

Estudio comparativo de disgregación de diferentes formulaciones de olanzapina

Guillermo Torrado Durán^{1*}, María del Rosario Aberturas Ramos¹, Jesús Molpeceres García del Pozo¹, M^a Ángeles Peña Fernández¹, Alicia Villarrubia Penedo²

¹Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares. Campus Univeritario Km 33,600 Carretera A2 Alcalá 28871 Madrid (Spain). ²Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Campezo 1 Edificio 8. Parque Empresarial Las Mercedes 28022 Madrid (Spain).

Recibido el 30 de agosto de 2011.

e-mail: guillermo.torrado@uah.es

RESUMEN

Las formas de dosificación bucodispersables son productos farmacéuticos que se disgregan y disuelven rápidamente en la saliva cuando se colocan en la boca. Hay distintos tipos de formulaciones y procesos de fabricación que pueden emplearse para su elaboración. En este trabajo, se estudia las diferencias entre los genéricos bucodispersables con 10 mg de olanzapina comercialmente disponibles en España y Zyprexa Velotab reconocido como innovación galénica. Se han analizado distintos aspectos, tales como forma y tamaño, formulación cualitativa, tiempo de disgregación *in vitro* en saliva artificial y material de acondicionamiento. Entre todos los productos analizados, Zyprexa Velotab fue el que tuvo una ultrarrápida disgregación en 3 segundos y el menor residuo de dispersión.

Palabras clave: Olanzapina; Disgregación; Comprimidos bucodispersables.

ABSTRACT

Comparative study on the disintegration of different olanzapine formulations

Orally dispersible dosage forms are pharmaceutical products that disintegrate and dissolve rapidly in saliva when placed in the mouth. There are several types of formulations and manufacturing technologies, which may be used to produce orodispersibles. This work investigates different generic 10 mg olanzapine orodispersible products commercially available in Spain and the innovative Zyprexa Velotab manufactured by Eli Lilly & Co. Several aspects such as the shape and size,

qualitative formulation, in vitro disintegration time in artificial saliva and packaging are analyzed. Among all the products tested Zyprexa Velotab showed an ultra fast disintegration in 3 seconds and the lowest dispersión.

Keywords: Olanzapine; Disintegration; Orodispersable tablets.

1. INTRODUCCIÓN

La utilización de distintos excipientes y diferentes procesos tecnológicos dan lugar a formas farmacéuticas que pueden presentar distintas propiedades farmacotécnicas. A la hora de seleccionar y diseñar una forma farmacéutica, además de los aspectos tecnológicos y de formulación, se deben tener presentes muchos otros condicionantes, entre los que cabe mencionar la capacidad del paciente para cumplir con el tratamiento farmacológico. Este aspecto, resulta especialmente importante en el caso de algunos pacientes de psiquiatría poco dispuestos a cumplir la terapia medicamentosa, lo que ha obligado a diseñar formulaciones sólidas de administración oral con una muy rápida disgregación como los comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos bucodispersables se definen en la Real Farmacopea Española como comprimidos no recubiertos destinados a ser colocados en la boca, donde se dispersan rápidamente antes de ser tragados. Estos comprimidos deben disgregarse en un tiempo inferior a 3 minutos cuando son sometidos al ensayo general de disgregación para comprimidos y cápsulas (1). La FDA los define como aquella forma sólida que conteniendo un principio activo se disuelve rápidamente en menos de 30 segundos una vez puestos en la lengua (2).

Como se observa en ambas definiciones, el parámetro crítico de estudio farmacotécnico es la disgregación, es decir la etapa inicial de la liberación del principio activo de la forma farmacéutica. Las formulaciones solubles, las dispersables y las bucodispersables son las que presentan un menor tiempo de disgregación .

Existen diversos procesos tecnológicos y formulaciones aplicables a la obtención de este tipo de formulaciones (3-5). Estos procesos podríamos agruparlos en tres: Técnicas de compresión, técnicas de liofilización y el método de polisacáridos entrecruzados.

