

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 249**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2016 PCT/EP2016/001164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17020984**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2016 E 16742161 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3331505**

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

30 Prioridad:

06.08.2015 GR 20150100356

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

09.04.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
KALANTZI, LIDA;
ABATZIS, MORFIS y
KIZIRIDI, CHRISTINA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 818 249 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 su preparación

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales para la administración controlada de un agente antipsicótico atípico tal como Paliperidona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un método para su preparación.

Antecedentes de la invención

10 Los antipsicóticos son la base del tratamiento de la esquizofrenia. Los antipsicóticos convencionales, tipificados por haloperidol, tienen una trayectoria comprobada durante el último medio siglo en el tratamiento de la esquizofrenia. Si bien estos medicamentos son muy eficaces contra los síntomas psicóticos positivos de la esquizofrenia, muestran poca utilidad para aliviar los síntomas negativos o el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad.

15 Los antipsicóticos de segunda generación, como la Paliperidona, también llamados antipsicóticos atípicos, difieren considerablemente en sus perfiles químicos, farmacológicos y clínicos, y generalmente se caracterizan por su eficacia contra los síntomas positivos y negativos asociados a la esquizofrenia y por un perfil de seguridad mejorado con respecto a los síntomas extrapiramidales.

La Paliperidona también conocida como 9-hidroxisiperidona es el principal metabolito de la risperidona. Comparte el antagonismo característico de serotonina (5HT_{2A}) y dopamina (D₂) y las características de la unión al receptor de su risperidona original. Se une también a receptores α₁-adrenérgicos y, con menor afinidad, a receptores H₁-histamérgicos y α₂-adrenérgicos, lo que puede explicar algunos de los demás efectos de la Paliperidona.

20 El nombre químico de la Paliperidona es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. La fórmula molecular es C₂₃H₂₇FN₄O₃ correspondiente a un peso molecular de 426,48. Es un polvo de color blanco a amarillo, no higroscópico. La Paliperidona es muy poco soluble en diclorometano, ligeramente soluble en HCl 0,1 N e insoluble en agua.

25 El documento WO A-2007/044234 describe una forma farmacéutica osmótica que comprende una membrana semipermeable, un primer y un segundo orificio en la membrana semipermeable, una capa de fármaco de liberación controlada, una capa de empuje, una capa de fármaco de liberación rápida y una capa barrera.

El documento EP B 1539115 describe una forma farmacéutica que comprende dos o más capas, dicha primera capa comprende Paliperidona, dicha segunda capa comprende un polímero, una pared externa que rodea dichas dos o más capas y un orificio en dicha pared externa.

30 El documento EP B 2079446 describe una comprimido de liberación prolongada de Paliperidona en forma de un comprimido embutido que comprende un núcleo embutido que comprende Paliperidona no recubierta y al menos un polímero capaz de retrasar la liberación de Paliperidona del núcleo embutido y capaz de hincharse tras la hidratación y una capa externa que rodea parcialmente el núcleo embutido.

35 Publicación de la solicitud de patente de EE.UU. nº US 2013/034605 describe una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende un núcleo y un recubrimiento multicapa que rodea el núcleo. El núcleo comprende Paliperidona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticos tales como aglutinantes, cargas o diluyentes, lubricantes, fluidificantes, disgregadores y antioxidantes. El recubrimiento multicapa que rodea el núcleo comprende una capa de liberación controlada que comprende uno o más agentes hidrófobos y uno o más agentes hidrófilos junto con una o más capas de polímero dependientes del pH.

40 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de proporcionar formas farmacéuticas para la administración prolongada de Paliperidona, todavía hay necesidad de medios alternativos para controlar la administración que mejorarían la tolerancia inicial y permitirían iniciar el tratamiento a una dosis eficaz sin necesidad de valoración de dosis inicial.

Compendio de la invención

45 Es, por lo tanto, un objeto de la presente invención proporcionar una formulación sólida oral estable que comprenda un agente antipsicótico atípico y en particular Paliperidona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como principio activo, que proporcione una velocidad de liberación uniforme y constante durante un período de tiempo prolongado.

