

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 191**

51 Int. Cl.:
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10159137 .8**
96 Fecha de presentación: **06.04.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2374450**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.10.2011**

54 Título: **Composiciones de flupentixol**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.09.2012

73 Titular/es:
H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:
Olsen, Flemming Enok

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 387 191 T3

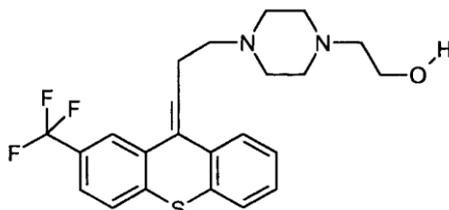
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composiciones de flupentixol.

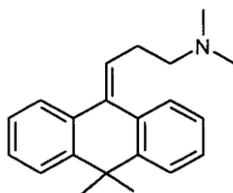
Campo de la invención

5 Flupentixol es un antipsicótico del grupo de los tioxantenos. Flupentixol tiene la estructura representada a continuación



10 y el nombre sistemático 2-(4-{3-[2-trifluorometil-tioxanten-(9E)-iliden]-propil}-piperazin-1-il)-etanol. El compuesto se describió por primera vez en la patente del R.U. 925538 de Smith Kline & French Laboratories en 1963, y se decía que tenía, p.ej., actividad tranquilizante y depresora del sistema nervioso central en general. Flupentixol se ha comercializado como la sal ácida de dihidrocloruro de los isómeros (E)(Z) mezclados en forma de comprimido y en disolución (Fluanxol®), y también como el isómero (Z) del éster de decanoato en formulaciones inyectables de liberación lenta (Depixol®). Flupentixol es un antagonista de los receptores D₁ y D₂ de dopamina y un antagonista del receptor 2 de serotonina. Flupentixol se usa en el tratamiento de la esquizofrenia, pero también en el tratamiento de la depresión, ansiedad y tensión nerviosa grave.

15 Flupentixol se comercializa también en un comprimido combinado junto con el antidepresivo melitraceno con el nombre comercial deanxit®. Melitraceno es un antidepresivo tricíclico con la estructura representada a continuación



20 y el nombre sistemático {3-[10,10-dimetil-10H-antracén-9-iliden]-propil}-dimetilamina. Melitraceno se describió por primera vez en la patente del R.U. 939856 de Kefalas en 1963, y se decía que el compuesto inhibe la reabsorción de noradrenalina y también hasta cierto punto la reabsorción de serotonina. Deanxit se usa, p.ej., en el tratamiento de la ansiedad, depresión y astenia.

25 Tanto deanxit® como fluanxol® se venden como comprimidos revestidos de carbohidrato con un núcleo que comprende el/los ingrediente(s) activo(s) y lactosa monohidrato (15-20%), almidón de patata (35-40%), gelatina (1-2%), talco (3-5%) y estearato magnésico (0,1-0,5%). El revestimiento comprende gelatina, sacarosa y agentes colorantes.

El documento CN101125131 describe una forma en estado sólido que comprende flupentixol y melitraceno preparada mediante molienda de bolas de los ingredientes activos junto con un diluyente hasta proporcionar un polvo en ausencia de disolventes.

La presente invención proporciona composiciones nuevas que comprenden flupentixol con una estabilidad mejorada.

30 Sumario de la invención

El presente inventor ha descubierto sorprendentemente que la incorporación de ciclodextrina en una composición farmacéutica sólida que comprende flupentixol da lugar a una estabilidad incrementada del flupentixol. Además, tales composiciones son bioequivalentes a las composiciones existentes que comprenden flupentixol, es decir, fluanxol® y Deanxit®. Por lo tanto, en una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende flupentixol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y ciclodextrina.

Figuras

Figura 1: Flupentixol residual en % de la cantidad a t=0 tras el almacenamiento a 40 °C y un 75% de HR durante 3 meses en recipientes abiertos. Las composiciones comprenden 0,5 mg de base libre de flupentixol.

Figura 2: Flupentixol residual en % de la cantidad a t=0 tras el almacenamiento a 40 °C y un 75% de HR durante 3 meses en recipientes abiertos. Las composiciones comprenden 5 mg de base libre de flupentixol.

Figura 3: Flupentixol residual (cantidad absoluta) tras el almacenamiento a 40 °C y un 75% de HR durante 3 meses en recipientes abiertos. Las composiciones comprenden 0,5 mg de base libre de flupentixol y 10 mg de base libre de melitraceno.

Descripción detallada de la invención

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con uniones (α -1,4) de unidades de α -D-glucopiranosas derivadas de almidón. La estructura de ciclodextrina se parece a un toroide truncado con una cavidad central, cuyo tamaño depende del número de unidades de glucosa. Esta estructura da lugar a una superficie externa hidrófila y una cavidad central hidrófoba. Las ciclodextrinas se nombran según el número de unidades de glucosa, de forma que las α -, β - y γ -ciclodextrinas tienen 6, 7 y 8 unidades de glucosa, respectivamente. También son ejemplos conocidos numerosos derivados de ciclodextrinas, que incluyen dimetil- β -ciclodextrina, 2-hidroxiethyl- β -ciclodextrina y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina [*Handbook of Pharmaceutical Excipients* (ed. Rowe *et al*), 5ª ed., Pharmaceutical Press]. Las diferentes ciclodextrinas, es decir, α -, β - y γ -ciclodextrinas y los derivados de ciclodextrinas se denominan en conjunto en el presente contexto "ciclodextrinas".