El primer método, consiste en utilizar técnicas convencionales de obtención de comprimidos mejorando la disgregación en la cavidad oral, por lo que se debe de elegir los disgregantes adecuados. Por otro lado, se tiene que conseguir una cierta resistencia mecánica del comprimido (dureza y friabilidad) que permita

realizar sobre el mismo las operaciones de acondicionamiento. Cabe mencionar las técnicas de flashtab, wowtab, orasolv y durasolv.

La técnica de liofilización, permite obtener unos tiempos de disgregación más cortos, con una gran diferencia sobre el resto. Sin embargo, su mayor desventaja es su alto coste, aunque la fabricación industrial puede minimizar la relevancia de esta desventaja. Implica la pérdida de agua por sublimación tras un proceso de congelación de una suspensión, lo que da lugar a un producto sólido con una porosidad muy elevada que se disuelve muy rápidamente en agua (nunca supera los 10 segundos en disgregarse) y una baja humedad residual que prolonga la fecha de caducidad (hasta 3 años en el caso de Zyprexa Velotab). Para mejorar las características de la matriz de liofilizado se utilizan promotores de la liofilización (manitol), agentes viscosizantes como gelatina, dextranos o alginatos, así como los necesarios edulcorantes y saborizantes. En cuanto al material de acondicionamiento son blister de PVC-aluminio por la fragilidad del propio liofilizado y para proteger de la humedad. Existen diversas tecnologías que utilizan la técnica de liofilización, las más utilizadas son Lyoc, Quicksolv y Zydis. La técnica Zydis es la más usada y en ella, la matriz que contiene el principio activo está formada por un polímero soluble en agua (gelatina) y un poliol, normalmente manitol, que confieren las propiedades de dureza suficiente para acondicionarlo en el blister. El proceso consiste en el llenado del blister con una suspensión de baja viscosidad. El producto obtenido altamente poroso permite su disgregación en menos de 3 segundos y debido a su escaso contenido en productos sólidos proporciona una casi imperceptible sensación en la boca.

En algunas formulaciones se utilizan excipientes que mejoran las características organolépticas, como edulcorantes y saborizantes así como técnicas de enmascaramiento del sabor con complejos de resinas de intercambio iónico o microencapsulación. El producto se acondiciona en blister de aluminio laminado.

El método de polisacáridos entrecruzados (Flashdose), consiste en la formación de un entramado de fibras de azúcares obtenido mediante la aplicación de temperatura y fuerza centrífuga. Las etapas del proceso son: mezclado de los azúcares con surfactante, formación de las fibras por calentamiento y centrifugación, obteniendo hilos largos y delgados que posteriormente se procesan mediante cizalla, favoreciendo la cristalización mediante una solución de etanol o mediante el curado a 40°C y humedad relativa del 80%. Por último, se incorporan el principio activo y el resto de los excipientes y se procede a su compresión.

La Olanzapina, es un fármaco antipsicótico cuya patente caduca en 2011 y que a fecha de 15 de abril tiene 214 registros aprobados como genéricos (6, 7), tanto de comprimidos convencionales como de comprimidos bucodispersables y recubiertos. Este alto número de registros se corresponde con distintas dosis.

En el Anexo 1 se recogen los 53 productos registrados como comprimidos bucodispersables, de los que 18 incluyen la denominación Flas. Como se puede observar en aquel, al 15 de abril de 2011 no existía disponibilidad de genéricos en los canales de distribución farmacéutica, mientras que a fecha de 14 de junio de 2011, una nueva revisión de la página web de la Agencia Española de Medicamentos informa de 267 productos de Olanzapina, de los cuales aparecen comercializados 70, entre los que incluimos los registrados con marca en el Anexo 2.