50 Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de liberación controlada para administración oral que comprende Paliperidona como principio activo, que está biodisponible, con suficiente vida útil y buenas propiedades farmacotécnicas.

Un objeto principal de la presente invención consiste en proporcionar un núcleo controlador de la matriz que

comprende una cantidad específica de polímero hidrófilo/hinchado y polímero insoluble/hidrófobo.

Un objeto esencial de la presente invención consiste en elegir una tecnología de recubrimiento que, en combinación con el núcleo controlador de la matriz, permita la liberación del fármaco con cinética de orden cero.

5 Un enfoque adicional de la presente invención consiste en proporcionar una forma farmacéutica de liberación controlada que contenga Paliperidona que se fabrica mediante un proceso rápido, simple y rentable.

Según los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona un comprimido oral de múltiples capas según las reivindicaciones para la administración controlada de Paliperidona que comprende un núcleo de matriz, una capa de recubrimiento insoluble y una capa de recubrimiento entérico para conseguir una liberación del fármaco de orden cero.

10 Según otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento según las reivindicaciones para la preparación de una composición farmacéutica de liberación controlada de Paliperidona para administración oral que comprende un núcleo de la matriz, una capa de recubrimiento insoluble y una capa de recubrimiento entérico para conseguir la liberación del medicamento de orden cero, que comprende:

- Mezcla de Paliperidona con excipientes del núcleo de la matriz;

15 - Amasar con solución de etanol/agua;

- Secado de los gránulos;

- Lubricación de los gránulos;

- Compresión de los gránulos en comprimidos;

- Aplicación de una capa de separación;

20 - Aplicación de una capa de recubrimiento insoluble que contiene también una pequeña cantidad de principio activo;

- Aplicación de una capa de separación;

- Aplicación de una capa de recubrimiento entérico.

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

25 **Descripción detallada de la invención**

Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un principio activo (por ejemplo, Paliperidona) se considera "estable" si dicho principio se degrada menos o más lentamente que por sí solo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

30 Como ya se mencionó, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar una composición de liberación controlada de Paliperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que sea fácil de fabricar, biodisponible, rentable, estable y que posea buenas propiedades farmacotécnicas.

Paliperidona presenta polimorfismo. Se observan dos polimorfos, los polimorfos I y II, además de un hidrato y un solvato. El polimorfo I se usa en la presente invención ya que es la forma cristalina termodinámicamente estable.

35 El desarrollo de la forma farmacéutica sólida de Paliperidona SR se basa en la combinación de tecnología de núcleo y recubrimiento controladora de la matriz.

Los comprimidos con núcleo de la matriz contienen tanto polímero hidrófilo/hinchado como polímero hidrófobo/independiente del pH normalmente usado como materiales formadores de matriz para formulaciones de liberación prolongada.

40 Las matrices hidrófilas son los sistemas orales de liberación prolongada más típicos debido a su capacidad para proporcionar las características de liberación deseadas. Las matrices hidrófilas de uso frecuente se seleccionan entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carragenina, alginato de sodio, goma xantana. En la presente invención se usa aún más preferiblemente HPMC K100M. Los materiales hidrófobos también se usan generalmente junto con sistemas hidrófilos. Las matrices hidrófobas usadas frecuentemente se seleccionan entre etilcelulosa, alcohol polivinílico, succinato acetato de HPMC, copolímeros de

45 ácido metacrílico que contienen pocos grupos de amonio cuaternario. En la presente invención se usa aún más preferiblemente Eudragit® RS.

Se ha encontrado sorprendentemente que cuando los polímeros hidrófilos e hidrófobos se incorporan juntos en determinadas cantidades en la matriz de comprimido de la presente invención, se puede conseguir una liberación de

orden cero junto con la tecnología de recubrimiento apropiada. Más especialmente, el objetivo se consigue cuando el 20-40% en peso de polímero hidrófilo y el 5-10% en peso de polímero hidrófobo están comprendidos en la matriz de comprimido de composiciones de Paliperidona. Aún más preferiblemente, el 40% en peso de polímero hidrófilo y el 5% en peso de polímero hidrófobo están comprendidos en una matriz de comprimido de la composición preferida de la presente invención.