En años recientes, las ciclodextrinas se han usado en la formulación de fármacos en estado líquido y sólido, p.ej. para incrementar la solubilidad del fármaco y la estabilidad del fármaco, y como agentes enmascaradores del sabor. Se cree que el mecanismo subyacente es la formación de un complejo de inclusión en el que el fármaco queda atrapado en la cavidad central [*J Pharm. Sci.*, 85, 1017-1025, 1996; *J Pharm. Sci.*, 96, 1691-1707, 2007].

Algunos ingredientes farmacéuticos activos (IFA) pueden ser capaces de formar dicho complejo de inclusión en una mezcla seca de ciclodextrina y el IFA. Otros, por otra parte, necesitan que se prepare una disolución de ciclodextrina e IFA para que se forme completamente el complejo. Aunque un complejo de inclusión parece conferir a menudo una estabilidad incrementada a un IFA, también se ha observado que si un IFA no se ajusta completamente a la cavidad, o está incluido solamente de manera parcial, se observa, de hecho, una estabilidad disminuida ["Cyclodextrins and Their Complexes, Chemistry, Analytical Methods, Applications", H Dodziuk (Ed), página 393-396, Wiley-VCH, Weinheim, 2006].

Una aproximación diferente para mejorar la estabilidad de un IFA es disminuir la solubilidad del IFA en el medio del comprimido. Es una observación habitual que los compuestos químicos en general, y los IFA en particular, son más susceptibles a las reacciones químicas, es decir, son menos estables, en disolución que en forma sólida. Flupentixol tiene una solubilidad mayor como sal (es decir, a pH bajo) que como la base libre (es decir, a pH incrementado). Una aproximación alternativa para incrementar la estabilidad de los comprimidos de flupentixol, así, es incrementar el pH en los comprimidos, p.ej. aplicando excipientes básicos, tales como bicarbonato.

La fabricación de comprimidos a gran escala requiere normalmente el uso de lubricantes, cuyo efecto es impedir que el polvo se adhiera al equipo de procesamiento en general, y en particular que los comprimidos se adhieran a los punzones. Los lubricantes conocidos incluyen talco, sílice, estearato magnésico, ácido esteárico y aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite hidrogenado de semilla de algodón. Normalmente no se espera que los lubricantes tengan impacto sobre la estabilidad de un IFA.

Los datos presentados en el Ejemplo 1 demuestran que a pesar del hecho de que no tiene lugar la pre-formación de un complejo de inclusión de flupentixol en la ciclodextrina, el uso de ciclodextrina en composiciones sólidas de flupentixol da lugar a una estabilidad mejorada. De manera importante, dicha mejora es notablemente mayor que la mejora de la estabilidad obtenida mediante el uso de otras técnicas potenciales de mejora de la estabilidad, p.ej. el incremento del pH. Una comparación por parejas para composiciones de dosis altas y bajas (M, KM; S, KS; BM, KBM; y BS, KBS) demuestra que la adición de β -ciclodextrina en 7 de las 8 comparaciones da lugar a una estabilidad incrementada de flupentixol. También se indica que la adición de sterotex, es decir, aceite vegetal hidrogenado, en vez de estearato magnésico, mejora en general la estabilidad de flupentixol. Esto se puede observar a partir del hecho de que las composiciones KS para dosis de 0,5 mg y 5 mg son las más estables. Esto es especialmente cierto para la composición de dosis alta.

Los datos presentados en el ejemplo 5 demuestran que las composiciones de la presente invención que comprenden flupentixol o flupentixol y melitraceno tienen una estabilidad superior en comparación con los fármacos comercializados que comprenden flupentixol o flupentixol y melitraceno, es decir, fluanxol® y deanxit®.

Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende flupentixol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ciclodextrina, tal como, p.ej., β -ciclodextrina. En una realización adicional, dicha composición comprende también aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite hidrogenado de semilla de algodón, p.ej. sterotex. Los ejemplos de flupentixol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen la sal de ácido clorhídrico y la sal de di-ácido clorhídrico. Flupentixol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como, p.ej., el ácido clorhídrico o di-ácido clorhídrico pueden estar

presentes en dicha composición en una cantidad que corresponde a 0,1 - 20 mg de base libre, tal como 0,5 - 10 mg, tal como 0,5, 1, 3 ó 5 mg.

Además de ciclodextrina y opcionalmente aceite vegetal hidrogenado, una composición de la presente invención puede comprender además otros excipientes usados en la preparación de preparaciones farmacéuticas sólidas.

- 5 Tales excipientes incluyen aglutinantes, tales como almidón, carbohidratos, celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, lactosa, xilitol, sorbitol y manitol. También incluye disgregantes, tales como PVP (polivinil pirrolidona) reticulada, glicolato de almidón sódico y CMC (carboximetil celulosa) reticulada, p.ej. croscarmelosa sódica. También incluye rellenos, tales como celulosa, fosfato cálcico, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y carbonato cálcico. También incluye deslizantes, tales como dióxido de silicio, talcos, y carbonato magnésico.
- 10 También incluye lubricantes, tales como talco, sílice, aceite vegetal hidrogenado y estearato magnésico.