El objetivo de este estudio ha sido analizar y comparar las diferencias en los tiempos de disgregación *in vitro* de los productos genéricos de Olanzapina bucodispersables disponibles en el mes de Junio de 2011 y Zyprexa Velotab. Zyprexa Velotab es el único producto que ha sido reconocido y declarado como una innovación galénica, habiendo sido incluido en la lista del Anexo 2 del Real Decreto 1338/2006 – declarado en la disposición adicional 8 de la Orden SPI/3052/2010, de 26 de Noviembre – ya que significativamente mejora el uso terapéutico del Zyprexa en estos pacientes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

A fin de realizar el estudio, se han adquirido todos los medicamentos bucodispersables con Olanzapina disponibles en el mercado hasta el día 1 de junio de 2011, a través de las empresas de distribución COFARES y Alliance-Healthcare (Tabla 1).

Se escogió una dosis de 10 mg de Olanzapina para todos los comprimidos, ya que es la dosis diaria recomendada. El análisis comparativo que realizamos incluyó además de la evaluación de los tiempos de disgregación *in vitro*, el análisis comparativo de las diferentes características de las formulaciones de los comprimidos. El método de disgregación estándar no es suficientemente discriminativo para diferenciar claramente entre todos los productos declarados como bucodispersables. Las velocidades de agitación los medios y las temperaturas son demasiado extremos para representar el ambiente bucal.

El estudio del proceso de disgregación se ha llevado a cabo en condiciones estáticas colocando un comprimido en una placa petri de 10 cm de diámetro con 30 mL y/o 50 mL de saliva artificial a 37°C de temperatura inicial. Se ha utilizado una Balanza Mettler Toledo AG 245 con una precisión de 0,0001 g y una placa calefactora Ovan modelo Basic MagMix. El volumen de 50 mL se ha utilizado en algunas ocasiones para conseguir una completa inmersión del comprimido debido a los diferentes tamaños de los comprimidos. La Tabla 2 muestra la composición de la saliva artificial (8) utilizada en el estudio. Si durante la disgregación del

comprimido se observa una rápida humectación pero no hay una total disgregación, el residuo del comprimido se somete a una ligera agitación manual, para probar la existencia o no de un núcleo no disgregado, de forma que esa agitación manual ayude a determinar un tiempo de disgregación más exacto.

Tabla 1.- Medicamentos estudiados.

Nombre comercial	Fabricante	Lote	Caducidad	País de fabricación	Titular de la autorización	Código Nacional
Olanzapina Ranbaxy 10 mg Comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)	Ranbaxy ireland limited	2237268	11/2012	Irlanda	Ranbaxy S.L	669448.0
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)	Adamed Sp.z.o.o.	001D11CP	04/2013	Polonia	Adamed laboratorios S.L.U	677650.6
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)	Actavis Ltd	F28131	03/2014	Malta	Laboratorio Stada S.L.	677490.8
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)	Eli lilly	1147477A	12/2013	Reino Unido y España	Eli lilly Nederland	651649.2
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Actavis Ltd	F28185	03/2014	Malta	Actavis Group PTC ehf	676010.9
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Actavis Ltd	F28221	09/2012	Malta	Mabo-Farma	672148.3
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)	Laboratorios Lesvi S.L	E212	04/2013	España	Qualigen S.L.	659364.6
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables	Laboratorio s Lesvi S.L	E223	04/2013	España	Qualigen S.L.	673781.1

Para realizar la comparativa, se realizó la grabación del ensayo de disgregación de todos los medicamentos ensayados con una cámara de vídeo. Además, se tomaron fotografías a distintos tiempos durante el proceso de disgregación.

Tabla 2.- Composición de la saliva artificial.

