

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 255**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2012 PCT/EP2012/003781**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037022**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2012 E 12766581 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2822541**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un agente antipsicótico atípico y método para la preparación de la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2018

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
DIAKIDOU, AMALIA;
PAPANIKOLAOU, GEORGIA y
BARMPALEXIS, PANAGIOTIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 691 255 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un agente antipsicótico atípico y método para la preparación de la misma

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica estable para administración oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antipsicótico atípico tal como quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable y un método para la preparación de la misma.

Antecedentes de la invención

10 Los antipsicóticos atípicos (conocidos también como antipsicóticos de segunda generación) son una clase de medicamentos de venta con receta utilizados para el tratamiento de afecciones psiquiátricas. Dichos fármacos han sido bien acogidos por los médicos y se consideran ahora como el tratamiento de primera línea para la esquizofrenia y están reemplazando gradualmente a los agentes antipsicóticos típicos. Ambas generaciones de medicamentos tienden a bloquear los receptores en las rutas de dopamina del cerebro, pero los antipsicóticos atípicos se diferencian de los antipsicóticos típicos en que son menos propensos a causar discapacidades del control motor extrapiramidal en los pacientes, que incluyen movimientos inestables tipo enfermedad de Parkinson, rigidez corporal y temblores involuntarios. Estos movimientos anormales del cuerpo pueden llegar a ser permanentes incluso después de parar la medicación.

15 La quetiapina constituye uno de los agentes antipsicóticos atípicos más comúnmente usados. Se usa para tratar los síntomas de la esquizofrenia, de los episodios maníacos asociados con trastorno bipolar y de los episodios depresivos asociados con trastorno bipolar. La quetiapina se usa también junto con medicamentos antidepresivos para tratar el trastorno depresivo mayor en adultos. Funciona afectando las acciones de ciertos compuestos químicos del cerebro conocidos como neurotransmisores. Se cree que estos compuestos químicos cerebrales están desequilibrados en los individuos con esquizofrenia o trastorno bipolar, y la quetiapina ayuda a que recuperen el equilibrio. Como resultado, los síntomas se reducen o se alivian por completo.

20 La quetiapina es un compuesto de particular interés, ya que puede ser usado como un agente antipsicótico con una reducción sustancial del potencial de causar efectos secundarios tales como distonía aguda, discinesia aguda, pseudo-parkinsonismo y discinesia tardía, cuyos efectos secundarios pueden ser el resultado del uso de otros antipsicóticos o neurolepticos.

25 La quetiapina es un agente psicotrópico que pertenece a la clase de fármacos conocidos como dibenzotiazepinas. El nombre químico de la quetiapina es 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina. La fórmula molecular es $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$ que corresponde a un peso molecular de 883,11 (para su sal fumarato). Es un polvo cristalino de blanco a blanquecino que es moderadamente soluble en agua.

30 El documento EP-B-0907364 describe formulaciones de liberación sostenida de quetiapina que comprenden un agente gelificante y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 El documento US-A-2005/158383 describe formulaciones de liberación controlada que comprenden una matriz que contiene quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable y un material de cera tal como cera de carnauba, behenato de glicerilo.

El documento WO-A-2007/133583 describe una forma farmacéutica de liberación modificada de orden cero que comprende un núcleo de matriz que contiene un material hidrófobo y un agente farmacéutico soluble en agua y un recubrimiento de liberación modificada que rodea el núcleo de la matriz.

40 El documento WO-A-2010/066342 A1 describe formulaciones de quetiapina de liberación prolongada que comprenden el fármaco y partículas de un polímero aniónico no hinchable tal como Acryl-Eze (que comprende el polímero de poli(metacrilato etilacrilato) con una relación de los grupos carboxilo libres a los grupos éster de 1:1). La composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, fabricados por granulación húmeda o seca. Los comprimidos pueden ser recubiertos.

45 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de resolver los problemas asociados con las composiciones farmacéuticas que comprenden ingredientes activos solubles en agua, todavía existe la necesidad de una composición farmacéutica estable que evite tales problemas.

Sumario de la invención

50 Es, por lo tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de dosificación sólida oral estable para administración oral que contiene un agente de dibenzotiazepina, y en particular quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo, que supera las deficiencias de la técnica anterior y proporciona una tasa de liberación uniforme y constante durante un período de tiempo prolongado.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada para

administración oral que comprende quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo, que es biodisponible, con suficiente plazo de validez y buenas propiedades farmacotécnicas.