La composición de la presente invención se puede presentar, p.ej., en forma de comprimidos, cápsulas o polvos, y se hace mención especial de los comprimidos. Tales comprimidos se pueden revestir además, p.ej. con un revestimiento de película, con materiales de revestimiento habituales, tales como hidroxil propilmetil celulosa, shellac, PVA (poli(alcohol vinílico)) hidrolizado (parcialmente) y PEG (polietilen glicol).

- 15 En una realización, una composición de la presente invención comprende β -ciclodextrina, (5-20%), lactosa monohidrato (10-25%), almidón (45-60%), hidropropil celulosa (1-10%), celulosa microcristalina (5-12%), y aceite vegetal hidrogenado (0,5-5%), además de flupentixol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo equivalentes a 0,1-20 mg de base libre. Opcionalmente, dicha composición puede comprender además croscarmelosa sódica (1-10%), talco (0,1-2%), y estearato magnésico (0,1-2%).

- 20 En una realización, una composición de la presente invención comprende β -ciclodextrina, (11-13%), lactosa monohidrato (16-18%), almidón (48-52%), hidropropil celulosa (3-5%), celulosa microcristalina (7-10%) y aceite vegetal hidrogenado (0,5-4%), además de flupentixol 2HCl que corresponde a 0,5, 1, 3 ó 5 mg de base libre. Opcionalmente, dicha composición comprende además croscarmelosa sódica (1-5%), talco (0,3-0,6%), y estearato magnésico (0,1-0,8%).

- 25 En una realización, una composición de la presente invención comprende β -ciclodextrina (5-20%), lactosa monohidrato (10-25%), almidón (35-45%), hidropropil celulosa (1-10%), celulosa microcristalina (5-12%) y aceite vegetal hidrogenado (0,5-5%), además de flupentixol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo equivalentes a 0,1-10 mg de base libre y melitraceno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo equivalentes a 1-30 mg de base libre. Opcionalmente, dicha composición comprende además croscarmelosa sódica
- 30 (1-10%), talco (0,1-2%), y estearato magnésico (0,1-2%).

- En una realización, una composición de la presente invención comprende β -ciclodextrina, (11-13%), lactosa monohidrato (17-20%), almidón (38-43%), hidropropil celulosa (3-5%), celulosa microcristalina (8-12%) y aceite vegetal hidrogenado (0,5-2%), además de flupentixol 2 HCl equivalente a 0,5 mg de base libre y melitraceno HCl equivalente a 10 mg de base libre. Opcionalmente, dicha composición comprende además croscarmelosa sódica
- 35 (1-3%), talco (0,1-0,8%), y estearato magnésico (0,5-1%).

En una realización, una composición de la presente invención consiste esencialmente en β -ciclodextrina (5-20%), lactosa monohidrato (10-25%), almidón (45-60%), hidropropil celulosa (1-10%), celulosa microcristalina (5-12%), aceite vegetal hidrogenado (0,5-5%), croscarmelosa sódica (1-10%), talco (0,1-2%), y estearato magnésico (0,1-2%), además de flupentixol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo equivalentes a 0,1-20 mg de base libre.

- 40 En una realización, una composición de la presente invención consiste esencialmente en β -ciclodextrina (11-13%), lactosa monohidrato (16-18%), almidón (48-52%), hidropropil celulosa (3-5%), celulosa microcristalina (7-10%), aceite vegetal hidrogenado (0,5-4%), croscarmelosa sódica (1-5%), talco (0,3-0,6%), y estearato magnésico (0,1-0,8%), además de flupentixol 2HCl que corresponde a 0,5, 1, 3 ó 5 mg de base libre.

- 45 En una realización, una composición de la presente invención consiste esencialmente en β -ciclodextrina (5-20%), lactosa monohidrato (10-25%), almidón (35-45%), hidropropil celulosa (1-10%), celulosa microcristalina (5-12%), aceite vegetal hidrogenado (0,5-5%), croscarmelosa sódica (1-10%), talco (0,1-2%) y estearato magnésico (0,1-2%), además de flupentixol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo equivalentes a 0,1-10 mg de base libre y melitraceno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo equivalentes a 1-30 mg de base libre.

- 50 En una realización, una composición de la presente invención consiste esencialmente en β -ciclodextrina (11-13%), lactosa monohidrato (17-20%), almidón (38-43%), hidropropil celulosa (3-5%), celulosa microcristalina (8-12%), aceite vegetal hidrogenado (0,5-2%), croscarmelosa sódica (1-3%), talco (0,1-0,8%) y estearato magnésico (0,5-1%), además de flupentixol 2 HCl equivalente a 0,5 mg de base libre y melitraceno HCl equivalente a 10 mg de base libre.

Tal como se mencionó anteriormente, flupentixol ya está en el mercado como un comprimido de componente único (nombre comercial fluanxol®) y como un comprimido combinado junto con melitraceno (nombre comercial deanxit®).