Ingrediente	g/L de agua purificada
Sodium chloride (NaCl)	0.126
Potassium chloride (KCl)	0.964
Potassium thiocyanide (KSCN)	0.189
Potassium phosphate monobasic (KH ₂ PO ₄)	0.655
Urea	0.200
Sodium Sulfate (Na ₂ SO ₄ 10 H ₂ O)	0.763
Ammonium chloride (NH ₄ Cl)	0.178
Calcium chloride dyhydrate (CaCl ₂ 2H ₂ O)	0.228

3. RESULTADOS

La Tabla 3 muestra las diferencias morfológicas de los comprimidos ensayados. Cabe destacar que solo la formulación de referencia Zyprexa Velotab se ha obtenido con la tecnología Zydis que aplica la técnica de liofilización. Por lo tanto, es una forma sólida de dosificación bucodispersable obtenida por un proceso tecnológico diferente a la compresión. El resto de los productos se han obtenido mediante técnicas de compresión. Es destacable también la utilización del aluminio como material de acondicionamiento en todos los casos. Con respecto a las dimensiones de los comprimidos oscilan entre los 6mm de diámetro de Olanzapina flas Qualigen y los 10 mm de Zyprexa o Arenbil.

En la Tabla 4 se recoge la composición cualitativa declarada en la ficha técnica para cada medicamento y el tiempo de disgregación obtenido. Los resultados son la media de al menos 3 ensayos. La importancia de una agitación manual durante la disgregación del comprimido puede observarse, por ejemplo, con el caso de la Olanzapina flas Stada que tuvo una disminución del tiempo de disgregación de 4 min. a 1 min. Esto no significa que la agitación acelere la disgregación, sino que permite una determinación más exacta del tiempo de disgregación en base a la ausencia de residuos de núcleos de comprimidos.

En la Tabla 5 se muestran fotografías del proceso de disgregación estática a los 4, 10, 30 y 60 segundos, tras el contacto del comprimido con la saliva artificial a 37°C. No se han hallado diferencias de tiempo de disgregación significativas entre comprimidos del mismo lote, pero si claramente en función del proceso de fabricación. Se observa que el producto de Ranbaxy es el que presenta un mayor

tiempo de disgregación que alcanza en las condiciones del estudio los 15 minutos, mientras que el resto de las formulaciones se disgregaron en menos de 180 segundos. No obstante, es importante destacar que solamente la formulación Zyprexa velotab sufre un proceso de disgregación instantáneo (3 segundos.) dando lugar a una dispersión homogénea en la saliva artificial (ver foto Tabla 5). El resto de productos, aunque disgregan dan lugar a un residuo en el fondo de la placa petri con un mayor tamaño de partícula que dificulta su dispersión homogénea.

Tabla 3.- Características de los comprimidos y del material de acondicionamiento en los medicamentos estudiados.







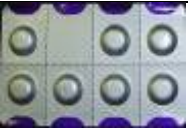









































Nombre	Diámetro y aspecto	Acondicionamiento primario	Método de fabricación	Aspecto
Olanzapina Ranbaxy 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)	8,00 mm Blanco		Compresión	
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)	8,00 mm Amarillo		Compresión	
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)	8,00 mm Blanco		Compresión	
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)	10,00 mm Amarillo		Liofilización	
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	8,00 mm Amarillo		Compresión	
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	7,50 mm Amarillo		Compresión	
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)	10,00 mm Blanco		Compresión	
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables	6,00 mm Amarillo		Compresión	

Tabla 4.- Excipientes declarados en el prospecto del medicamento y resultado de disgregación.

Nombre	Excipientes	Tiempo de disgregación *
Olanzapina Ranbaxy 10 mg Comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)	Manitol, crospovidona, aspartamo, talco y estearato magnésico.	15 min
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)	Manitol (E-421), crospovidona (tipo B), aspartamo (E-951), aroma de naranja (E 307), sílice coloidal anhidra y sodio estearil fumarato.	2 min
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)	Estearato de magnesio, L-metionina, sílice coloidal anhidra, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, crospovidona (tipo B) aspartamo (E-951), celulosa microcristalina, goma guar, carbonato magnésico pesado y aroma de naranja.	1 min
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)	Gelatina, manitol (E 421), aspartamo (E951) metilparahidroxibenzoato de sodio (E 219) y propilparahidroxibenzoato de sodio (E 217)	3 seg
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Estearato de magnesio, L-metionina, sílice coloidal anhidra, hidroxipropil celulosa 8 baja sustitución), crospovidona (tipo B) aspartamo, celulosa microcristalina, goma guar, carbonato pesado de magnesio y aroma de naranja.	1 min
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Carbonato magnésico pesado, celulosa microcristalina, crospovidona, celulosa microcristalina y goma guar, aspartamo E 951, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, aroma de naranja, sílice coloidal anhidra, estearato de magnésio, L-metionina.	30 seg
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)	<u>Núcleo:</u> lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, crospovidona, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio. <u>Recubrimiento:</u> Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina y goma xantán.	1 min 30 seg
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables	lactosa monohidrato, silicato de calcio, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, crospovidona, aspartamo, aroma de naranja, aroma de platano, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio	20 seg