5 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación sólida oral que comprende quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que supera los problemas relacionados con el uso de agentes gelificantes tales como la descarga total de la dosis y los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del fármaco.

10 Un objetivo principal de la presente invención es la selección de un polímero de matriz no gelificante iónico que incorpora el ingrediente activo con el fin de alcanzar el perfil de disolución y la estabilidad apropiados para la forma farmacéutica terminada. Dicha forma farmacéutica proporciona velocidades de liberación de fármaco predecibles y reproducibles con el fin de lograr un mejor tratamiento para un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica sólida para administración oral que contiene quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, la cual evita todas las desventajas de las formulaciones que comprenden ingredientes activos solubles en agua.

15 Una estrategia adicional de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación prolongada que contiene quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se fabrica mediante un procedimiento rápido, simple y rentable.

20 De acuerdo con los objetivos anteriores de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada para administración oral que comprende quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo, y una cantidad efectiva del mismo polímero entérico a base de ácido metacrílico, que forma una matriz, no hinchable, no gelificante. tanto en el núcleo de la composición como en el recubrimiento, en donde dicho polímero entérico es un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo en donde la relación de sus grupos carboxilo libres a los grupos éster es 1:1.

Según otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica sólida de liberación prolongada en donde dicho procedimiento comprende las etapas de:

- 25
- pesar y tamizar quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los excipientes farmacéuticamente aceptables de la composición;
 - mezclar quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con una cantidad efectiva de un polímero entérico a base de ácido metacrílico, que forma una matriz, no hinchable, no gelificante, y al menos un azúcar no gelificante, soluble en agua, si está presente, hasta homogeneidad completa;

30

 - amasar la mezcla anterior con agua y secar después la masa húmeda;
 - tamizar la masa seca, añadiendo a la mezcla tamizada al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de deslizantes y/o lubricantes y mezclar hasta uniformidad;
 - comprimir la mezcla resultante en una forma farmacéutica de comprimidos;

35

 - aplicar una película del mismo polímero entérico del núcleo, y opcionalmente, al menos un excipiente adicional seleccionado de plastificantes, colorantes, tintes, pigmentos, tensioactivos o sus combinaciones, sobre la forma farmacéutica de comprimidos.

Otros objetivos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones F1 y F2 en comparación con el perfil deseado independiente del pH.

Descripción detallada de la invención

45 Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo (por ejemplo, quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) se considera que es "estable" si dicho ingrediente se degrada menos o más lentamente de lo que lo hace por sí mismo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

Como ya se ha mencionado, el principal objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de liberación prolongada de quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que sea fácil de fabricar, biodisponible, rentable, estable y que tenga buenas propiedades farmacotécnicas y de linealidad.

50 Un obstáculo relacionado con el desarrollo de una composición farmacéutica según los objetivos mencionados antes

es el fenómeno conocido como descarga total de la dosis (*dumping*). De hecho, la descarga total de la dosis es común en formulaciones de liberación prolongada de fármacos solubles en agua, tales como quetiapina. Más específicamente, dicho fenómeno se intensifica particularmente cuando hay comprendidos agentes gelificantes en composiciones de liberación prolongada de fármacos solubles en agua. La descarga total de la dosis se define como: "Liberación de fármaco rápida y no intencionada en un corto período de tiempo de la cantidad total o de una fracción significativa del fármaco contenido en una forma farmacéutica de liberación modificada". Se pretende que una forma farmacéutica de liberación prolongada libere el fármaco en las concentraciones deseadas durante un período de tiempo prolongado. Se dice que una forma farmacéutica es objeto de descarga total de la dosis cuando en un particular intervalo de tiempo, hay un exceso de liberación de fármaco distinto de la cantidad indicada o requerida. Esto da como resultado concentraciones sistémicas de fármaco más altas que pueden producir efectos adversos o incluso toxicidad inducida por el fármaco.