- 55 Cuando se desarrolla una nueva composición de un producto existente, es una gran ventaja si la composición nueva y la vieja exhiben el mismo perfil en el plasma sanguíneo tras la administración. El efecto terapéutico de un

compuesto está estrechamente relacionado con la concentración de dicho compuesto en la sangre. Así, si dos composiciones del mismo compuesto terapéuticamente activo dan lugar a las mismas concentraciones sanguíneas de dicho compuesto a lo largo del tiempo, se pueden esperar efectos clínicos idénticos de las dos composiciones. Cuando dos composiciones del mismo compuesto terapéuticamente activo dan lugar a las mismas concentraciones sanguíneas de dicho compuesto a lo largo del tiempo, se dice que las composiciones son bioequivalentes. Las autoridades reguladoras permiten un acceso simplificado al mercado para una composición nueva de un fármaco existente con tal de que la composición nueva sea bioequivalente a una composición existente. Si este no es el caso, muchas autoridades reguladoras necesitan que se lleven a cabo ensayos adicionales de seguridad y eficacia antes de dejar que la composición nueva salga al mercado, y dichos ensayos son caros y llevan tiempo. Como resultado, el suministro de composiciones nuevas de flupentixol y flupentixol/melitraceno cuyas composiciones sean bioequivalentes a las composiciones existentes asegura que se mantiene el efecto clínico de las composiciones existentes, y permite una fase de desarrollo mucho más rápida y barata.

Los datos presentados en el Ejemplo 2 y 3 demuestran que las composiciones de la presente invención son bioequivalentes a las composiciones existentes de flupentixol y flupentixol y melitraceno, es decir, fluanxol® y deanxit®.

Tal como se mencionó anteriormente, flupentixol se proporciona también en forma de un comprimido combinado, es decir, en forma de un comprimido que también comprende el antidepresivo tricíclico melitraceno. Los datos del ejemplo 4 muestran el efecto de diferentes procedimientos de fabricación para dicho comprimido combinado sobre la estabilidad de flupentixol. En resumen, los experimentos informados en el ejemplo 4 determinan el efecto de mezclar melitraceno y flupentixol en una etapa de granulación en húmedo antes de formar los comprimidos, y mezclar dos granulados diferentes, uno que comprende flupentixol y uno que comprende melitraceno antes de formar los comprimidos. Los datos demuestran claramente que la mezcla de dos granulados diferentes (o polvos) proporciona una estabilidad superior. Esto se puede observar a partir del hecho de que la estabilidad para KBT es superior a KBV, y que la estabilidad de KT es notablemente mejor que cualquiera de las otras composiciones ensayadas.

Así, en una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica sólida que comprende flupentixol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y melitraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el procedimiento comprende mezclar un primer granulado o polvo que comprende flupentixol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ciclodextrina con un segundo granulado o polvo que comprende melitraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una etapa posterior, dicha mezcla de granulados o polvos obtenida anteriormente se puede comprimir para formar un comprimido, y dicho comprimido se puede revestir. Para preparar los dos granulados mencionados, se pueden aplicar excipientes como los discutidos anteriormente.

En una realización, dicho primer o dicho segundo granulado comprende ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina. En una realización adicional, dicho primer o dicho segundo granulado, además de ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina, también comprende aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite vegetal de semilla de algodón.

En una realización, se prepara un primer granulado que comprende flupentixol 2 HCl mezclando flupentixol y lactosa monohidrato para obtener una premezcla que comprende un 8% de flupentixol. Dicha premezcla se mezcla con β -ciclodextrina, almidón de maíz, lactosa monohidrato e hidroxipropil celulosa, y se añade agua para obtener un primer granulado. Se prepara un segundo granulado mezclando melitraceno HCl, almidón de maíz, lactosa monohidrato e hidroxipropil celulosa, seguido de la adición de agua para obtener un granulado. Dichos primer y segundo granulados se mezclan y se combinan con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, talco, hidroxipropil celulosa, talco y aceite vegetal hidrogenado, y los comprimidos se preparan mediante compresión. Como etapa adicional, se puede añadir una capa de revestimiento a los comprimidos.

Ejemplo 1 Efecto de ciclodextrina, bicarbonato y lubricantes sobre la estabilidad de flupentixol

Se prepararon ocho composiciones con dos dosis de flupentixol (0,5 mg y 5 mg de base libre) y para determinar la influencia de los excipientes sobre la estabilidad, se determinó la cantidad residual de flupentixol tras 3 meses de almacenamiento a 40 °C, 75% de HR en recipientes abiertos. La Tabla 1 más adelante resume las composiciones. La Premezcla de Flupentixol 8 es una mezcla de un 8% de flupentixol 2HCl en lactosa usada para mejorar la uniformidad del contenido en los comprimidos de dosis baja. Kleptosa es β -ciclodextrina; Klucel EXF es hidroxipropil celulosa con un tamaño de partícula (D_{50}) de aproximadamente 100 μm ; Avicel PH 102 es celulosa microcristalina con un tamaño de partícula (D_{50}) de aproximadamente 100 μm ; Sterotex es aceite hidrogenado de semilla de algodón; y bicarbonato es NaHCO_3 .

Las composiciones se produjeron preparando un granulado para cada una de las dosis de los comprimidos, al que se añadieron los excipientes restantes para conseguir los granulados finales deseados.

Granulado a - fluanxol 0,5 mg

Premezcla de Flupentixol al 8 %

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Klucel EXF

Agua purificada*

5 * Disolvente usado para la granulación

Granulado e-b - fluanxol 5 mg

Dihidrocloruro de Flupentixol

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

10 Klucel EXF

Agua purificada*

* Disolvente usado para la granulación

15 Los excipientes enumerados en el Granulado a-b se mezclaron en un mezclador de alto cizallamiento Diosna P25 durante 3 minutos. Velocidad del mezclador: 325 rpm/Cuchilla 2800 rpm. Se pulverizó agua purificada en el polvo en una cantidad de ~ 22 % p/p. Se continuó con la mezcla durante alrededor de 3 minutos a una velocidad del mezclador de 162 rpm y una velocidad de la cuchilla de 2800 rpm, seguido de granulación durante 30 seg. a una velocidad del mezclador de 325 rpm y una velocidad de la cuchilla de 2800 rpm.