El mecanismo de liberación del fármaco de los comprimidos de matriz hidrófila se basa principalmente en la difusión del fármaco a través de la porción hidratada de la matriz, así como en la erosión del polímero hidratado externo en la superficie de la matriz. La liberación general del medicamento se ve afectada por la velocidad de absorción de agua y la velocidad de difusión del medicamento a través del gel hinchado. La incorporación de un polímero hidrófobo insoluble en agua puede evitar la liberación inicial ya que la primera disminuye la penetración de agua en la matriz proporcionando una disminución apropiada de la difusión del fármaco.

La liberación del fármaco del sistema de matriz anterior se controla mediante una capa de recubrimiento insoluble de polímero hidrófobo para lograr la liberación del fármaco de orden cero en el intestino delgado y el colon. Aún más preferiblemente, los polímeros hidrófobos son copolímeros de ácido metacrílico que contienen una gran cantidad de grupos de amonio cuaternario tales como Eudragit® RL. Dicha capa de recubrimiento insoluble está comprendida en una cantidad de 1-2% en peso del núcleo del comprimido. Además, se logra un perfil de disolución apropiado cuando una cantidad de 10-25% de la cantidad marcada de Paliperidona está contenida en dicha capa de recubrimiento insoluble.

Además, el uso de un polímero aniónico dependiente del pH como capa de recubrimiento entérico también es necesario para minimizar la liberación del fármaco en el estómago y crear una fase de retraso inicial. Aún más preferiblemente, se usa un copolímero derivado de ácido metacrilato/acrilato de etilo, tal como Kollicoat® MAE 100 como polímero entérico.

Se aplica una capa de separación entre el núcleo del comprimido y la capa de recubrimiento insoluble para mejorar la estabilidad al inhibir cualquier interacción entre el fármaco y el recubrimiento insoluble y entre la capa de recubrimiento insoluble y la capa entérica, de modo que la disolución de la capa de recubrimiento insoluble comienza después de la disolución de la capa de recubrimiento entérico. Los ejemplos típicos de sustancias que se pueden usar en la capa de separación incluyen azúcares, celulosas y derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa. Aún más preferiblemente, en las composiciones de la presente invención se usa hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry®) como capa de separación.

Al controlar la cantidad de cada excipiente en las formulaciones de la presente invención, por lo tanto, la extensión de su contribución en las propiedades de liberación lenta, se proporciona un producto final en el que se segmentarán las propiedades de disolución *in vitro* de Paliperidona para conseguir la liberación mínima en el aparato digestivo superior donde la solubilidad y la permeabilidad son grandes, aproximadamente la mitad de la cantidad liberada después de 12 horas y la liberación máxima durante 24 horas, ya que la absorción disminuye mucho en el colon, dando como resultado la liberación del fármaco de orden cero.

Se probó una serie de composiciones de liberación controlada que comprenden diferentes excipientes como se presenta en los siguientes ejemplos para conseguir las propiedades óptimas con respecto a los objetivos de la presente invención.

Ejemplos

Tabla 1: Composiciones 1A a 1J (no incluidas en el alcance reivindicado)

Ingredientes	Ensayo 1A	Ensayo 1B	Ensayo 1C	Ensayo 1D	Ensayo 1E	Ensayo 1F	Ensayo 1G	Ensayo 1H	Ensayo 1J
Fase interna	%								
Paliperidona	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Celulosa microcristalina	75,35	65,35	55,35	55,35	45,35	35,35	45,35	35,35	25,35
HPMC K100M	20,00	20,00	20,00	40,00	40,00	40,00	50,00	50,00	50,00
Eudragit® RS PO	-	10,00	20,00	-	10,00	20,00	-	10,00	20,00
SLS	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
BHT	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Fase externa									
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00								

ES 2 818 249 T3

Las composiciones 1A a 1J se prepararon según el siguiente procedimiento de fabricación:

- Mezcla de Paliperidona con HPMC K100M geométricamente.

