

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 353**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06766601 .6**

96 Fecha de presentación: **12.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1891956**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **Preparación de disolución**

30 Prioridad:
13.06.2005 JP 2005172725

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.11.2012

73 Titular/es:
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-8524, JP

72 Inventor/es:
OTODA, KAZUYA;
NAKAMURA, MAYUMI;
ARIYAMA, TERUKO y
NAKAGAWA, TAKASHI

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 390 353 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

Preparación de disolución

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación de tipo disolución que comprende como ingrediente activo una forma libre de hidrocloreto de N-[4-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R, 3R)-2,3-tetrametilen-butyl]-(1'R, 2'S, 3'R, 4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboximida (lurasidona) o una de sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente. Más particularmente, la presente invención se refiere a una preparación de tipo disolución en la que se disuelve la forma libre de lurasidona o una de sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente.

Técnica anterior

Se sabe que una forma libre de lurasidona o una de sus sales de adición ácidas presentan actividades sicotrópicas y resultan eficaces como agentes terapéuticos, en particular para esquizofrenia o demencia senil, etc. La demencia senil se encuentra clasificada ampliamente dentro de la demencia de Alzheimer y la demencia cerebrovascular, y se puede decir que las dos constituyen aproximadamente 80 % de la demencia senil. De acuerdo con un envejecimiento rápido de la población, el número de pacientes con demencia senil tiende a aumentar y entre la población de 65 años o más, se estima que aproximadamente 7 % padece demencia senil en Japón y, por ello, resultan deseables el desarrollo de agentes terapéuticos eficaces para la demencia. Se sabe que la lurasidona se administra por vía oral o parenteral, y los métodos de administración en forma de preparación sólida, tal como comprimido o cápsula, o en forma de preparación líquida para preparación oral y como inyección o supositorio para administración parenteral se describen en el Documento de Patente 1. Normalmente, se piensa que la administración de una preparación oral, en particular una preparación sólida, es la más común y preferida en el tratamiento de muchas enfermedades. No obstante, los pacientes con esquizofrenia o demencia senil presentan de forma individual síntomas que varían ampliamente y, por ello, en ocasiones no resulta suficiente el tratamiento de dichos pacientes únicamente con preparaciones sólidas orales, por ejemplo en el caso de la administración a pacientes con esquizofrenia en estado agudo, pacientes de rechazo del fármaco o pacientes de edad avanzada.

Si resulta posible preparar una forma libre de lurasidona apenas soluble o una de sus sales de adición ácida en forma de preparación de tipo disolución, se puede usar en preparación que varían más ampliamente incluyendo preparaciones parenterales (por ejemplo, inyecciones), o preparaciones líquidas orales, y se pueden proporcionar diferentes métodos apropiados y eficaces para el tratamiento de muchos más pacientes. No obstante, debido a que lurasidona o su forma libre presentan una solubilidad de menos de varios $\mu\text{g/ml}$ en agua, hasta la fecha ha resultado muy complicado preparar una preparación de tipo disolución que contenga una elevada concentración de lurasidona o una de sus formas libres. De manera adicional, hasta el momento no se conoce método alguno para disolver lurasidona y una de sus formas libres. En el caso de usar una preparación de tipo disolución para administración parenteral tal como una inyección, existen problemas potenciales tal como irritación local, hemólisis, neuro-toxicidad, etc., dependiendo de los tipos de disolventes orgánicos, y además, las dosis del disolvente orgánico o disolventes en la disolución se encuentran limitadas, y por consiguiente, se requiere reducir la cantidad del disolvente orgánico.

Documento de patente 1: JP2800953

45 Descripción de la invención**Problemas a resolver por medio de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación de tipo disolución en la que se disuelven la forma libre de lurasidona y una de sus sales de adición ácidas, que es para el tratamiento de un paciente con esquizofrenia o demencia senil.

