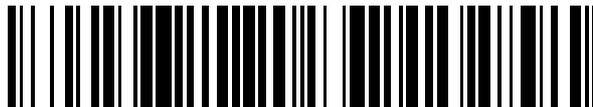


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 318 693**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2006 E 06251324 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **04.07.2018 EP 1808164**

54 Título: **Procedimiento de granulación en húmedo para la preparación de composiciones farmacéuticas de aripiprazol**

30 Prioridad:

05.01.2006 US 756708 P

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

04.10.2018

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
(100.0%)
5 Basel Street PO Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL**

72 Inventor/es:

**HRAKOVSKY, JULIA y
TENENGAUZER, RUTH**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones:

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

ES 2 318 693 T5

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de granulación en húmedo para la preparación de composiciones farmacéuticas de aripiprazol

5 Campo de la invención

La presente invención comprende procedimientos de granulación en húmedo para la preparación de composiciones farmacéuticas de la Forma II de aripiprazol y procedimientos de preparación de los comprimidos de las composiciones.

10

Antecedentes de la invención

El aripiprazol, tal como se describe en la bibliografía, puede existir en múltiples formas cristalinas. Por ejemplo, la publicación PCT WO 03/026659 describe por lo menos nueve formas cristalinas, incluyendo un hidrato y formas anhidras, tales como del tipo I y del tipo II. Según el documento WO 03/026659, los procedimientos dados a conocer en Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6 al 8 de octubre de 1996) producen formas cristalinas significativamente higroscópicas. Los procedimientos dados a conocer en los Procedimientos producen cristales de tipo I de anhídrido de aripiprazol, preparados por recristalización a partir de una solución etanólica de aripiprazol o calentando el hidrato de aripiprazol a 80°C. Los mismos procedimientos dan a conocer que los cristales de tipo II de anhídrido de aripiprazol pueden prepararse calentando los cristales de tipo I de anhídrido de aripiprazol entre 130°C y 140°C durante 15 horas. Además de los cristales de tipo I y de tipo II, se conocen varias formas cristalinas anhidras adicionales. La publicación PCT WO 03/026659 da a conocer las formas cristalinas de anhídrido B, C, D, E, F o G y una forma hidratada denominada forma A.

15

20

25

30

Como se describe en el documento WO 03/026659, los polimorfos múltiples pueden interconvertirse uno en otro. Por ejemplo, el documento WO 03/026659 da a conocer que si la forma anhidra está expuesta a la humedad, entonces puede aceptar agua y convertirse en una forma hidratada. Como se afirma en el documento WO 03/026659, esto presenta varios inconvenientes, por ejemplo el compuesto puede estar menos biodisponible y ser menos soluble. La higroscopia de los cristales de aripiprazol les hace difícil de manipular ya que deben tomarse medidas costosas y complicadas para asegurar que los cristales no están expuestos a la humedad durante el proceso y la formulación. A pesar de estas preocupaciones, el documento WO 03/026659 da a conocer un proceso de granulación en húmedo para preparar composiciones farmacéuticas utilizando aripiprazol anhidro y varios portadores.

35

El documento WO 03/026659 da a conocer la granulación en húmedo de cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales o formas de anhídrido de B, C, D, E, F o G, secando los gránulos entre 70°C y 100°C y dando tamaño a los gránulos, seguido de secado de los gránulos durante un segundo periodo a una temperatura entre 70°C y 100°C.

40

Otras nuevas formas cristalinas de aripiprazol se dan a conocer en la publicación PCT WO 05/058835. Estas otras formas incluyen la forma I, II, VII, VIII, X, XI, XII, XIV, XIX y XX.

45

Las transformaciones polimórficas pueden ser indeseables durante la preparación o formulación de la composición farmacéutica. Sin embargo, la hidratación o manipulación pueden producir transformaciones polimórficas indeseadas. Asimismo, el procedimiento durante la preparación puede introducir algunos polimorfos de aripiprazol en comprimidos farmacéuticos distintos del material de partida original. Los polimorfos de aripiprazol pueden ser polimorfos indeseados, que pueden reducir la biodisponibilidad del fármaco. Por consiguiente, sería deseable desarrollar procedimientos para preparar formulaciones de aripiprazol en las que no exista ningún potencial de hidratación y/o posibles interconversiones polimórficas.