- Adición de MCC, Eudragit® RS, SLS y BHT y mezcla;

- Amasado con solución de etanol/agua;

5 - Secado de los gránulos a 40°C;

- Lubricación de los gránulos con estearato de magnesio;

- Compresión a comprimidos.

El núcleo de la matriz del comprimido se preparó con HPMC K100M como agente hidrófilo/gelificante y Eudragit® RS como polímero insoluble/hidrófobo.

10 Para seleccionar la proporción adecuada de estos polímeros, se probaron diferentes cantidades que tenían como respuestas el % de liberación de fármaco a las 12 h y las 24 h. El objetivo era conseguir una liberación del fármaco del 45-65% a las 12 h y más del 80% a las 24 h.

15 Las formulaciones se probaron para determinar sus características de disolución en el aparato USP II, pH 6,8 + 0,5% Tween 80, 150 rpm y se usaron datos de liberación de fármaco de 12 h y 24 h como respuestas para determinar la proporción adecuada de polímero hidrófilo e hidrófobo.

Según los resultados obtenidos, una gran cantidad de Eudragit® RS parece retrasar la liberación del fármaco, especialmente cuando se usa una baja cantidad de HPMC.

Para acercarse a los valores objetivo de liberación del fármaco después de 12 h y 24 h, la cantidad de Eudragit® RS tuvo que limitarse entre un 5 y un 10% en combinación con una cantidad de HPMC entre un 20 y un 40%. (Tabla 2)

20

Tabla 2: Composiciones 2A a 2C (no incluidas en el alcance reivindicado)

Ingredientes	Ensayo 2A	Ensayo 2B	Ensayo 2C
Fase interna	%		
Paliperidona	0,60	0,60	0,60
Celulosa microcristalina	70,35	65,35	55,35
HPMC K100M	20,00	25,00	30,00
Eudragit® RS PO	5,00	5,00	8,00
SLS	3,00	3,00	3,00
BHT	0,05	0,05	0,05
Fase externa			
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00

Las composiciones 2A a 2C se prepararon por el mismo procedimiento que las composiciones 1A a 1J.

25 Las composiciones 2A-C se probaron para determinar sus propiedades de disolución (USP II, pH 6,8 + 0,5% tween 80, 150 rpm) y se compararon con lo ensayo 1E que incorporaba un 10% de polímero hidrófobo (Eudragit® RS) en la matriz del comprimido.

En base a los resultados, se decidió mantener la cantidad de Eudragit® RS al 5% ya que los ensayos 2A y 2B presentan la liberación deseable del fármaco a las 12 h y las 24 h, mientras que cantidades superiores al 10% suprimen la liberación del fármaco.

30 La siguiente etapa del desarrollo fue determinar la cantidad de capa de recubrimiento insoluble que debe aplicarse sobre el núcleo de la matriz del comprimido para lograr la liberación del medicamento de orden cero. (Tabla 3)

Usando el núcleo de lo ensayo 2A, se aplicaron diferentes cantidades de capa de recubrimiento insoluble (1%-3%) y se probaron en disolución para estudiar su efecto sobre la liberación del fármaco.

El polímero insoluble que se usó para el recubrimiento es Eudragit® RL, que también es un copolímero de metacrilato

de amonio como Eudragit® RS que tiene 10% de grupos de amonio cuaternario funcionales en lugar de 5% en Eudragit® RS. Estos grupos de amonio aumentan la permeabilidad independiente del pH de los polímeros y, por lo tanto, las películas preparadas con Eudragit® RL son francamente permeables al agua, mientras que las películas preparadas con Eudragit® RS son solo ligeramente permeables al agua.

- 5 También se aplicó una capa de separación a base de HPMC (Opadry®) entre el núcleo del comprimido y la capa de recubrimiento insoluble para evitar cualquier interacción.