20 El granulado obtenido se secó en una secadora de bandejas. Se añadieron los excipientes restantes, con la excepción de Sterotex y estearato magnésico, al granulado seco que se tamizó a través de un tamaño de malla de 0,7 mm y se mezcló en un mezclador de contenedor Bohle durante 6 minutos a 22 rpm. Se añadió Sterotex o estearato magnésico (tamizado a través de un tamaño de malla de 0,8 mm) y los granulados resultantes se mezclaron en un mezclador de contenedor Bohle durante 3 minutos.

25 Se prepararon comprimidos comprimiendo los granulados en un aparato de producción de comprimidos Korch PH-106. El peso objetivo para 0,5 mg de fluanxol fue 60 mg; El peso objetivo para 5 mg de fluanxol fue 250 mg. La dureza para ambas dosis fue 17-39 N.

Cada comprimido comprende 0,584 mg de flupentixol 2HCl equivalentes a 0,5 mg de base de flupentixol o 5,83 mg de flupentixol 2HCl equivalentes a 5 mg de base de flupentixol.

Tabla 1 Composiciones de 0,5 mg de flupentixol (% (p/p))

	BM	BS	M	S	KBM	KBS	KM	KS
Premezcla de flupentixol 8	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2	12,2
Kleptosa					10	10	10	10
Lactosa	25,8	25,8	25,8	25,8	15,8	15,8	15,8	15,8
Almidón de maíz	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0
Klucel EXF	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Avicel PH102	13,0	10,0	18,0	15,0	13,0	10,0	18,0	15,0
Bicarbonato	5,0	5,0			5,0	5,0		
Talco	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Sterotex		4,0		4,0		4,0		4,0
Estearato de Mg	1,0		1,0		1,0		1,0	

	BM	BS	M	S	KBM	KBS	KM	KS
Suma	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabla 2 Composiciones de 5 mg de flupentixol (% (p/p))

	BM	BS	M	S	KBM	KBS	KM	KS
Flupentixol 2HCl	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
Kleptosa					20	20	20	20
Lactosa	36,7	36,7	36,7	36,7	16,7	16,7	16,7	16,7
Almidón de maíz	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0
Klucel EXF	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Avicel PH102	13,0	10,0	18,0	15,0	13,0	10,0	18,0	15,0
Bicarbonato	5,0	5,0			5,0	5,0		
Talco	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Sterotex		4,0		4,0		4,0		4,0
Estearato de Mg	1,0		1,0		1,0		1,0	
Suma	100	100	100	100	100	100	100	100

5 La Figura 1 representa la cantidad residual en porcentaje de flupentixol en las ocho composiciones de 0,5 mg de flupentixol discutidas anteriormente. De forma similar, la Figura 2 representa la cantidad residual en porcentaje de flupentixol en las ocho composiciones de 5,0 mg de flupentixol discutidas anteriormente.

Los datos demuestran claramente que las composiciones de flupentixol que comprenden β-ciclodextrina son más estables que las composiciones que no comprenden β-ciclodextrina. Los datos también demuestran que sterotex tiene un impacto beneficioso sobre la estabilidad de flupentixol.

10 Ejemplo 2 Bioequivalencia de la composición de flupentixol de la presente invención y fluanxol®

15 Para investigar si las composiciones de la presente invención son bioequivalentes a fluanxol® se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia de dosis única, abierto, aleatorizado y cruzado en hombres y mujeres sanos. Se inscribieron 64 pacientes en cuatro cohortes, es decir, 0,5, 1, 3 y 5 mg de flupentixol. El primer día, se administró a los sujetos flupentixol en una composición de la presente invención (tratamiento A) o fluanxol® (tratamiento B).
 20 Después de un periodo de reposo farmacológico de 14 días cada sujeto volvió a la clínica para recibir el tratamiento alternativo (A o B). Se recogieron muestras de sangre hasta 120 horas tras la dosis en cada periodo, y se determinaron las concentraciones plasmáticas de flupentixol. La bioequivalencia se determinó basándose en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde cero hasta el infinito (ABC_{0-inf}) y la concentración máxima observada (C_{max}). Un paciente se retiró de la cohorte de 5 mg. La tabla 3 siguiente resume las composiciones de los comprimidos usados en el tratamiento A.

Tabla 3

	Flupentixol 2 HCl por unidad (como base libre)			
	0,5 mg	1 mg	3 mg	5 mg
β-ciclodextrina	14,4 mg	14,4 mg	21,6 mg	36,0 mg
Lactosa monohidrato	20,0 mg	19,85 mg	30,6 mg	51,0 mg
Almidón de maíz	62,02 mg	61,58 mg	89,7 mg	49,55 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,4 mg	5,4 mg	6,3 mg	10,5 mg

	Flupentixol 2 HCl por unidad (como base libre)			
Celulosa microcristalina	12,68 mg	12,68 mg	14,35 mg	23,9 mg
Croscarmelosa sódica	2,4 mg	2,4 mg	7,2 mg	12,0 mg
Talco	0,6 mg	0,6 mg	0,9 mg	1,5 mg
Aceite vegetal hidrogenado	1,2 mg	1,2 mg	5,4 mg	9,0 mg
Estearato de Mg	0,72 mg	0,72 mg	0,36 mg	0,6 mg
Peso del núcleo del comprimido	120 mg	120 mg	180 mg	300 mg

Los comprimidos se revistieron con 4,4 mg (0,5 mg y 1 mg), 6,6 mg (3 mg) y 9,8 mg (5 mg) de material de revestimiento que consistió en PEG3350, PEG6000, PVA hidrogenado y material colorante.

