitiendo lograr el perfil de liberación deseado. Gracias a la formulación desarrollada, se elimina el riesgo de liberación abrupta y se obtiene una formulación de liberación controlada usando etilcelulosa no gelificante. Preferentemente el núcleo de dicha formulación comprende una etilcelulosa no gelificante con un contenido de etoxilo de un 48-51,5 %. Más preferentemente el núcleo de dicha formulación comprende una etilcelulosa no gelificante con un contenido de etoxilo de un 48-49,5 %.

La formulación se prepara como sigue. Se mezclan entre sí la quetiapina, el agente de carga y el agente de liberación controlada. A continuación, esta mezcla se somete a un procedimiento de molienda en húmedo, junto con una mezcla de alcohol-agua. A continuación, se tamizan los gránulos obtenidos mediante molienda en húmedo y, a continuación, secados. Después, se añade lubricante-deslizante a la mezcla en polvo tamizada con una forma granular y la mezcla resultante se mezcla de nuevo. Finalmente, se comprime en comprimidos la mezcla obtenida y se recubren los comprimidos obtenidos.

Otra aplicación preferente en relación con la formulación es que son preferentes en función de los intervalos de viscosidad de la etilcelulosa usada. La etilcelulosa de tipo N seleccionada para su uso en un modo de realización tiene los siguientes intervalos de viscosidad.

Tipo	Intervalo de viscosidad (mPa.s)
N7 Pharm	6-8
N10 Pharm	8-11
N14 Pharm	12-16
N22 Pharm	18-24
N50 Pharm	40-52
N100 Pharm	80-105
T 10 Pharm	8-11
T 50 Pharm	40-52

En las formulaciones objeto se emplean la etilcelulosa de tipo N con un intervalo de viscosidad de 18-24 mPa.s, entre los productos de tipo N especificados con un intervalo de viscosidad de 5,6 a 105 mPa.s, y la etilcelulosa de tipo T con un intervalo de viscosidad de 8-11 mPa.s entre los productos de tipo T especificados.

Es adicionalmente posible usar los siguientes excipientes adicionales en la formulación.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de polivinilpirrolidona, gelatina, azúcares, glucosa, gomas naturales, gomas, celulosas sintéticas, polimetacrilato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa.

Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, ácido bórico, acetato, benzoato y cloruro de sodio, laurilsulfato de magnesio o sodio.

Los colorantes adecuados incluyen, pero no se restringen a, al menos uno o una mezcla de tintes para alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C) (azul FD&C, verde FD&C, rojo FD&C, amarillo FD&C, laca FD&C), ponceau, índigo azul para fármacos y cosméticos (D&C), indigotina azul FD&C, carmoisina indigotina (carmín de índigo), óxidos de hierro (por ejemplo, óxido de hierro rojo, amarillo, negro), amarillo de quinoleína, rojo llama, rojo brillante (carmín), carmoisina, amarillo crepúsculo.

Se puede proporcionar el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedad bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia, manía, depresión, demencia, trastornos de excitación psicomotora con la formulación preparada de acuerdo con la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en forma de un comprimido que comprende un núcleo y un recubrimiento opcional en dicho núcleo que comprende quetiapina o un polimorfo, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, caracterizada por que el núcleo de dicha formulación comprende una etilcelulosa no gelificante con un contenido de etoxilo de un 48 a un 51,5 %, en donde la formulación comprende etilcelulosa de los siguientes grados:

   - etilcelulosa con un contenido de etoxilo de un 48 a un 49,5 % que tiene una viscosidad de 18 a 24 mPa.s, o
   - etilcelulosa con un contenido de etoxilo de un 49,6 a un 51,5 % que tiene una viscosidad de 8 a 11 mPa.s,

   en donde la proporción en peso de quetiapina con respecto a etilcelulosa está entre 1,5 a 3, y en donde la proporción en peso de etilcelulosa con respecto al peso total de la formulación está entre un 20 a un 40 %.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo de dicha formulación comprende una etilcelulosa no gelificante con un contenido de etoxilo de un 48 a un 49,5 %.

3. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha quetiapina está en forma de su sal de fumarato.

4. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene adicionalmente excipientes, que comprenden al menos uno o una mezcla de cargas, agentes tamponadores, deslizantes, lubricantes.

5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha carga es al menos una de celulosa microcristalina y lactosa monohidrato o una mezcla proporcionada apropiadamente de las mismas.

6. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho agente tamponador es citrato de sodio dihidrato.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción en peso de etilcelulosa con respecto a citrato de sodio dihidrato está entre 0,2 a 60, preferentemente de 1 a 50 y más preferentemente entre 2 a 40.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho deslizante es dióxido de silicio coloidal.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho lubricante es estearato de magnesio.

10. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de:

    a. mezclar la quetiapina, la carga y el agente de liberación controlada entre sí, en donde dicho agente de liberación controlada es una etilcelulosa no gelificante con un contenido de etoxilo de un 48 a un 51,5 %, en donde la etilcelulosa es del tipo que tiene un contenido de etoxilo de un 48-49,5 % con una viscosidad de 18 a 24 mPa.s o etilcelulosa que tiene un contenido de etoxilo de 49,6 a 51,5 % con una viscosidad de 8 a 11 mPa.s,

    b. formar la granulación por vía húmeda con una mezcla de alcohol-agua,

    c. moler en húmedo y secar,

    d. tamizar los gránulos,

    e. añadir lubricante-deslizante a la mezcla en polvo tamizada obtenida con estructura granular y mezclar la última,

    f. comprimir en comprimidos, y

    g. recubrir los comprimidos.

11. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que consiste en:

    a. núcleo

        a. fumarato de quetiapina a de un 33 a un 70 % en peso

b. etilcelulosa a de un 20 a un 40% en peso

c. citrato de sodio dihidrato a de un 2 a un 30 % en peso

d. lactosa monohidrato a de un 3,0 a un 50 % en peso

e. celulosa microcristalina a de un 4,0 a un 60 % en peso

f. dióxido de silicio coloidal a de un 0,2 a un 5,0 % en peso

g. estearato de magnesio a de un 0,1 a un 5,0 % en peso

b. recubrimiento

a. hidroximetilpropilcelulosa o poli(alcohol vinílico) a de un 1,0 a un 5,0 % en peso.

12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedad bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia, manía, depresión, demencia, trastornos de excitación psicomotora en mamíferos y particularmente en seres humanos.