

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 119**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2007** **E 07823939 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **10.06.2009** **EP 2066325**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de aripiprazol**

30 Prioridad:

26.09.2006 GB 0618879

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

08.02.2013

73 Titular/es:

**ZYSIS LIMITED (100.0%)
10 GLEBE STREET
BEESTON NOTTINGHAM NG9 1BZ, GB**

72 Inventor/es:

**WILDING, IAN y
PENDLETON, RUSSELL**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 119 T3

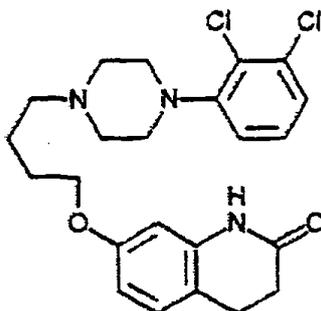
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composiciones farmacéuticas de aripiprazol.

0001 La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen aripiprazol. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas dispensables oralmente para la liberación controlada de aripiprazol.

- 5 0002 Aripiprazol es 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il] butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y tiene la siguiente estructura:



- 10 0003 Aripiprazol parece mediar sus efectos antipsicóticos principalmente a través de agonismo parcial en el receptor D2. El agonismo parcial en los receptores D2 ha demostrado que modula la actividad dopaminérgica en áreas donde la actividad de dopamina puede ser alta o baja, tales como las áreas mesolímbica y mesocortical del cerebro esquizofrénico, respectivamente. En adición a la actividad agonista parcial en el receptor D2, aripiprazol es también un agonista parcial en el receptor 5-HT1A, y como los otros antipsicóticos atípicos, el aripiprazol presenta un perfil antagonista en el receptor 5-HT2A. Aripiprazol tiene afinidad moderada por los receptores de histamina y alfa adrenérgicos, y afinidad no apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos. Aripiprazol es actualmente usado para el tratamiento de la esquizofrenia y episodios maníacos/mixtos agudos asociados con Trastorno Bipolar I.
- 15

- 0004 La actividad clínica se considera principalmente debida al fármaco madre, aripiprazol, y en menor grado, a su principal metabolito, dehidro-aripiprazol, que se ha demostrado que tiene afinidades para los receptores D2 similares a las del fármaco madre y representa el 40% de la exposición del fármaco madre en el plasma (ver información de prescripción de ABILY® (aripiprazol), Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio, 101-8535, junio de 2006). La media de las semividas de eliminación es aproximadamente 75 horas y 94 horas para el aripiprazol y dehidro-aripiprazol, respectivamente. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan en los 14 días siguientes a la dosis inicial para ambas fracciones activas. La acumulación de aripiprazol es predecible a partir de una sola dosis farmacocinética. En estado de equilibrio, la farmacocinética de aripiprazol es proporcional a la dosis. La eliminación de aripiprazol es principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del citocromo P450, CYP2D6 y CYP3A4 (Kubo M et al Influencia de co-administración de itraconazol y genotipo CYP2D6 sobre la farmacocinética del nuevo antipsicótico ARIPIPRAZOL. Drug Metab Pharmacokinet. 2005 Feb; 20(1):55-64).
- 20
- 25

- 0005 Aripiprazol se absorbe bien después de la administración del comprimido de liberación inmediata (LI), con concentraciones plasmáticas pico que ocurren dentro de las 3 a 5 horas después de la administración; la biodisponibilidad oral absoluta de la formulación de comprimidos de LI es 87%. La administración de un comprimido de aripiprazol de 15 mg de LI con una comida rica en grasas no afecta significativamente el Cmax o el AUC del aripiprazol o su metabolito activo, dehidro-aripiprazol, pero retrasa el Tmax durante 3 horas para el aripiprazol y 12 horas para dehidro-aripiprazol. Aripiprazol también se absorbe bien cuando se administra por vía oral en solución. A dosis equivalentes, las concentraciones plasmáticas de aripiprazol de la solución fueron mayores que la de una formulación de comprimidos de LI.
- 30
- 35

- 0006 En un estudio de biodisponibilidad relativa comparando la farmacocinética de aripiprazol 30 mg como una solución oral a comprimidos de aripiprazol 30 mg de LI en sujetos sanos, las proporciones de solución a comprimido de la media geométrica de los valores de Cmax y AUC fueron 122% y 114%, respectivamente. El volumen de distribución en estado de equilibrio de aripiprazol tras administración intravenosa es alto (404 L o 4,9 L / kg), lo que indica una extensa distribución extravascular. En concentraciones terapéuticas, el aripiprazol y su metabolito principal se unen en más de 99% a proteínas séricas, principalmente a albúmina. En voluntarios humanos sanos a los que se administró de 0.5 a 30
- 40

mg/día de aripiprazol durante 14 días, hubo ocupación dosis-dependiente del receptor D2 que indica penetración cerebral de aripiprazol en humanos (Swainston Harrison T y Perry CM. Aripiprazol: Una revisión de su uso en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. *Drogas*. 2004;64(15):1715-36).

5 0007 Aripiprazol se metaboliza principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-desalquilación. Basado en estudios in vitro, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación y la hidroxilación de aripiprazol y la N-desalquilación es catalizada por la enzima CYP3A4. Aripiprazola es la fracción predominante de fármaco en la circulación sistémica. En estado de equilibrio, dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, representa alrededor del 40% del AUC de aripiprazol en el plasma.

10 0008 Aproximadamente el 8% de caucásicos carecen de la capacidad para metabolizar sustratos CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (PM), mientras que el resto son metabolizadores rápidos (EM). PMs tienen cerca de un 80% de aumento en la exposición de aripiprazol y cerca de un 30% de disminución en la exposición al metabolito activo en comparación con los EMs, resultando en aproximadamente 60% mayor exposición a las fracciones totales activas de una dosis dada de aripiprazol en comparación con EMs. La media de las semividas de eliminación es aproximadamente 75 horas y 146 horas para el aripiprazol en EMs y PMs, respectivamente. El aripiprazol no inhibe o induce la vía CYP2D6.

20 0009 Luego de una dosis oral única de aripiprazol etiquetado [¹⁴C], aproximadamente el 25% y el 55% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% de aripiprazol inalterado se excretó en la orina y aproximadamente el 18% de la dosis oral se recuperó inalterada en las heces. WO 2005/048979 describe composiciones de liberación extendida o controlada de al menos un ingrediente activo, de los que el aripiprazol es uno de los cientos que se enumeran en dicho documento. Ninguna de las composiciones de ejemplo en el documento WO 2005/048979 contiene aripiprazol.

25 0010 La dosis de inicio y objetivo recomendada de aripiprazol en la esquizofrenia es de 10 o 15 mg/día administrados una vez al día independientemente de las comidas. Si se requiere un aumento de la dosis, se recomienda que esto no deba hacerse antes de 2 semanas, el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio. En la enfermedad bipolar, la dosis inicial es de 30 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos de fase III, aproximadamente el 15% de los pacientes había disminuido la dosis a 15 mg en base a evaluación de la tolerancia (Medicamentos de la FDA; Abilify (CND # 021436 Comprimido oral)). El listado o la discusión de un documento anterior publicado en esta especificación no necesariamente debe ser tomado como un reconocimiento de que ese documento es parte del estado de la técnica o es conocimiento general común.

30 0011 Hay una serie de desventajas asociadas con el régimen de dosificación para aripiprazol descrito anteriormente para el tratamiento de la esquizofrenia, enfermedad bipolar y condiciones del SNC. La investigación de mercado sugiere que los pacientes prefieren mucho más los medicamentos orales que se pueden tomar lo menos posible y que son bien tolerados. El régimen de dosis de administración oral de una vez al día puede ser considerado demasiado frecuente para muchos pacientes. En adición, un subconjunto significativo de la población diana para aripiprazol es probable que sea de
35 pacientes que son mayores y olvidadizos. Estos pacientes a menudo requieren una administración trabajosa y supervisada costosa.

40 0012 La presente invención trata de abordar una o más de las deficiencias antes mencionadas mediante la provisión de una composición farmacéutica dispensable oralmente para la liberación controlada de aripiprazol como se define en la reivindicación 1. La composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de aripiprazol, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se define en la reivindicación 1. Estas composiciones (en adelante denominadas "las composiciones de la invención" a menos que se indique lo contrario) pueden ser utilizadas para el tratamiento de la esquizofrenia, enfermedad bipolar y una serie de otras indicaciones médicas, como se describe más adelante en esta especificación.

45 0013 Las composiciones de la invención se cree que tienen ventajas tales como (pero no limitadas a) una o más de las siguientes ventajas.

0014 Normalmente, las composiciones de la invención controlan (ej., retrasan, prolongan o mantienen) la liberación de una dosis de aripiprazol de modo que después de la administración, el perfil de reacciones adversas se reduce, o al menos no aumenta significativamente, en comparación con el régimen de dosificación actual.

50 0015 Dicho de otro modo, las composiciones de la invención permiten administrar mayores cantidades de aripiprazol en una dosis sin aumentar significativamente los efectos adversos en comparación con el actual régimen de dosificación convencional de una vez al día de LI. Cualquier reducción en la frecuencia de dosificación se piensa que trae mejoras sustanciales en la comodidad y conformidad del paciente.

- 0016 La reducción de la frecuencia de administración ofrece importantes ventajas farmacoeconómicas sobre el régimen de dosificación actual, reduciendo el costo humano indirecto del tratamiento farmacológico (ej: reduciendo el tiempo de los médicos requerido para la administración del fármaco bajo supervisión).
- 5 0017 Las composiciones de la invención también proporcionan un régimen de dosificación una vez al día en el que se controla la liberación de aripiprazol. Se cree que esto podría reducir el perfil de sucesos adversos en comparación con regímenes de dosis de una vez al día disponibles en la actualidad y/o proporcionar un régimen de dosis de una vez al día más eficiente.
- 10 0018 A menos que aquí se indique otra cosa, el término "aripiprazol" se refiere a 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas. "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen derivados de aripiprazol, en los que aripiprazol es modificado por hacer o sales ácidas o básicas no tóxicas del mismo, y se refiere además a solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos) de dichas sales. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de la funcionalidad amina de aripiprazol. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas y sales de amonio cuaternario de aripiprazol formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio y combinaciones de los anteriores. Sales orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, tartárico, ascórbico, cítrico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, HO₂C-(CH₂)_n-CO₂H (donde n = 0-4) y sales preparadas a partir de aminoácidos tales como arginato, asparinato y glutamato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también las mezclas de cualquiera de los derivados antes mencionados de aripiprazol.
- 15 20 25 0019 Por el término "dispensable oralmente", incluimos el significado adecuado para administración oral, incluyendo administración por vía oral e intra-oral (por ejemplo, sublingual o bucal). Preferiblemente, las composiciones de la invención están diseñadas para administración por vía oral a un paciente, es decir, por ingestión (ej., alimentación o bebida).
- 30 0020 Por el término "liberación controlada", incluimos el significado de que después de la administración, la liberación del aripiprazol es controlada de modo que un régimen de dosificación el aripiprazol puede ser administrado con menor frecuencia que el régimen de dosificación actual, por ejemplo puede ser proporcionado con menor frecuencia que una vez al día (sin embargo, perfiles de liberación mejoradas para administración una vez al día también se incluyen en este sentido). Esto puede incluir retrasar y/o prolongar y/o mantener la liberación de aripiprazol de modo que el tiempo entre dosis de aripiprazol pueda aumentarse. Dicha liberación retardada/prolongada/sostenida también puede estar acompañada por una sola dosis más alta de aripiprazol en las composiciones de la invención en comparación con las formulaciones de una vez al día de LI utilizadas actualmente.
- 35 40 0021 Las composiciones de la invención son adecuadas para un régimen de dosis de una vez al día (OD) de liberación controlada, y regímenes de dosis menos frecuentes que OD. Por regímenes de dosis menos frecuentes que OD, incluimos una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 días, tres veces por semana, dos veces por semana (TW), una vez por semana (OW) y combinaciones de los mismos. Un grupo preferido de regímenes de dosis son OD, una vez cada 2 días (es decir, días alternos), TW y OW, por ejemplo una vez cada 2 días, TW y OW.
- 45 0022 Las características de liberación controlada de las composiciones de la invención pueden ser definidas en relación con su perfil de liberación *in vitro* o *in vivo* o valores relacionados como C_{max}, T_{max} y AUC, como se describe en más detalle a continuación.
- 50 0023 Por ejemplo, las composiciones de la invención exhiben una perfil de liberación *in vitro* en donde en promedio no más de aproximadamente 60% del aripiprazol, preferiblemente no más de, aproximadamente 50%, más preferiblemente no más de aproximadamente 40% se disuelve dentro de 3 horas después de la colocación en ensayo de disolución estándar.
- 0024 A menos que se indique lo contrario, como se usa en este documento, el término "ensayo de disolución estándar", significa un ensayo realizado de acuerdo con el "Método de Paleta" a 100 rpm en 900 ml de un medio de disolución de la gama de pH fisiológico acuoso entre 7 a 37°C, como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos, u otras condiciones de ensayo sustancialmente equivalentes al mismo, por ejemplo ácido clorhídrico 0,1 M y tampón fosfato pH 4,0.

- 0025 Como se señaló anteriormente, la presente invención se ocupa de proporcionar regímenes de dosificación, ya sea con una dosificación menos frecuente que el régimen de dosificación una vez al día actual o la dispensación controlada de la dosis diaria. Las composiciones que tienen el perfil de liberación *in vitro* definido anteriormente pueden ser adecuadas tanto para administración OD como para regímenes de dosis que requieren administración del fármaco que contiene la composición mucho menos frecuente que OD, como se explica en más detalle a continuación.
- 0026 Para evitar dudas, la frase "regímenes de dosis que requieren administración del fármaco que contiene la composición mucho menos frecuente que OD", como se usa en este documento en relación a la composición de la invención que tiene las características de liberación controlada descritas en este documento (ej., perfil de liberación *in vitro*), incluimos una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 días, tres veces por semana, dos veces por semana (TW), una vez por semana (OW) y combinaciones de los mismos.
- 0027 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación *in vitro* en el que en promedio un 10 a un 50%, tal como de un 15 a un 45%, por ejemplo desde un 15 a un 30% del aripiprazol se disuelve dentro de 3 horas después de la colocación en un ensayo de disolución estándar.
- 0028 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosis que requieren administración de la composición que contiene el fármaco aún menos frecuente que OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación *in vitro* en donde en promedio de un 2 a un 40% (por ejemplo, un 2 a un 30 o 35%), tal como de un 5 a un 25%, por ejemplo de un 10 a un 20% del aripiprazol se disuelve dentro de 3 horas después de la colocación en un ensayo de disolución estándar.
- 0029 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación *in vitro* en donde en promedio aproximadamente 25 a un 100%, tal como de 30 a un 100%, por ejemplo de un 40 a un 100% o de un 50 a un 100% del aripiprazol se disuelve dentro de las 8 horas después de la colocación en un ensayo de disolución estándar.
- 0030 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosis que requieren la administración de la composición que contiene el fármaco aún menos frecuente que OD normalmente pueden exhibir un perfil de liberación *in vitro* en donde en promedio no más de un 70% del aripiprazol, preferiblemente no más de un 60%, más preferiblemente no más de un 50%, por ejemplo no más de un 40% se disuelve dentro de las 8 horas después de la colocación en un ensayo de disolución estándar. Normalmente, tales composiciones exhiben un perfil de liberación *in vitro* en donde en promedio un 10 a un 65%, tal como de 15 a un 55%, por ejemplo un 20 a un 45% del aripiprazol se disuelve dentro de las 8 horas después de la colocación en un ensayo de disolución estándar.
- 0031 Las composiciones de la invención pueden exhibir una tasa de disolución *in vitro* después de la colocación en un ensayo de disolución estándar en donde:
- de un 2 a un 50% del aripiprazol se libera después de 2 horas;
 - de un 5 a un 80% del aripiprazol se libera después de 4 horas;
 - 25% o más del aripiprazol se libera después de 8 horas, y
 - 40% o más del aripiprazol se libera después de 12 horas.
- Preferiblemente, la tasa de liberación *in vitro* es independiente del pH entre 1 y 7.
- 0032 Las composiciones que tienen el perfil de liberación *in vitro* definido anteriormente pueden ser adecuadas tanto para administración OD como para regímenes de administración que requieren administración mucho menos frecuente que OD de la composición que contiene el fármaco, como se explica en más detalle a continuación.
- 0033 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración OD normalmente pueden exhibir una velocidad de disolución *in vitro* después de la colocación en un ensayo de disolución estándar en donde:
- de un 5 a un 40% (por ejemplo de 10 a 30%) del aripiprazol se libera después de 2 horas;
 - de un 15 a un 70% (por ejemplo de 20 a 50%) del aripiprazol se libera después de 4 horas, y
 - 50% o más (por ejemplo 60% o más) del aripiprazol se libera después de 8 horas.