50

Sumario de la invención

En una forma de realización, la invención comprende un procedimiento de preparación de comprimidos por granulación en húmedo según la reivindicación 1.

55

Los comprimidos se preparan utilizando la formulación de granulación en húmedo que tiene una velocidad de disolución en la que no menos de aproximadamente el 85% en peso del aripiprazol inicial se disuelve después de aproximadamente 30 minutos. Preferentemente, los comprimidos que se preparan utilizando la formulación de granulación en húmedo tienen una velocidad de disolución en la que no menos del 90% en peso del aripiprazol inicial se disuelve después de aproximadamente 30 minutos, y más preferentemente no inferior a aproximadamente 95%.

60

El comprimido comprende: la Forma II de aripiprazol, lactosa monohidratada, almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, colorante rojo y estearato de magnesio.

65

Descripción detallada de la invención

Los problemas asociados a la hidratación de aripiprazol durante la formulación o el almacenamiento se han enfocado a la investigación en el desarrollo de formas anhidras estables de aripiprazol. Estas formas serían
5 menos o nada higroscópicas, y por tanto resistentes a la hidratación y a la posible transformación polimórfica acompañante. La presente invención proporciona una solución al desarrollo de la Forma II estable de aripiprazol. La presente invención comprende un procedimiento de granulación en húmedo de la Forma II de aripiprazol y un procedimiento de preparación de comprimidos utilizando la metodología de granulación en húmedo. La metodología de granulación en húmedo impide o reduce la hidratación y, de este modo, las transformaciones
10 polimórficas subsiguientes asociadas. Además, a diferencia de los procedimientos de la técnica anterior, el presente procedimiento utiliza una temperatura que permite ahorros de energía durante la etapa de secado.

Pueden formularse ingredientes activos poco compresibles utilizando la granulación en húmedo. Los fármacos poco compresibles incluyen aquellos con pesos moleculares elevados y temperaturas de transición al cristal (T_g)
15 relativamente bajas, que tenderán a resistir presiones y/o a tener poca cohesión. Las ventajas de la granulación en húmedo de estos ingredientes activos incluyen propiedades mejoradas de fluidez, homogeneidad del polvo, mejor compresibilidad y reducción de polvo durante el tratamiento.

Los procedimientos de granulación en húmedo de la Forma II de aripiprazol se desarrollaron, debido a que se observó que los cristales de aripiprazol eran adecuados para la granulación en húmedo. Tal como se utiliza en la presente memoria con el término "aripiprazol" el término "anhidro" significa que el aripiprazol cristaliza en una
20 forma, que no contiene disolvente de cristalización o agua incorporada en el interior de la red cristalina, pero pueden incluir agua en el exterior de la red cristalina.

El procedimiento de mezcla o combinación de los ingredientes en la granulación en húmedo puede realizarse utilizando procedimientos conocidos por el experto en la materia. Con poca o ninguna experimentación, el experto en la materia puede determinar las condiciones necesarias para obtener el granulado húmedo. El experto en la materia ajustará la cantidad de agua y el tiempo de granulación de modo que el granulado sea de
25 un tamaño que no requiera molido en húmedo antes de secar como se ejemplifica a continuación.

El granulado húmedo no se muele antes del secado. En el procedimiento de la invención, el granulado húmedo se granula a fin de reducir o eliminar terrones en el granulado. Por consiguiente, el granulado húmedo puede secarse tal como se describe a continuación. Preferentemente, el secado se continúa hasta obtener una pérdida en el secado de aproximadamente 1 a 2% sin dimensiones adicionales de los gránulos. El granulado anhidro
30 molido presenta excelente fluidez y puede ser comprimido fácilmente en comprimidos con un intervalo de dureza de aproximadamente 10 a 15 unidades Strong-Cobb (SCU) y friabilidad inferior al 1,0%.