Los datos de la Tabla 4 siguiente muestran el ABC_{0-inf} calculada y C_{max} para las cuatro cohortes.

5 **Tabla 4**

	ABC_{0-inf} (h ng/ml)		C_{max} (mg/ml)	
	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento A	Tratamiento B
0,5 mg	5,99	6,35	0,0808	0,0856
1 mg	13,1	13,1	0,179	0,175
3 mg	37,6	35,3	0,677	0,631
5 mg	59,5	53,3	1,41	1,23

Los datos presentados en la tabla 4 demuestran claramente que las composiciones de la presente invención son bioequivalentes a fluanxol® a lo largo de un amplio intervalo de concentraciones de flupentixol.

Ejemplo 3 Bioequivalencia de las composiciones de flupentixol/melitraceno de la presente invención y deanxit®

- 10 Para investigar si las composiciones de la presente invención son bioequivalentes a deanxit® se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia de dosis única, abierto, aleatorizado y cruzado en hombres y mujeres sanos. Se inscribieron 30 sujetos. El primer día, se administró a los sujetos flupentixol y melitraceno en una composición de la presente invención (tratamiento A) o deanxit® (tratamiento B). Después de un periodo de reposo farmacológico de 14 días cada sujeto volvió a la clínica para recibir el tratamiento alternativo (A o B). Se recogieron muestras de
- 15 sangre hasta 120 horas tras la dosis en cada periodo, y se determinaron las concentraciones plasmáticas de flupentixol y melitraceno. La bioequivalencia se determinó basándose en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde cero hasta el infinito (ABC_{0-inf}) y la concentración máxima observada (C_{max}).

La Tabla 5 siguiente resume la composición de los comprimidos usados en el tratamiento A. Cada comprimido comprendió 10 mg de melitraceno (HCl) y 0,5 mg de flupentixol (2HCl), calculado como la base libre.

20 **Tabla 5**

β -ciclodextrina	14,4 mg
Lactosa monohidrato	22,056 mg
Almidón de maíz	48,71 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,4 mg
Celulosa Microcristalina	12,44 mg
Croscarmelosa sódica	2,4 mg

Talco	0,60 mg
Aceite vegetal hidrogenado	1,2 mg
Estearato de Mg	0,96 mg
Peso del núcleo del comprimido	120 mg

Cada comprimido se revistió con 4,4 mg de revestimiento que comprendía PEG3500, PEG6000, PVA hidrogenado y material colorante.

La Tabla 6 siguiente muestra el ABC_{0-inf} y la C_{max} para flupentixol y melitraceno.

5 **Tabla 6**

	Flupentixol		Melitraceno	
	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento A	Tratamiento B
ABC_{0-inf} (h ng/ml)	8,58	8,06	292	269
C_{max} (ng/ml)	0,110	0,103	8,49	8,11

Los datos presentados en la tabla 6 demuestran claramente que las composiciones de la presente invención que comprenden flupentixol y melitraceno son bioequivalentes a deanxit® con respecto tanto a flupentixol como a melitraceno.

10 Ejemplo 4. Efecto del procedimiento de fabricación para los comprimidos que comprenden flupentixol y melitraceno sobre la estabilidad de flupentixol.

Se prepararon seis composiciones como se resume en la Tabla 7 siguiente.

Tabla 7 Composiciones en % (p/p) de flupentixol (0,5 mg) y melitraceno (10 mg)

		BV	V	KT	KBT	KBV	KV
Granulado	Premezcla de Flupentixol 8	8	8	8	8	8	8
	Melitraceno HCl	12,5	12,5			12,5	12,5
	Kleptosa			10	10	10	10
	Lactosa monohidrato	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
	Almidón de maíz	33	33	33	33	33	33
	Klucel EXF	3	3	3	3	3	3
Mezclado en seco hasta el granulado	Melitraceno HCl			12,5	12,5		
	Avicel PH102	20	25	15	10	10	15
	Bicarbonato	5			5	5	
	Talco	2	2	2	2	2	2
	Sterotex	4	4	4	4	4	4

ES 2 387 191 T3

		BV	V	KT	KBT	KBV	KV
	Estearato de Mg	1	1	1	1	1	1

Las composiciones se obtuvieron mediante la fabricación de tres granulados (I, II y III):

Granulado I (BV y V)

Premezcla de Flupentixol al 8 %

5 Melitraceno HCl

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Klucel EXF

Agua purificada*

10 * Disolvente usado para la granulación

Granulado II (KT y KBT)

Premezcla de Flupentixol al 8 %

Kleptosa

Lactosa monohidrato

15 Almidón de maíz

Klucel EXF

Agua purificada*

* Disolvente usado para la granulación

Granulado III (KBV y KV)