Preferiblemente, la tasa de liberación *in vitro* es independiente del pH entre 1 y 7.

0034 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosis que requieren la administración de la composición que contiene el fármaco aún menos frecuente que OD pueden normalmente exhibir una tasa de disolución *in vitro* después de la colocación en un ensayo de disolución estándar en donde:

- 5 de un 2 a un 35%, tal como de unos 2 a un 25% (ej., de 5 a 15%) del aripiprazol se libera después de 2 horas;
 de un 5 a un 50% (ej., de 10 a 40) del aripiprazol se libera después de 4 horas;
 de un 25 a un 80% (ej., 30 a 60) del aripiprazol se libera después de 8 horas, y
 40% o más (ej., 50% o más) del aripiprazol se libera después de 12 horas.

0035 Preferiblemente, la tasa de liberación *in vitro* es independiente del pH entre 1 y 7.

- 10 0036 Las composiciones de la invención pueden exhibir un perfil de absorción de aripiprazol en plasma *in vivo* después de la administración de la dosis oral única donde el tiempo para que se absorba el 50% del aripiprazol en el plasma (de un paciente humano o animal) es al menos 2 horas, preferiblemente al menos 3 horas, más preferiblemente al menos 4 horas (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 o 6 horas).

- 15 0037 La frase "perfil de absorción de aripiprazol en plasma" pretende hacer referencia a la concentración plasmática de aripiprazol con el tiempo tras la administración a un paciente humano o animal. Como es conocido por los expertos en la técnica, el perfil de absorción en plasma se puede medir por deconvolución de la farmacocinética de liberación continua versus una referencia de liberación inmediata.

- 20 0038 Las composiciones que tienen el perfil de liberación *in vivo* definido anteriormente pueden ser adecuadas tanto para administración OD como para regímenes de administración que requieren la administración de la composición que contiene el fármaco mucho menos frecuente que OD, como se explica en más detalle a continuación.

0039 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de absorción de aripiprazol en plasma *in vivo* después de la administración de la dosis oral única donde el tiempo para que se absorba 50% del aripiprazol en el plasma es de unas 2 a unas 12 horas, tal como de unas 3 a unas 10 horas, por ejemplo de unas 4 a unas 9 horas o de unas 5 a unas 7 horas (ej., unas 6 horas).

- 25 0040 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosis que requieren administración de la composición que contiene el fármaco aún menos frecuente que OD normalmente pueden exhibir un perfil de absorción de aripiprazol en plasma *in vivo* después de la administración de la dosis oral única donde el tiempo para que se absorba 50% del aripiprazol en el plasma es de unas 6 a unas 24 horas, tal como de unas 7 a unas 20 horas, por ejemplo de unas 8 a unas 18 horas o de unas 10 a unas 16 horas.

- 30 0041 Las composiciones de la invención pueden definirse también en términos de la cantidad de aripiprazol que se libera a partir de las composiciones *in vivo* en períodos determinados de tiempo tras la administración oral. Por ejemplo, las composiciones de la invención normalmente pueden exhibir un perfil de liberación en donde:

de un 2 a un 50% del aripiprazol se libera dentro de 2 horas después de la administración;

- 35 de un 5 a un 80% del aripiprazol se libera dentro de las 4 horas siguientes a la administración;

25% o más del aripiprazol se libera dentro de las 8 horas después de la administración, y

40% o más del aripiprazol se libera dentro de las 12 horas después de la administración.

- 40 0042 Composiciones que tienen el perfil de liberación *in vivo* definido anteriormente pueden ser adecuadas tanto para administración OD como para regímenes de administración que requieren la administración de la composición que contiene el fármaco mucho menos frecuente que OD, como se explica en más detalle a continuación.

0043 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración OD normalmente pueden exhibir un perfil de absorción de aripiprazol en plasma *in vivo* en donde:

de aproximadamente 5 a un 40% (ej., de 10 a 30%) del aripiprazol se libera dentro de 2 horas después de la administración;

de un 15 a un 70% (ej., de 20 a 50%) del aripiprazol se libera dentro de las 4 horas siguientes a la administración;

5 y

50% o más (ej., 60% o más) del aripiprazol se libera dentro de las 8 horas después de la administración.

0044 Las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para regímenes de dosis que requieren administración de la composición que contiene el fármaco aún menos frecuente que OD normalmente pueden exhibir un perfil de absorción de aripiprazol en plasma *in vivo* en donde:

10 de un 2 a aproximadamente 35%, tal de un 2 a aproximadamente 25% (ej., de 5 a 15%) del aripiprazol se libera dentro de 2 horas después de la administración;

de aproximadamente 5 a un 50% (ej., de 10 a 40%) en peso del aripiprazol se libera dentro de las 4 horas siguientes a la administración;

15 de un 25 a un 80% (ej., de 30 a 60%) del aripiprazol se libera dentro de las 8 horas después de la administración; y

40% o más (ej., 50% o más) del aripiprazol se libera dentro de las 12 horas después de la administración.

20 0045 Las características de liberación controlada de las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD pueden definirse en relación al valor de concentración plasmática pico (C_{max}) del aripiprazol cuando se administra a pacientes humanos o animales. Por ejemplo, las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para administración OD normalmente exhiben un valor C_{max} de aripiprazol tras administración oral de un 10 a un 99%; tal como de un 20 a un 80%, por ejemplo de un 25 a un 70% (por ejemplo de un 30 a un 60%) del valor C_{max} logrado usando una forma de dosificación de liberación inmediata (LI) convencional de aripiprazol cuando se administra oralmente en una dosis idéntica.

25 0046 La frase "forma de dosificación de liberación inmediata (LI) convencional de aripiprazol" incluye el significado de que la forma de dosificación libera sustancialmente todo el aripiprazol contenido en ella inmediatamente, por ejemplo dentro de los 30 minutos desde la administración. En otras palabras, estas formas de dosificación de LI suelen no tener sustancialmente ningún componente que actúe para retrasar y/o prolongar y/o mantener la liberación de aripiprazol. Esta definición pretende incluir las composiciones de aripiprazol descritas en las páginas de introducción de esta especificación que actualmente se utilizan normalmente para el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad bipolar.

30 0047 Las características de liberación controlada de las composiciones de la invención que pueden ser adecuadas para la administración de OD pueden definirse por la proporción de la concentración plasmática pico (C_{max}) de aripiprazol a la concentración plasmática de aripiprazol 24 horas después de la administración (C_{24}) cuando se administra a pacientes humanos o animales y antes de la administración de cualquier dosis adicional. Las composiciones de la invención normalmente exhiben una proporción de C_{max} a C_{24} , preferiblemente bajo condiciones de estado de equilibrio, que es menor que unos 3:1, preferiblemente menor que unos 2:1, más preferiblemente menor que unos 1,5:1, tal como de 1,1: 1 a unos 1,5:1 (ej., un 1:1).

35 0048 Las composiciones de la invención pueden exhibir uno o más de los perfiles de liberación controlada definidos anteriormente.

40 0049 Las composiciones de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de aripiprazol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. A fin de lograr uno o más de los perfiles de liberación controlada descritos anteriormente, la cantidad terapéuticamente eficaz de aripiprazol se puede formular de muchas formas diferentes, que incluyen, pero no se limitan a formulaciones controladas por difusión (como matrices o pellets de cera), formulaciones controladas por disolución (como formulaciones recubiertas a presión), formulaciones controladas por disolución/difusión, formulaciones de fácil administración (por ejemplo, masticables, de disolución rápida, aspersion o formulaciones de sabor enmascarado), formulaciones con cubierta entérica, formulaciones tecnológicas de bomba osmótica, formulaciones a prueba de manipulaciones, formulaciones controladas por erosión, resinas de intercambio iónico y combinaciones de las anteriores. Las formulaciones anteriores se describen con más detalle a continuación.

45

- 0050 Las formulaciones descritas en este documento para las composiciones de la invención están diseñados principalmente para administración oral. Formas adecuadas de dosificación oral incluyen, pero no se limitan a cápsulas, comprimidos, líquidos, polvos, gránulos, suspensiones, matrices, microesferas, semillas, pellets y/o perlas de las formulaciones anteriores. También pueden ser utilizadas en la invención combinaciones de estas formas de dosificación.
- 5 Por ejemplo, una forma de dosificación oral que contiene aripiprazol puede ser en forma de microcomprimidos encerrados dentro de una cápsula, ej., una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una cápsula de gelatina. Cualquier cápsula de gelatina adecuada puede ser utilizada, por ejemplo, la cápsula de gelatina dura conocida como CAPSUGEL.
- 0051 Las formas sólidas de dosificación oral descritas anteriormente normalmente pueden utilizar sustancia farmacológica que puede tener un tamaño promedio de partícula mayor que 100 nm, preferiblemente mayor que 500 nm, 1000 nm o 2000nm (ej., mayor que 2500 nm).
- 10 0052 Las composiciones de la invención pueden ser formulaciones de difusión controlada. Por el término "formulaciones de difusión controlada" que incluyen formulaciones en las que la difusión de aripiprazol disuelto a partir de la formulación tiene un papel significativo en la tasa de liberación controlada de aripiprazol de dicha formulación. Sin embargo, también pueden estar implicados procesos de disolución. Las formulaciones típicas de difusión controlada incluyen los llamados
- 15 "sistemas de depósito", en los que se recubre un núcleo de aripiprazol con un polímero (típicamente un polímero insoluble en agua), y los llamados "sistemas de matriz", en los que el aripiprazol se dispersa por toda una matriz (ej., una matriz hinchable), que opcionalmente puede ser recubierta. En cualquiera de los sistemas, el flujo y la salida del fármaco disuelto se controlan a fin de lograr una o más de los perfiles de liberación definidos anteriormente.
- 20 0053 Las composiciones de la invención pueden estar basadas en la tecnología de matriz. En esta tecnología, el aripiprazol está incrustado en un excipiente que hace un núcleo que no se desintegra llamado matriz. La difusión del aripiprazol (disuelto) se produce a través del núcleo.
- 0054 Preferiblemente, las composiciones de liberación controlada de la invención están formuladas por lo que hay por lo menos algunos retardo de tiempo antes de que se logran concentraciones significativas de aripiprazol en plasma. En otras palabras, las composiciones de la invención pueden tener un componente de liberación retrasada y/o sostenida y/o prolongada. Tales composiciones pueden evitar un estallido inicial de aripiprazol, o pueden formularse de manera que la liberación del aripiprazol en una parte particular del tracto gastrointestinal (por ejemplo el estómago) se retrase. Esto puede ser útil para minimizar los perfiles de sucesos adversos asociados con aripiprazol.
- 25 0055 Formulaciones recubiertas entéricas, que pueden proteger al estómago contra los efectos irritantes del aripiprazol, son también deseables. Tales formulaciones pueden ser recubiertas con una composición que no es tóxica, e incluyen un polímero entérico farmacéuticamente aceptable, que es predominantemente soluble en el fluido intestinal, pero substancialmente insoluble en los jugos gástricos.
- 30 0056 Normalmente, las composiciones de la invención amplían la liberación de aripiprazol, ej., durante varias horas, frente a la liberación de aripiprazol en la forma conocida de dosificación de liberación inmediata.
- 35 0057 Las composiciones de la invención comprenden un material retardante de liberación en la forma de una matriz o un revestimiento. Las composiciones de la invención pueden comprender, por ejemplo, una partícula de aripiprazol que se combina con un material retardante de liberación. El material retardante de liberación es normalmente un material que permite la liberación de aripiprazol a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El material retardante de liberación puede ser selectivamente escogido a fin de lograr, en combinación con las otras propiedades indicadas, una velocidad
- 40 de liberación deseada.
- 0058 Materiales retardantes de liberación pueden ser polímeros y/o materiales hidrófilos y/o hidrofóbico. Adecuados materiales retardantes de liberación incluyen, pero no se limitan a polímero acrílico alquilcelulosa, laca zeína, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, y combinaciones que comprenden una o más de los materiales anteriores. Las composiciones de la invención pueden contener normalmente entre aproximadamente 1% y
- 45 aproximadamente 80% (en peso) del material retardante de liberación.
- 0059 Polímeros acrílicos adecuados incluyen, por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico alquilamida, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímeros de poli (metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de glicidilo, y combinaciones que
- 50 comprenden uno o más de los polímeros anteriores.

- 0060 Alquicelulosas adecuadas incluyen, por ejemplo, etilcelulosa. Los expertos en la técnica apreciarán que otros polímeros celulósicos, incluyendo otros polímeros celulósicos alquilo, puede sustituir a una parte o la totalidad de la etilcelulosa.
- 5 0061 Otros materiales hidrófobos adecuados son normalmente insolubles en agua y pueden tener un punto de fusión de unos 30°C a unos 200°C, preferiblemente desde unos 45°C a unos 90°C. El material hidrófobo puede incluir ceras neutras o sintéticas, alcoholes grasos (por ejemplo, laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o alcohol cetosteárico preferentemente), ácidos grasos, incluyendo ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras endurecidas de aceites o grasas (ej., aceite de colza endurecido, aceite de ricino, sebo de vaca, aceite de palma, aceite de soja), ácido esteárico, alcohol estearílico, polietilenglicol, 10 materiales hidrófobos e hidrófilos con hidrocarburos troncales, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores.
- 0062 Las ceras adecuadas incluyen cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera carnauba y sustancias similares a cera, ej., materiales que son normalmente sólidos a temperatura ambiente y tienen un punto de fusión de unos 30°C a unos 100°C, y combinaciones que comprenden dos o más de las ceras anteriores.
- 15 0063 El material retardante de liberación puede comprender también hidrocarburos sustituidos o no sustituidos de cadena larga digeribles (ej., C8-C50, preferiblemente C12-C40), , tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Pueden usarse hidrocarburos que tienen un punto de fusión de unos 25°C a unos 90°C. Las composiciones de la invención pueden contener hasta un 60% en peso de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible y/o hasta un 60% en peso de al menos un glicol de polialquileno.
- 20 0064 El material retardante de liberación puede comprender también ácido poliláctico, ácido poliglicólico, o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico. El material retardante de liberación incluye opcionalmente otros aditivos tales como un agente promotor de erosión (ej., almidón y gomas) y/o un polímero semi-permeable.
- 25 0065 Agentes modificadores de liberación, que afectan a las propiedades de liberación de la composición, pueden usarse opcionalmente en las composiciones de la invención. El agente modificador de liberación puede, por ejemplo, funcionar como un formador de poros. Normalmente, un formador de poros crea canales que facilitan (por ejemplo, aceleran) la liberación del fármaco. El formador de poros puede ser orgánico o inorgánico, y puede incluir materiales que pueden ser disueltos, extraídos o lixiviados del recubrimiento en el ambiente de uso. El formador de poros puede comprender uno o más polímeros hidrófilos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos de metal (ej., 30 estearatos de metal alcalino tal como estearato de magnesio), policarbonatos (poliésteres lineales de ácido carbónico en los que grupos carbonato repitan en la cadena de polímero), y combinaciones que comprenden dos o más de los anteriores agentes modificadores de liberación.
- 0066 El material retardante de liberación puede incluir también un medio de salida que comprende al menos un pasaje, orificio o similar. El pasaje puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada o elíptica. Tales medios de salida se pueden utilizar en formulaciones de bomba osmótica, que se describen más en detalle en este documento.
- 35 0067 En adición a los ingredientes anteriores, las composiciones de la invención también pueden contener cantidades adecuadas de otros materiales, ej., diluyentes, lubricantes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.
- 40 0068 Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, talco, aceite mineral (en PEG). Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen polímeros solubles en agua, tales como almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etc. Ejemplos de rellenos adecuados incluyen lactosa, celulosa microcristalina. Un ejemplo de un agente deslizante es el dióxido de silicio.
- 45 0069 Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más sustratos que comprenden aripiprazol. Tales sustratos se pueden revestir con un recubrimiento de liberación sostenida y/o retrasada y/o prolongada que comprende un material retardante de liberación. Tales composiciones pueden ser utilizadas en un sistema de múltiples partículas, tales como perlas, perlas de resina de intercambio iónico, esféricas, microesferas, semillas, pellets, matrices, gránulos, y otros sistemas de multipartículas con el fin de obtener la liberación controlada deseada de aripiprazol. El sistema multiparticulado puede ser presentado en una cápsula u otra forma adecuada de dosificación unitaria, tal como un comprimido o un sachet.

