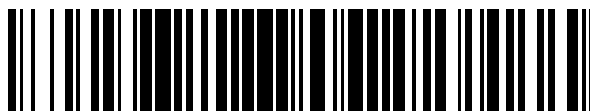


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 855**

51 Int. Cl.:
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02723964 .9**
- 96 Fecha de presentación: **24.04.2002**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1381367**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

54 Título: **Solución oral de aripiprazol**

30 Prioridad:
25.04.2001 US 286718 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
LAWRENCEVILLE-PRINCETON ROAD P.O. BOX
4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:
**PARAB, Prakash y
CHOU, Joyce**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 855 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

Solución oral de aripiprazol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a soluciones farmacéuticas de aripiprazol adecuado para administración oral.

5 **Antecedentes de la invención**

La esquizofrenia es un tipo frecuente de psicosis que se caracteriza por delirios, alucinaciones y un amplio retraimiento con respecto a otras personas. Normalmente, el inicio de la esquizofrenia se produce entre los 16 y los 25 años de edad, y afecta a 1 de cada 100 individuos de todo el mundo. En más prevalente que la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, diabetes dependiente de insulina y distrofia muscular. El diagnóstico y tratamiento precoces puede conducir a una recuperación y desenlace significativamente mejores. Además, la intervención terapéutica puede evitar una hospitalización costosa.

Aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidro carbostiril o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un agente antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia (documentos U.S. 4.734.416 y U.S. 5.006.528). Una solución farmacéutica de aripiprazol adecuada para administración oral puede cumplir las necesidades concretas de los pacientes que sufren esquizofrenia que tienen dificultades para deglutir formas de dosificación oral sólidas. Una solución oral también puede proporcionar a los médicos más flexibilidad en el diseño de regímenes de dosificación para sus pacientes. Los retos de la formulación de una solución oral de aripiprazol incluyen solubiliza un fármaco ligeramente soluble usando disolventes adecuados para administración crónica y adecuados para administración tanto a pacientes pediátricos como geriátricos, al tiempo que también compensa un gusto bastante amargo y permanece adecuadamente estable.

Oshiro y col., (1998) (J Med Chem 41, 658-667) divulga una suspensión de aripiprazol (compuesto 1; OPC-4392) que comprende goma arábiga y 0,9% de solución salina. La goma arábiga funciona como agente de suspensión y emulsionante no tiene sabor. El pH de esta solución no se describe.

El documento EP0367141 se refiere a compuestos de carbostirilo y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Se fabrican varias composiciones que contienen estos compuestos de carbostirilo (incluido aripiprazol para administración oral).

El documento EP0367141 se refiere a compuestos de carbostirilo en general, pero no a aripiprazol, y menciona el posible uso de agentes edulcorantes, pero no habla sobre un gusto amargo de los compuestos de carbostirilo en general ni de aripiprazol específicamente.

30 **Sumario de la invención**

Por tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica adecuada para administración oral que comprende aripiprazol, un sistema disolvente adecuado farmacéuticamente, uno o más agentes potenciadores/enmascaradores del gusto y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico y ácido cítrico, en el que dicha solución tiene un pH de 2,5 a 4,5, en el que el sistema disolvente está compuesto por agua y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y alcohol bencílico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho pH es de 2,8 a 3,8.

De acuerdo con otra realización de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho pH es de 3,8 a 3,6.

De acuerdo con otra realización de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho pH es de 3,1 a 3,3.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho agente es ácido láctico.

De acuerdo con otra realización del tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho agente es ácido acético.

De acuerdo con otra realización del tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho agente es ácido tartárico.

De acuerdo con otra realización del tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho agente es ácido cítrico.

De acuerdo con otra realización del tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que el ácido láctico es D-ácido láctico.

De acuerdo con otra realización del tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que el ácido láctico es L-ácido láctico.

- 5 De acuerdo con otra realización del tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que el ácido láctico es una mezcla de L-ácido láctico y D-ácido láctico.

10 De acuerdo con otra realización del tercer aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que el ácido láctico es una mezcla racémica de L-ácido láctico y D-ácido láctico.