Otro problema relacionado con los sistemas de matriz gelificante es el efecto pronunciado de los alimentos sobre la biodisponibilidad del fármaco. El término "biodisponibilidad" se usa para describir la fracción de dosis del fármaco que llega a la circulación sistémica sin cambios. Muchos de los factores que influyen en la biodisponibilidad pueden ser modificados por los alimentos, tanto "de manera aguda", si un fármaco se toma con una comida, como "crónicamente", cuando los alimentos que se consumen regularmente influyen en la disposición del fármaco. La naturaleza de estas interacciones es complicada y está influenciada por la cantidad y la composición de los alimentos. También se debe tener en cuenta que, además de modificar la farmacocinética de los fármacos, los alimentos pueden alterar también sus efectos farmacodinámicos.

Se ha encontrado que el objetivo de la presente invención se alcanza cuando se incorporan a la formulación excipientes no gelificantes y no hinchables. Muchos fármacos débilmente básicos, tales como la quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, demuestran una solubilidad dependiente del pH en el tracto gastrointestinal, que lleva a velocidades de disolución variables. La velocidad a la que se disuelve un fármaco es proporcional a la solubilidad del fármaco en el medio, y por lo tanto, diferentes velocidades de liberación del fármaco podrían dar como resultado una absorción oral variable y problemas de biodisponibilidad. Por lo tanto, para una terapia farmacológica fiable, es deseable la preparación de una forma farmacéutica de liberación prolongada constante independiente del pH.

Se han hecho varios intentos para resolver la variabilidad dependiente del pH en formulaciones de liberación sostenida de fármacos débilmente básicos. La presente invención asegura la disponibilidad farmacéutica de quetiapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a partir de formas farmacéuticas de liberación prolongada que utilizan moduladores de pH microambientales y/o materiales con solubilidad dependiente del pH, tales como polimetacrilatos, con el fin de crear un sistema con perfil de disolución independiente del pH. Estas formulaciones proporcionan la liberación constante de quetiapina durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal a pesar de la variación en los valores de pH.

Los polímeros o copolímeros entéricos, tales como los polimetacrilatos, pueden contribuir al retraso del fenómeno de liberación en el estómago (ajustando el pH microambiental del comprimido) a la vez que actúan como agentes formadores de poros a valores de pH más altos (intestino). Además, el mismo tipo de polímeros o copolímeros entéricos se utilizan como agentes de recubrimiento para mejorar el comportamiento de disolución independiente del pH cuando la formulación se transfiere del estómago al intestino delgado.

Los polímeros de matriz iónicos no gelificantes son polímeros iónicos que no se hinchan para formar un gel cuando se exponen a un medio acuoso. Típicamente, tienen solubilidad dependiente del pH. Eso significa que son prácticamente insolubles a un pH fluido pero solubles a otro. A medida que la composición se desplaza a lo largo del tracto gastrointestinal, el pH aumenta y por lo tanto permite que la matriz se disuelva y continúe liberando el ingrediente activo de una manera controlada. A medida que la composición se desplaza adicionalmente en el tracto gastrointestinal donde el pH aumenta más, el polímero de matriz iónico no gelificante se solubilizará liberando de este modo el agente activo remanente. Tal mecanismo permite la liberación eficiente y más completa del agente activo y limita la cantidad de agente activo incluido en la composición. Además, la disolución completa del polímero de matriz iónico no gelificante se retrasa hasta que es expuesto al pH en el que es soluble.

El polímero de matriz no gelificante iónico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 85 % en peso, específicamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % en peso, más específicamente de aproximadamente 10 a 20 % en peso del peso total de la composición de liberación controlada.

El polímero iónico no hinchable se puede usar como un polímero puro o como un producto mezclado listo para uso tal como Sureteric, Acryl-Eze o similares. Acryl-Eze es un producto premezclado que contiene polímero de polimetacrilato-etilacrilato (Eudragit L100-55), plastificante y pigmentos.

Según la presente invención, el polímero iónico no hinchable es un polímero entérico a base de ácido metacrílico. Los polímeros entéricos a base de ácido metacrílico adecuados se disuelven a un valor de pH de 5,5 o por encima. Ejemplos específicos adecuados del polímero entérico a base de ácido metacrílico incluyen el copolímero LD de ácido metacrílico, el copolímero L de ácido metacrílico, el copolímero S de ácido metacrílico y similares. Como polímeros entéricos a base de ácido metacrílico, se pueden usar productos comerciales disponibles tales como

Eudragit L100-55 como copolímero LD de ácido metacrílico seco, Eudragit L100 como un copolímero L de ácido metacrílico y Eudragit S100 como un copolímero S de ácido metacrílico. Estos polímeros entéricos se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. El polímero entérico a base de ácido metacrílico utilizado para la preparación farmacéutica sólida de la invención se disuelve preferiblemente a un pH de 5,5 o por encima.