- 0070 En ciertos casos, puede usarse más de un sistema multiparticulado, cada uno exhibiendo características diferentes, tales como liberación dependiente del pH, tiempo de liberación en diversos medios (ej., ácido, fluido intestinal simulado base), liberación *in vivo*, tamaño y composición.
- 5 0071 En algunos casos, se puede utilizar excipientes para fomentar la esferonización junto con el ingrediente activo para formar esferoides. La celulosa microcristalina y lactosa hidratada impalpable son ejemplos de tales agentes de esferonización. Adicionalmente (o alternativamente), los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, preferiblemente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etil celulosa. En dicha formulación, cualquier revestimiento de liberación sostenida presente puede incluir un material insoluble en agua tal como una cera, ya sea solos o en mezcla con un alcohol graso, o laca o zeína.
- 10 0072 Esferoides o perlas, recubiertas con un ingrediente activo puede prepararse, por ejemplo, disolviendo el aripiprazol en agua y luego rociando la solución sobre un sustrato tal como esferas de azúcar. Opcionalmente, pueden añadirse ingredientes adicionales antes de revestir las perlas con el fin de ayudar al ingrediente activo a ligar a los sustratos, y/o a colorear la solución, etc. El sustrato- material activo resultante puede ser recubierto con un material de barrera, para separar el aripiprazol de la siguiente capa de material, ej., un material retardante de liberación. El material barrera puede ser un material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, puede usarse cualquier formador de película conocido en la técnica. Preferiblemente, el material de barrera aumenta la estabilidad durante el procesamiento y/o tiempo de conservación, sin afectar la tasa de disolución del producto final.
- 15 0073 Con el fin de lograr las características de liberación deseadas, el aripiprazol puede revestirse con una cantidad de material retardante de liberación suficiente para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente 1 a aproximadamente 80% (ej., de un 2 a un 40%), aunque puede usarse más o menos material retardante de liberación dependiendo, por ejemplo, de la velocidad de liberación deseada. Además, puede haber más de un material retardante de liberación utilizado en el revestimiento, así como diversos otros excipientes farmacéuticos. El material retardante de liberación puede ser en forma de un revestimiento de película que comprende una dispersión de un polímero hidrofóbico. Disolventes normalmente utilizados para la aplicación del revestimiento retardante de liberación incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, alcoholes (ej., metanol o etanol), cloruro de metileno, y combinaciones que comprenden uno o más de los disolventes anteriores.
- 20 0074 El perfil de liberación *in vivo* y/o *in vitro* de las composiciones de la invención puede ser alterado, por ejemplo optimizado, mediante el uso de más de un material retardante de liberación, variando el espesor del material retardante de liberación, cambiando el material retardante de liberación particular utilizado, alterando las cantidades relativas del material retardante de liberación, alterando la forma en que se añade cualquier plastificante presente, variando la cantidad de plastificante en relación con el material retardante, por la inclusión de ingredientes adicionales o excipientes, alterando el método de fabricación, o por combinaciones de los anteriores.
- 25 0075 En adición a o en lugar de estar presente en una matriz, el agente retardante de liberación puede estar en forma de recubrimiento. Opcionalmente un núcleo puede recubrirse, o una cápsula de gelatina puede recubrirse adicionalmente, con un revestimiento de liberación sostenida y/o retrasada y/o prolongada tal como los descritos en este documento. Los recubrimientos pueden incluir una cantidad de un material hidrofóbico suficiente para obtener un aumento del peso de la dosis desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 80% (ej., desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 40%), aunque el recubrimiento puede aumentar el peso de la forma de dosificación en un porcentaje mayor dependiendo de la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas.
- 30 0076 Las composiciones de la invención preferiblemente liberan aripiprazol lentamente, ej., cuando se ingiere y se expone a los fluidos gástricos, y luego a los fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones se puede alterar, por ejemplo, variando la cantidad del agente retardante de liberación, ej., material hidrófobo, variando la cantidad de cualquier plastificante presente en relación con el material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes adicionales o excipientes, alterando el método de fabricación, o combinaciones de los anteriores.
- 35 0077 Las composiciones de la invención se pueden preparar de tal manera que, sustancialmente la totalidad de aripiprazol esté presente en forma amorfa. El término "amorfo" pretende significar que consta de disposiciones desordenadas de moléculas que no poseen una red cristalina distinguible. Un procedimiento típico para formar una composición que comprende aripiprazol amorfo comprende mezclar aripiprazol con agua y un portador polimérico farmacéuticamente aceptable y secar la mezcla para formar una composición que comprende aripiprazol amorfo y el portador polimérico.
- 40 0078 Portadores poliméricos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa, alcohol polivinílico, polipropileno, dextrano, dextrina, hidroxipropil-
- 45 50

betaciclodextrina, quitosano, copolímeros láctico / glicólido, poliortoéster, polianhidrato, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, acetato de vinilo de etileno, lectinas, carbopoles, elastómeros de silicona, polímeros poliacrílicos, maltodextrinas, lactosa, fructosa, inositol, trehalosa, maltosa, rafinosa, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), y alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrinas, y combinaciones de los portadores anteriores.

- 5 0079 Portadores poliméricos preferidos son uno o más de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, copolímeros bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, y el glicol de polietileno. La polivinilpirrolidona (PVP) tiene normalmente un peso molecular medio de unos 2.500 a unos 3.000.000, por ejemplo desde unos 10.000 a unos 450.000.
- 10 0080 El portador polimérico es preferiblemente (i) miscible con ambos, el aripiprazol base libre y sus sales farmacéuticamente aceptables (especialmente la sal de hidrocloreto), (ii) capaz de mantener la sal en una dispersión homogénea de estado sólido no cristalino después de que el agua ha sido eliminada por evaporación, (iii) químicamente inerte con respecto al aripiprazol y (iv) por lo menos parcialmente soluble en agua, y más preferiblemente es completamente soluble en agua.
- 15 0081 El aripiprazol, el portador polimérico, y el agua pueden combinarse en cualquier orden. Normalmente, se combinan de manera que se forme una solución de aripiprazol y el portador polimérico. En la formación de una solución del portador polimérico y el agua, no es generalmente necesario calentar la solución a concentraciones más bajas, pero se prefiere a concentraciones más altas, siempre que la temperatura no de lugar a la descomposición o degradación de los materiales. Se prefiere añadir aripiprazol después de disolver el portador polimérico en agua, adecuadamente a partir de unos 25 a unos 100°C, por ejemplo desde unos 45 a unos 80°C, con el fin de formar una solución clara.
- 20 0082 La relación de aripiprazol al portador polimérico se puede variar dependiendo, por ejemplo, del perfil de liberación precisa requerida. Proporciones típicas en peso de portador polimérico a aripiprazol van de unos 100:1 a unos 0,5:1, preferiblemente de unos 50:1 a unos 1:1, tal como desde unos 20:1 a unos 2:1 (ej., unos 5:1).
- 25 0083 Tras la formación de la solución (preferiblemente transparente), el proceso pasa por la recuperación del agua para formar una dispersión de estado sólido del aripiprazol en el portador polimérico. Cualquier método de eliminación del agua que proporcione una dispersión homogénea de estado sólido puede ser utilizado, incluyendo los métodos adecuados la evaporación al vacío o la atomización. Los métodos de evaporación al vacío incluyen evaporación rotatoria, secado al vacío estático y la combinación de los mismos. Un experto en la materia de formulaciones farmacéuticas puede determinar fácilmente una temperatura razonable en la cual el agua se puede quitar, siempre que la temperatura no sea tan alta como para causar degradación o descomposición de los materiales. Normalmente, la evaporación se produce a partir de unos 25°C a unos 100°C. La evaporación del agua debe proporcionar una dispersión de estado sólido que sea homogénea y sustancialmente libre de agua. Por sustancialmente libre se entiende que la dispersión de estado sólido contiene normalmente menos de 20% en peso de agua residual, preferentemente menos de 10%, más preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos del 1%.
- 30 0084 Cualquier excipiente adecuado farmacéuticamente aceptable se puede añadir a las composiciones de la invención. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, vehículos de aripiprazol, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, edulcorantes, coadyuvantes de compresión, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, formadores de película, tintas de impresión, lubricantes y / o conservantes. Estos excipientes pueden ser utilizados de una manera convencional, y solos o en cualquier combinación.
- 35 0085 La composición farmacéutica puede formularse por métodos convencionales de mezclado tales como mezcla, llenado, granulación y compresión. La compresión directa y granulación húmeda son dos ejemplos de métodos que pueden utilizarse para formular las composiciones de la invención. Estos y otros métodos se describen y/o se ejemplifican con más detalle más adelante.
- 40 0086 Pueden añadirse excipientes por numerosas razones, por ejemplo para facilitar la fabricación, mejorar la estabilidad, controlar la liberación, mejorar las características del producto, mejorar la biodisponibilidad, mejorar la aceptabilidad del paciente y sus combinaciones.
- 45 0087 Ejemplos de aglutinantes, que pueden ser usados para ayudar a mantener la forma de dosificación unida, incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietil celulosa, azúcares, y combinaciones de los mismos. Los disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa de sodio) se expanden cuando están húmedos provocando que un comprimido se rompa. Los lubricantes normalmente ayudan en el procesamiento de materiales pulverulentos. Lubricantes ejemplares incluyen estearato de calcio, behenato de glicerol, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearilfumarato sódico, ácido esteárico, talco, aceite vegetal, estearato de zinc, y combinaciones de los mismos. Un ejemplo de un agente de deslizamiento es el dióxido de silicio.
- 50

- 5 0088 Las formulaciones descritas aquí pueden contener una carga, tal como una carga soluble en agua o insoluble en agua, o sus combinaciones. Cargas típicas insolubles en agua incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, potasio polacrilina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, y combinaciones de los mismos. Típicas cargas solubles en agua incluyen azúcares solubles en agua y alcoholes de azúcar, lactosa, preferiblemente, glucosa, fructosa, sacarosa, dextrosa, manosa, galactosa, los alcoholes de azúcares y alcoholes correspondientes de otros azúcares, tales como manitol, xilitol sorbitol, y sus combinaciones.
- 10 0089 El aripiprazol y cualquier aditivo opcional se pueden preparar como subunidades o en forma de gránulos, por ejemplo mediante una técnica de granulación en fusión. En esta técnica, el aripiprazol en forma finamente dividida se combina con un ligante y otros ingredientes inertes opcionales, y posteriormente la mezcla se granula, ej., trabajando mecánicamente la mezcla en un mezclador de alto cizallamiento para formar los pellets. Por el término "pellets" se incluyen pastillas, gránulos, esferas y perlas. Posteriormente, los pellets pueden ser tamizados para obtener pellets del tamaño requerido.
- 15 0090 El material aglomerante puede estar también en forma de partículas y tiene normalmente un punto de fusión por encima de unos 40°C. Sustancias aglutinantes adecuadas incluyen aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y sus combinaciones.
- 20 0091 Pueden prepararse formas de dosificación oral para incluir una cantidad eficaz de subunidades que contienen aripiprazol y opcionalmente otros agentes activos en forma de multipartículas o multipellets dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de multiparticulados pueden ser colocados en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar un perfil de liberación como se definió anteriormente.
- 25 0092 Las subunidades (ej., en forma de multiparticulados) pueden comprimirse en un comprimido oral utilizando un equipo convencional de comprimidos usando técnicas estándar. La formulación en comprimidos puede incluir excipientes tales como, por ejemplo, un diluyente inerte (ej., lactosa) agentes de granulación y de desintegración (ej., un almidón de maíz), agentes aglutinantes (ej., almidón) y agentes lubricantes (ej., estearato de magnesio).
- 30 0093 Alternativamente, las subunidades que contienen aripiprazol y que contienen opcionalmente otros agentes activos pueden ser sometidas a un proceso de extrusión, el material extruido resultante siendo conformado en comprimidos por métodos conocidos en la técnica. El diámetro de la abertura extrusora o puerto de salida puede ajustarse para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, la parte de salida de la extrusora puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo redonda, oblonga o rectangular. Los filamentos que salen pueden ser reducidos a partículas usando cualquier método adecuado, por ejemplo con un cortador de alambre en caliente o una guillotina.
- 35 0094 Un sistema multiparticulado extruido en fusión puede ser, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, pellets, o similares, dependiendo del orificio de salida del extrusor. Los términos "multiparticulado(s) extruido en fusión" y "sistema(s) multiparticulado extruido en fusión" y "partículas extruidas en fusión" se utilizan indistintamente en este documento e incluyen normalmente una pluralidad de subunidades, preferiblemente de tamaño y/o forma similar. Las multiparticulados extruidos en fusión son normalmente de aproximadamente 0.1 a unos 12 mm de longitud y de aproximadamente 0.1 a unos 5 mm de diámetro. Además, los multiparticulados extruidos en fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este rango de tamaño. Alternativamente, el material extruido simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y se divide en dosis unitarias de aripiprazol sin la necesidad de un paso de peletización.
- 40 0095 Muchas de las formas de dosificación oral descritas en este documento contienen aripiprazol y opcionalmente agentes activos adicionales en forma de partículas. Tales partículas pueden ser comprimidas en un comprimido, presente en un elemento central de una forma de dosificación revestida, como una forma de dosificación de sabor enmascarado, una forma de dosificación revestida por prensado, o una forma de dosificación revestida entérica, o pueden estar contenidas en una cápsula, forma de dosificación de bomba osmótica, u otra forma de dosificación.
- 45 0096 Para partículas (ej., partículas de polvo) presentes en el elemento central de una forma de dosificación revestida, las partículas pueden tener un tamaño de partícula desde aproximadamente 1µm a unas 250µm, preferiblemente de unas 25µm a unas 200µm, más preferiblemente de unas 35µm a unas 150µm. El elemento central por lo general tiene una distribución de tamaño de partícula con una media de alrededor de 100µm.
- 50 0097 Otro parámetro a considerar es la forma de las partículas y / o cualquier otro elemento del núcleo. Por ejemplo, la forma de partícula/núcleo puede influir en la cobertura y estabilidad de cualquier recubrimiento que puede ser utilizado. Tanto la cristalinidad de aripiprazol y la relación de aspecto de las partículas están relacionados con la forma de partícula/núcleo. Si el aripiprazol de la dosificación revestida tiene una morfología cristalina, ángulos agudos en el cristal