Medios para resolver los problemas

De acuerdo con un estudio intenso, los presentes inventores han encontrado que la lurasidona apenas soluble, que presenta una solubilidad de menos de varios $\mu\text{g/ml}$, se puede disolver en concentraciones de aproximadamente 10.000 a 200.000 veces mayores mediante la incorporación de al menos una sustancia seleccionada entre alcohol bencílico, N,N-dimetilacetamida, ácido láctico y propilenglicol y se puede preparar una preparación de tipo disolución con elevada estabilidad. Los objetivos se pueden conseguir de acuerdo con los siguientes medios.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones:

(1) Una preparación de tipo disolución que comprende como ingrediente activo N-[4-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R, 3R)-2,3-tetrametilen-butyl]-(1'R, 2'S, 3'R, 4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboximida, que es una forma libre de lurasidona, o una de sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente, en la que el ingrediente activo se disuelve mediante la incorporación de propilenglicol y al menos una sustancia seleccionada

entre alcohol bencílico y etanol anhidro.

(2) La preparación de tipo disolución de (1) que se encuentra en forma de preparación parenteral.

(3) La preparación de tipo disolución de cualquiera de (1) o (2), que es para inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracutánea.

5 (4) La preparación de tipo disolución de (1) que se encuentra en forma de preparación líquida oral.

(5) La preparación de tipo disolución de cualquiera de (1) a (4) para su uso en el tratamiento de esquizofrenia y demencia senil, que comprende lurasidona o una de sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente en una cantidad eficaz terapéuticamente para el tratamiento de la demencia senil.

10 (6) La preparación de tipo disolución de una cualquiera de (1) a (5) que comprende el ingrediente activo en una concentración de 1 a 100 mg/ml.

(7) La preparación de tipo disolución de cualquiera de (2) a (3) que comprende el ingrediente activo en una concentración de 1 a 20 mg/ml.

(8) La preparación de tipo disolución de una cualquiera de (1) a (5) que comprende lurasidona y de 5 a 25 % (peso/peso) de etanol anhidro.

15 (9) La preparación de tipo disolución de una cualquiera de (1) a (5) que comprende lurasidona y de 2 a 15 % (peso/peso) de alcohol bencílico.

Efectos de la invención

20 La disolución de lurasidona y una de sus sales de adición ácidas a concentraciones elevadas permite formular preparaciones que varían ampliamente tales como inyecciones, preparaciones externas o preparaciones líquidas orales, y para proporcionar métodos de tratamiento diferentes, apropiados y eficaces para muchos más pacientes.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

25 N-[4-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R, 3R)-2,3-tetrametilen-butil]-(1'R, 2'S, 3'R, 4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboximida, que es una forma libre de lurasidona, y una de sus sales de adición ácida son eficaces como agente sicotrópico, en particular como agente terapéutico para esquizofrenia, y se puede administrar en la forma de la preparación para administración oral y parenteral (véase el documento JP2800953).

30 Una sal de adición ácida de una forma libre de lurasidona incluye una sal de adición con un ácido orgánico o ácido inorgánico aceptable farmacéuticamente. El ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, etc., y el ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, etc.. Una sal preferida es hidrocioruro.

35 La dosificación para administración oral es de 5 a 200 m, preferentemente de 40 a 120 mg, al día. Se puede administrar dividiendo varias veces al día, pero preferentemente una vez al día. Para administración parenteral, en particular inyección por ruta intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracutánea, la dosificación se encuentra en el intervalo de 0,1 a 40 mg, preferentemente de 0,2 a 20 mg, más preferentemente de 0,4 a 10 mg, al día. Se puede administrar dividiendo varias veces al día, pero preferentemente una vez al día.

45 La preparación de tipo disolución de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa en la que el ingrediente activo y un aditivo existen en estado disuelto. El aditivo preferido incluye propilenglicol y alcohol bencílico o etanol anhidro. La preparación acuosa se puede preparar mezclando una forma libre de lurasidona o una de sus sales de adición ácida y un aditivo con agua. De manera opcional, se pueden añadir otros aditivos excepto los aditivos anteriores.

50 Se puede usar la preparación de tipo disolución de la presente invención como preparación parenteral tal como inyección o preparación externa así como en forma de preparación líquida para administración oral.

55 La preparación de tipo disolución de la presente invención comprende lurasidona como ingrediente activo en una concentración de 0,2 a 160 mg/ml, preferentemente de 1 a 100 mg/ml. De manera más específica, la preparación parenteral tal como inyección comprende el ingrediente activo en una concentración de preferentemente 0,2 a 40 mg/ml, más preferentemente de 0,5 a 30 mg/ml, más preferentemente de 1 a 20 mg/ml, y una preparación líquida para administración oral comprende lurasidona en una concentración de preferentemente 2 a 160 mg/ml, más preferentemente de 4 a 100 mg/ml, más preferentemente de 10 mg/ml a 80 mg/ml.