Tabla 3: Composiciones 3A a 3D (no incluidas en el alcance reivindicado)

	Ensayo 3A	Ensayo 3B	Ensayo 3C	Ensayo 3D
Ingredientes	%			
Paliperidona	0,60	0,60	0,60	0,60
Celulosa microcristalina	70,35	70,35	70,35	70,35
HPMC K100M	20,00	20,00	20,00	20,00
Eudragit® RS PO	5,00	5,00	5,00	5,00
SLS	3,00	3,00	3,00	3,00
BHT	0,05	0,05	0,05	0,05
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Total para comprimido no recubierto	100			
1ª capa de recubrimiento				
Opadry®	3,00	3,00	3,00	3,00
2ª capa de recubrimiento				
Eudragit® RL (que contiene también citrato de trietilo)	1,00	1,50	2,00	3,00

- 10 Las composiciones 3A a 3D se prepararon por el mismo procedimiento que las composiciones 1A a 1J, pero los comprimidos se recubrieron además con Opadry® (1ª capa de recubrimiento) y Eudragit® RL que contiene también citrato de trietilo (2ª capa de recubrimiento-capas de recubrimiento insoluble).

Para estudiar el efecto de una cantidad diferente de capa de recubrimiento insoluble, se ensayaron los ensayos 3A-D a pH 6,8, 150 rpm sin el uso de tensioactivo.

- 15 La capa de recubrimiento insoluble suprimió las características de disolución y no se obtuvo una liberación adecuada en los puntos de tiempo objetivo, así como en los puntos de tiempo iniciales.

Con el fin de aumentar las características de disolución, principalmente en los puntos de tiempo iniciales, se decidió incorporar en la capa de liberación controlada una pequeña cantidad de principio activo (10% de la cantidad marcada) para que esta cantidad se disuelva y se absorba más en el intestino delgado donde la permeabilidad de la Paliperidona es alta. (Tabla 4)

- 20 Tabla 4: Composiciones 4A a 4D (No según las reivindicaciones)

	Ensayo 4A	Ensayo 4B	Ensayo 4C	Ensayo 4D
Ingredientes	%			
Paliperidona	0,54	0,54	0,54	0,54
Celulosa microcristalina	70,35	70,35	70,35	70,35
HPMC K100M	20,00	20,00	20,00	20,00
Eudragit® RS PO	5,00	5,00	5,00	5,00
SLS	3,00	3,00	3,00	3,00
BHT	0,05	0,05	0,05	0,05
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Total para comprimido no recubierto	100,00	100,00	100,00	100,00

ES 2 818 249 T3

1ª capa de recubrimiento				
Opadry®	3,00	3,00	3,00	3,00
2ª capa de recubrimiento				
Eudragit® RL (que contiene también Paliperidona y citrato de trietilo)	1,00	1,50	2,00	3,00

Las composiciones 4A a 4D se prepararon por el mismo procedimiento que las composiciones 3A a 3D pero en la capa de recubrimiento insoluble se incorporó además una pequeña cantidad de principio activo.

5 Los datos de disolución de los ensayos 4 A-D a pH 6,8, 150 rpm demostraron que cuando se aplicaba una cantidad de capa de recubrimiento insoluble al 3%, se suprimía las características de disolución, dando como resultado una liberación incompleta del fármaco durante 24 horas. Cantidades de hasta 2% de capa de recubrimiento insoluble dieron como resultado características de disolución aceptables ya que se favorecía la liberación del fármaco en puntos de tiempo iniciales.

10 Con el fin de minimizar la liberación del fármaco en el estómago, donde la solubilidad y la permeabilidad de la Paliperidona son máximas, se introdujo una capa de recubrimiento entérico (utilizando un polímero que se disuelve en pH> 5,5) sobre la capa de recubrimiento insoluble.

Entre las dos capas también se aplicó una capa de separación para evitar cualquier interacción y la erosión/disolución de la capa de recubrimiento insoluble comienza después de la disolución de la capa de recubrimiento entérico.