De acuerdo con una primera realización de un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho ácido láctico está presente a concentraciones de 0,7 mg/ml a 18 mg/ml.

15 De acuerdo con otra realización del cuarto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho ácido láctico está presente a concentraciones de 3,5 mg/ml a 14,5 mg/ml.

De acuerdo con otra realización del cuarto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho ácido láctico está presente a concentraciones de 5,4 mg/ml a 9 mg/ml.

20 De acuerdo con una primera realización de un quinto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que aripiprazol está presente a concentraciones de 0,05 mg/ml a 6 mg/ml.

25 De acuerdo con otra realización del quinto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho aripiprazol está presente a concentraciones de 0,1 mg/ml a 3 mg/ml.

De acuerdo con otra realización del quinto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho aripiprazol está presente a concentraciones de 0,25 mg/ml a 2 mg/ml.

30 De acuerdo con otra realización del quinto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho aripiprazol está presente a concentraciones de 0,75 mg/ml a 1,5 mg/ml.

De acuerdo con otra realización del quinto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que aripiprazol está presente a una concentración de 1 mg/ml.

35 De acuerdo con una primera realización de un sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho sistema disolvente adecuado farmacéuticamente que comprende agua.

40 De acuerdo con otra realización de un sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho sistema disolvente adecuado farmacéuticamente está compuesto por agua, uno o más disolventes miscibles en agua seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y alcohol bencílico, y uno o más tensioactivos.

45 De acuerdo con otra realización de un sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho sistema disolvente adecuado farmacéuticamente que comprende agua, uno o más disolventes miscibles en agua seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y alcohol bencílico, y uno o más agentes de solubilización.

50 De acuerdo con otra realización de un sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicho sistema disolvente adecuado farmacéuticamente está compuesto por agua, uno o más disolventes miscibles en agua seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y alcohol bencílico, y uno o más tensioactivos y uno o más agentes de solubilización.

De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución

farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que dichos disolventes miscibles en agua se seleccionan del grupo que consiste en etanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (povidona) y alcohol bencílico.

5 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que dichos disolventes miscibles en agua se seleccionan del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles de BPM y sorbitol.

10 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que dichos disolventes miscibles en agua se seleccionan del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol y sorbitol.

De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que dichos tensioactivos son tensioactivos farmacéuticamente adecuados que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 15 o superior.

15 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que dichos tensioactivos son tensioactivos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en ésteres de ácido graso, ésteres de polioxietilen ácido graso (sorbitano), ésteres de polioxietilenmonoalquilo y poloxámeros.

20 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que dichos tensioactivos son tensioactivos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en TWEEN®, BRIJ® y pluronics (Pluracare®).

25 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que dichos agentes farmacéuticamente solubilizantes se seleccionan del grupo que consiste en povidona y ciclodextrinas.

De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el propilenglicol, la glicerina y el agua están presentes en proporciones de 0,8-1,2: 2,4-3,6:6,4 – 9,6 p/p respectivamente.

30 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el propilenglicol, la glicerina y el agua están presentes en proporciones de 0,9-1,1: 2,7-3,3 : 7,2 – 8,8 p/p respectivamente.

35 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el propilenglicol, la glicerina y el agua están presentes en una proporción de 1: 3 : 8 – p/p respectivamente.

De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que la glicerina, el propilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 0,8-1,2: 2,4-3,6 : 6,4 – 9,6 p/p respectivamente.

40 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que la glicerina, el propilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 0,9-1,1: 2,7-3,3 : 7,2 – 8,8 p/p respectivamente.

45 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que la glicerina, el propilenglicol y el agua están presentes en una proporción de 1: 3 : 8 – p/p respectivamente.

De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 0,8-1,2: 3,2 – 4,8 p/p respectivamente.

50 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 0,9-1,1: 3,6 – 4,4 p/p respectivamente.

De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 1: 4 – p/p respectivamente.