- 5 pueden causar deficiencias (ej., puntos de tensión) en la capa que pueden dar lugar a la liberación prematura de aripiprazol de la forma de dosificación. Además, las áreas de capa fina son susceptibles a la rotura y agrietamiento y por lo tanto menos eficaces para liberación sostenida y enmascaramiento del sabor. Este problema potencial puede ser compensado en parte por las partículas/núcleo con una relación de aspecto relativamente baja. La relación de aspecto es una medida de la longitud a anchura. Por ejemplo, una relación de aspecto baja de aproximadamente 1 sería una caja o esfera. Los cristales con una alta relación de aspecto son más apuntados con cristales como agujas. Los cristales con una alta relación de aspecto pueden dar lugar a una capa relativamente delgada en las puntas de las agujas de cristal que llevan a una velocidad de liberación más rápida de aripiprazol que es preferida. Una forma esférica de relación de aspecto baja de la partícula es ventajosa, tanto para la solubilidad del recubrimiento como para aumentar la probabilidad de que se libere todo el aripiprazol contenido en la formulación. Por lo tanto, es más preferible que la relación de aspecto sea menor que unos 3, más preferiblemente menor que unos 2, y lo más preferiblemente aproximadamente 1 proporcionando una forma sustancialmente redondeada. Esto puede lograrse, por ejemplo, por esferonización.
- 10 0098 Inconsistencias en tamaño y forma pueden dar lugar a un recubrimiento incompatible. Cuando las partículas que contienen aripiprazol son de diferente tamaño y forma, los materiales poliméricos de recubrimiento tales como etil celulosa se pueden depositar de manera diferente en cada partícula. Por lo tanto es preferible para las formas de dosificación revestidas que la mayoría si no todas las partículas de la forma de dosificación tengan sustancialmente el mismo tamaño y forma para que el proceso de revestimiento sea mejor controlado y mantenido.
- 15 0099 Las composiciones descritas en este documento pueden ser recubiertas con un material de revestimiento. El revestimiento comprende normalmente desde aproximadamente 0 a un 90% en peso de la composición. El material de recubrimiento incluye normalmente un polímero, preferiblemente un polímero formador de película, por ejemplo, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil-metil-celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celulosa acetato ftalato, carboximetil celulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa sal de sodio, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), densidad alta o baja, polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), polivinilpirrolidona, y combinaciones de los mismos.
- 20 0100 El material de revestimiento puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Para ciertas aplicaciones como un enmascaramiento del sabor, es preferible utilizar un polímero insoluble en agua. Polímeros insolubles en agua adecuados incluyen etilcelulosa o dispersiones de polímeros de éster etílico de celulosa, acrílico y/o metacrílico, acetatos de celulosa, butiratos o propionatos o copolímeros de acrilatos o metacrilatos que tienen un bajo contenido de amonio cuaternario, y combinaciones de los polímeros anteriores.
- 25 0101 Polímeros hidrófobos o insolubles en agua preferidos para uso en las composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido metacrílico, celulosa de etilo, acetato de celulosa, copolímeros de anhídrido maleico/ alcohol polivinílico, polímeros β-pineno, ésteres de glicerilo de resinas de madera, y combinaciones de los anteriores.
- 30 0102 El revestimiento también puede incluir uno o más materiales monoméricos tales como azúcares (ej., lactosa, sacarosa, fructosa y manitol), sales (ej., cloruro de sodio y cloruro de potasio) y ácidos orgánicos (ej., ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido láctico). El revestimiento también puede incluir una carga tal como se describió aquí anteriormente.
- 35 0103 La composición de revestimiento puede incluir aditivos que mejoran las propiedades físicas de la película de revestimiento. Por ejemplo, la composición de revestimiento puede comprender un plastificante. Por ejemplo, debido a que la celulosa de etilo tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones normales de recubrimiento, puede ser ventajoso añadir plastificante a la celulosa de etilo antes de utilizarla como un material de revestimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante incluido en una solución de revestimiento se basa en la concentración del polímero, yendo normalmente desde 0 a un 50% en peso de la composición de revestimiento. Las concentraciones adecuadas del plastificante pueden ser determinadas por experimentación de rutina.
- 40 0104 Ejemplos de plastificantes para etil celulosa y otras celulosas incluyen plastificantes tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, y combinaciones de los mismos.
- 45 0105 Ejemplos de plastificantes para polímeros acrílicos incluyen ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo 21, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, 1,2-propilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, dietil ftalato, aceite de ricino, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, y combinaciones de los mismos.
- 50

- 0106 Un revestimiento típico comprende (a) un componente pobremente permeable al agua, como una celulosa alquilo (ej., etilcelulosa), tales como AQUACOAT (una solución al 30%) o SURELEASE (una solución al 25%) y (b) un componente soluble en agua, por ejemplo un agente que puede formar canales a través del componente pobremente permeable al agua tras la hidratación o disolución del componente soluble.
- 5 0107 Preferiblemente, el componente soluble en agua (b) es un material polimérico de bajo peso molecular, por ejemplo hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilo (alquilcelulosa), carboximetilcelulosa, o sales de los mismos. Ejemplos particulares de estos materiales poliméricos solubles en agua incluyen hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (ej., METHOCEL), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y combinaciones de los mismos. El componente soluble en agua (b) es preferiblemente de peso molecular relativamente bajo, preferiblemente menor que unos 25.000, preferiblemente de menos de 21.000.
- 10 0108 En el recubrimiento, la relación en peso del componente soluble en agua (b) a la porción pobremente permeable al agua (a) es normalmente de unos 1:4 a unos 2:1, tal como de unos 1:2 a unos 1:1, por ejemplo unos 2:3. El revestimiento constituye normalmente de un 1 a un 90% en peso, tal como de un 2% a un 50%, por ejemplo desde un 5 a un 30%, del peso de la composición total.
- 15 0109 Preferiblemente, el revestimiento puede ser una capa sustancialmente continua y sustancialmente libre de orificios. Esto es particularmente ventajoso, por ejemplo, donde el revestimiento proporciona enmascaramiento del sabor. La frase "recubrimiento sustancialmente continuo" se entiende que incluye un recubrimiento, que conserva un aspecto liso y continuo cuando se magnifica 1000 veces bajo un microscopio electrónico de barrido y en donde no son evidentes agujeros o roturas del recubrimiento. Normalmente, el revestimiento es de unas 0,005 a unass 25µm de espesor, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 µm.
- 20 0110 Uno o más de los revestimientos descritos aquí pueden ser utilizados en las composiciones de la invención. Si dos o más recubrimientos están presentes, el material de recubrimiento utilizado para cada capa puede ser el mismo o diferente.
- 25 0111 Cualquier método adecuado puede ser utilizado para aplicar el revestimiento. Los procesos que pueden ser usados incluyen coacervación simple o compleja, polimerización interfacial, secado líquido, gelificación térmica y/o iónica, secado por aspersión, secado por refrigeración, revestimiento de lecho fluidizado, bandeja de revestimiento y deposición electrostática. Un recubrimiento sustancialmente continuo puede conseguirse, por ejemplo, mediante secado por pulverización de una suspensión o dispersión de aripiprazol en una solución de la composición de revestimiento que incluye un polímero en un disolvente en un gas de secado que tiene un punto de rocío bajo.
- 30 0112 Cuando se utiliza un disolvente para aplicar el recubrimiento, el disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico que sea un buen disolvente para el material de revestimiento y un mal disolvente para el aripiprazol. Aunque el aripiprazol parcialmente puede disolverse en el disolvente, se prefiere que el ingrediente activo se precipite fuera del disolvente durante el proceso de secado por pulverización más rápidamente que el material de revestimiento. El disolvente se puede seleccionar de alcoholes tales como metanol, etanol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (cloruro de metileno), hidrocarburos tales como ciclohexano, y combinaciones de los mismos.
- 35 0113 La concentración de polímero en el disolvente será normalmente menor que un 75% en peso, normalmente de un 10 a un 30% en peso. Después del recubrimiento, se les permite normalmente a las formas de dosificación recubiertas curar durante aproximadamente 1 a unas 2 horas a una temperatura de unos 50°C a unos 60°C.
- 40 0114 La forma de dosificación (por ejemplo, una comprimido) se puede preparar por diversas técnicas convencionales de mezclado, trituración y fabricación fácilmente aparentes para los expertos en la química de formulaciones de fármacos. Ejemplos de tales técnicas son la compresión directa (utilizando punzones y matrices adecuados montados en una prensa giratoria de comprimidos adecuada), inyección o moldeo por compresión utilizando moldes adecuados montados en una unidad de compresión, granulación seguido por compresión, y extrusión en un molde o a un extruido para ser cortado en longitudes.
- 45 0115 Cuando las partículas o las comprimidos se hacen por compresión directa, la adición de lubricantes a las partículas o comprimidos puede ser útil e importante a veces para promover el flujo de polvo y para evitar el descabezado de la partícula (ruptura de una porción de la partícula) cuando se libera presión. Cualquiera de los lubricantes descritos aquí anteriormente puede ser utilizado. Lubricantes preferidos incluyen estearato de magnesio y/o estearilfumarato sódico (normalmente en una concentración de un 0,1 a un 10%, ej., desde un 0,25 a un 3% en peso en la mezcla en polvo), y aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo triglicéridos hidrogenados y refinados de ácidos esteárico y palmítico se pueden utilizar desde un 1 a un 5% en peso en la mezcla de polvo. Excipientes adicionales pueden ser añadidos para mejorar la
- 50

fluidez del polvo y reducir la adherencia. Las composiciones de la invención hecha por compresión directa se describen con más detalle en los Ejemplos.

- 5 0116 Se pueden preparar formas de dosificación oral mediante la inclusión de una cantidad eficaz de subunidades extruidas en fusión en la forma de multipartículas dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de multiparticulados extruidos en fusión se pueden colocar en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar el perfil de liberación deseado cuando se administra por vía oral. Alternativamente, la composición puede estar en la forma de microcomprimidos adjuntos dentro de una cápsula de gelatina. Los microcomprimidos tienen normalmente un tamaño de 0,5 a 7 mm en su dimensión más grande, tal como de 1 a 6 mm, por ejemplo 3 a 4 mm.
- 10 0117 Una serie de formulaciones se describen a continuación que tienen componentes preferidos. Debe entenderse que cualquiera de los componentes descritos que se utiliza en un tipo de formulación también puede ser utilizado en otro tipo de formulación, aunque dichos componentes pueden no aparecer como utilizados en la otra formulación. Además, las formulaciones descritas a continuación también pueden contener cualquiera de los excipientes descritos anteriormente, o cualquiera de los excipientes conocidos en la materia.
- 15 0118 Las composiciones de la invención puede estar en la forma de una formulación de cera. Una formulación de cera es una forma de dosificación sólida que comprendel aripiprazol en una matriz cerosa.
- 20 0119 El material de cera utilizado en la composición de la invención puede ser, por ejemplo, una cera amorfa, una cera aniónica, una cera emulsionante aniónica, una cera blanqueada, una cera de carnauba, cera de un éster cetílico, una cera de abejas, una cera de ricino, un cera emulsionante tal como una cera emulsionante catiónica, una cera emulsionante cetrimida, o una cera no iónica emulsionante, un behenato de glicerol, una cera microcristalina, una cera no iónica, una parafina, una cera de petróleo, una cera de espermaceti, una cera blanca, y combinaciones de una o más de las ceras anteriores.
- 25 0120 Una cera de éster cetílico adecuado para su uso en la invención tiene normalmente un peso molecular de unos 470 a unos 490, y es una mezcla que contiene principalmente ésteres de alcoholes grasos saturados y ácidos grasos saturados. Una matriz de cera adecuada para su uso en las composiciones de la invención contiene cera de carnauba y ningún otro material céreo. Otra matriz de cera adecuada incluye cera de carnauba y behenatos de glicerol. Las matrices de cera adecuados para uso en la invención se puede utilizar con o sin un recubrimiento.
- 30 0121 El material de cera puede ser utilizado en el intervalo de un 30 a un 95%, preferiblemente de un 40 a un 85%, más preferiblemente de un 45 a un 80%, más preferiblemente de un 50% a un 75% en peso del peso total del material de matriz. El resto del material de la matriz es normalmente aripiprazol, aunque otros componentes opcionales (ej., jabones de ácidos grasos, véase más adelante) también pueden estar presentes. Cuando una combinación de ceras se utiliza, las ceras componentes se puede utilizar en cualquier proporción adecuada. Por ejemplo, si se usa una combinación de cera de carnauba y behenato de glicerilo, las cantidades relativas de cada cera normalmente son de alrededor de 99 a 60 partes de cera de carnauba (por ejemplo de 99 a alrededor de 85 partes) y de aproximadamente 1 a unas 40 partes de glicerilo behenato (por ejemplo de 1 a unas 15 partes). En las formulaciones que tienen una combinación de cera de carnauba y cera de ricino, las cantidades relativas de cada cera normalmente son de alrededor de 99 a 60 partes de cera de carnauba (por ejemplo de 99 a alrededor de 85 partes) y de aproximadamente 1 a unas 40 partes de cera de ricino (por ejemplo de 1 a unas 15 partes). Cuando la cera de carnauba, behenato de glicerilo, y cera de ricino están presentes, la cera de carnauba comprende normalmente al menos aproximadamente 85% del presente material céreo, y el resto se compone de una combinación de behenato de glicerilo y cera de ricino.
- 35 40 0122 Los ácidos grasos y jabones de ácidos grasos pueden estar presentes en la forma de dosificación cerosa. En algunos casos, los ácidos grasos y/o jabones de ácidos grasos pueden reemplazar una porción del material de cera. Estos ácidos grasos y jabones de ácidos grasos opcionales pueden ser los que se utilizan generalmente en la industria farmacéutica como lubricantes de comprimidos. Dichos ácidos grasos y jabones de ácidos grasos incluyen ácidos grasos sólidos (por ejemplo ácidos grasos que tienen desde unos 16 a unos 22 átomos de carbono), las sales de metales alcalinotérreos de los mismos, (particularmente sales de magnesio y calcio) y combinaciones de los anteriores.
- 45 50 0123 Para preparar la formulación de cera, la cera o ceras pueden ser fundidas y utilizadas para granular aripiprazol utilizando técnicas de granulación en fusión. El granulado puede dejarse enfriar y luego molerse a un tamaño adecuado. Ventajosamente, el granulado se muele a un tamaño de partícula promedio de unas 75 micras a unas 850 micras, preferiblemente alrededor de 150 micras a 425 micras. El granulado molido puede ser mezclado con coadyuvantes de elaboración opcionales. Los coadyuvantes de elaboración incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal hidrofóbico.

Normalmente puede utilizarse dióxido de silicio hidrófobo en cantidades de menos de o igual a aproximadamente 0,5% en peso del material de la matriz, pero formulaciones individuales pueden variar según sea necesario. La mezcla del granulado ceroso y los coadyuvantes de elaboración, en su caso, puede ser comprimida y luego recubiertos opcionalmente.

5 0124 La formulación de cera se puede formular en cualquier forma de dosificación adecuada, por ejemplo, recubierta (ej., con una composición funcional de revestimiento o una composición de revestimiento no relacionada con función) o comprimidos no recubiertos, gránulos comprimidos contenidos en cápsulas, o polvo suelto o cápsulas llenas de polvo.

10 0125 Cuando la composición de revestimiento es una composición funcional de revestimiento, comprende normalmente un componente insoluble en agua y un componente soluble en agua. Cuando la composición de revestimiento es una composición de revestimiento no funcional, comprende normalmente un componente soluble en agua, preferiblemente en ausencia de un componente insoluble en agua. La composición de revestimiento puede comprender colorantes, pigmentos, o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 0126 Como se describió anteriormente, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes activos además de aripiprazol. Por lo tanto, la formulación de cera también puede incluir un agente activo además de aripiprazol en la matriz.

20 0127 Las formulaciones de cera descritas aquí pueden ser hechas por fusión en caliente de un material céreo para formar una fusión y granular aripiprazol con la masa fundida para formar un granulado. El granulado se muele normalmente y se comprime para formar una matriz. El método puede comprender además la mezcla del granulado con una ayuda de procesamiento antes de comprimir el granulado para formar la matriz. El método puede además comprender el revestimiento de la matriz con un revestimiento funcional y/o no funcional.

25 0128 Las composiciones de la invención pueden estar en la forma de formulaciones de revestimiento por presión. Tales formulaciones comprenden una composición de núcleo que contiene aripiprazol con una composición de revestimiento recubierto por presión sobre el núcleo. La composición del núcleo comprende normalmente un material céreo que contiene aripiprazol. La composición de revestimiento comprende normalmente un polímero hidrófilo y opcionalmente aripiprazol.

30 0129 El material céreo de la composición del núcleo es normalmente un material hidrófobo ceroso capaz de proporcionar liberación controlada de aripiprazol. Tales materiales céreos pueden ser, por ejemplo, cera de carnauba, tribehenina, alcoholes grasos (particularmente los que tienen 12-24 átomos de carbono, tales como alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol palmitílico, etc), ácidos grasos (en particular los que tienen 12-24 átomos de carbono, tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, etc), polietilenos, cera de ricino, triglicéridos de ácidos grasos C₁₆₋₃₀, cera de abejas, y combinaciones de uno o más de las ceras anteriores.

35 0130 El polímero hidrófilo de la composición de revestimiento es normalmente elegido con el fin de ayudar a la liberación controlada de aripiprazol. Un ejemplo de tal polímero hidrófilo es un polímero formador de película, tal como un polímero hidrófilo de celulosa, en particular un polímero de celulosa hidroxialquilo. Ejemplos de tales polímeros de celulosa incluyen hidroxietilcelulosa hidroxialquilo (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC), hidroxipropilpropilcelulosa (HPPC), hidroxipropilbutilcelulosa (HPBC), y combinaciones de uno o más de los polímeros anteriores.