15 Las formulaciones basadas en lo ensayo 4B se prepararon aplicando diferentes cantidades de recubrimiento entérico (1-4%) como en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Composiciones 5A a 5D

	Ensayo 5A	Ensayo 5B	Ensayo 5C	Ensayo 5D
Ingredientes	%			
Paliperidona	0,54	0,54	0,54	0,54
Celulosa microcristalina	70,35	70,35	70,35	70,35
HPMC K100M	20,00	20,00	20,00	20,00
Eudragit® RS PO	5,00	5,00	5,00	5,00
SLS	3,00	3,00	3,00	3,00
BHT	0,05	0,05	0,05	0,05
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Total para comprimido no recubierto	100,00	100,00	100,00	100,00
1ª capa de recubrimiento				
Opadry®	3,00	3,00	3,00	3,00
2ª capa de recubrimiento				
Eudragit® RL (que contiene también Paliperidona y citrato de trietilo)	1,50	1,50	1,50	1,50
3ª capa de recubrimiento				
Opadry®	3,00	3,00	3,00	3,00
4ª capa de recubrimiento				
Kollocoat® MAE 100 (que contiene también propilenglicol)	1,00	2,00	3,00	4,00

20 Las composiciones 5A a 5D se prepararon con el mismo procedimiento que las composiciones 4A a 4D con la adición de otra capa de separación -Opadry® entre 2ª capa de recubrimiento (capa insoluble) y 4ª capa de recubrimiento (capa entérica) y una capa de recubrimiento entérica.

Las formulaciones se probaron en métodos de disolución en un aparato USP II con 150 rpm simulando condiciones de ayuno (pH 1,2 durante 2 h seguido de pH 6,8 durante 22 h) y condiciones de alimentación (pH 4,5 durante 4 h seguido de pH 6,8 durante 20 h).

5 Al comparar los perfiles de disolución, se puede concluir que la cantidad de capa entérica de recubrimiento tiene que ser de hasta el 3% para conseguir la liberación mínima del fármaco en un medio ácido sin disminuir la velocidad y el alcance de la disolución.

10 Habiendo concluido la cantidad de capa entérica de recubrimiento y considerando el hecho de que las capas de recubrimiento funcionales (capa entérica e insoluble) afectan las características de disolución en los puntos de tiempo iniciales, los ensayos 6 y 7 se prepararon con una mayor cantidad de HPMC (30% y 40 % respectivamente) en el núcleo del comprimido para estudiar su efecto sobre la liberación del fármaco después de la disolución de las capas de recubrimiento. (Tabla 6)

Tabla 6: Composiciones 6 y 7

	Ensayo 6	Ensayo 7
Ingredientes	%	
Paliperidona	0,54	0,54
Celulosa microcristalina	60,35	50,35
HPMC K100M	30,00	40,00
Eudragit® RS PO	5,00	5,00
SLS	3,00	3,00
BHT	0,05	0,05
Estearato de magnesio	1,00	1,00
Total para comprimido no recubierto	100,00	
1ª capa de recubrimiento		
Opadry®	3,00	3,00
2ª capa de recubrimiento		
Eudragit® RL (que contiene también Paliperidona y citrato de trietilo)	1,50	1,50
3ª capa de recubrimiento		
Opadry®	3,00	3,00
4ª capa de recubrimiento		
Kollicoat® MAE 100 (que contiene también propilenglicol)	2,00	2,00

Las composiciones 6 y 7 se prepararon por el mismo procedimiento que las composiciones 5A a 5D.

15 Los ensayos 6 y 7 se ensayaron con un aparato USP II a 150 rpm simulando condiciones de ayuno (pH 1,2 durante 2 h seguido de pH 6,8 durante 22 h) y condiciones de alimentación (pH 4,5 durante 4 h seguido de pH 6,8 durante 20 h) y las características de disolución se compararon con lo ensayo 5B que difiere solo en la cantidad de HPMC en el núcleo del comprimido (20%).

20 Los ensayos 5B y 7 también se estudiaron *in vivo*. En base a los datos *in vivo*, se concluyó que el mecanismo de liberación de orden cero se logra con ambas formulaciones que presentan $T_{max} = 24h$.

Se realizaron más ensayos en las que se introdujo una cantidad doble de API en la capa de recubrimiento insoluble para aumentar la disolución en las primeras horas (hasta 4-8 h) sin afectar el mecanismo de liberación *in vivo*.