60 La preparación de tipo disolución de la presente invención puede contener etanol anhidro en una cantidad de 2,5 a 40 % (peso/peso), preferentemente de 5 a 25 % (peso/peso) sobre la base del peso de la preparación.

La preparación de tipo disolución de la presente invención puede contener alcohol bencílico en una cantidad de 1 a 25 % (peso/peso), preferentemente de 2 a 15 % (peso/peso) sobre la base del peso de la preparación.

65 Es necesario que la preparación de tipo disolución de la presente invención sea diseñada como una preparación con un potencial de larga duración y elevada estabilidad, y de manera específica, es preferible que incluya una

formulación en la que el pico de UK total sea de 1,5 % o menos, en particular de 1,0 % o menos, a 60 °C durante 4 semanas.

5 La preparación de tipo disolución de la presente invención se puede usar de manera opcional con otro adyuvante tal como un agente de disolución, un agente tampón, un conservante, un antioxidante, un agente estabilizador, un agente de tonicidad, un agente edulcorante, un edulcorante, un agente aromatizante, un ácido orgánico, un ácido inorgánico, un amino ácido, etc.

10 El aditivo no es específico sino que incluye uno que se usa de manera convencional en los productos farmacéuticos. El agente tampón puede incluir, por ejemplo, ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico o una de sus sales, etc. El conservante incluye, por ejemplo, ácido benzoico, benzoato de sodio, sulfito de sodio, ácido salicílico, salicilato de sodio, dibutilhidroxitolueno, ácido sórbico, sorbato de potasio, deshidroacetato de sodio, paraoxibenzoato de isobutilo, paraoxibenzoato de isopropilo, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de metilo, etc. El antioxidante incluye, por ejemplo, nitrito de sodio, ácido ascórbico, hidrógeno sulfito de sodio, edetato de sodio, ácido eritórbito, 15 hidrocloreto de cisteína, tocoferol, lecitina de soja, tioglucolato de sodio, tiomalato de sodio, tocoferol, piro-sulfito de sodio, butilhidroxianisol, galato de propilo, etc. El agente de tonicidad incluye, por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, xilitol, fructosa, lactosa, glucosa, sulfato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, glicerina, ácido bórico, ácido fosfórico, hidrogeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio, hidróxido de sodio, hidrogeno carbonato de sodio, bromuro de calcio, bromuro de sodio, etc. El ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido acético, etc. El ácido 20 inorgánico incluye, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, etc. El amino ácido incluye, por ejemplo, ácido láctico, ácido tartárico, glicina, etc.

De manera más específica, se ilustra la presente invención por medio de los siguientes Ejemplos y experimentos comparativos, pero no necesariamente se encuentra limitada a los mismos.

25 **Ejemplos**

Ejemplo 1

30 Se estudiaron las solubilidades de lurasidona o de una de sus formas libres mediante el uso de los aditivos de la Tabla 1 (unidad: mg/ml). Se estudiaron los aditivos de tipo sólido en sus disoluciones acuosas de 10 % y se estudiaron los de tipo líquido en sus disoluciones de 100 %. De manera específica, se añadió lurasidona o una de sus formas libres a una disolución acuosa de 10 % de aditivo de tipo sólido o a una disolución de 100 % de tipo 35 líquido, de manera que la concentración fue de 10 mg/ml, y se favoreció la disolución de la mezcla por medio de una operación tal como agitación, calentamiento o tratamiento de ultra-sonidos. Se confirmó, por medio de inspección visual 30 minutos después de la operación, si la mezcla se había disuelto perfectamente. En caso de que la mezcla se hubiera disuelto perfectamente en una concentración de 10 mg/ml, se añadió otra cantidad de lurasidona o una de sus formas libres con el fin de proceder a la evaluación.

40 Como resultado del estudio, se mejoró de forma importante la solubilidad de lurasidona o una de sus formas libres solo en el caso de usar alcohol bencílico, N,N-dimetilacetamida, ácido láctico o propilenglicol.