- De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol, el propilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 1,6-2,4: 0,8-1,2 : 6,4 – 8,6 p/p respectivamente.
- 5 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol, el propilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 1,8-2,2: 0,9-1,1 : 7,2 – 8,8 p/p respectivamente.
- 10 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol, el propilenglicol y el agua están presentes en una proporción de 2: 1 : 8 p/p respectivamente.
- 15 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol, la glicerina y el agua están presentes en proporciones de 1,6-2,4: 0,8-1,2 : 6,4 – 8,6 p/p respectivamente.
- 20 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol, la glicerina y el agua están presentes en proporciones de 1,8-2,2: 0,9-1,1 : 7,2 – 8,8 p/p respectivamente.
- 25 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que la glicerina y el agua están presentes en proporciones de 0,8-1,2: 6,4 – 8,6 p/p respectivamente.
- 30 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que la glicerina y el agua están presentes en una proporción de 1: 8 p/p respectivamente.
- 35 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 1,6-2,4: 6,4 – 8,6 p/p respectivamente.
- 40 De acuerdo con otra realización del sexto aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con otras realizaciones del sexto aspecto de la presente invención en el que el polietilenglicol y el agua están presentes en proporciones de 1,8-2,2: 7,2 – 8,8 p/p respectivamente.
- 45 De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos agentes potenciadores/enmascaradores del sabor comprenden uno o más agentes aromatizantes.
- 50 De acuerdo con otra realización de un séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dichos agentes potenciadores/enmascaradores del sabor comprenden uno o más edulcorantes y uno o más agentes aromatizantes.
- De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes comprenden uno o más edulcorantes naturales.

- De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes comprenden uno o más edulcorantes semisintéticos.
- 5 De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes comprenden uno o más edulcorantes sintéticos.
- De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes comprenden uno o más edulcorantes naturales y uno o más edulcorantes semisintéticos.
- 10 De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes comprenden uno o más edulcorantes naturales y uno o más edulcorantes sintéticos.
- De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes comprenden uno o más edulcorantes semisintéticos y uno o más edulcorantes sintéticos.
- 15 De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes comprenden uno o más edulcorantes naturales, uno o más edulcorantes semisintéticos y uno o más edulcorantes sintéticos.
- 20 De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la realización respectiva del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes naturales se seleccionan del grupo que consiste en sacarosa, fructosa, dextrosa, maltosa, glucosa y glicerina.
- De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la realización respectiva del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes semisintéticos se seleccionan del grupo que consiste en lactilol, maltitol, xilitol, sorbitol y manitol.
- 25 De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la realización respectiva del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos edulcorantes sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en sacarina, acesulfamo potásico y aspartamo.
- 30 De acuerdo con otra realización del séptimo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la realización respectiva del séptimo aspecto de la presente invención en el que dichos agentes aromatizantes se seleccionan del grupo que consiste en cereza, naranja, menta, fresa, anís, melocotón, mora y crema de naranja.
- De acuerdo con una primera realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención en el que dicha solución comprende además conservantes farmacéuticamente aceptables.
- 35 De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos conservantes comprenden uno o más conservantes antimicrobianos.
- 40 De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos conservantes comprenden uno o más antioxidantes.
- De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos conservantes comprenden uno o más agentes quelantes.
- 45 De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos conservantes comprenden uno o más conservantes antimicrobianos y uno o más antioxidantes.
- De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos conservantes comprenden uno o más conservantes antimicrobianos y uno o más agentes quelantes.
- 50 De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos

conservantes comprenden uno o más antioxidantes y uno o más agentes quelantes.

5 De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la primera realización del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos conservantes comprenden uno o más conservantes antimicrobianos, uno o más antioxidantes y uno o más agentes quelantes.

De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la realización respectiva del octavo aspecto de la presente invención, en el que dichos conservantes antimicrobianos se seleccionan del grupo que consiste en metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, ácido benzoico, benzoato sódico, alcohol bencílico, ácido sórbico y sorbato potásico.

10 De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la realización respectiva del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos antioxidantes se seleccionan del grupo que consiste en metabisulfito sódico, bisulfito sódico, galato de propilo, ascorbato sódico y ácido ascórbico.

15 De acuerdo con otra realización de un octavo aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de acuerdo con la realización respectiva del octavo aspecto de la presente invención en el que dichos agentes quelantes se seleccionan del grupo que consiste en EDTA disódico, ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico.