25 En base al núcleo del comprimido de lo ensayo 7 pero con un 80% de API en el núcleo y el 20% restante en la capa de recubrimiento insoluble, se prepararon los ensayos 7A-C aplicando 1,5%, 2% y 3% de la capa de recubrimiento insoluble, respectivamente. (Tabla 7)

Tabla 7: Composiciones 7A a 7C

	Ensayo 7A	Ensayo 7B	Ensayo 7C
Ingredientes	%		
Paliperidona	0,48	0,48	0,48
Celulosa microcristalina	50,35	50,35	50,35
HPMC K100M	40,00	40,00	40,00
Eudragit® RS PO	5,00	5,00	5,00
SLS	3,00	3,00	3,00
BHT	0,05	0,05	0,05
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00
Total para comprimido no recubierto	100,00		
1ª capa de recubrimiento			
Opadry®	3,00%	3,00%	3,00%
2ª capa de recubrimiento			
Eudragit® RL (que contiene también Paliperidona y citrato de trietilo)	1,50%	2,00%	3,00%
3ª capa de recubrimiento			
Opadry®	3,00%	3,00%	3,00%
4ª capa de recubrimiento			
Kollocoat® MAE 100 (que contiene también propilenglicol)	2,00%	2,00%	2,00%

Las composiciones 7A a 7C se prepararon por el mismo procedimiento que las composiciones 5A a 5D.

- 5 Los ensayos 7A a 7C se probaron con un aparato USP II a 150 rpm simulando condiciones de ayuno (pH 1,2 durante 2 h seguido de pH 6,8 durante 22 h) y condiciones de alimentación (pH 4,5 durante 4 h seguido de pH 6,8 durante 20 h) y se compararon las características de disolución con lo ensayo. 7 que difiere solo en la cantidad de principio activo en el núcleo del comprimido y la capa insoluble.

Tabla 8: Resultados de disolución de las composiciones 7, 7A, 7B, 7C en condiciones de ayuno

Tiempo (h)	2h pH 1,2- pH 6,8, 150 rpm % de liberación			
	Ensayo 7	Ensayo 7A	Ensayo 7B	Ensayo 7C
1,0	0,45	0,47	0,70	0,63
2,0	0,98	1,09	0,99	0,70
3,0	1,56	7,53	3,89	4,73
4,0	3,57	14,14	7,07	6,71
6,0	6,75	21,26	15,54	9,60
8,0	13,41	27,24	22,35	12,67
12,0	21,24	38,71	32,15	18,74
14,0	28,19	44,37	38,34	24,33
18,0	40,45	56,12	53,25	34,67
24,0	58,11	70,25	68,51	40,25

Tabla 9: Resultados de disolución de las composiciones 7, 7A, 7B, 7C en condiciones de alimentación.

Tiempo (h)	4h pH 4,5-pH 6,8, 150 rpm % de liberación			
	Ensayo 7	Ensayo 7A	Ensayo 7B	Ensayo 7C
1,0	0,50	0,29	0,36	0,26
2,0	0,76	0,65	1,25	0,95
3,0	1,95	0,84	1,29	0,68
4,0	2,71	0,96	2,35	1,25
6,0	7,37	11,25	12,56	6,35
8,0	13,91	20,23	21,25	9,65
12,0	17,93	26,54	28,65	16,54
14,0	26,88	36,54	35,64	19,56
18,0	37,08	46,51	42,56	21,15
24,0	54,67	59,64	58,65	26,56

5 Los resultados de los ensayos de disolución indican que la presencia de una mayor cantidad de Paliperidona en la capa de liberación insoluble/controlada mejora la liberación del fármaco en las primeras horas y finalmente la liberación a las 24 horas.

Además, los resultados confirman que la cantidad de capa de liberación controlada aplicada en el núcleo del comprimido desempeña una función importante en la liberación del fármaco.

10 Lo ensayo 7A también se probó *in vivo* para estudiar el efecto del aumento de la cantidad de API en la capa de liberación controlada. En base a los datos *in vivo*, se concluye que se consigue la liberación del fármaco de orden cero.