5 La matriz de liberación prolongada de la presente invención puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que son excipientes no gelificantes solubles y que pueden actuar como formadores de poros permitiendo la formación de canales en la matriz aumentando de este modo la velocidad de difusión del ingrediente activo desde la matriz en el primer pH ácido. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente
10 aceptables, no gelificantes, solubles, incluyen pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, dextrosa, glucosa, maltosa, sorbitol, y combinaciones que comprenden al menos uno de los anteriores.

El excipiente farmacéuticamente aceptable no gelificante soluble puede estar presente en la matriz en una cantidad de aproximadamente 1 % a 70 % en peso, específicamente de 10 a aproximadamente 60 % en peso y más específicamente de 20 a 50 % en peso basado en el peso total de la composición de liberación controlada.

15 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener también uno o más excipientes de formulación adicionales tales como agentes diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y aromatizantes, con la condición de que sean compatibles con el ingrediente activo de la composición con el fin de aumentar la estabilidad del fármaco y el plazo de validez del producto farmacéutico.

La composición farmacéutica se puede recubrir con un recubrimiento de película funcional que da a las formas farmacéuticas las propiedades físicas o biofarmacéuticas requeridas, una menor permeabilidad a la humedad y a otros gases tales como el oxígeno, un enmascaramiento del sabor o del color y/o una suavización de la superficie para hacer más fácil tragar en el caso de los comprimidos. Por "recubrimiento funcional", se quiere incluir un recubrimiento que modifica las propiedades de liberación de la formulación total, por ejemplo, un recubrimiento de liberación sostenida. El material de recubrimiento incluye el mismo polímero entérico a base de ácido metacrílico, que forma una matriz, no hinchable, no gelificante, que el núcleo de la composición, en donde dicho polímero
20 entérico es un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo en donde la relación de sus grupos carboxilo libres a los grupos éster es 1:1.

El material de recubrimiento puede comprender otros componentes, tales como, por ejemplo, plastificantes, colorantes, tintes, pigmentos, tensioactivos, farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos.

30 Las formulaciones de liberación prolongada de la presente invención se preparan por granulación húmeda con el fin de mejorar la fluidez y la compresibilidad de los polvos y evitar la segregación de los componentes mezclados. Dicho método se usa para convertir una mezcla de polvo en gránulos que tienen una fluidez adecuada y propiedades cohesivas para formar comprimidos.

El procedimiento de fabricación según la presente invención comprende las siguientes etapas:

- 35 - Se pesan y se tamizan los excipientes que están presentes tanto en la fase interna como en la fase externa así como la sustancia activa.
- Se mezclan en un mezclador los ingredientes de la fase interna, concretamente un polímero entérico a base de ácido metacrílico y al menos otro excipiente seleccionado del grupo que consiste en diluyentes, lubricantes, deslizantes, aglutinantes o cargas y la sustancia activa. La mezcla se realiza hasta uniformidad del polvo;
- Se añade el líquido de granulación, agua, a la mezcla obtenida de la etapa anterior;
- 40 - Se seca la masa húmeda;
- Se tamizan los gránulos;
- La mezcla resultante de la etapa anterior se mezcla con un deslizante y un lubricante;
- La mezcla de polvo se comprime en la forma farmacéutica deseable de comprimidos;
- 45 - Los comprimidos se recubren con un polímero entérico que comprende al menos otro excipiente seleccionado del grupo que consiste en plastificantes, colorantes, tintes, pigmentos, tensioactivos o combinaciones de los mismos.

La composición según la presente invención es capaz de prolongar la liberación de la sustancia activa desde al menos 12 horas, preferiblemente hasta al menos 16 horas y lo más preferiblemente hasta al menos 24 horas.