20 De acuerdo con un noveno aspecto de la presente invención se proporciona una solución farmacéutica de la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que dicha solución está sustancialmente desprovisto de partículas suspendidas.

Otras realizaciones de la invención proporcionan una solución farmacéutica de acuerdo con dos o más de las realizaciones descritas en el presente documento adecuadamente combinadas.

Las realizaciones de la invención se harán evidentes de acuerdo con la descripción que se proporciona más adelante.

25 **Descripción detallada de la invención**

A menos que se indique lo contrario, "ácido láctico", como se usa en el presente documento, incluye ácido D-láctico y ácido L-láctico y/o mezclas de los mismos.

Ejemplos no limitantes de preparaciones adecuadas de la presente invención se proporcionan a continuación en el presente documento.

30 **Ejemplo uno**

Tabla 1. Ejemplo uno Solución Oral

Ingredientes	mg/ml
Aripiprazol	1,0
PEG-400	125
Ácido DL-Láctico	8,47
Hidróxido sódico*	0,45 (1)
Ácido benzoico	1,5
Sacarosa	360
Fructosa	350
Sabor de crema de naranja natural	3,0
Agua purificada	CS
(1) La cantidad exacta de hidróxido sódico mostrada puede variarse para ajustar el pH de la solución del lote a entre 3,1 y 3,2.	

ES 2 377 855 T3

1. Cargar el vaso de procesamiento por lotes con PEG-400 y una porción (80-90%) de agua purificada. Con agitación moderada continua, añadir el ácido DL-láctico al vaso de procesamiento por lotes y mezclar hasta que se disuelva.
- 5 2. Con agitación moderada continua, añadir aripiprazol al vaso de procesamiento por lotes de la Etapa 1 y mezclar. Verificar mediante inspección visual que todo el polvo se ha disuelto.
3. Con agitación moderada continua, añadir solución de hidróxido sódico 2,5N para ajustar el pH del lote de la Etapa 3 a entre 3,1 y 3,2.
4. Con agitación moderada continua, calentar el lote de la Etapa 3 a 45-55 °C. Después, añadir ácido benzoico manteniendo la temperatura entre 45-55 °C. Verificar mediante inspección visual que se ha disuelto todo el polvo.
- 10 5. Reducir la temperatura del lote de la Etapa 4 a 40-50 °C, añadir sacarosa y fructosa, y mezclar. Verificar mediante inspección visual que todo el polvo se ha disuelto.
6. Con agitación moderada continua, enfriar la solución de la Etapa 5 a 25-30 °C.
7. Con agitación moderada continua, añadir sabor a la solución de la Etapa 6 y mezclar.
- 15 8. Con agitación moderada continua, añadir cantidad suficiente de agua purificada al lote de la Etapa 7 para ajustar al tamaño final del lote, y mezclar.
9. Filtrar la solución de la etapa 8 a través de un tamiz de acero inoxidable.
10. Almacenar la solución de la Etapa 9 en un tanque.

Ejemplo dos

Tabla 2. Ejemplo dos Solución Oral

Ingredientes	mg/ml
Aripiprazol (con una pureza del 100 %)	1,0
Glicerina, USP/EP/BP	150,0
Ácido DL-Láctico, USP/EP	8,47
Hidróxido sódico, NF/EP/BP	0,45 (1)
Propilenglicol, USP/EP	50,0
Metilparaben. NF/BP/EP	1,8
Propilparaben, NF/BP/EP	0,2
Sacarosa, NF/BP/EP	400,0
Fructosa, NF/BP/EP	200,0
Sabor de crema de naranja natural, WONF (2)	3,0
Agua purificada USP/EP	CS
(1) La cantidad exacta de hidróxido sódico mostrada puede variarse para ajustar el pH de la solución del lote a entre 3,1 y 3,2. (2) Medio WONF con otros aromas naturales.	