Para estudiar la estabilidad química de lo ensayo 7A, los comprimidos se almacenaron a 25°C/60% HR (condiciones normales) y 30°C/65% HR (condiciones intermedias) durante 6 meses y se analizaron en cuanto a impurezas.

Tabla 10: Datos de estabilidad de la composición 7A en condiciones normales e intermedias.

ESPECIFICACIÓN	ALMACENAMIENTO A 25°C/60% HR		
	Tiempo cero	3 meses	6 meses
Impurezas totales	0,50%	0,49%	0,56%
ESPECIFICACIÓN	ALMACENAMIENTO A 30°C/65% HR		
	Tiempo cero	3 meses	6 meses
Impurezas totales	0,50%	0,52%	0,60%

15 Según los datos de estabilidad, se puede concluir que la formulación que se ha desarrollado es químicamente estable después del almacenamiento en condiciones normales e intermedias.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de liberación controlada de Paliperidona en forma de comprimido de varias capas que comprende:
 - a) un núcleo de matriz que comprende Paliperidona, un polímero de hinchamiento hidrófilo y un copolímero de ácido metacrílico hidrófobo que contiene una pequeña cantidad de grupos de amonio cuaternario;
 - 5 b) una capa de recubrimiento insoluble que comprende un copolímero de ácido metacrílico que contiene una gran cantidad de grupos de amonio cuaternario y Paliperidona;
 - c) una capa de recubrimiento entérico que comprende un polímero aniónico dependiente del pH.
2. El comprimido de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde el núcleo de la matriz comprende 20-40% en peso de polímero de hinchamiento hidrófilo y 5-10% en peso de copolímero de ácido metacrílico hidrófobo que contiene una pequeña cantidad de grupos de amonio cuaternario.
- 10 3. El comprimido de liberación controlada de la reivindicación 2, en el que el polímero de hinchamiento hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en HPMC, HPC, HEC, carragenina, alginato de sodio y goma xantana.
4. El comprimido de liberación controlada de cualquier reivindicación precedente, en donde el polímero de hinchamiento hidrófilo es HPMC.
- 15 5. El comprimido de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde la capa de recubrimiento insoluble comprende 10-25% de la cantidad marcada de Paliperidona.
6. El comprimido de liberación controlada de cualquier reivindicación precedente, en la que la capa de recubrimiento insoluble está comprendida en una cantidad de 1-2% en peso del núcleo del comprimido.
- 20 7. El comprimido de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde el polímero aniónico dependiente del pH es un copolímero procedente del ácido metacrílico/acrilato de etilo.
8. Se proporciona un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica sólida de liberación controlada oral en forma de comprimido multicapa que comprende Paliperidona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como principio activo en un núcleo de matriz, una capa de recubrimiento insoluble y una capa de recubrimiento entérico para conseguir la liberación de medicamentos de orden cero, que comprende:
 - 25 - mezclar Paliperidona con excipientes del núcleo de la matriz que comprende un polímero de hinchamiento hidrófilo y un copolímero de ácido metacrílico hidrófobo que contiene una pequeña cantidad de grupos de amonio cuaternario;
 - amasar con solución de etanol/agua;
 - secar los gránulos;
 - 30 - lubricar los gránulos;
 - comprimir los gránulos en comprimidos;
 - aplicar un recubrimiento separador;
 - aplicar una capa de recubrimiento insoluble que comprende un copolímero de ácido metacrílico que contiene una gran cantidad de grupos de amonio cuaternario y 10-25% de la cantidad marcada de Paliperidona;
 - 35 - aplicar una segunda capa de separación;
 - aplicar una capa de recubrimiento entérico que comprende un polímero aniónico dependiente del pH.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde el núcleo de la matriz comprende 20-40% en peso de polímero hidrófilo y 5-10% en peso de copolímero de ácido metacrílico hidrófobo que contiene una pequeña cantidad de grupos de amonio cuaternario.
- 40 10. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la capa de recubrimiento insoluble está comprendida en una cantidad de 1-2% en peso del núcleo del comprimido.