40 0131 Tanto la composición del núcleo como la composición de revestimiento pueden independientemente incluir una carga, tal como una carga soluble o insoluble en agua, o una mezcla de los mismos. Ejemplos de cargas insolubles en agua incluyen talco y sales de calcio tales como un fosfato de calcio, por ejemplo un fosfato dicálcico. Si hay una carga en la composición de recubrimiento, puede ser la misma o diferente que la carga en la composición del núcleo, en su caso. Por ejemplo, la composición del núcleo puede incluir una carga soluble en agua mientras que la composición de revestimiento puede incluir una carga insoluble en agua.

45 0132 Excipientes opcionales también pueden estar presentes en la composición del núcleo y/o la composición de revestimiento. Dichos excipientes incluyen lubricantes (tales como talco y estearato de magnesio), deslizantes (tales como sílice de pirólisis o coloidal), modificadores de pH (tales como ácidos, bases y sistemas de amortiguación), ayudas de procesamiento farmacéuticamente útiles, y combinaciones de uno o más de los anteriores excipientes. Los Excipientes en las composiciones pueden ser iguales o diferentes que los de las composiciones del núcleo.

50 0133 Con el fin de formar las formulaciones de revestimiento por prensado, los componentes de la composición de núcleo (aripiprazol, material céreo, y excipientes opcionales) son normalmente mezclados juntos y se comprime en núcleos adecuados. La mezcla puede tener lugar en un orden adecuado de adición. Los núcleos se pueden mezclar,

- comenzando con el componente de menor volumen y, a continuación añadiendo sucesivamente los componentes de mayor volumen. Un procedimiento alternativo consiste en fundir la cera y mezclar el aripiprazol y los excipientes opcionales en la cera fundida. Alternativamente, el aripiprazol, la cera y cualquier excipiente opcional pueden mezclarse juntos y después someterse a una temperatura a la que la cera se derrite. Una vez enfriada, la masa solidificada se puede moler en gránulos para la compactación en núcleos.
- 5 0134 Típicamente, la composición del núcleo es recubierta por prensado con la composición de recubrimiento para formar un comprimido. El comprimido puede revestirse adicionalmente con revestimientos opcionales adicionales. Los recubrimientos adicionales pueden ser dependientes del pH o independientes del pH, estéticos o funcionales, y pueden contener aripiprazol o un agente activo diferente.
- 10 0135 Si el aripiprazol está presente en la composición de recubrimiento, la proporción molar de aripiprazol en la composición del núcleo al aripiprazol en la composición de recubrimiento es de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:10, tal como de un 100:1 a un 1:5, por ejemplo desde un 10:1 a un 1:1.
- 15 0136 Una formulación de revestimiento por prensado preferida comprende una composición núcleo que comprende aripiprazol recubierto con una composición de revestimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La composición del núcleo comprende opcionalmente uno o más materiales cerosos, ej., cera de carnauba y la composición de revestimiento comprenden opcionalmente aripiprazol. Tales formulaciones de revestimiento por prensado se pueden preparar por recubrimiento por prensado de la composición de revestimiento sobre la composición del núcleo.
- 20 0137 Las composiciones de la invención se pueden formular utilizando la tecnología de bomba osmótica. La tecnología de bomba osmótica utiliza la presión osmótica para dispensar aripiprazol a una velocidad controlada. Las formulaciones de dosificación de bomba osmótica incluyen normalmente una membrana semi-permeable que rodea a un núcleo que contiene al menos dos componentes, un componente que comprende aripiprazol, el otro que comprende una capa de empuje osmótico (un elemento de accionamiento expandible osmóticamente activo), tal como un polímero osmóticamente activo. Después de que la forma de dosificación es ingerida, el agua entra en la membrana a una velocidad determinada principalmente por la naturaleza de la membrana. Esto provoca que la capa de empuje se hinche, liberando aripiprazol a una velocidad controlada a través de un medio de salida que comprende un pasaje u orificio (por ejemplo, un orificio taladrado con láser) por la acción del elemento de accionamiento osmóticamente activo.
- 25 0138 La formulación de bomba osmótica comprende normalmente una membrana semipermeable, por ejemplo una cápsula o comprimido u otra forma de dosificación que tiene normalmente una pared exterior que comprende un material selectivamente semipermeable. El material selectivamente permeable preferentemente tiene las siguientes características: (i) que no afecta negativamente a un huésped o animal, (ii) es permeable al paso de un fluido externo acuoso, tal como el agua o fluidos biológicos sin dejar de ser esencialmente impermeable al paso de aripiprazol, (iii) es sustancialmente insoluble en los fluidos corporales, (iv) no es tóxico, y (v) es no-erosionable en los ambientes a los que está sometido.
- 30 0139 Materiales representativos para formar la pared selectivamente semipermeable incluyen homopolímeros y copolímeros semipermeables. Los materiales adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres de celulosa, monoésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éstero-éteres celulosa, y sus combinaciones. Estos polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución (DS) en su unidad de anhidroglucosa desde mayor que 0 a aproximadamente 3. El "grado de sustitución" es el número promedio de grupos hidroxilo originalmente presentes en la unidad anhidroglucosa que hayan sido sustituidos por un grupo sustituyente, o convertido en otro grupo. La unidad de anhidroglucosa puede ser parcial o completamente sustituida con polímero semipermeable formando grupos tales como acilo, alcanoil, aroilo, alquenilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato y alquilsulfamato.
- 35 0140 Otros materiales selectivamente semipermeables incluyen, por ejemplo, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono-, di- y tri-alcanilatos de celulosa, mono-, di y tri- alquenilatos, mono-, di - y tri-aroilatos, y combinaciones de los materiales anteriores. Ejemplos de polímeros incluyen acetato de celulosa que tiene un DS de 1,8 a 2,3 y un contenido de acetilo de un 32 a un 40%, diacetato de celulosa que tiene un DS de 1 a 2 y contenido de acetilo de un 21 a un 35%, triacetato de celulosa, que tiene un DS de 2 a 3 y un contenido de acetilo de un 34 a un 45%. Otros ejemplos de polímeros celulósicos incluyen propionato de celulosa que tiene un DS de 1,8 y un contenido de propionilo de aproximadamente 38,5%, propionato acetato de celulosa con un contenido de acetilo de un 1,5 a un 7% y un contenido de propionilo de un 39 a un 42%, acetato de celulosa propionato que tiene un contenido de acetilo de un 2,5% a un 3%, un contenido de propionilo promedio de un 39 a un 45% y un contenido de hidroxilo de un 2,8% a un 5,4%. Aún más Polímeros celulósicos ejemplares incluyen acetato butirato de celulosa que tiene un DS de 1,8, un contenido de acetilo de un 13 a un 15% y un contenido de butirilo de un 34% a un 39%, acetato butirato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de un 2 a un
- 45 50

- 29,5%, un contenido de butirilo de un 17 a un 53%, y un contenido de hidroxilo de un 0,5% a un 4,7%. Sin embargo, otros ejemplos de adecuados polímeros celulósicos incluyen triacilatos de celulosa que tiene un DS de 2,9 a 3 tales como trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trioctanoato de celulosa, y tripropionato de celulosa, diésteres de celulosa que tiene un DS de 2,2 a 2,6 tales como disuccinato de celulosa, celulosa dipalmitato, celulosa dioctanoato, celulosa dicarpylate, ésteres mixtos de celulosa tales como acetato de celulosa valerato, succinato acetato de celulosa, succinato de propionato de celulosa, octanoato de acetato de celulosa, valerato de palmitato de celulosa, heptonato acetato de celulosa, y combinaciones de los polímeros celulósicos anteriores.
- 0141 Otros polímeros semipermeables potencialmente adecuados incluyen, por ejemplo, acetato de celulosa dimetil acetaldehído, acetato de celulosa etilcarbamato, metilcarbamato de acetato de celulosa, dimethylaminoacetate celulosa, poliamidas semipermeables, poliuretanos semipermeables, polysulfanes semipermeables, poliestirenos sulfonados semipermeables, polímeros reticulados selectivamente semipermeables formados por la coprecipitación de un polianión y un policación, cauchos de silicona semipermeables, derivados de poliestireno semipermeables, poli(estirenosulfonato de sodio) semipermeable, polímeros de cloruro de amonio poli(vinilbenciltrimetil) semipermeable, y combinaciones que comprenden de los polímeros anteriores, incluyendo las combinaciones con uno o más de los materiales selectivamente permeables enumerados en el párrafo anterior.
- 0142 El elemento de accionamiento osmóticamente expandible (o capa de empuje osmótica) de la forma de dosificación de bomba osmótica es normalmente una capa interior hinchable y expandible. Los materiales adecuados para formar la capa de empuje osmótica, incluyen materiales poliméricos y/o materiales poliméricos mezclados con agentes osmóticos, ambos de los cuales normalmente interactúan con el agua o un fluido biológico, absorben el líquido, y se hinchan o expanden hasta un estado de equilibrio en la presencia del fluido sin disolverse. Preferiblemente, el polímero debe exhibir la capacidad de retener una fracción significativa de fluido absorbido en la estructura molecular del polímero. Tales polímeros pueden ser polímeros de gel que pueden hincharse o expandirse a un grado muy alto, por ejemplo exhibiendo desde unas 2 a unas 50 veces de aumento de volumen.
- 0143 Los adecuados polímeros hidrófilos hinchables, también conocidos como osmopolímeros, pueden ser no reticulados o ligeramente reticulados. Las reticulaciones puede ser enlaces covalentes o iónicos con el polímero. El polímero puede ser de origen vegetal, animal o sintético. Los materiales poliméricos útiles para el presente propósito incluyen poli (metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de unos 5.000 a unos 5.000.000, poli (vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular de unos 10.000 a unos 360.000, hidrogeles aniónicos y catiónicos, complejos de poli (electrolito), poli (alcohol vinílico) con un acetato residual bajo, una mezcla hinchable de agar y carboximetilcelulosa, una composición hinchable que comprende metilcelulosa mezclada con un agar escasamente reticulado, un copolímero hinchable en agua producido por una dispersión de copolímero finamente dividido de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno, o isobutileno, polímeros hinchables en agua de N-vinil-lactamas y combinaciones de los polímeros anteriores.
- 0144 Otros polímeros gelificables, que absorben y retienen fluido útiles para formar la capa de empuje osmótico incluyen pectinas que tienen un peso molecular que varía desde unos 30.000 a unos 300.000, polisacáridos tales como agar, goma arábiga, karaya, tragacanto, alginas y guar, poli (ácidos carboxílicos) y sus derivados de sal, poli(acrilamidas, polímeros hinchables en agua de anhídrido maleico indeno, ácido poliacrílico que tiene un peso molecular de unos 80.000 a unos 200.000, polímeros de óxido de polietileno que tienen un peso molecular de unos 100.000 a unos 5.000.000 (pero puede ser mayor), copolímeros de injerto de almidón, polímeros de intercambio polianiónico y policación, copolímeros de poli(acrilonitrilo-almidón), polímeros de acrilato con capacidad de absorción de agua de unas 100 a unas 600 veces su peso original, diésteres de poliglucano, una mezcla de alcohol polivinílico reticulado y poli (N-vinil-2-pirrolidona), zeína (disponible como prolamina), poli (etileno glicol) que tiene un peso molecular de unos 4.000 a unos 100.000, y combinaciones de los polímeros anteriores.
- 0145 La capa de conducción osmóticamente expansible de la forma de dosificación de bomba osmótica puede contener además un compuesto osmóticamente eficaz (agente osmótico) que se puede utilizar solo o mezclado homogénea o heterogéneamente con el polímero hinchable discutido anteriormente. Tales osmoagentes son normalmente solutos osmóticamente eficaces que son solubles en el fluido absorbido en el polímero hinchable, y exhiben un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable contra un fluido exterior.
- 0146 Osmoagentes adecuados incluyen, por ejemplo, los compuestos sólidos tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato potásico, sulfato de sodio, manitol, urea, sorbitol, inositol, sacarosa, glucosa, y combinaciones de los mismos. La presión osmótica de los agentes osmóticos es normalmente de aproximadamente 0 a unas 500 atm, pero puede ser mayor.
- 0147 El polímero hinchable expandible de la capa de conducción osmóticamente expandible, además de proporcionar una fuente motriz para la dispensación de aripiprazol desde la forma de dosificación, puede funcionar también como una

- matriz de soporte para un compuesto osmóticamente eficaz (u osmoagente). El compuesto osmótico puede ser mezclado homogénea o heterogéneamente con el polímero para producir la pared expandible deseada o bolsillo expansible. Una típica forma de dosificación de bomba osmótica puede comprender desde un 20 a un 90% en peso de polímero y de un 80 a un 10% en peso de compuesto osmótico, preferiblemente de un 35 a un 75% en peso de polímero y de un 65 a un 25% en peso de compuesto osmótico en base al peso total de la formulación.
- 5
- 0148 El aripiprazol en forma de dosificación de bomba osmótica puede formularse en cualquier forma adecuada, por ejemplo, como una formulación termo-sensible en la que aripiprazol se dispersa en una composición termo-sensible. Alternativamente, la forma de dosificación de bomba osmótica puede contener un elemento termo-sensible que comprende una composición termo-sensible en la interfase de la capa de empuje osmótica y la composición de aripiprazol. Composiciones termo-sensibles representativas (incluyendo sus puntos de fusión entre paréntesis) son manteca de cacao (32°C-34°C), manteca de cacao y 2% de cera de abejas (35°C-37°C), monoestearato y diestearato de propilenglicol (32°C-35°C), aceites hidrogenados tales como aceite vegetal hidrogenado (36°C-37,5°C), 80% de aceite vegetal hidrogenado y 20% de sorbitán monopalmítico (39°C-39,5°C), 80% de aceite vegetal hidrogenado y 20 % de polisorbato 60, (36°C-37°C), 77,5% de aceite vegetal hidrogenado, 20% trioleato de sorbitán, 2,5% cera de abejas y agua destilada 5,0%, (37°C-38°C), mono-, di-, y triglicéridos de ácidos que tienen de 8-22 átomos de carbono incluyendo ácidos saturados e insaturados tales como ácido palmítico, esteárico, oleico, lineolico y araquidónico, triglicéridos de ácidos grasos saturados con mono y diglicéridos (34°C-35,5°C), mono- y diestearatos de propilenglicol (33°C-34°C), aceite de semilla de algodón parcialmente hidrogenado (35°C-39°C), copolímeros bloque de polioxialquileño y glicol de propileno, copolímeros bloque de óxido de 1,2-butileno y óxido de etileno, copolímeros bloque de óxido de propileno y óxido de etileno, alcoholes grasos y grasas endurecidos (33°C-36°C), hexadienol y monoestearato de glicerilo hidratado lanolina trietanolamina (38°C), mezclas eutécticas de mono-, di-, y triglicéridos (35°C-39°C), WITEPSOL# 15, triglicérido de ácido graso saturado vegetal con monoglicéridos (33,5°C-35,5°C), WITEPSOL H32 libre de grupos hidroxilo (31°C-33°C), WITEPSOL W25 con un valor de saponificación de 225 a 240 (33,5°C-35,5°C), WITEPSOL E75 con un valor de saponificación de 220 a 230 (37°C-39°C), un polialquilenglicol, tales como polietilenglicol 1000, un polímero lineal de óxido de etileno (38°C-41°C), polietilenglicol 1500 (38°C-41°C), monoestearato de polietilenglicol (39°C-42,5°C), 33% de polietilenglicol 1500, 47% de polietilenglicol 6000 y 20% agua destilada (39°C-41°C), 30% de polietilenglicol 1500, 40% de glicol de polietilenglicol 4000 y 30% de polietileno 400, (33°C-38°C), mezclas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados con 11 a 17 átomos de carbono, (33°C-35°C), y mezclas de los anteriores.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 0149 Las composiciones termo-sensibles, incluyendo portadores termo-sensibles, se cree que son útiles para almacenar aripiprazol en una composición sólida a una temperatura de unos 20°C a unos 33°C, manteniendo un límite inmiscible en la interfase de hinchazón de la composición, y para dispensar el agente en una composición fluida a una temperatura superior a unos 33°C y preferiblemente de unos 33°C a unos 40°C.
- 30
- 0150 Cuando se utilizan formulaciones termo-sensibles que contienen aripiprazol descritas anteriormente, la integridad de la membrana semi-permeable que también está presente en tales formulaciones de bomba osmótica es preferiblemente no comprometida (por ejemplo, fundida o erosionada) por la presencia de las formulaciones termo-sensibles.
- 35
- 0151 El aripiprazol en forma de dosificación de bomba osmótica puede formularse por cualquier técnica adecuada conocida en la materia, por ejemplo por granulación húmeda o granulación de lecho fluido, como se describe en más detalle a continuación.
- 40
- 0152 En primer lugar, el aripiprazol y los ingredientes que comprenden la capa de aripiprazol se mezclan utilizando un disolvente orgánico, tal como alcohol isopropílico-dicloruro de etileno 80:20 v/v (volumen: volumen) como el fluido de granulación. Otro fluido de granulación, tal como alcohol desnaturalizado 100% puede ser utilizado para este propósito. Los ingredientes que forman la capa de aripiprazol se pasan individualmente a través de un tamiz, como un tamiz de malla 40 y después se mezclan a fondo en un mezclador. A continuación, otros ingredientes que comprenden la capa de aripiprazol se disuelven en una porción del fluido de granulación. Luego la última mezcla húmeda preparada se añade lentamente a la mezcla de aripiprazol con mezclado continuo en el mezclador. El fluido de granulación se añade hasta que se produce una mezcla húmeda, cuya masa húmeda es entonces forzada a través de un tamiz, como un tamiz de malla 20 y sobre bandejas de horno. La mezcla se seca durante unas 18 a unas 24 horas a unos 30°C a unos 50°C. Los gránulos secos se dimensionan luego con un tamiz, tal como un tamiz de malla 20. A continuación, se pasa un lubricante a través de un tamiz, como un tamiz de malla 80 y se añade a la mezcla de gránulos secos. La mezcla se pone en frascos de molienda y se mezcla en un molino vibrador durante aproximadamente 1 a unos 15 minutos. La capa de empuje también puede ser hecha por las mismas técnicas de granulación en húmedo. Las composiciones son presionadas en sus capas individuales en una prensa KILIAN de prensado de recubrimiento.
- 45
- 50
- 0153 Otro proceso de fabricación que puede utilizarse para proporcionar la capa de aripiprazol y la capa de conducción osmóticamente expansible comprende mezclar los ingredientes accionados para cada capa de forma independiente en
- 55