* en 30 mL de saliva artificial y observaciones.

Tabla 5.- Fotos del ensayo de disgregación.

Nombre	Foto a los 4 s	Foto a los 10 s	Foto a los 30 s	Foto a 1 min
Olanzapina Ranbaxy 10 mg Comprimidos bucodispersables EFG (Ranbaxy)				
Zolafren Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG (Adamed)				
Olanzapina Flas Stada 10 mg comprimidos bucodispersables (Stada)				
Zyprexa Velotab 10 mg comprimidos bucodispersables (Lilly)				
Olanzapina Actavis 10 mg comprimidos bucodispersables EFG				
Olanzapina Mabo 10 mg comprimidos bucodispersables EFG				
Arenbil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG (Qualigen)				
Olanzapina flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables				

Como material suplementario electrónico se incluyen los vídeos de las diferentes comparativas entre el innovador y los genéricos en la página web: <http://www.anales.ranf.com/ojs/2011/03/videos/index.html>

4. CONCLUSIONES

De todo lo anteriormente expuesto, se puede concluir que Zyprexa Velotab (la única de las formulaciones comparadas obtenida por liofilización), es la formulación bucodispersable más rápida *in vitro* utilizando saliva artificial, un medio que puede ser considerado como una aproximación para el proceso de disgregación en la boca del paciente. Las diferencias en la formulación y procesos de fabricación de los productos analizados se refleja en su peso y en su velocidad de disgregación en saliva artificial; estas diferencias pueden potencialmente influir en su uso en la práctica clínica. La disgregación ultrarápida y el escaso residuo de dispersión de Zyprexa Velotab ofrece una mayor flexibilidad y posiblemente el mejor grado de aceptación al paciente en la administración de la Olanzapina.

5. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Martín Alonso Martos, Técnico de Laboratorio del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica su colaboración en el tratamiento de imágenes. Este estudio ha sido financiado por Eli Lilly and Company.

6. REFERENCIAS

1. Real Farmacopea Española, 3rd. Ed. (2005). Fomas farmacéuticas: comprimidos.
2. FDA/CDER. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. U.S. Department of Health and Human Services, December 2008.
3. Ghosh, T., Ghosh, A., & Prasad, D. (2011) A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3, (1): 1-7.
4. Bandari, S., Mittapalli, R. K., Gannu, R., & Rao, Y. M. (2008) Orodispersible tablets: An overview. *Asian J Pharm*, 2, (1): 2-11.
5. Fernandes, D. F., Espada, J. I., Martín, C., Gil, M. E., & Torres, A. I. (2009) Comprimidos bucodispersables: Ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración. *ARS Pharmaceutica*, 50, (3): 153-167.
6. Agemed. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>. Consulting dates: April 15th 2011 and June 14th 2011.
7. Agemed. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/pestanias.do?metodo=registroMedicamentos>. Consulting dates: April 15th 2011 and June 14th 2011.

8. Hobbs, D., Karagianis, Treuer, T., Raskin, J. June 2011. An in-vitro analysis of disintegration times of different formulations of orally disintegrating olanzapine. 10th World Congress of Biological Psychiatry. Prague, Czech Republic. June 2011.

Anexo 1.- Registros de genéricos de olanzapina bucodispersables y flas a fecha 15 de abril de 2011.