Tabla 1

Nº.	Aditivo	Una forma libre de lurasidona	Lurasidona
1	Ácido cítrico	-	< 10
2	Citrato de sodio	-	< 10
3	Ácido L-aspártico	-	< 10
4	L-arginina	-	< 10
5	Lecitina de soja	-	< 10
6	Polisorbato 80	-	< 10
7	D-manitol	-	< 10
8	Hidrógeno carbonato de sodio	-	< 10
9	β-Ciclodextrina	-	< 10
10	Ácido maleico	-	< 10
11	Oleato de etilo	-	< 10
12	Bromuro de calcio	-	< 10
13	Hidrocloreto de etilendiamina	-	< 10
14	Tris	-	< 10
15	Polietilenglicol 400	-	< 10
16	Amida nicotínica	-	< 10
17	Ácido cáprico	-	< 10
18	Glicerina concentrada	-	< 10
19	Propilenglicol	-	de 30 a 100
20	Ácido láctico	-	> 100
21	Escualeno	< 10	< 10
22	Triglicérido de cadena media	< 10	< 10

Nº.	Aditivo	Una forma libre de lurasidona	Lurasidona
23	Benzoato de bencilo	< 10	-
24	Etanol anhidro	< 10	-
25	Sesquiolato de sorbitán	< 10	-
26	1,3-butanodiol	< 10	-
27	Dipropilenglicol	< 10	-
28	Trietilenglicol	< 10	-
29	Alcohol isopropílico	< 10	-
30	Alcohol bencílico	de 100 a 200	> 200
31	Ácido isosteárico	de 10 a 30	-
32	Miristato de isopropilo	< 10	-
33	Sebacato de dietilo	de 10 a 30	-
34	Monoetanolamina	< 10	-
35	Dietanolamina	< 10	-
36	Trietanolamina	< 10	-
37	Parafina líquida	< 10	-
38	Tolueno	> 50	-
39	Acetato de etilo	de 10 a 30	-
40	Crotamiton	de 10 a 30	-
41	N-metil-2-pirrolidona	> 50	-
42	Salicilato de glicol	< 10	-
43	Ácido oleico	de 30 a 50	-
44	Triacetina	< 10	-
45	N,N-dimetilacetamida	de 80 a 100	-
46	Aceite de sésamo	< 10	de 1 a 10
47	Aceite de ricino	< 10	de 1 a 10
49	Aceite de cacahuete	< 10	de 1 a 10
50	Aceite de camelia	< 10	de 1 a 10
51	Aceite de soja	< 10	de 1 a 10
52	Aceite de oliva	< 10	< 1
53	Aceite de menta	de 10 a 30	-

Ejemplo 2

- 5 Se prepararon disoluciones que comprendían lurasidona y uno de sus hidroclouros en una concentración de 30 mg/ml en las formulaciones de la Tabla 2 para su almacenamiento bajo condiciones de calentamiento (60 °C y 40 °C). Tras un almacenamiento de un mes, se midió la proporción residual de agente principal mediante el uso de HPLC de fase inversa. Como resultado del estudio, se confirmó que lurasidona y su forma libre eran estables en las disoluciones acuosas que usaban alcohol bencílico, propilenglicol, N,N-dimetilacetamida y ácido láctico, que se encontró presentaban efectos excelentes como agentes de disolución del Ejemplo 1. En otras palabras, la presente invención puede proporcionar una preparación de tipo disolución con elevada estabilidad en la que se disuelven lurasidona y una de sus formas libres en concentraciones elevadas.

Condiciones de HPLC:

- 15 Columna: YMC-Pack AM-312 (5 µm, 6,0 mm φ x 150 mm, fabricada por YMC Co., Ltd.)
 Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida: 230 nm)
 Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 25 °C.

20 Fase móvil:

Disolución A: mezcla de disolución de ácido trifluoroacético acuosa de 0,025 %/acetonitrilo (4:1)
 Disolución B: ácido trifluoroacético de 0,025 % en disolución de acetonitrilo. Caudal 1.0 ml/min.