- 20 1. Cargar el vaso de procesamiento por lotes con glicerina y una porción (80-90%) de agua purificada. Con agitación moderada continua, añadir el ácido DL-láctico y una porción de propilenglicol al vaso de procesamiento por lotes y mezclar hasta que se disuelva.
2. En un contenedor, dispersar metilparaben y propilparaben en una porción de propilenglicol, y mezclar.
- 25 3. Con agitación moderada continua, añadir aripiprazol al vaso de procesamiento por lotes de la Etapa 1 y mezclar. Verificar mediante inspección visual que todo el polvo se ha disuelto.
4. Con agitación moderada continua, añadir solución de hidróxido sódico 2,5N para ajustar el pH del lote de la Etapa

ES 2 377 855 T3

3 a entre 3,1 y 3,2.

5. Con agitación moderada continua, calentar el lote de la Etapa 4 a 45-55 °C. Después, añadir la mezcla de parabenos y propilenglicol de la Etapa 2 al vaso de procesamiento por lotes y mezclar manteniendo la temperatura entre 45-55 °C. Verificar mediante inspección visual que se ha disuelto todo el polvo.

5 6. Reducir la temperatura del lote de la Etapa 5 a 40-50 °C, añadir sacarosa y fructosa, y mezclar. Verificar mediante inspección visual que todo el polvo se ha disuelto.

7. Con agitación moderada continua, enfriar la solución de la Etapa 6 a 25-30 °C.

8. Con agitación moderada continua, añadir sabor a la solución de la Etapa 7 y mezclar.

10 9. Con agitación moderada continua, añadir cantidad suficiente de agua purificada al lote de la Etapa 8 para ajustar al tamaño final del lote, y mezclar.

10. Filtrar la solución de la etapa 9 a través de un tamiz de acero inoxidable.

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacéutica adecuada para administración oral que comprende aripiprazol, un sistema disolvente adecuado farmacéuticamente que comprende agua y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en etanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y alcohol bencílico, uno o más agentes potenciadores/enmascaradores del sabor y uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico y ácido cítrico, en la que dicha solución tiene un pH de 2,5 a 4,5.
2. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho pH se selecciona del grupo de intervalos que consiste en 2,5 a 4,0, 2,8 a 3,8, 3,0, a 3,6 y 3,1 a 3,3,
3. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho agente es ácido láctico.
4. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho ácido láctico está presente en concentraciones seleccionadas del grupo de intervalos que consiste en 0,7 mg/ml a 18 mg/ml, 3,5 mg/ml a 14,5 mg/ml y 5,4 mg/ml a 9 mg/ml.
5. Una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que aripiprazol está presente en concentraciones seleccionadas del grupo de intervalos que consiste en 0,05 mg/ml a 6 mg/ml, 0,1 mg/ml a 3 mg/ml, 0,25 mg/ml a 2 mg/ml y 0,75 mg/ml a 1,5 mg/ml.
6. Una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho sistema disolvente farmacéuticamente adecuado que comprende propilenglicol, glicerina y agua, cada uno de ellos presente en proporciones de 0,8-1,2: 2,4-3,6 : 6,4 – 9,6 p/p respectivamente.
7. Una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho sistema disolvente farmacéuticamente adecuado que comprende glicerina, propilenglicol y agua, cada uno de ellos presente en proporciones de 0,8-1,2: 2,4-3,6 : 6,4 – 9,6 p/p respectivamente.
8. Una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho sistema disolvente farmacéuticamente adecuado que comprende glicerina y agua, cada uno de ellos presente en proporciones de 0,8-1,2: 6,4 – 8,6 p/p respectivamente.
9. Una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dichos agentes potenciadores/enmascaradores del sabor comprenden uno o más edulcorantes y/o uno o más agentes aromatizantes.
10. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho uno o más edulcorantes se seleccionan del grupo que consiste en sacarosa, fructosa, dextrosa, maltosa, glucosa, maltitol, xilitol, sorbitol y manitol.
11. Una solución farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprenden además uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables.
12. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho uno o más conservantes se seleccionan del grupo que consiste en metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, ácido benzoico, benzoato sódico, alcohol bencílico, ácido sórbico y sorbato potásico.
13. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dichos conservantes comprenden uno o más agentes quelantes.
14. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicho agente quelante es EDTA disódico.