La etapa de compresión puede realizarse utilizando un aparato de compresión de comprimidos utilizado habitualmente en la preparación de comprimidos. Por ejemplo, puede utilizarse una prensa de preparación de
40 comprimidos Kilian para formar los comprimidos.

El procedimiento de la presente invención comprende mezclar la Forma II de aripiprazol, lactosa monohidratada, almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y colorante rojo en una mezcla, granulando en húmedo la
45 mezcla utilizando agua purificada como líquido de granulación; secando el granulado húmedo en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de aproximadamente 65°C, moliendo el granulado anhidro utilizando un granulador de oscilación, mezclando estearato de magnesio al granulado anhidro; y comprimiendo la segunda mezcla en comprimidos. Preferentemente, la Forma II de aripiprazol tenía un valor $d(0,9)$ de aproximadamente 25 μm . La Forma II de aripiprazol puede prepararse tal como se da a conocer en el documento WO 05/058835. La Forma II de aripiprazol se caracteriza por picos de difracción de rayos X a 16,5, 18,7, 21,9, 22,4 y 23,5 \pm 0,2
50 grados 2-theta.

La forma cristalina de aripiprazol en las composiciones farmacéuticas puede controlarse utilizando el estado conocido de la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse técnicas tales como la difracción de polvo de rayos X (XRD) o RMN de estado sólido de carbono-13, nitrógeno-14 o cloro, entre otras. Generalmente, cualquier
55 instrumentación de difracción de polvo de rayos X o RMN de estado sólido normalmente disponibles en laboratorios es adecuada para controlar las formas cristalinas de aripiprazol en composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para obtener difracciones de rayos X de aripiprazol pueden encontrarse en el documento WO 03/026659 o el documento WO 05/058835.

Opcionalmente, el aripiprazol puede tener un tamaño de partícula. La Forma II de aripiprazol como es utilizada, presenta preferentemente una distribución del tamaño de partícula $d(0,9)$ que es aproximadamente 25 μm .

La dosis individual del ingrediente activo es pequeña, y puede añadirse una sustancia inerte para aumentar el volumen y hacer el comprimido de un tamaño práctico para la compresión. Se utilizan diluyentes con esta
65 finalidad. El diluyente utilizado en la mezcla es lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón. Típicamente, el diluyente está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 35% y

aproximadamente el 90% en peso del comprimido. Preferentemente, el diluyente está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 85% en peso del comprimido.

Los aglutinantes son agentes utilizados para comunicar calidades de cohesión al material en polvo. Los aglutinantes comunican una cohesión a la formulación del comprimido que asegura que el comprimido permanece intacto tras la compresión. El aglutinante de comprimido utilizado en la mezcla es hidroxipropilcelulosa. Por lo general, el aglutinante del comprimido está presente en una cantidad entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 5% en peso del comprimido. Preferentemente, el aglutinante del comprimido está presente en una cantidad entre aproximadamente 0,7% y aproximadamente el 2% en peso del comprimido.

Los lubricantes tienen numerosas funciones en la preparación del comprimido. Por ejemplo, los lubricantes impiden la adhesión del material del comprimido al equipo, reducen la fricción entre partículas y facilitan el rechazo del comprimido en la cavidad del molde, entre otros. Los lubricantes del comprimido añadidos al granulado anhidro molido incluyen los utilizados por lo general en las formulaciones de comprimido. El lubricante del comprimido utilizado es el estearato de magnesio. Por lo general, el lubricante del comprimido está presente en una cantidad entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2% en peso del comprimido. Preferentemente, el lubricante del comprimido está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,7% y aproximadamente 1% en peso del comprimido.

En una forma de realización, el comprimido preparado por el procedimiento de granulación en húmedo de la invención tiene una velocidad de disolución en la que no menos del 85% en peso del aripiprazol inicial se disuelve después de aproximadamente 30 minutos. Preferentemente, el comprimido preparado por el procedimiento de granulación en húmedo de la invención tiene una velocidad de disolución en la que no menos del 90% en peso del aripiprazol inicial se disuelve después de aproximadamente 30 minutos, y más preferentemente, en no menos del 95% en peso. La prueba para la disolución se describe a continuación.