20 Dihidrocloruro de Flupentixol

Melitraceno 2HCl

Kleptosa

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

25 Klucel EXF

Agua purificada*

* Disolvente usado para la granulación

30 Los excipientes se mezclaron en un mezclador de alto cizallamiento Diosna P25 durante 3 minutos. Velocidad del mezclador: 325 rpm/Cuchilla 2800 rpm. Se pulverizó agua purificada en el polvo en una cantidad de alrededor del 22 % p/p. Se continuó con la mezcla durante 3 minutos a una velocidad del mezclador de 162 rpm y una velocidad de la cuchilla de 2800 rpm, seguido de granulación durante 30 seg. a una velocidad del mezclador de 325 rpm y una velocidad de la cuchilla de 2800 rpm. Los granulados obtenidos se secaron en una secadora de bandejas. Se añadieron los excipientes restantes a los granulados secados, con la excepción de Sterodex y estearato magnésico, y se tamizaron a través de un tamaño de malla de 0,7 mm seguido de mezcla en un mezclador de contenedor Bohle durante 6 minutos a 22 rpm. Se añadió Sterotex y estearato magnésico (tamizado a través de un tamaño de malla de 0,8 mm), seguido de mezcla en un mezclador de contenedor Bohle durante 3 minutos.

Los comprimidos se hicieron en un aparato de producción de comprimidos Korsch PH-106 con un peso objetivo de 90 mg. Dureza: Dentro del intervalo 15 - 28 N.

Cada comprimido comprende 0,584 mg de flupentixol 2HCl equivalentes a 0,5 mg de base de flupentixol y 11,25 mg de melitraceno HCl equivalentes a 10 mg de base de melitraceno.

5 Los comprimidos se colocaron a 40 °C y un 75% de HR durante tres meses en recipientes abiertos, tras lo cual se determinó la cantidad residual de flupentixol. Los datos se representan en la Figura 3, que muestra la cantidad absoluta de flupentixol en los comprimidos después del periodo de ensayo anterior. Es evidente que la granulación separada de flupentixol y melitraceno antes de la producción de los comprimidos da lugar a una estabilidad superior de flupentixol. Esto se puede observar a partir del hecho de que las composiciones KBT y KT, las cuales se fabrican mediante el uso de dos granulados distintos, tienen la mejor estabilidad. El hecho de que la composición KT, es decir, una composición que comprende β -ciclodextrina y sterotex, tenga una estabilidad notablemente mejor que las otras composiciones concede un apoyo adicional a las conclusiones alcanzadas a partir de los datos presentados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5 Estabilidad de las composiciones de la presente invención y fluanxol® y deanxit®.

15 Se prepararon comprimidos como en los ejemplos 2 y 3 que comprendían flupentixol 2 HCl que correspondía a 1 mg de base libre/comprimido o flupentixol 2HCl que correspondía a 0,5 mg de base libre/comprimido y melitraceno HCl que correspondía a 10 mg de base libre/comprimido. Estos comprimidos se sometieron a un ensayo de estabilidad a 40 °C, 75% de HR durante tres meses. También se incluyeron los fármacos comerciales correspondientes fluanxol® y deanxit® en el ensayo. Los datos de la Tabla 8 muestran la cantidad de flupentixol como el porcentaje de la cantidad teórica a t=0 y t=3 meses.

Tabla 8

		t=0 meses (% del contenido teórico)	t=3 meses (% del contenido teórico)
Flupentixol	Fluanxol®	102	97
	Fluanxol®	100	95
	Fluanxol®	100	95
	Presente invención	99	99
	Presente invención	99	99
Flupentixol/melitraceno	Deanxit®	101	93
	Deanxit®	100	93
	Deanxit®	101	92
	Presente invención	99	98
	Presente invención	99	97

20 Los datos presentados en la tabla 8 demuestran claramente que las composiciones de la presente invención están dotadas de una estabilidad superior en comparación con las composiciones comerciales existentes de flupentixol o flupentixol y melitraceno.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende flupentixol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y ciclodextrina.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que dicha ciclodextrina es β -ciclodextrina.
- 5 3. La composición según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además aceite vegetal hidrogenado.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además melitraceno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
5. La composición según la reivindicación 1, que comprende

β -ciclodextrina	5-20% (p/p)
Lactosa monohidrato	10-25% (p/p)
Almidón	45-60% (p/p)
Hidroxipropil celulosa	1-10% (p/p)
Celulosa microcristalina	5-12% (p/p)
Aceite vegetal hidrogenado	0,5-5% (p/p)
- 10 además de flupentixol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que corresponde a 0,1-20 mg de base libre.
6. La composición según la reivindicación 5 que comprende flupentixol 2HCl que corresponde a 0,5, 1, 3 ó 5 mg de base libre.
7. La composición según la reivindicación 1, que comprende

β -ciclodextrina	5-20% (p/p)
Lactosa monohidrato	10-25% (p/p)
Almidón	35-45% (p/p)
Hidroxipropil celulosa	1-10% (p/p)
Celulosa microcristalina	5-12% (p/p)
Aceite vegetal hidrogenado	0,5-5% (p/p)
- 20 además de flupentixol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que corresponde a 0,1-20 mg de base libre y melitraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que corresponde a 1-30 mg de base libre.
8. La composición según la reivindicación 7 que comprende flupentixol 2HCl que corresponde a 0,5 mg de base libre y melitraceno HCl que corresponde a 10 mg de base libre.
9. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia, depresión, ansiedad, tensión nerviosa grave, o astenia.
- 30 10. Un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende flupentixol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y melitraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho procedimiento comprende la fabricación de un primer granulado o polvo que contiene flupentixol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ciclodextrina y un segundo granulado o polvo que contiene melitraceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido por la mezcla de los dos granulados o polvos y la compresión de un comprimido a partir de la mezcla resultante.
- 35