Nº *	Nombre del Medicamento	Principio Activo	Titular de la Autorización de comercialización	Fecha de Primera Autorización	Condiciones Prescripción y Uso	Comentarios
72994	OLANZAPINA ACTAVIS 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
72995	OLANZAPINA ACTAVIS 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
72996	OLANZAPINA ACTAVIS 20 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
72993	OLANZAPINA ACTAVIS 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	ACTAVIS GROUP PTC EHF	11/02/2011	Con receta	No comercializado
73413	OLANZAPINA ALTER 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
73415	OLANZAPINA ALTER 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
73416	OLANZAPINA ALTER 20 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
73412	OLANZAPINA ALTER 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS ALTER S.A.	03/02/2011	Con receta	No comercializado
71561	OLANZAPINA APHAR 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	REDDY PHARMA IBERIA S.A.	20/10/2009	Con receta	No comercializado
71559	OLANZAPINA APHAR 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	REDDY PHARMA IBERIA S.A.	20/10/2009	Con receta	No comercializado
10635010	OLANZAPINA APOTEX 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
10635011	OLANZAPINA APOTEX 10 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
10635012	OLANZAPINA APOTEX 15 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
10635013	OLANZAPINA APOTEX 20 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado

10635008	OLANZAPINA APOTEX 5 mg comprimidos bucodispersables EFG	Olanzapina	APOTEX EUROPE B.V.	19/01/2011	Con receta	No comercializado
73476	OLANZAPINA BELMAC 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73477	OLANZAPINA BELMAC 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73588	OLANZAPINA CANTABRIA 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	CANTABRIA PHARMA S.L.	01/032011	Con receta	No comercializado
73589	OLANZAPINA CANTABRIA 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	CANTABRIA PHARMA S.L.	01/032011	Con receta	No comercializado
73587	OLANZAPINA CANTABRIA 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	CANTABRIA PHARMA S.L.	01/032011	Con receta	No comercializado
71324	OLANZAPINA COMBIX 20 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS COMBIX S.L.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71326	OLANZAPINA COMBIX 5 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS COMBIX S.L.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71316	OLANZAPINA COMBIX 15 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS COMBIX S.L.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
73689	OLANZAPINA FLAS CINFA 10 mg comprimidos bucodispersables	Olanzapina	LABORATORIOS CINFA S.A.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73686	OLANZAPINA FLAS CINFA 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS CINFA S.A.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73679	OLANZAPINA FLAS LESVI 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado
73681	OLANZAPINA FLAS LESVI 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado
73694	OLANZAPINA FLAS NEREDAL 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73692	OLANZAPINA FLAS NEREDAL 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73678	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	QUALIGEN S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado

73677	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 5 mg comprimidos bucodisp.	Olanzapina	QUALIGEN S.L.	21/03/2011	Con receta	No comercializado
71397	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	28/09/2009	Con receta	No comercializado
71396	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 15 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	28/09/2009	Con receta	No comercializado
71391	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 20 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	24/09/2009	Con receta	No comercializado
71389	OLANZAPINA FLAS RATIOPHARM 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	24/09/2009	Con receta	No comercializado
73684	OLANZAPINA FLAS ROENBAL 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73685	OLANZAPINA FLAS ROENBAL 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
72736	OLANZAPINA FLAS STADA 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS STADA S.L.	02/02/2011	Con receta	No comercializado
72735	OLANZAPINA FLAS STADA 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS STADA S.L.	02/02/2011	Con receta	No comercializado
73682	OLANZAPINA FLAS VIRFUTON 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
73680	OLANZAPINA FLAS VIRFUTON 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS LESVI S.L.	22/03/2011	Con receta	No comercializado
71315	OLANZAPINA MABO 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71320	OLANZAPINA MABO 15 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71322	OLANZAPINA MABO 20 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado
71314	OLANZAPINA MABO 5 mg comprimidos	Olanzapina	MABO FARMA S.A.	24/08/2009	Con receta	No comercializado