Pueden prepararse comprimidos utilizando la metodología descrita anteriormente. En una forma de realización, el comprimido comprende la Forma II de aripiprazol, lactosa monohidratada, almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio, y un colorante rojo. En una forma de realización preferida el comprimido comprende la Forma II de aripiprazol (30 mg/comprimido), lactosa monohidratada (119 mg/comprimido), almidón (30 mg/comprimido), celulosa microcristalina (94 mg/comprimido), hidroxipropilcelulosa (4 mg/comprimido), estearato de magnesio (2 mg/comprimido) y colorante rojo (0,06 mg/comprimido).

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 30 mg de comprimidos que contienen la Forma II de aripiprazol utilizando granulación en húmedo

Se preparó una mezcla de la Forma II de aripiprazol (210 g), lactosa monohidratada NF (839,58 g), almidón NF (210 g), celulosa microcristalina NF (658 g), hidroxipropil celulosa NF (28 g) y colorante rojo (0,42 g). La Forma II de aripiprazol tenía un valor D(0,9) de aproximadamente 25 µm. La mezcla de materiales se granuló en húmedo utilizando agua purificada como líquido de granulación. El granulado húmedo se secó en un secador en lecho fluido con una temperatura de entrada de 65°C. A continuación, el granulado anhidro se molió o "clasificó por tamaños" utilizando un granulador de oscilación y se mezcló durante 10 minutos. El estearato de magnesio NF (14 g) se tamizó y se añadió al granulado anhidro y se mezcló otros 5 minutos. A continuación, se comprimió la mezcla en comprimidos utilizando una prensa Kilian de preparación de comprimidos.

Ejemplo de referencia: Preparación de 30 mg de comprimidos que contienen aripiprazol de Tipo I utilizando granulación en húmedo

Se preparó una mezcla de aripiprazol de Tipo I (105 g), lactosa monohidratada NF (420 g), almidón NF (210 g), celulosa microcristalina NF (210 g) e hidroxipropil celulosa NF (28 g). La mezcla de materiales se granuló en húmedo utilizando agua purificada como líquido de granulación. El granulado húmedo se secó en un secador en lecho fluido con una temperatura de entrada de aproximadamente 60°C. A continuación, el granulado anhidro se molió o "clasificó por tamaños" utilizando un granulador de oscilación y se mezcló durante 10 minutos. El estearato de magnesio NF (7 g) se tamizó y se añadió al granulado seco y se mezcló otros 5 minutos. A continuación, se comprimió la mezcla en comprimidos utilizando una prensa Kilian de preparación de comprimidos.

Ejemplo 2: Mediciones de disolución de comprimidos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo de referencia

Se estudió la disolución para comprimidos de cada uno de los ejemplos descritos anteriormente. Por lo general, la velocidad de disolución se midió para cada lote después de 30 minutos. La disolución se realizó utilizando un aparato II USP (paletas) a 60 rpm con 900 ml de HCl 0,1 N a una temperatura de 37°C. En la Tabla 1 se

resumen los resultados.

Tabla 1. Medición de aripiprazol disuelto de los Ejemplos 1 y 2			
Ejemplo nº	Tiempo (minutos)	Disolución media*	Disolución mínima*
1	30	99	99
Ejemplo de referencia	30	98	95

*Disolución media y disolución mínima se proporcionan como porcentaje en peso de la cantidad marcada.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas de aripiprazol por granulación en húmedo que comprende:
- 5 mezclar la Forma II de aripiprazol, lactosa monohidratada, almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y colorante rojo en una mezcla;
- granular en húmedo la mezcla utilizando agua como líquido de granulación;
- 10 secar el granulado húmedo en un secador de lecho fluido con una temperatura de entrada de aproximadamente 65°C;
- moler el granulado seco utilizando un granulador de oscilación;
- 15 mezclar el estearato de magnesio al granulado seco para formar una segunda mezcla; y
- comprimir la segunda mezcla en comprimidos.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la Forma II de aripiprazol presenta un valor d(0,9) de aproximadamente 25 µm.