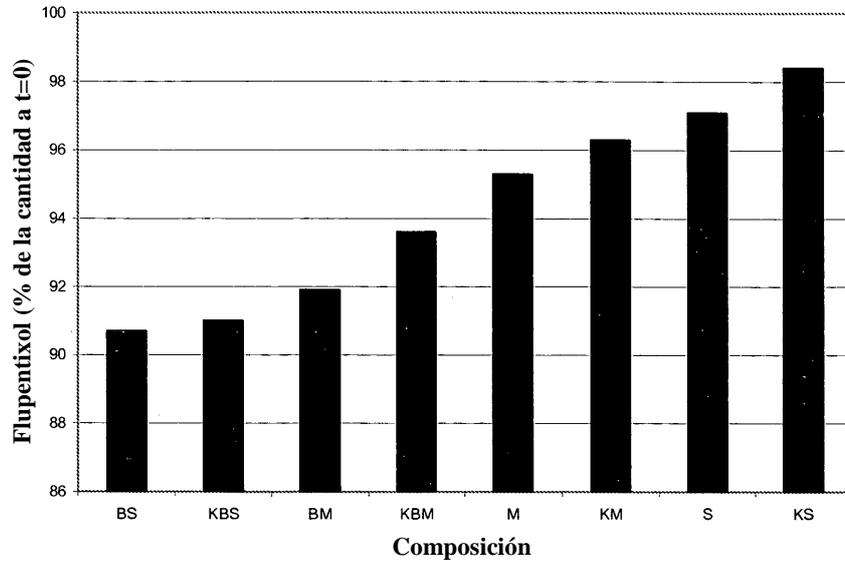


Fig. 1

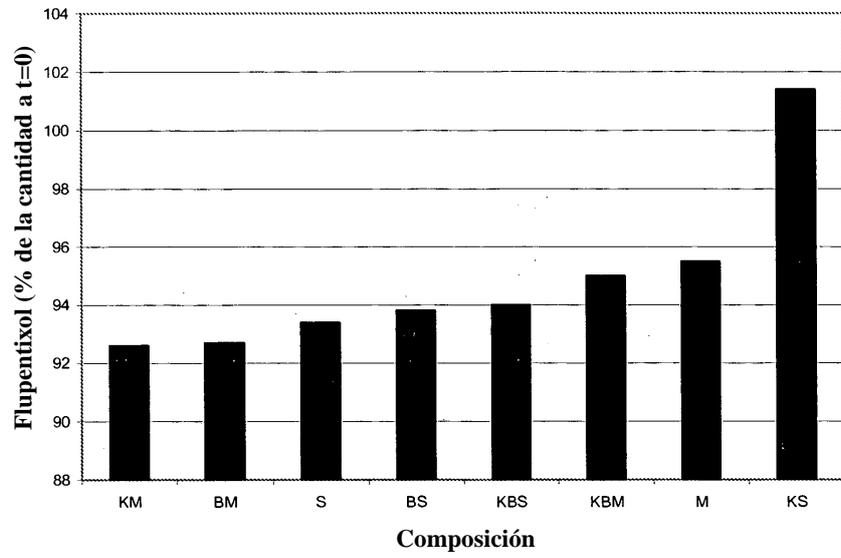


Fig. 2

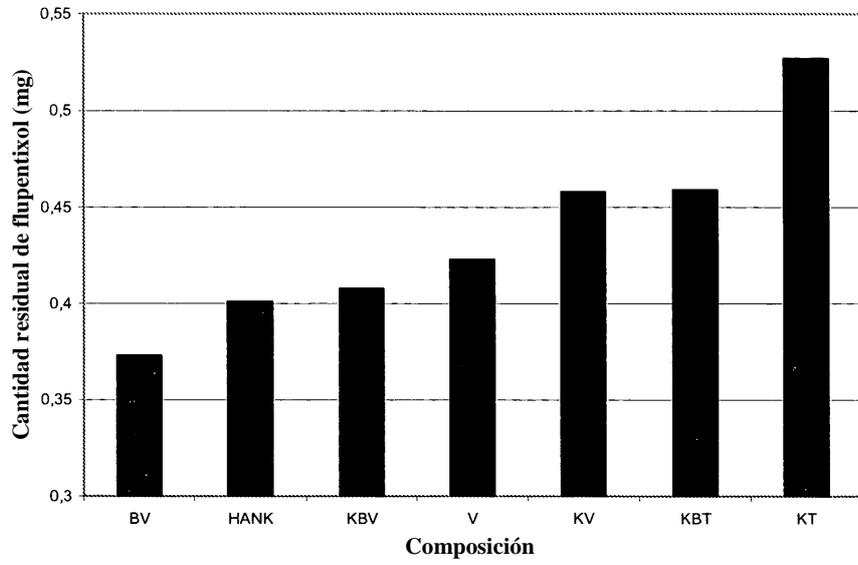


Fig. 3