25 Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	0,0	60	60,1	75,0
Disolución B de la fase móvil (%)	10,0	60,0	10,0	10,0

Tabla 2

Formulación	Ingrediente activo	Disolvente	Proporción residual (frente a inicial)	
			60 °C x 1M	40 °C x 1 M
Formulación 1	Lurasidona	BA:PG:Agua = 1:1:1	97,7 %	99,8 %
Formulación 2	Una forma libre de lurasidona	DMA:LA:Agua= 1:1:1	99,5 %	99,7 %

BA: alcohol bencílico

PG: propilenglicol

DMA: N,N-dimetilacetamida

LA: ácido láctico

Agua: agua purificada (agua MILLI-Q (MILLI-Q SP REAGENT WATER SYSTEM fabricado por MILLIPORE))

Ejemplo 3

5 Formulación de propilenglicol

Se estudiaron las solubilidades de lurasidona por medio del uso de los aditivos que se recogen en la Tabla 3. Se favoreció la disolución de cada mezcla por medio de una operación tal como agitación (a aproximadamente 70 °C) o tratamiento por ultrasonidos, y se confirmó por medio de inspección visual 30 minutos después de la operación si cada una de las mezclas se había disuelto perfectamente. Se evaluaron las solubilidades como O en el caso de que la mezcla se disolviera perfectamente y como X en caso de que la mezcla no se disolviera perfectamente o precipitara durante el enfriamiento hasta temperatura ambiente.

Como resultado del estudio, se pudieron encontrar formulaciones que se disolvieron en caso de usar propilenglicol y agua para inyección en condiciones en las que etanol anhidro de las mismas estaba dentro del intervalo de 5 a 33 % (peso/peso).

Tabla 3

Muestra N°.	Lurasidona (mg/ml)	Etanol anhidro (%)	Propilenglicol (%)	Agua para inyección (%)	Evaluación de la solubilidad
IM162	10	2,5	75	21,5	X
IM163	10	2,5	96,5	0	O
IM164	10	5	60	34	X
IM165	10	5	75	19	O
IM166	10	5	94	0	O
IM167	10	10	60	29	X
IM168	10	10	75	14	O
IM169	10	10	89	0	O
IM079	10	15	50	34	X
IM080	10	15	60	24	O
IM081	10	15	75	9	O
IM082	10	15	84	0	O
IM086	10	25	33	41	X
IM087	10	25	50	24	O
IM088	10	25	60	14	O
IM089	10	25	74	0	O
IM093	10	33	33	33	X
IM094	10	33	50	16	O
IM095	10	33	60	6	O
IM096	10	33	66	0	O

Agua para inyección: agua para inyección en Japanese Farmacopoeia, agua destilada Otsuka (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)

20 Ejemplo 4

Formulación con alcohol bencílico añadido

Se estudiaron las solubilidades de lurasidona usando los aditivos que se recogen en la Tabla 4. Se favoreció la disolución de cada una de las mezclas por medio de una operación tal como agitación, calentamiento (a aproximadamente 70 °C) o tratamiento de ultrasonidos, y se confirmó por medio de comprobación visual, 30 minutos después de la operación, si cada una de las mezclas se había disuelto perfectamente. Se evaluaron las solubilidades como O en el caso de que la mezcla se disolviera perfectamente y como X en el caso de que la mezcla no se disolviera perfectamente o se precipitara durante el enfriamiento hasta temperatura ambiente.

30

Como resultado del estudio, se pudieron encontrar formulaciones que se disolvieron en caso de usar propilenglicol y agua para inyección en condiciones en las que etanol anhidro de las mismas estaba dentro del intervalo de 1 a 25 % (peso/peso).

5

Tabla 4

Muestra Nº.	Lurasidona (mg/ml)	Alcohol bencílico (%)	Propilenglicol (%)	Agua para inyección (%)	Evaluación de la solubilidad
IM171	10	1	75	23	X
IM172	10	1	98	0	O
IM173	10	2	60	37	X
IM174	10	2	75	22	O
IM175	10	2	97	0	O
IM176	10	3	60	36	X
IM177	10	3	75	21	O
IM178	10	3	96	0	O
IM179	10	4	60	35	X
IM180	10	4	75	20	O
IM181	10	4	95	0	O
IM143	10	5	60	34	X
IM144	10	5	75	19	O
IM145	10	5	94	0	O
IM108	10	15	25	59	X
IM109	10	15	33	51	O
IM110	10	15	50	34	O
IM111	10	15	60	24	O
IM112	10	15	75	9	O
IM113	10	15	84	0	O
IM116	10	25	25	49	X
IM117	10	25	33	41	O
IM118	10	25	50	24	O
IM119	10	25	60	14	O
IM120	10	25	74	0	O