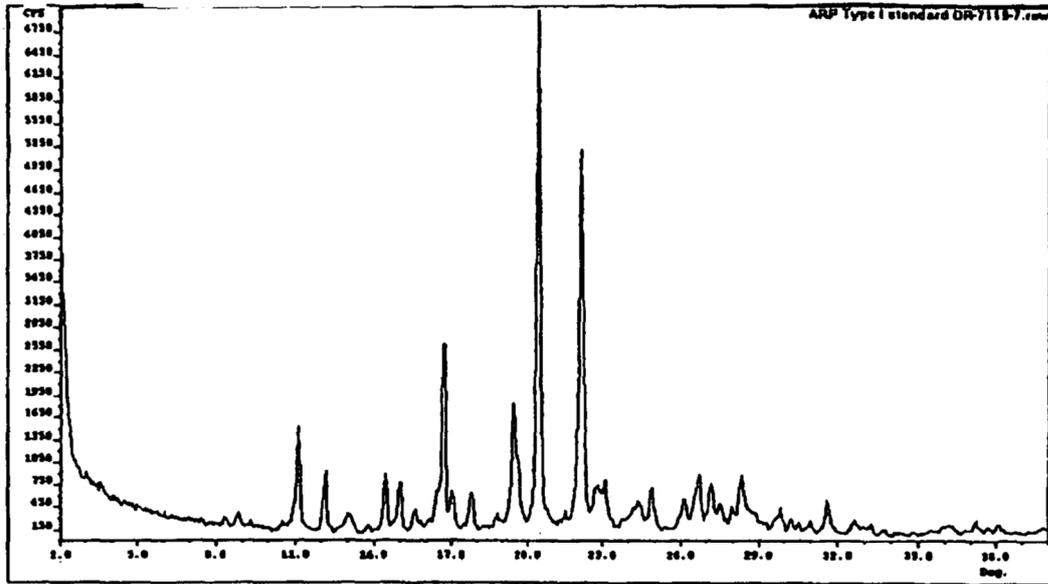


Figura 1. Difractograma de rayos X de aripiprazol de tipo I

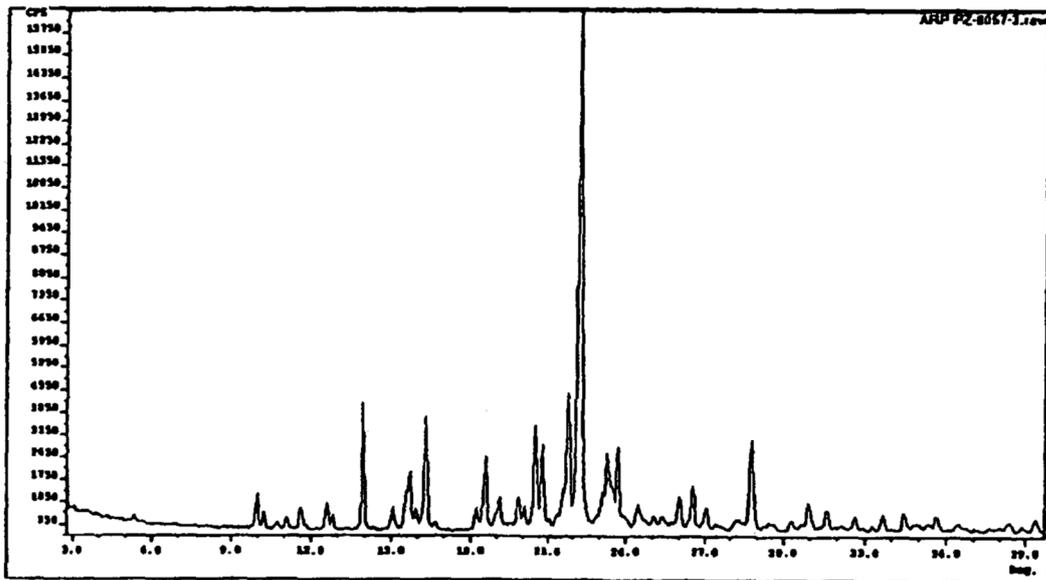


Figura 2. Difractograma de rayos X de aripiprazol de tipo II