- 5 un granulador de lecho fluido. Después de que los ingredientes accionados se mezclan en seco en el granulador, un fluido de granulación (ej., poli(vinil-pirrolidona) en agua, alcohol desnaturalizado, 95:5 de alcohol etílico/agua, o mezclas de etanol y agua) se pulveriza sobre los polvos. Opcionalmente, los ingredientes pueden ser disueltos o suspendidos en el fluido de granulación. Los polvos revestidos se secan luego normalmente en un granulador. Este procedimiento
- 10 0154 La formulación de aripiprazol de empuje osmótico y la capa de empuje osmótica de la forma de dosificación de empuje osmótico también puede ser fabricada mezclando aripiprazol con los ingredientes que forman la composición y prensando la composición en una lámina sólida. En un método alternativo de fabricación, el aripiprazol, cualesquiera otros ingredientes formadores de composición y un disolvente se mezclan normalmente en un sólido, o un semisólido, por métodos tales como molienda de bolas, calandrado, agitación o molienda por rodillo, y luego se prensan en una capa preseleccionada que forma la figura. A continuación, una capa de composición que comprende un polímero osmótico y un osmoagente opcional se colocan normalmente en contacto con la capa que comprende aripiprazol. El recubrimiento
- 15 de la primera capa que comprende aripiprazol y la segunda capa que comprende el osmopolímero y la composición osmoagente opcional puede realizarse mediante una técnica convencional de prensado de capa.
- 20 0155 La pared semipermeable puede ser aplicada moldeando, pulverizando o sumergiendo las formas bicapa prensadas en materiales formadores de pared. Un procedimiento de revestimiento de suspensión de aire que incluye suspender y voltear las dos capas en una corriente de aire hasta que la composición formadora de pared rodea las capas también puede ser usado para formar la pared semipermeable de las formulaciones osmóticas.
- 25 0156 El dispensador de la forma de dosificación de bomba osmótica puede ser, por ejemplo, de forma de una cápsula dura o blanda. La cápsula puede ser también osmótica.
- 30 0157 La cápsula dura puede estar compuesto de dos partes, una tapa y un cuerpo, que están normalmente ajustados juntos después de que el cuerpo (que es generalmente más grande que la tapa) se llena con aripiprazol. Las cápsulas duras pueden ser ajustadas juntas por deslizamiento o movimiento telescópico de la sección de la tapa sobre la sección del cuerpo, rodeando y encapsulando así el aripiprazol completamente.
- 35 0158 La cápsula blanda de la forma de dosificación de bomba osmótica puede ser una cápsula blanda de una pieza. Normalmente, la cápsula blanda comprende una construcción sellada que encapsula el aripiprazol. La cápsula puede ser hecha por diversos procesos, tales como el proceso de plaqueado, el proceso de troquel rotatorio, el proceso de troquel de vaivén, y el proceso continuo.
- 40 0159 Materiales útiles para formar la cápsula de la forma de dosificación de bomba osmótica pueden ser materiales disponibles comercialmente, incluidos gelatina (que tiene normalmente una viscosidad de unos 5 a unos 30 millipoises y una resistencia gelatinosa de hasta unos 150 gramos o gelatina que tiene una resistencia gelatinosa de unos 150 a unos
- 45 250), una composición que comprende gelatina, glicerina, agua y dióxido de titanio, una composición que comprende gelatina, eritrosina, óxido de hierro y dióxido de titanio, una composición que comprende gelatina, glicerina, sorbitol, sorbato de potasio y dióxido de titanio, una composición que comprende gelatina acacia, glicerina, y agua y combinaciones de las mismas. Cápsulas de gelatina disponibles comercialmente (ej., CAPSUGEL) pueden también ser utilizadas.
- 50 0160 La composición que forma pared semipermeable puede ser aplicada al componente que contiene aripiprazol y/o a la superficie exterior de la cápsula en disposición laminar mediante moldeo, conformado, pulverización de aire, inmersión o cepillado. Las técnicas alternativas que pueden ser utilizadas para aplicar la pared semipermeable incluyen procedimientos de suspensión de aire y procedimientos de revestimiento de bandeja. Por ejemplo, un procedimiento de suspensión en aire incluye suspender y voltear la estructura de la cápsula en una corriente de aire y una composición que forma pared semipermeable hasta que la pared rodea y cubre la cápsula. El procedimiento se puede repetir con una composición que forma pared semipermeable para formar una pared laminada semipermeable.
- 0161 Ejemplos de disolventes adecuados para fabricar la pared semipermeable incluyen disolventes inertes inorgánicos y orgánicos que no dañan adversamente los materiales utilizados en las formulaciones de bomba osmótica, ej., la pared de la cápsula, el aripiprazol, la composición termo-sensible, el elemento expandible, o el dispensador final. Tales disolventes incluyen disolventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos éteres alifáticos, disolventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, disolventes heterocíclicos, y sus combinaciones. Disolventes particulares incluyen acetona, alcohol diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, monoetil

- éter de etilenglicol, monoetil acetato de etilenglicol; dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, agua, y mezclas de los mismos, tales como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno; metanol, y combinaciones de los anteriores.
- 5
- 0162 Los medios o agujero de salida en las formulaciones de bomba osmótica para liberar aripiprazol pueden ser producidos durante la fabricación o en uso. Por ejemplo, los medios o agujero de salida pueden estar formados por perforación mecánica o con láser, o por erosión de un elemento erosionable en la pared, tal como un tapón de gelatina. El orificio puede ser un polímero insertado en la pared semipermeable, cuyo polímero es un polímero (micro)poroso que tiene normalmente al menos un (micro)poro.
- 10
- 0163 Un ejemplo de una formulación para la liberación controlada de aripiprazol en el estómago y el tracto gastrointestinal es un en el que el aripiprazol se dispersa en una matriz polimérica que es hinchable en agua en lugar de meramente hidrófila. Estas matrices hinchables en agua por lo general también tienen una velocidad de erosión que es sustancialmente más lenta que su velocidad de hinchado, y libera el aripiprazol principalmente por difusión.
- 15
- 0164 La velocidad de difusión de aripiprazol desde la matriz puede ser modificada variando numerosas características de la formulación. Por ejemplo, la velocidad de difusión de aripiprazol puede ser disminuida por aumento del tamaño de partícula del aripiprazol, por la elección del polímero utilizado en la matriz, y/o por la elección del peso molecular del polímero. La matriz es normalmente un polímero de peso molecular relativamente alto que se hincha cuando se ingiere, preferiblemente a un tamaño que es al menos aproximadamente el doble de su volumen no-hinchado, y que podría además promover la retención gástrica. Tras el hinchado, la matriz puede convertirse en un período de tiempo prolongado (por ejemplo, desde aproximadamente 1 a unas 48 horas, por ejemplo, desde unas 2 a unas 24 horas, o desde unas 3 a unas 12 horas) de un polímero vítreo o cristalino a un polímero de consistencia gomosa.
- 20
- 0165 Normalmente, el fluido penetrante causa la liberación de aripiprazol de una manera gradual y prolongada por el proceso de difusión de solución, es decir, disolución de aripiprazol en el fluido penetrante y difusión del fármaco disuelto retirado de la matriz.
- 25
- 0166 Normalmente, la propia matriz es sólida antes de la administración, y una vez administrada, permanece sin disolverse (es decir, no se erosiona) en el fluido gástrico por un período de tiempo suficiente para permitir que la mayoría del aripiprazol sea liberado de forma controlada (como se define por los perfiles de liberación descritos anteriormente) por difusión de solución. Por lo tanto, el factor limitante de velocidad en la liberación de aripiprazol se cree que es la difusión controlada de aripiprazol de la matriz más que la erosión, disolución o descomposición química de la matriz.
- 30
- 0167 El polímero hinchable en agua que forma la matriz es un polímero que no es tóxico, que se hincha en una forma no restringida dimensionalmente tras la absorción de agua (y/u otros fluidos) y que proporciona una liberación sostenida de aripiprazol incorporado. Ejemplos de polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros de celulosa y sus derivados (tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, y celulosa microcristalina), polisacáridos y sus derivados, óxidos de polialquileno, polietilenglicoles, quitosano, poli(alcohol vinílico), gomas de polisacáridos, copolímeros de anhídrido maleico, poli(vinil pirrolidona) polímeros de almidón y basados en almidón, poli(2-etil-2-oxazolona), poli(etilenimina), hidrogeles de poliuretano, ácidos poliacrílicos reticulados y sus derivados, copolímeros de los polímeros anteriores, incluyendo copolímeros bloque y polímeros injertados (ej., PLURONIC y TECTONIC, que son copolímeros bloque de óxido de polietileno - óxido de polipropileno) y sus mezclas.
- 35
- 0168 Como aquí se utiliza, a menos que se indique lo contrario, los términos "celulosa" y "celulósico" denotan un polímero lineal de anhidroglucosa. Polímeros celulósicos adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros celulósicos alquilo-sustituidos que finalmente se disuelven en el tracto gastrointestinal (GI) de una manera predeciblemente retardada. Ejemplos específicos son metilcelulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetilcelulosa. La viscosidad de polímeros celulósicos alquil-sustituidos adecuados es normalmente de unos 100 a unos 110.000 centipoises como una solución acuosa al 2% a 20°C, o desde unos 1.000 a unos 4.000 centipoises como una solución acuosa al 1% a 20°C. Ejemplos de celulosas alquil-sustituidas son hidroxietilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa. Un ejemplo específico de una hidroxietilcelulosa es NATRASOL 250HX NF.
- 40
- 45
- 0169 Óxidos de polialquileno adecuados son aquellos que tienen las propiedades descritas anteriormente para polímeros de celulosa alquil-sustituidos. Un ejemplo de un óxido de polialquileno es el poli(óxido de etileno) (PEO), término que se usa aquí para denotar un polímero lineal de óxido de etileno no sustituido. Polímeros PEO adecuados tienen normalmente pesos moleculares superior a unos 4.000.000, preferiblemente de unos 4.500.000 a unos 10.000.000, preferiblemente más de unos 5.000.000 a unos 8.000.000. Óxidos de polietileno preferidos son aquellos con
- 50

un peso molecular promedio en peso que varía desde unos 1×10^5 a unos 1×10^7 , preferiblemente de unos 9×10^5 a unos 8×10^6 . PEOs adecuados tienen normalmente una viscosidad de unos 50 a unos 2.000.000 centipoises como una solución acuosa al 2% a 20°C. Dos ejemplos concretos de PEOs son POLYOX NF, grado coagulante WSR, peso molecular de 5 millones, y grado de WSR 303, peso molecular de 7 millones.

5 0170 Ejemplos de gomas de polisacáridos adecuadas son gomas de polisacáridos naturales y modificadas (semisintético) tales como dextrano, goma xantana, goma gelan, goma welan y goma rhamsan.

10 0171 Adecuados ácidos poliacrílicos reticulados incluyen aquellos cuyas propiedades son los mismos que o similares a los descritos anteriormente para celulosa alquilo-sustituida y polímeros de óxido de polialquileno. Normalmente, tales ácidos poliacrílicos reticulados tienen una viscosidad de unos 4.000 a unos 40.000 centipoises como una solución acuosa al 1% a 25°C. Tres ejemplos específicos son CARBOPOL NF grados 971P, 974P y 934P. Otros ejemplos incluyen polímeros conocidos como WATER LOCK, que son copolímeros de almidón/acrilatos/acrilamida.

15 0172 Como se mencionó anteriormente, la hidrofiliidad e hinchabilidad en agua de los polímeros discutido anteriormente causa que los matrices que contienen aripiprazol se hinchen en tamaño en la cavidad gástrica debido a la captación de agua y/u otros fluidos. Este hinchado favorece la retención de las matrices en el estómago durante la fase de alimentación. La hidrofiliidad e hinchabilidad en agua también hace que las matrices se vuelvan resbaladizas, lo que proporciona resistencia a la peristalsis y además promueve su retención en el estómago.

20 0173 La velocidad de liberación de aripiprazol de la matriz depende principalmente de la velocidad de absorción de agua y la velocidad a la que el aripiprazol se disuelve y difunde desde el polímero hinchado, que a su vez está relacionada con la solubilidad y velocidad de disolución del aripiprazol, el tamaño de partícula de aripiprazol y la concentración de aripiprazol en la matriz. Además, debido a que estos polímeros formadores de matriz normalmente se disuelven muy lentamente en el jugo gástrico, la matriz mantiene su integridad física durante al menos un período sustancial de tiempo, normalmente por lo menos 70 o 80% del periodo de dosificación, y en muchos casos por lo menos 90% e incluso más del 100% del periodo de dosificación. Generalmente, las partículas luego se disuelven lentamente o se descomponen. La completa disolución o descomposición puede no ocurrir hasta 24 horas o más después de la administración, aunque en muchos casos, la disolución completa o descomposición se producirá dentro de 10 a 24 horas después del periodo de dosificación.

30 0174 Las formas de dosificación de matriz hinchable pueden incluir aditivos que imparten un pequeño grado de carácter hidrófobo, para retardar aún más la velocidad de liberación de aripiprazol en el fluido gástrico. Ejemplos de tales retardadores de velocidad de liberación son monoestearato de glicerilo, ácidos grasos y sales de ácidos grasos, (ej., miristato de sodio). Normalmente, la relación en peso de aditivo a aripiprazol está en el intervalo de un 1:10 a un 10:1, por ejemplo desde un 1:5 a un 5:1.

35 0175 La cantidad de polímero en relación con aripiprazol puede variar, dependiendo de la naturaleza precisa del perfil de liberación deseado, su peso molecular, y los excipientes que pueden estar presentes en la formulación. Sin embargo, la cantidad de polímero será suficiente de modo que la matriz polimérica permanecerá sustancialmente intacta hasta que todo el aripiprazol se ha liberado. El término "sustancialmente intacta" se usa aquí para denotar una matriz polimérica en la que la porción de polímero retiene sustancialmente su forma y tamaño sin deterioro debido a solubilizarse en el fluido gástrico o debido a la rotura en fragmentos o partículas pequeñas.