Ejemplo 5

Ensayo de estabilidad de formulación con etanol anhidro añadido

10

Se llevaron a cabo los ensayos de estabilidad para varias formulaciones (etanol anhidro: 15, 25, 33 %) que se pudieron disolver en el estudio previo de formulaciones con etanol anhidro añadido.

Condiciones de HPLC:

15

Columna: YMC-Pack Pro C18 (5 µm, 6,0 mm φ x 150 mm, fabricada por YMC Co., Ltd.)
 Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida: 230 nm)
 Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 25 °C.

20

Fase móvil:

Disolución A: mezcla de tampón de fosfato de 5 mmol/l (pH 7,0)/acetonitrilo (4:1)
 Disolución B: acetonitrilo

25

Caudal: 1,1 ml/min
 Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	0,0	5,0	35,0	65,0	65,1	80,0
Disolución B de la fase móvil (%)	50,0	50,0	87,0	87,0	50,0	50,0

30

Como resultado del análisis, las muestras de IM080 a IM094 de la Tabla 5 fueron estables, en las que los picos de UK fueron 1,5 % o menos. En particular, se confirmó que las muestras IM080 e IM087 presentaron estabilidades elevadas, en las que los picos de UK fueron 1,0 % o menos.

Tabla 5

Muestra N°.	Lurasidona (mg/ml)	Etanol anhidro (%)	Propilenglicol (%)	Agua para inyección (%)	60 °C x 4 W	
					Contenidos (%)	Pico UK Total (%)
IM080	10	15	60	24	99,6	0,42
IM081	10	15	75	9	98,9	1,09
IM082	10	15	84	0	99,0	1,02
IM087	10	25	50	24	99,4	0,58
IM088	10	25	60	14	98,9	1,08
IM089	10	25	74	0	98,7	1,34
IM094	10	33	50	16	98,9	1,11
IM095	10	33	60	6	98,1	1,89
IM096	10	33	66	0	98,3	1,69

Ejemplo 6

5 Ensayo de estabilidad de formulación con alcohol bencílico añadido

Se llevaron a cabo los ensayos de estabilidad para varias formulaciones (alcohol bencílico: 5, 15, 25 %) que se disolvieron en el estudio previo de formulaciones con alcohol bencílico añadido.

10 Condiciones de HPLC:

Columna: YMC-Pack Pro C18 (5 µm, 6,0 mm φ x 150 mm, fabricada por YMC Co., Ltd.)

Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida: 230 nm)

Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 25 °C.

15

Fase móvil:

Disolución A: mezcla de tampón de fosfato de 5 mmol/l (pH 7,0)/acetonitrilo (4:1)

Disolución B: acetonitrilo

20

Caudal: 1,1 ml/min

Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	0,0	5,0	35,0	65,0	65,1	80,0
Disolución B de la fase móvil (%)	50,0	50,0	87,0	87,0	50,0	50,0

25 Como resultado del análisis, las muestras IM144, IM145, IM109 hasta IM111, IM117 e IM118 de la Tabla 6 resultaron estables, en las que los picos de UK totales fueron de 1,5 % o menos. En particular, se confirmó que las muestras IM144, IM109, IM110, IM111 e IM117 presentaron estabilidades elevadas, en las que los picos de UK totales fueron de 1,0 % o menos.