	bucodispersable					
70683	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.	18/10/2010	Con receta	No comercializado
70680	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.	18/10/2010	Con receta	No comercializado
72159	OLANZAPINA RANBAXY 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS RANBAXY S.L.	28/05/2010	Con receta	No comercializado
72158	OLANZAPINA RANBAXY 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	LABORATORIOS RANBAXY S.L.	28/05/2010	Con receta	No comercializado
73479	OLANZAPINA RATIO 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73481	OLANZAPINA RATIO 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	RATIOPHARM ESPAÑA S.A.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73478	OLANZAPINA TEVAGEN 10 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado
73482	OLANZAPINA TEVAGEN 5 mg comprimidos bucodispersable	Olanzapina	TEVA PHARMA S.L.U.	09/02/2011	Con receta	No comercializado

*nº de registro.

Anexo II.- Registros de productos de olanzapina con autorización de comercialización en España a fecha 14 de junio de 2011.

Número*	Nombre del Medicamento	Titular de la autorización de comercialización	Fecha de Primera Autorización	Condiciones de Prescripción y Uso	Comentarios
73789	ARENBIL FLAS 10 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	01/04/2011	CON RECETA	Comercializado
73788	ARENBIL FLAS 5 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	01/04/2011	CON RECETA	Comercializado
68993	ARENBIL 10 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68990	ARENBIL 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68991	ARENBIL 5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68992	ARENBIL 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	19/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68964	OLANZAPINA ALTER 10 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	14/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68961	OLANZAPINA ALTER 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	13/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68962	OLANZAPINA ALTER 5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	13/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68963	OLANZAPINA ALTER 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	14/06/2007	CON RECETA	Comercializado
73682	OLANZAPINA FLAS KERN PHARMA 10 mg comprimidos bucodispersables	KERN PHARMA, S.L.	22/03/2011	CON RECETA	Comercializado
73680	OLANZAPINA FLAS KERN PHARMA 5 mg comprimidos bucodispersables	KERN PHARMA, S.L.	22/03/2011	CON RECETA	Comercializado
73678	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 10 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	21/03/2011	CON RECETA	Comercializado
73677	OLANZAPINA FLAS QUALIGEN 5 mg comprimidos bucodispersables	QUALIGEN, S.L.	21/03/2011	CON RECETA	Comercializado
72736	OLANZAPINA FLAS STADA 10 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIO STADA, S.L.	02/02/2011	CON RECETA	Comercializado
72735	OLANZAPINA FLAS STADA 5 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIO STADA, S.L.	02/02/2011	CON RECETA	Comercializado
68680	OLANZAPINA KERN PHARMA 10 mg comprimidos	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68677*	Olanzapina KERN PHARMA 2,5 mg	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado

68678	Olanzapina KERN PHARMA 5 mg comprimidos	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68679	OLANZAPINA KERN PHARMA 7,5 mg comprimidos	KERN PHARMA, S.L.	23/04/2007	CON RECETA	Comercializado
70683	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 10 mg comprimidos bucodispersables	MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.	18/10/2010	CON RECETA	Comercializado
70680	OLANZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS 5 mg comprimidos bucodispersables	MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.	18/10/2010	CON RECETA	Comercializado
68838	OLANZAPINA NORMON 10 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68835	OLANZAPINA NORMON 2,5 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68836	OLANZAPINA NORMON 5 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68837	OLANZAPINA NORMON 7,5 mg Comprimidos	LABORATORIOS NORMON, S.A.	29/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68902	OLANZAPINA PENZA 10 mg Comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	07/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68899	OLANZAPINA PENZA 2,5 mg comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	07/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68900	OLANZAPINA PENZA 5 mg Comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	25/11/2008	CON RECETA	Comercializado
68901	OLANZAPINA PENZA 7,5 mg comprimidos	PENZA PHARMA, S.A.U	07/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68735	OLANZAPINA QUALIGEN 10 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	27/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68732	OLANZAPINA QUALIGEN 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	30/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68733	OLANZAPINA QUALIGEN 5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	27/04/2007	CON RECETA	Comercializado
68734	OLANZAPINA QUALIGEN 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	QUALIGEN, S.L.	30/04/2007	CON RECETA	Comercializado
72157	OLANZAPINA RANBAXY 10 mg comprimidos	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	26/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72159	OLANZAPINA RANBAXY 10 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	17/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72155	OLANZAPINA RANBAXY 5 mg comprimidos	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	26/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72158	OLANZAPINA RANBAXY 5 mg comprimidos bucodispersables	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	28/05/2010	CON RECETA	Comercializado
72156	OLANZAPINA RANBAXY 7,5 mg comprimidos	LABORATORIOS RANBAXY, S.L.	26/05/2010	CON RECETA	Comercializado