40 0176 Los polímeros hinchables en agua pueden ser utilizados individualmente o en combinación. Ciertas combinaciones a menudo proporcionarán una liberación más controlada del aripiprazol que sus componentes cuando se utilizan individualmente. Tales combinaciones incluyen polímeros a base de celulosa (ej., hidroxietil celulosa o hidroxipropil celulosa) o poli(óxido de etileno) combinados con gomas, (ej., goma xantana).

45 0177 Los beneficios de la forma de dosificación de matriz hinchable (normalmente logrados en una amplia gama de cargas de aripiprazol, por ejemplo proporciones en peso de aripiprazol a polímero de cerca de 0,001:1 a cerca de 10:1. Cargas típicas (expresados en términos del porcentaje en peso de aripiprazol respecto a aripiprazol y polímero combinado) son de un 0,001% a un 50%, preferiblemente de un 0,01% a un 40%, tal como de un 0,1% a un 30%, por ejemplo desde un 1% a un 20%.

50 0178 Las formulaciones de matriz hinchables también encuentran utilidad significativa cuando se administran a un sujeto que está en el estado digestivo (también referido como postprandial o modo de "alimentación"). El modo postprandial es distinguible del modo interdigestivo (o "ayuno") por patrones distintos de actividad motora gastroduodenal, la cual determina la retención gástrica o el tiempo de tránsito gástrico de los contenidos estomacales.

0179 Así, la administración de la formulación durante el estado digestivo da lugar a que la localización de la liberación de aripiprazol en el estómago y el intestino delgado reduce y/o evita una sustancial degradación colónica, inactivación, o pérdida de biodisponibilidad.

5 0180 Pacientes infantiles y ancianos requieren a menudo formas de dosificación que sean fáciles de tragar, por ejemplo para reducir el riesgo de asfixia después de la administración, y/o para mejorar la conformidad del paciente. Las composiciones de la invención pueden estar en la forma de formas de dosificación fácilmente administrables, haciéndolas más adecuadas para la conformidad del paciente. Tales formulaciones fácilmente administrables incluyen, por ejemplo, formas de dosificación para rociar, formas de dosificación líquida de sabor enmascarado, formas de dosificación de disolución rápida y formas de dosificación masticables.

10 0181 Debe entenderse que cualquiera de las formas de dosificación fácilmente administrables descritas a continuación puede comprender cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente con el fin de proporcionar una composición que tenga el perfil de liberación deseado de aripiprazol de acuerdo con la invención.

15 0182 Un ejemplo de una forma de dosificación masticable es un comprimido masticable que contiene aripiprazol. Dicho comprimido masticable comprende una base masticable y opcionalmente, un edulcorante. La base masticable comprende normalmente un excipiente tal como manitol, lactosa, sorbitol, o una combinación de los mismos. El edulcorante opcional que se utiliza en la forma de dosificación masticable puede ser, por ejemplo, sacarosa, glucosa líquida, sorbitol, dextrosa, isomaltita, maltitol líquido, aspartamo, lactosa, o una combinación de los mismos. En ciertos casos, la base masticable y el edulcorante pueden ser el mismo componente. La base masticable y el edulcorante opcional comprenden normalmente desde un 50% a un 90% en peso del peso total de la forma de dosificación masticable.

20

0183 La forma de dosificación masticable, además, puede contener conservantes, agentes que retardan y/o previenen la adherencia a la cavidad oral y la cristalización de azúcares, agentes aromatizantes, agentes agrios, agentes colorantes, y combinaciones de uno o más de los anteriores. Glicerina, lecitina, aceite de palma hidrogenado o monoestearato de glicerilo pueden utilizarse como agente protector de la cristalización de los azúcares, normalmente en una cantidad de un 0,01 a un 2% en peso del peso total de los ingredientes. Tales agentes protectores ayudan a evitar la adherencia a la cavidad oral y mejorar la propiedad de blandura o masticabilidad de la forma de dosificación. Adicional o alternativamente, pueden utilizarse isomaltita o maltitol líquido para mejorar las propiedades de masticación de la forma de dosificación masticable.

25

0184 El método para hacer la forma de dosificación masticable que comprende aripiprazol descrito anteriormente es similar al método usado para hacer confitería blanda. Dicho método implica normalmente la formación de una mezcla de jarabe de azúcar de maíz hervido al que se añade una mezcla enfriada. El jarabe de azúcar de maíz hervido puede ser preparado de azúcar y jarabe de maíz mezclados en partes en proporción de peso de 90:10 a 10:90. Esta mezcla se puede calentar a temperaturas superiores a 120°C para eliminar el agua y formar una masa fundida. La mezcla enfriada puede prepararse a partir de gelatina, albúmina de huevo, proteínas de leche tal como caseína, y proteínas vegetales tales como proteína de soja, y similares, que se añaden a una solución de gelatina y se mezclan rápidamente a temperatura ambiente para formar una masa aireada tipo esponja. La mezcla enfriada se añade a la base de caramelo fundido y se mezcla hasta que sea homogénea, normalmente a temperaturas entre 60°C a aproximadamente 120°C. Una matriz, comprimido u otra formulación que contiene aripiprazol puede luego añadirse a la mezcla a una temperatura de unos 60°C a unos 90°C, después de lo cual se pueden añadir los ingredientes adicionales, tales como aromas, colorantes y conservantes. La formulación se enfría normalmente y se conforma en piezas de dimensiones deseadas.

30

35

40

0185 Formas de dosificación de disolución rápida pueden comprender micropartículas y uno o más agentes efervescentes, que permiten que las formas de dosificación se desintegren rápidamente en la boca mientras proporcionan un adecuado enmascaramiento del sabor. Alternativamente, las formas de dosificación de disolución rápida pueden contener un agente activo y una matriz que incluye una carga de compresión no directa y un lubricante. La Patente de EE.UU. No. 5,178,878 y la Patente de EE.UU. No. 6,221,392 proporcionan enseñanzas relativas a las formas de dosificación de disolución rápida.

45

0186 Formas típicas de dosificación de disolución rápida para uso en la presente invención incluyen una mezcla que incorpora un agente efervescente activado con agua y/o saliva, un agente de desintegración, y micropartículas. Las micropartículas suelen incorporar aripiprazol junto con un material protector que comprende sustancialmente aripiprazol. El término "que comprende sustancialmente" incluye el significado de que el material protector sustancialmente protege al aripiprazol del contacto con el ambiente exterior de la micropartícula. Así, cada micropartícula puede incorporar una masa discreta de aripiprazol cubierto por un recubrimiento del material protector, en cuyo caso la micropartícula puede ser referida como una "microcápsula" o un "microcomprimido". Alternativamente o adicionalmente, cada micropartícula

50

puede tener aripiprazol dispersado o disuelto en una matriz del material protector, opcionalmente recubierto por una composición de revestimiento como aquí se describe.

- 5 0187 La mezcla incluyendo las micropartículas y un agente efervescente está presente normalmente como un comprimido de tamaño y forma adaptados para administración directa oral a un paciente. El comprimido es sustancialmente desintegrable por completo al exponerlo al agua y/o la saliva. El agente de desintegración efervescente está presente en una cantidad eficaz para ayudar a la desintegración del comprimido, y para proporcionar una sensación distinta de efervescencia cuando el comprimido se coloca en la boca de un paciente.
- 10 0188 La sensación efervescente es normalmente no sólo agradable al paciente sino que también tiende a estimular la producción de saliva, proporcionando de este modo agua adicional para ayudar en la acción efervescente adicional. Así, una vez que el comprimido se coloca en la boca del paciente, generalmente se desintegrará rápidamente y sustancialmente por completo sin ninguna acción voluntaria por el paciente. Así pues, incluso si el paciente no mastica el comprimido, la desintegración debe proceder rápidamente. Tras la desintegración del comprimido, las micropartículas se liberan y puede ser tragado como un líquido o suspensión de micropartículas. Las micropartículas se transfieren así al estómago del paciente para disolución en el tracto digestivo y distribución sistémica del aripiprazol.
- 15 0189 Los términos "agente efervescente" y "agente de desintegración" incluyen compuestos que desarrollan gas. Tales agentes pueden desarrollar gas por reacciones químicas que tienen lugar al exponerse al agua y/o a la saliva en la boca. La reacción de generación de gas o burbuja es lo más a menudo el resultado de la reacción de una fuente soluble de ácido y una fuente de carbonato (metal alcalino). La reacción de estas dos clases generales de compuestos produce dióxido de carbono al contacto con el agua en la saliva.
- 20 0190 Tales materiales activados por saliva/agua deben mantenerse en un estado generalmente anhidro con poca o ninguna humedad absorbida o en una forma hidratada estable ya que la exposición al agua desintegrará prematuramente el comprimido. Por ejemplo, la forma de dosificación puede ser almacenada en un envase sustancialmente hermético antes de su administración.
- 25 0191 La fuente de ácido puede ser cualquiera que sea segura para consumo humano y en general puede incluir ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales ácidas. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, y ácidos succínicos, etc. Debido a que estos ácidos son ingeridos directamente, su solubilidad total en agua es menos importante que lo que sería si las formulaciones fueran destinadas a ser disueltas en un vaso de agua. Anhídridos de ácido y sales ácidas de los ácidos descritos anteriormente también se pueden utilizar.
- 30 Sales de ácido pueden incluir sodio, fosfato de dihidrógeno, pirofosfato disódico dihidrato, sales de ácido citrato y sulfito ácido de sodio.
- 0192 La fuente de carbonato incluye carbonato sólido seco y las sales de bicarbonato tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, carbonato de glicina de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato de calcio amorfo, y combinaciones de los mismos.
- 35 0193 Mientras que el agente de desintegración efervescente es normalmente uno que en una reacción forma dióxido de carbono, no es esencial. Agentes efervescentes de desintegración que desarrollan oxígeno u otros gases que son seguros para pacientes humanos también pueden ser utilizados.
- 40 0194 Cuando el agente efervescente incluye dos componentes mutuamente reactivos, tales como una fuente de ácido y una fuente de carbonato, se prefiere que ambos componentes reaccionen sustancialmente por completo. Por lo tanto, es preferible una proporción equimolar de ácido y fuentes de carbonato. Por ejemplo, si el ácido utilizado es diprótico, entonces debe ser utilizada ya sea el doble de la cantidad molar de una base de carbonato mono-reactivo, o una cantidad equivalente molar de una base di-reactiva para la neutralización completa a realizar. Sin embargo, la cantidad de ácido o fuente de carbonato puede exceder la cantidad del otro componente. Esto puede ser útil para mejorar el sabor y/o el rendimiento de un comprimido que contiene un exceso de cualquiera de los componentes. En tales casos, es
- 45 aceptable que la cantidad adicional de cualquiera de los componentes puede permanecer sin reaccionar.
- 0195 Las formas de dosificación de disolución rápida (ej., comprimidos) contienen normalmente una cantidad de agente de desintegración efervescente eficaz para ayudar a la desintegración rápida y completa del comprimido cuando se administre oralmente. Por "rápido", se entiende que los comprimidos deben desintegrarse en la boca de un paciente en menos de 10 minutos, tal como desde unos 15 segundos a unos 7 minutos, por ejemplo de unos 30 segundos a unos 5
- 50 minutos. El tiempo de desintegración en la boca puede medirse mediante la observación del tiempo de desintegración del comprimido en agua a unos 37°C. El comprimido se sumerge en agua sin agitación violenta. El tiempo de desintegración es el tiempo de inmersión para la dispersión sustancialmente completa del comprimido como se

determina por observación visual. Tal como se usa aquí, el término "desintegración completa" del comprimido no requiere disolución o desintegración de las microcápsulas o de otras inclusiones discretas.

5 0196 A fin de lograr tal desintegración, la cantidad de agente efervescente o agente de desintegración usado normalmente en las formas de dosificación de disolución rápida es de un 5% a un 50% en peso de la composición final, preferiblemente de un 15% a un 40% por peso, más preferiblemente de un 20% a un 30% en peso.

0197 Los comprimidos descritos anteriormente pueden ser fabricados por procedimientos de fabricación de comprimidos bien conocidos.

10 0198 Como se mencionó anteriormente, cada micropartícula normalmente incorpora aripiprazol en conjunción con un material protector. La micropartícula puede proporcionarse como una microcápsula, microcomprimido o como una micropartícula tipo matriz. Las microcápsulas pueden incorporar una masa discreta de aripiprazol rodeado por un revestimiento discreto, observable separadamente del material de protección. A la inversa, en una partícula de tipo matriz, el aripiprazol es disuelto, suspendido o de otra manera dispersado por todo el material de protección. Ciertas micropartículas pueden incluir atributos de microcápsulas y de partículas de tipo matricial. Por ejemplo, una micropartícula puede incorporar un núcleo que incorpora una dispersión de aripiprazol en un primer material de protección y un revestimiento de un segundo material de protección, que puede ser el mismo que o diferente del primer material protector que rodea al núcleo. Alternativamente, una micropartícula puede incorporar un núcleo que consta esencialmente de aripiprazol y un revestimiento que incorpora el material de protección, el propio revestimiento teniendo algo de aripiprazol dispersado dentro de ella. Las micropartículas tienen normalmente un diámetro medio de unas 75 a unas 600 micras, preferiblemente de unas 150 a unas 500 micras, por ejemplo desde unas 200 a unas 450 micras. Las micropartículas pueden ser de malla de unos 200 a unos 30 (EE.UU. tamaño estándar), por ejemplo mallas desde unos 100 a unos 35.

25 0199 Los materiales protectores adecuados para uso en las formas de dosificación de disolución rápida descritos anteriormente incluyen normalmente polímeros que se utilizan convencionalmente en la formación de micropartículas, tales como micropartículas de tipo matriz, microcomprimidos y microcápsulas. Entre éstos son materiales celulósicos tales como celulosa de origen natural, derivados sintéticos de celulosa, polímeros acrílicos y polímeros vinílicos. Otros polímeros simples también pueden ser utilizados, tales como materiales proteicos (ej., gelatina, polipéptidos) y lacas naturales y sintéticas y ceras. Los polímeros de protección también pueden incluir etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y material de resina acrílica.

30 0200 Cuando se utiliza un recubrimiento en las anteriores formas de dosificación de disolución rápida, comprende normalmente al menos un 5% en peso en base al peso total de las partículas resultantes, preferiblemente al menos un 10% en peso. El límite superior de material de revestimiento protector utilizado es generalmente menos crítico. En ciertas realizaciones, es posible utilizar un revestimiento que es mayor que 100 por ciento del peso del núcleo, proporcionando una capa relativamente gruesa. Sin embargo, la cantidad de material de revestimiento no debe ser tan grande que impida la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de aripiprazol antes de la defecación de la forma de dosificación.

40 0201 Un ejemplo de una forma de dosificación de disolución rápida es una forma de dosificación dura, comprimida, de rápida disolución adaptada para una dosificación oral directa. Tal forma de dosificación normalmente incluye aripiprazol, a menudo en la forma de una partícula protegida, y una matriz. La matriz normalmente incluye una carga y un lubricante, aunque puede incluir otros ingredientes adicionales. La forma de dosificación es adaptada para rápidamente disolverse en la boca de un paciente, aunque tiene una friabilidad de aproximadamente 2% o menos ensayada según USP. Generalmente, la forma de dosificación tendrá también una dureza de al menos unos 1.5 o 2.0 kP. La forma de dosificación no sólo se disuelve rápido, lo hace de una manera que proporciona una sensación organoléptica positiva a un paciente. En particular, la forma de dosificación se disuelve con un mínimo de arenilla no agradable, que es táctilmente muy inconsistente con la sensación organoléptica de la forma de dosificación.

45 0202 La carga normalmente comprende una carga de compresión no directa. Cargas ejemplares incluyen, por ejemplo, azúcares y alcoholes de azúcar de compresión no directa. Tales azúcares y alcoholes de azúcar incluyen dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, y sacarosa. La dextrosa, por ejemplo, puede existir ya sea como un azúcar de compresión directa, es decir, un azúcar que ha sido modificada para aumentar su compresibilidad o un azúcar de compresión no directa. El porcentaje de carga está normalmente en el rango de un 25 a un 98% en peso de las micropartículas, preferentemente de un 50 a un 95%, por ejemplo de un 60 a un 90%

50 0203 En las formas de dosificación de disolución rápida descritas anteriormente, se usa normalmente una proporción relativamente alta de lubricante. Lubricantes, y en particular, lubricantes hidrofóbicos tales como el estearato de magnesio puede usarse en una cantidad de un 0.25 a un 5% por peso de la formulación, preferentemente de un 1 a un

3% por peso, por ejemplo de un 1.5 a un 2% por peso. A pesar del uso de este porcentaje en peso relativamente alto del lubricante, las formulaciones normalmente exhiben excelente compresibilidad, dureza, y rápida disolución en la boca.