50 Se ensayaron varias composiciones de liberación sostenida que comprenden diferentes excipientes tal como se presentan en los siguientes ejemplos para lograr las propiedades óptimas con respecto a los objetivos de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

(no está comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones)

Tabla 1: Composición cualitativa y cuantitativa del ejemplo 1 (F1)

Ingredientes	Contenido %
Quetiapina fumarato	55,69
Eudragit L100	24,21
Lactosa	12,11
Ácido tartárico	0,73
Talco	7,26
Peso total sin recubrir	100

5

Se pesaron y tamizaron todos los excipientes y la sustancia activa de la composición del ejemplo 1 (F1). Se añadieron quetiapina fumarato, Eudragit L100, lactosa y ácido tartárico a un mezclador y se mezclaron hasta uniformidad. A continuación, los gránulos se granularon en húmedo con agua, se mezclaron y se secaron. Los gránulos secos se tamizaron y se lubricaron con talco. Finalmente, se comprimieron los gránulos en la forma deseable de comprimidos y se recubrieron con Eudragit L12.5. Las propiedades de fluidez de la mezcla de polvo fueron satisfactorias pero la compresibilidad era mala. La dureza de los comprimidos (medida como resistencia a la trituración) fue de $65 \pm 5,7$ N, mientras que el porcentaje de friabilidad fue de $1,2 \pm 0,3$ %.

10

Ejemplo 2

(no está comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones)

15 Tabla 2: Composición cualitativa y cuantitativa del ejemplo 2 (F2)

Ingredientes	Contenido %
Quetiapina fumarato	64,61
Eudragit L100	28,09
Ácido tartárico	0,84
Talco	6,46
Peso total sin recubrir	100

20

Se pesaron y tamizaron todos los excipientes y la sustancia activa de la composición del ejemplo 2 (F2). Se añadieron quetiapina fumarato, Eudragit L100 y ácido tartárico a un mezclador y se mezclaron hasta uniformidad. A continuación, los gránulos se granularon en húmedo con agua, se mezclaron y se secaron. Los gránulos secos se tamizaron y se lubricaron con talco. Finalmente, se comprimieron los gránulos en la forma deseable de comprimidos y se recubrieron con Eudragit L12.5. En comparación con la composición del ejemplo 1 (F1), los comprimidos del ejemplo 2 (F2) no contenían lactosa, mientras que el porcentaje de contenido de talco en el núcleo era más bajo. Las características farmacotécnicas de los comprimidos producidos permanecieron insatisfactorias.

25

30

Los ensayos de disolución realizados en las composiciones F1 y F2 no dieron resultados satisfactorios (Figura 1). La comparación de los dos perfiles de disolución *in vitro* para las composiciones F1 y F2 mostró diferencias significativas en la cantidad de quetiapina liberada en 1 y 8 h, respectivamente. Puesto que las condiciones y la ganancia de peso de los comprimidos durante el recubrimiento permanecieron constantes, las diferencias entre los dos perfiles de disolución se atribuyeron al tipo y a la cantidad de excipientes utilizados en el núcleo. Analíticamente, las mayores cantidades de quetiapina liberadas en medio ácido para la composición F2 se atribuyeron a la reducción de talco en el núcleo, lo que dio como resultado una matriz más hidrófila que lleva a un aumento de la liberación del fármaco. Además, la lenta velocidad de disolución de la quetiapina después de dos horas para ambas composiciones F1 y F2 indicó que la adición de ácido tartárico como un modificador de pH microambiental del comprimido no era apropiada para alcanzar las velocidades de disolución deseadas.

Además, un estudio de compatibilidad realizado entre mezclas de quetiapina y ácido tartárico en condiciones de almacenamiento acelerado indicó problemas importantes de compatibilidad.

Ejemplo 3

5 Se seleccionó Eudragit L100-55 en lugar de Eudragit L100 tanto para el núcleo del comprimido como para la capa de recubrimiento. Comparado con Eudragit L100, el Eudragit L100-55, que es también un copolímero aniónico, se disuelve a un valor de pH ligeramente más bajo (aproximadamente 5,5) e indica una velocidad de disolución significativamente más alta en medios neutros y alcalinos. Además, se decidió añadir dos tipos de azúcar en el núcleo como excipientes no gelificantes solubles en agua con el fin de facilitar la liberación de la sustancia activa desde el núcleo al pH ácido inicial del estómago. El primer tipo de azúcar se decidió que fuera lactosa y el otro tipo se seleccionó entre maltosa o dextrosa.

10 Con el fin de cribar una variedad de factores de formulación, se inició un diseño factorial completo 2⁴ experimental con dos puntos centrales. Los factores implicados eran el tipo y la cantidad de dos azúcares (dextrosa y maltosa), la cantidad de Eudragit L100-55 y la cantidad de lactosa. Se seleccionaron como respuestas dos parámetros de disolución, a saber, el porcentaje de fármaco disuelto en 1 hora y en 8 horas (Y_{1h} e Y_{8h}).