30

Tabla 6

Muestra N°.	Lurasidona (mg/ml)	Alcohol bencílico (%)	Propilenglicol (%)	Agua para inyección (%)	60 °C x 4 W	
					Contenidos (%)	Pico UK Total (%)
IM144	10	5	75	19	99,5	0,49
IM145	10	5	94	0	98,8	1,24
IM109	10	15	33	51	99,4	0,57
IM110	10	15	50	34	99,5	0,53
IM111	10	15	60	24	99,3	0,74
IM112	10	15	75	9	97,8	2,20
IM113	10	15	84	0	74,2	25,8
IM117	10	25	33	41	99,3	0,73
IM118	10	25	50	24	98,6	1,44
IM119	10	25	60	14	96,9	3,07
IM120	10	25	74	0	62,6	37,4

Ejemplo 7

Formulación con ácido acético añadido y alcohol bencílico

35

Se llevaron a cabo los ensayos de estabilidad para las siguientes formulaciones disueltas entre formulaciones con

ES 2 390 353 T3

ácido acético añadido y alcohol bencílico. De manera adicional, se permitió reducir las cantidades de alcohol bencílico (peso/peso) mediante la adición de ácido acético.

Condiciones de HPLC:

- 5 Columna: YMC-Pack Pro C18 (5 µm, 6,0 mm φ x 150 mm, fabricada por YMC Co., Ltd.)
 Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida: 230 nm)
 Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 25 °C.

10 Fase móvil:

Disolución A: mezcla de tampón de fosfato de 5 mmol/l (pH 7,0)/acetonitrilo (4:1)
 Disolución B: acetonitrilo

- 15 Caudal: 1,1 ml/min
 Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	0,0	5,0	35,0	65,0	65,1	80,0
Disolución B de la fase móvil (%)	50,0	50,0	87,0	87,0	50,0	50,0

Tabla 7

Muestra Nº.	Lurasidona (mg/ml)	Proporción de componente de los aditivos (%)				Inicial	60 °C x 1M
		Alcohol bencílico	Propilenglicol	Acido acético	Agua para inyección (%)		
IM041	10	33	33	/	34	99,7	90,4
IM051		10	30	1	59	99,7	94,2
IM055		10	30	2	58	99,5	86,5

20 Ejemplo 8

Formulación con ácido añadido y N,N-dimetilacetamida

- 25 Se llevaron a cabo los ensayos de estabilidad para las siguientes formulaciones disueltas entre formulaciones con ácido añadido y N,N-dimetilacetamida, y se confirmó que cualesquiera de las formulaciones mostraron estabilidades elevadas.

Condiciones de HPLC:

- 30 Columna: YMC-Pack Pro C18 (5 µm, 6,0 mm φ x 150 mm, fabricada por YMC Co., Ltd.)
 Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida: 230 nm)
 Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 25 °C.

35 Fase móvil:

Disolución A: mezcla de tampón de fosfato de 5 mmol/l (pH 7,0)/acetonitrilo (4:1)
 Disolución B: acetonitrilo

- 40 Caudal: 1,1 ml/min
 Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	0,0	5,0	35,0	65,0	65,1	80,0
Disolución B de la fase móvil (%)	50,0	50,0	87,0	87,0	50,0	50,0

Tabla 7

Muestra Nº.	Lurasidona (mg/ml)	Proporción de componente de aditivo			Inicial	60 °C x 1M
		N,N-dimetilacetamida	Ácido	Agua para inyección (%)		
IM045	10	33	33 (ácido láctico)	34	99,3	99,4
IM047			33 (ácido láctico)		99,3	99,8
IM049			33 (ácido fosfórico)		99,6	99,4
IM046	30	33	33 (ácido láctico)	34	100,0	99,9 (99,5)
IM048			33 (ácido láctico)		100,0	99,8