71754	OLANZAPINA SANDOZ 10 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	13/07/2010	CON RECETA	Comercializado
71750	OLANZAPINA SANDOZ 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	13/07/2010	CON RECETA	Comercializado
71751	OLANZAPINA SANDOZ 5 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	13/07/2010	CON RECETA	Comercializado
71753	OLANZAPINA SANDOZ 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.	09/07/2010	CON RECETA	Comercializado
68758	OLANZAPINA STADA 10 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIO STADA, S.L.	07/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68755	OLANZAPINA STADA 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIO STADA, S.L.	04/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68756	OLANZAPINA STADA 5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIO STADA, S.L.	07/05/2007	CON RECETA	Comercializado
68984	ZAPRIS 10 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68981	ZAPRIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68982	ZAPRIS 5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
68983	ZAPRIS 7,5 mg comprimidos recubiertos con película	LABORATORIOS ALTER, S.A.	18/06/2007	CON RECETA	Comercializado
73569	ZOLAFREN FLAS 10 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
73568	ZOLAFREN FLAS 15 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
73567	ZOLAFREN FLAS 20 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
73570	ZOLAFREN FLAS 5 mg comprimidos bucodispersables	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	24/02/2011	CON RECETA	Comercializado
70351	ZOLAFREN 10 mg comprimidos	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	19/01/2009	CON RECETA	Comercializado
70350	ZOLAFREN 5 mg comprimidos	ADAMED LABORATORIOS, S.L.U.	19/01/2009	CON RECETA	Comercializado
8479001	Zypadhera 210 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada	ELI LILLY NEDERLAND BV	09/06/2010	CON RECETA MEDICA. USO HOSPITALARIO	Comercializado
8479002	Zypadhera 300 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada	ELI LILLY NEDERLAND BV	09/06/2010	CON RECETA MEDICA. USO HOSPITALARIO	Comercializado

8479003	Zypadhera 405 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada	ELI LILLY NEDERLAND BV	09/06/2010	CON RECETA MEDICA. USO HOSPITALARIO	Comercializado
99125002	ZYPREXA VELOTAB 10 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	28/12/2000	CON RECETA	Comercializado
99125006	ZYPREXA VELOTAB 10 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	22/09/2005	CON RECETA	Comercializado
99125003	ZYPREXA VELOTAB 15 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	22/09/2005	CON RECETA	Comercializado
99125004	ZYPREXA VELOTAB 20 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	22/09/2005	CON RECETA	Comercializado
99125001	ZYPREXA VELOTAB 5 mg comprimidos bucodispersables	ELI LILLY NEDERLAND BV	28/12/2000	CON RECETA	Comercializado
96022009	ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/11/1996	CON RECETA	Comercializado
96022010	ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/02/1997	CON RECETA	Comercializado
96022016	ZYPREXA 10 mg polvo para solución inyectable	ELI LILLY NEDERLAND BV	31/08/2001	CON RECETA	Comercializado
96022002	ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/08/1992	CON RECETA	Comercializado
96022004	ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/11/1996	CON RECETA	Comercializado
96022006	ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos	ELI LILLY NEDERLAND BV	01/11/1996	CON RECETA	Comercializado

*nº de registro. +Comprimidos.