15 Todos los comprimidos ensayados mostraron perfiles de liberación prolongada de quetiapina. Los perfiles indicaron una combinación de dos mecanismos de disolución que dependen del pH del medio de disolución. En el medio ácido, donde la quetiapina indica una mayor solubilidad como un fármaco débilmente básico, los comprimidos actuaron como matrices de tipo reservorio (difusión a través de la capa de recubrimiento). La liberación del fármaco a través del recubrimiento entérico dependió de la hidrofiliidad del núcleo y del espesor de la capa de recubrimiento. Puesto que las condiciones y la ganancia de peso de los comprimidos durante el recubrimiento permanecieron constantes, las diferencias entre los perfiles de disolución de los experimentos se atribuyeron a diferencias en el núcleo. Por el contrario, a valores de pH más altos, donde la quetiapina indica una menor solubilidad y el recubrimiento es fácilmente soluble, la erosión fue el principal mecanismo de liberación. La tasa de erosión de la matriz se controló principalmente por la solubilidad de la quetiapina y la hidrofiliidad de los excipientes del núcleo.

20 El análisis ANOVA indicó que tres de cuatro factores examinados, a saber, la cantidad de azúcar, Eudragit L100 55 y lactosa, tuvieron una influencia estadísticamente significativa sobre el porcentaje de liberación de quetiapina en 1 hora mientras que el tipo y la cantidad de azúcar, así como la cantidad de Eudragit L100 55 tuvo una influencia significativa sobre el porcentaje de liberación de quetiapina en 8 horas.

30 El análisis de modelos de regresión lineal indicó que la cantidad de azúcar y la cantidad de Eudragit L100-55 mostraban un efecto antagonista para Y_{1h} e Y_{8h}; mientras que cantidades crecientes de lactosa conducían a valores Y_{1h} decrecientes. El análisis experimental demostró que la cantidad de fármaco liberado en la primera hora se puede controlar a través de los factores de formulación y de la capa de recubrimiento seleccionados.

La composición preferida según la presente invención (F3) se ilustra en la Tabla 3 a continuación:

35 Tabla 3: Composición cualitativa y cuantitativa del ejemplo 3 (F3)

Ingredientes	Contenido %
Quetiapina fumarato	43,81
Eudragit L100 55	12,38
Maltosa	28,58
Lactosa	9,52
Talco	3,81
Estearato de magnesio	1,90
Peso total sin recubrir	100

La composición del ejemplo 3 (F3) se preparó según el siguiente procedimiento de fabricación:

- Se pesaron y se tamizaron la sustancia activa y todos los excipientes de la fase interna y de la fase externa;
- Se añadieron a un mezclador quetiapina fumarato y los excipientes de la fase interna, Eudragit L 100-55, lactosa y maltosa, y se mezclaron hasta homogeneidad completa;

ES 2 691 255 T3

- Se amasó la mezcla anterior con agua y después se secó la masa húmeda;
 - Se tamizó la masa seca y se añadieron a la mezcla tamizada los excipientes de la fase externa, talco y estearato de magnesio y se mezclaron hasta uniformidad;
 - Se comprimió la mezcla resultante en la forma farmacéutica de comprimidos;
- 5 - Se aplicó un recubrimiento de película de Eudragit L100-55 y Citrofol sobre el núcleo.

10 Los experimentos de liberación de fármaco *in vitro* de los comprimidos anteriores mostraron perfiles de liberación prolongada. El porcentaje de liberación de quetiapina en 1 y 8 horas fue de aproximadamente 22 % y 84,9 %. La adaptación del modelo cinético de liberación de orden cero sobre la media de los perfiles de disolución de la formulación ensayada mostró una buena correlación ($R^2 = 0,968$). También el valor del factor de similitud fue 62,77 que indicó una buena similitud de las formulaciones con el perfil deseable independiente del pH.