Aplicación industrial

- 5 La presente invención proporciona preparación de amplia variación que incluyen preparaciones parenterales tales como inyecciones y preparaciones externas y preparaciones líquidas orales por medio de disolución de lurasidona y una de sus formas libres en una concentración elevada, y de este modo proporciona un tratamiento eficaz de muchos más pacientes con diferentes síntomas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación de tipo disolución acuosa que comprende como principio activo N-{4-[4-(1,2-encisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R, 3R)-2,3-tetrametilen-butil}-(1'R, 2'S, 3'R, 4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptano-dicarboximida, que es una forma libre de lurasidona, o una de sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente, en la que el ingrediente activo se disuelve por medio de la incorporación de los siguientes aditivos (i) o (ii):
- 10 (i) propilenglicol, agua y de 5 a 33 % (peso/peso) de etanol anhidro, o
(ii) propilenglicol, agua y de 1 a 25 % (peso/peso) de alcohol bencílico.
2. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 1, que se encuentra en forma de preparación parenteral.
- 15 3. La preparación de tipo disolución acuosa bien de la reivindicación 1 o bien de la reivindicación 2, que es para inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracutánea.
4. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 1, que se encuentra en forma de preparación líquida oral.
- 20 5. La preparación de tipo disolución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende el ingrediente activo en una concentración de 1 a 100 mg/ml.
- 25 6. La preparación de tipo disolución acuosa bien de la reivindicación 2 o bien de la 3, que comprende el ingrediente activo en una concentración de 1 a 20 mg/ml.
7. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo se disuelve por medio de incorporación de los siguientes aditivos: (i) propilenglicol, agua y de 5 a 25 % (peso/peso) de etanol anhidro.
- 30 8. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo se disuelve mediante incorporación de los siguientes aditivos: (ii) propilenglicol, agua y de 2 a 25 % (peso/peso) de alcohol bencílico.
- 35 9. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo se disuelve mediante incorporación de los siguientes aditivos: (ii) propilenglicol, agua y de 2 a 15 % (peso/peso) de alcohol bencílico.
- 40 10. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 1 que comprende el ingrediente activo en una concentración de 10 mg/ml en la que el ingrediente activo se disuelve mediante la incorporación de los siguientes aditivos:
- 45 75 % (peso/peso) de propilenglicol, 19 % (peso/peso) de agua y 5 % (peso/peso) de etanol anhidro;
75 % (peso/peso) de propilenglicol, 14 % (peso/peso) de agua y 10 % (peso/peso) de etanol anhidro;
60 % (peso/peso) de propilenglicol, 24 % (peso/peso) de agua y 15 % (peso/peso) de etanol anhidro;
75 % (peso/peso) de propilenglicol, 9 % (peso/peso) de agua y 15 % (peso/peso) de etanol anhidro;
50 % (peso/peso) de propilenglicol, 24 % (peso/peso) de agua y 25 % (peso/peso) de etanol anhidro;
60 % (peso/peso) de propilenglicol, 14 % (peso/peso) de agua y 25 % (peso/peso) de etanol anhidro;
50 % (peso/peso) de propilenglicol, 16 % (peso/peso) de agua y 33 % (peso/peso) de etanol anhidro; ó
50 60 % (peso/peso) de propilenglicol, 6 % (peso/peso) de agua y 33 % (peso/peso) de etanol anhidro;
11. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 1 que comprende el ingrediente activo en una concentración de 10 mg/ml en la que el ingrediente activo se disuelve mediante la incorporación de los siguientes aditivos:
- 55 75 % (peso/peso) de propilenglicol, 22 % (peso/peso) de agua y 2 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
75 % (peso/peso) de propilenglicol, 21 % (peso/peso) de agua y 3 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
75 % (peso/peso) de propilenglicol, 20 % (peso/peso) de agua y 4 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
75 % (peso/peso) de propilenglicol, 19 % (peso/peso) de agua y 5 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
33 % (peso/peso) de propilenglicol, 51 % (peso/peso) de agua y 15 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
60 50 % (peso/peso) de propilenglicol, 34 % (peso/peso) de agua y 15 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
60 % (peso/peso) de propilenglicol, 24 % (peso/peso) de agua y 15 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
75 % (peso/peso) de propilenglicol, 9 % (peso/peso) de agua y 15 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
33 % (peso/peso) de propilenglicol, 41 % (peso/peso) de agua y 25 % (peso/peso) de alcohol bencílico;
50 % (peso/peso) de propilenglicol, 24 % (peso/peso) de agua y 25 % (peso/peso) de alcohol bencílico; ó
65 60 % (peso/peso) de propilenglicol, 14 % (peso/peso) de agua y 25 % (peso/peso) de alcohol bencílico;

12. La preparación de tipo disolución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la preparación es una formulación en la que el pico de UK total es de 1,5 % o menos a 60 °C durante 4 semanas.

5 13. La preparación de tipo disolución acuosa de la reivindicación 12, en la que el pico de UK total es de 1,0 % o menos a 60 °C durante 4 semanas.

10 14. La preparación de tipo disolución acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia o la demencia senil, que comprende una forma libre de lurasidona o una de sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente en una cantidad eficaz terapéuticamente para el tratamiento de dicha enfermedad mental.