El alto valor del coeficiente de correlación para el modelo de liberación de orden cero (R^2), el alto valor del factor de similitud (f_2), junto con la mejora de las características farmacotécnicas y de la estabilidad de la composición F3, indica que es capaz de proporcionar una liberación de quetiapina prolongada constante e independiente del pH.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada para administración oral que comprende quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo y una cantidad efectiva del mismo polímero entérico a base de ácido metacrílico que forma una matriz, no gelificante, no hinchable, tanto en el núcleo de la composición como en el recubrimiento, en donde dicho polímero entérico es un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo en donde la relación de sus grupos carboxilo libres a los grupos éster es 1:1.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende al menos un azúcar no gelificante soluble en agua en la matriz.
- 10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde el al menos un azúcar no gelificante soluble en agua se selecciona de lactosa, sacarosa, dextrosa, glucosa, maltosa, sorbitol o combinaciones de las mismas.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el polímero no gelificante, no hinchable, que forma una matriz está presente en una cantidad de 5 a 85 % en peso, del peso total de la composición.
- 15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde el polímero no gelificante, no hinchable, que forma una matriz está presente en una cantidad de 10 a 50 % en peso y más específicamente de 10 a 20 % en peso del peso total de la composición.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde el polímero no gelificante, no hinchable, que forma una matriz está presente en una cantidad de 10 a 20 % en peso del peso total de la composición.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 2 o 3, en donde el al menos un azúcar no gelificante soluble en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a 70 % basado en el peso total de la composición.
- 20 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde el al menos un azúcar no gelificante soluble en agua está presente en una cantidad de 10 % a 60 % basado en el peso total de la composición.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde el al menos un azúcar no gelificante soluble en agua está presente en una cantidad de 20 % a 50 % basado en el peso total de la composición.
- 25 10. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como deslizantes y/o lubricantes.
11. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde el recubrimiento comprende al menos otro excipiente adicional seleccionado entre plastificantes, colorantes, tintes, pigmentos, tensioactivos o combinaciones de los mismos.
- 30 12. Un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica sólida de liberación prolongada definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho procedimiento comprende las etapas de:
 - pesar y tamizar quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los excipientes farmacéuticamente aceptables de la composición;
 - mezclar quetiapina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con una cantidad efectiva de un polímero entérico a base de ácido metacrílico, que forma una matriz, no hinchable, no gelificante, y al menos un azúcar no gelificante, soluble en agua, si está presente, hasta homogeneidad completa;
 - 35 - amasar la mezcla anterior con agua y secar después la masa húmeda;
 - tamizar la masa seca, añadiendo a la mezcla tamizada al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de deslizantes y/o lubricantes y mezclar hasta uniformidad;
 - comprimir la mezcla resultante en una forma farmacéutica de comprimidos;
 - 40 - aplicar una película del mismo polímero entérico del núcleo, y opcionalmente, al menos un excipiente adicional seleccionado de plastificantes, colorantes, tintes, pigmentos, tensioactivos o sus combinaciones, sobre la forma farmacéutica de comprimidos.

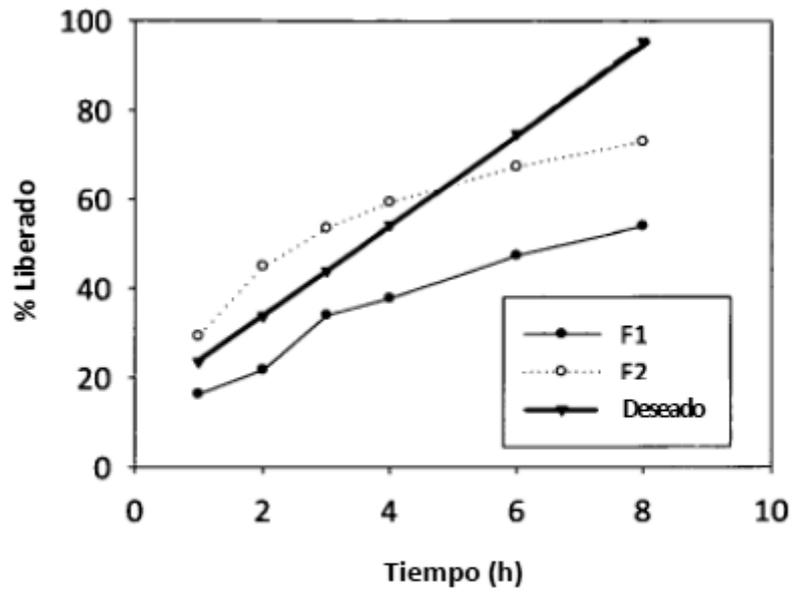


Fig. 1