5 0204 Los lubricantes hidrofobicos incluyen, por ejemplo, estearatos de metal alcalino-térreo, ácido esteárico, aceites minerales y vegetales, behenato de glicerilo, estearilfumarato sódico, y combinaciones de los mismos. Pueden también usarse lubricantes hidrofóbicos.

10 0205 Las formas duras comprimidas de dosificación de disolución rápida normalmente tienen una dureza de al menos unos 1.5 kP y están diseñadas para disolverse espontánea y rápidamente en la boca de un paciente en menos de unos 90 segundos para liberar por ello las partículas. Preferentemente la forma de dosificación se disuelve en menos de 60 segundos e incluso más preferible en unos 30 a unos 45 segundos. Esta medida de dureza está basada en el uso de pequeños comprimidos de menos de unas 0.25 pulgadas de diámetro. Una dureza de al menos unos 2.0 kP es preferida para comprimidos más grandes. Se prefieren técnicas de compresión directa para la formación de estos comprimidos.

15 0206 Las formas de dosificación de rociado son otras formas de formulaciones fácilmente administradas que pueden ser usadas en las composiciones de la invención. Las formas de dosificación de rociado normalmente comprenden aripiprazol en la forma de pellets, gránulos, microcomprimidos o microcápsulas, opcionalmente con revestimientos funcionales y no funcionales. En uso, el paciente o el cuidador puede rociar la dosis particulada/peletizada en la bebida o en alimentos blandos. Una forma de dosificación de rociado puede comprender partículas con un diámetro medio de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μm en su dimensión mayor, por ejemplo desde unas 50 a 70 μm .

20 0207 Un ejemplo de una forma de dosificación de rociado es una cápsula fácilmente abrible que encierra una pluralidad de micropellets que contienen aripiprazol. Cada uno de los micropellets comprende normalmente una semilla recubierta con una primera mezcla de recubrimiento de aripiprazol y polivinilpirrolidona y una segunda mezcla de revestimiento desde un 90 a un 70% en peso de la mezcla de un polímero no hidrófilo (ej., etil celulosa) y de un 10 a un 30% en peso de la mezcla de un polímero hidrófilo (ej., hidroxipropilmetilcelulosa). Por ejemplo, la segunda mezcla de recubrimiento puede comprender alrededor de 3 partes de etilcelulosa a alrededor de 1 parte de hidroxipropilcelulosa. El peso de la segunda mezcla de recubrimiento es alrededor del 5-10% del peso de los micropellets antes que la segunda capa sea aplicada. Opcionalmente, el segundo revestimiento contiene aripiprazol.

25 0208 La polivinilpirrolidona utilizada en el primer revestimiento tiene normalmente un peso molecular de unos 30.000 a unos 50.000, por ejemplo unos 40.000. La semilla de la forma de dosificación de rociado puede ser una semilla de azúcar y tiene un tamaño de malla de 60/80.

30 0209 Las formas de dosificación de sabor enmascarado son otra forma de formulaciones administradas fácilmente que pueden utilizarse en las composiciones de la invención. La forma de dosificación de sabor enmascarado puede ser líquida o sólida.

35 0210 Una forma sólida de dosificación de sabor enmascarado normalmente comprende un elemento de núcleo que comprende aripiprazol y un material de revestimiento que rodea el elemento de núcleo. El elemento de núcleo que comprende aripiprazol es normalmente en forma de una (micro) partícula, (micro) comprimido, (micro) cápsula, sólido amorfo, pellet, gránulo, polvo o una matriz. El elemento de núcleo puede incluir portadores o excipientes, cargas, agentes aromatizantes, agentes estabilizantes y/o colorantes además del aripiprazol.

40 0211 La forma de dosificación de sabor enmascarado incluye normalmente desde un 50 a un 99% en peso, preferiblemente de un 65 a un 95% en peso, por ejemplo desde un 80 a un 90% en peso del elemento de núcleo que contiene aripiprazol, en base al peso total de la forma de dosificación. La forma de dosificación de sabor enmascarado incluye normalmente desde aproximadamente 1 a un 50% en peso, preferiblemente de un 5 a un 35% en peso, por ejemplo desde un 10 a un 20% en peso del material de revestimiento que rodea el elemento de núcleo, en base al peso total de la forma de dosificación.

45 0212 El elemento de núcleo incluye normalmente desde un 20 a un 90% en peso de un componente complementario seleccionado de ceras, polímeros insolubles en agua, polímeros entéricos y polímeros parcialmente solubles en agua, otros excipientes farmacéuticos adecuados, y sus combinaciones.

50 0213 El elemento de núcleo incluye opcionalmente portadores o excipientes, cargas, agentes aromatizantes, agentes estabilizantes, colorantes, y sus combinaciones. Cargas adecuadas incluyen, por ejemplo, materiales insolubles tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, potasio polacrilina, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina, y combinaciones que comprenden una o más de las cargas anteriores. Cargas solubles incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio, sorbitol y combinaciones que comprenden

una o más de las cargas anteriores. La carga puede estar presente en cantidades de hasta aproximadamente 75% en peso en base al peso total de la forma de dosificación.

- 5 0214 El elemento de núcleo puede estar en forma de un polvo, por ejemplo, tener un rango de tamaño de partícula de unas 35 μm a aproximadamente 125 μm . Tal pequeño tamaño de partícula facilita una sensación sustancialmente no arenosa en la boca. El pequeño tamaño de partícula también minimiza la desintegración de las partículas en la boca, ej., por los dientes. Cuando está en forma de polvo, la forma de dosificación de sabor enmascarado puede ser administrada directamente en la boca o mezclada con un portador como el agua, o composiciones semi-líquidas tales como jarabes, yogurt, y similares. Sin embargo, el aripiprazol de sabor enmascarado se puede proporcionar en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada.
- 10 0215 El material de revestimiento de la formulación de sabor enmascarado puede adoptar una forma que proporciona un recubrimiento sustancialmente continuo y proporciona enmascaramiento del sabor. El revestimiento también puede proporcionar una liberación controlada de aripiprazol. El polímero utilizado en el revestimiento de la forma de dosificación de sabor enmascarado puede ser un polímero insoluble en agua tal como, por ejemplo, etil celulosa. El material de revestimiento de la forma de dosificación de sabor enmascarado puede incluir además un plastificante
- 15 0216 Un método de preparar formulaciones farmacéuticas de sabor enmascarado tales como formulaciones en polvo incluye normalmente mezclar un elemento de núcleo y un material de recubrimiento en un diluyente y atomizar la mezcla para formar una formulación de sabor enmascarado. La atomización del ingrediente farmacéuticamente activo y del polímero en el disolvente implica normalmente difundir una corriente de aire en una suspensión atomizada, opcionalmente en una cámara de secado, de modo que se hace que el disolvente se evapore dejando aripiprazol recubierto con el material de revestimiento de polímero.
- 20 0217 Para un disolvente tal como cloruro de metileno, la concentración de disolvente en la cámara de secado se mantiene normalmente desde unas 40.000 a unas 100.000 partes por millón de disolvente orgánico. El proceso de atomización para tales disolventes puede realizarse a una temperatura de proceso de unos 5°C a unos 35°C. La atomización de las formas de dosificación puede realizarse utilizando sea atomizadores rotativos, neumáticos o a presión situados ya sea en un atomizador de co-corriente o de flujo mixto o variaciones de los mismos. El gas de secado se puede calentar o enfriar para controlar la velocidad de secado. Puede usarse una temperatura inferior al punto de ebullición del disolvente. Las temperaturas de entrada pueden ser desde unos 40 a unos 120°C y las temperaturas de salida desde unos 5°C y 35°C.
- 25 0218 La formación de recubrimiento puede ser optimizada para satisfacer las necesidades del material o la aplicación. El control de los parámetros del proceso tales como temperatura, concentración de disolvente, capacidad de atomización, presión de atomización de aire, tamaño de gota, viscosidad, presión total de aire en el sistema y el sistema disolvente, permite la formación de una serie de recubrimientos, que van desde recubrimientos densos, continuos, no porosos a microcápsulas/ matrices de polímeros más porosos.
- 30 0219 Puede usarse una etapa de post-tratamiento para eliminar cualquier disolvente residual. El tratamiento posterior puede incluir un paso de post secado, incluyendo secar el producto final sobre una bandeja y/o a una temperatura de lecho suficiente para eliminar el exceso de disolvente, pero no degradar el aripiprazol. Preferiblemente, la temperatura de secado está en el intervalo de unos 35°C a unos 40°C. Una vez completado, el producto puede ser recogido por un método adecuado, tal como recogida por bolsas de filtrado o recogida por ciclón.
- 35 0220 Un ejemplo de forma de dosificación masticable de sabor enmascarado comprende una microcápsula de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 1,5 mm de diámetro con un núcleo que comprende aripiprazol y un recubrimiento de mezcla de polímero que tiene una elasticidad suficiente para resistir la masticación. El revestimiento de mezcla polimérica comprende normalmente desde un 30 a un 70% en peso de un polímero que forma una película de polímero a temperaturas de al menos 30°C (ej., etilcelulosa) y de un 30 a un 70% en peso de un copolímero que forma una película de polímero a temperaturas inferiores a unos 25°C. El revestimiento de mezcla polimérica está adaptado de modo que la forma de dosificación exhibe los perfiles de liberación discutidos anteriormente en esta especificación.
- 40 0221 El copolímero que forma una película polimérica a temperaturas inferiores a unos 25°C es normalmente un copolímero de éster de ácido metacrílico (que tiene, por ejemplo, un promedio de peso molecular de unos 800.000) o un copolímero de acrilato de estireno.
- 45 0222 El núcleo de la forma de dosificación de aripiprazol de sabor enmascarado antes descrita puede comprender un diluyente y/o un plastificante. Los plastificantes adecuados, incluyen, pero no se limitan a polietilenglicol, triacetina, vinilpirrolidona, dietil ftalato, dibutilsebacato, un éster de ácido cítrico, y combinaciones de los mismos.
- 50

- 0223 Las formas sólidas de dosificación de sabor enmascarado (ej., polvo de polímero recubierto de aripiprazol) pueden ser reconstituidas como suspensiones en un vehículo líquido tal como el agua antes de su uso. Esto tiene la ventaja de que las formas de dosificación sólidas de sabor enmascarado reconstituibles tienen normalmente una vida útil más larga que muchas formas de dosificación líquidas de sabor enmascarado y las suspensiones, una vez reconstituidas, tienen enmascaramiento adecuado del sabor.
- 0224 Se considera que el aripiprazol imparte su actividad clínica a través de sus propiedades agonistas parciales sobre los receptores de dopamina post-sinápticos en varias vías de dopamina en el cerebro. Se utiliza actualmente para el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de todas las formas de esquizofrenia y tiene una indicación para uso como un tratamiento corto de la manía aguda, o los síntomas maníacos asociados con trastornos bipolares. La presente invención busca abordar las deficiencias de las formulaciones conocidas que contienen aripiprazol para el tratamiento de esquizofrenia y trastornos bipolares proporcionando las composiciones farmacéuticas oralmente dispensables descritas en este documento. Sin embargo, estas composiciones se pueden usar en el tratamiento de numerosas indicaciones médicas además de esquizofrenia y trastornos bipolares, como se describe en más detalle a continuación.
- 0225 El agonismo parcial es un inusual mecanismo de acción, pero no exclusivo de aripiprazol en cuanto a la neuromodulación de la actividad neurotransmisora en el cerebro. El aripiprazol compete por y se une a receptores sinápticos, principalmente en las vías de la dopamina en el cerebro de los mamíferos. El efecto resultante del agonismo parcial es un "apagamiento" de los extremos de activación de las vías neuronales - en una vía en donde las neuronas no están siendo suficientemente estimuladas, el agonista parcial actúa como un agonista ('estimulante'); en una vía donde hay exceso de activación, el agonista parcial actúa como un antagonista ('agente inhibidor'). El aripiprazol actúa principalmente sobre las vías de la dopamina en el cerebro, en particular los implicados en mecanismos de compensación. Funciona tanto en los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia, debido a su efecto de equilibrio, y hasta la fecha ha logrado también una indicación para el control de la manía aguda como parte del trastorno bipolar I. Existe evidencia anecdótica de su utilidad en el tratamiento de los síntomas depresivos de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I, esto es predecible por su modo de acción. Están en curso ensayos clínicos y se espera que den lugar a nuevas indicaciones para uso a largo plazo como un estabilizador del ánimo en el trastorno bipolar y como un producto antidepressivo.
- 0226 La presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica que se suministra oralmente como se define en las reivindicaciones para el tratamiento de una enfermedad neurológica y/o una afección psiquiátrica.
- 0227 Por el término "una afección neurológica y/o psiquiátrica", se incluyen todas las afecciones que se derivan de una patología del sistema nervioso. Ejemplos particulares de tales afecciones se describen con más detalle a continuación.
- 0228 La frase "el tratamiento de una afección neurológica y/o psiquiátrica" se pretende que incluya el uso para el tratamiento agudo, crónico y/o profiláctico de las enfermedades neurológicas, neuropsiquiátricas, psiquiátricas y neurodegenerativas.
- 0229 En consecuencia, hay numerosas condiciones que pueden ser tratadas administrando o utilizando las composiciones de la invención. La invención es particularmente adecuada para todas las afecciones que implican dos extremos de activación de las vías de dopamina en el cerebro. Estos incluyen todos los trastornos bipolares, trastornos esquizoafectivos, Trastorno de Ansiedad Generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, Trastorno de Estrés Postraumático, Trastorno de la Personalidad y Trastorno Dudoso de la Personalidad, todos los tipos de deterioro cognitivo (ej., deterioro cognitivo leve de las personas mayores), complicaciones psiquiátricas de accidente cerebrovascular (incluyendo hemorrágico e isquémico y secuelas), epilepsia, ataques isquémicos transitorios, lesión traumática del cerebro, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, dolor neuropático, dolor idiopático, todas las psicosis (como la esquizofrenia degenerativa y catatonía), todas las adicciones, (ej., adicción al alcohol, nicotina y opiáceos), todos los trastornos alimentarios como la bulimia y la anorexia, trastornos afectivos como el TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), todos los trastornos depresivos, trastornos de la personalidad (incluyendo trastornos de personalidad límite), trastornos del sueño (incluyendo el jet lag y el insomnio), síndrome de Down, meningitis, vasculitis del sistema nervioso central, leucodistrofias y adrenoleucodistrofias (incluida la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Canavan, xantomatosis cerebrotendinosa, Krabbes y LD metacromática), fatiga, hipoglucemia, encefalopatía, (como insuficiencia hepática y encefalopatía séptica), tumores del cerebro y la médula espinal (incluyendo tumores primarios de la glía, neuronales, célula schwann, pinealocito, meningioma, melanoma, sarcoma, linfoma y tumores malignos múltiples sistémicos que provocan metástasis), degeneración del cerebelo y ataxias (ej., ataxia de Friedreich, ataxia cortical cerebelosa, ataxia cerebelosa complicada, que incluye a la degeneración olivopontocerebelosa, la enfermedad espinocerebelosa, degeneración Dentatorubral y las ataxias autosómicas dominantes) vértigo, daños en el sistema vestibular, los trastornos cocleares como tinnitus, nistagmo, neuropatía periférica, (ej., polineuropatía, polirradiculopatía, neuronopatía motor, sensor de neuropatía,

mononeuropatía múltiple y plexopatías), enfermedades metabólicas de los huesos, osteoporosis, trastornos pulmonares (tales como edema pulmonar, edema pulmonar neurogénico, asma bronquial, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y muerte de las células pulmonares por apoptosis o necrosis), obesidad y sus complicaciones, diabetes y prediabetes, y combinaciones de los mismos.

- 5 0230 Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes activos, además de aripiprazol.
- 0231 Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender otro agente antipsicótico atípico (ej., olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, clozapina, clorpromazina, haloperidol o decanoato), antiparkinsonianos (ej., la L-DOPA, agonistas de dopamina), sedantes (ej., una benzodiazepina sedante o sedante no barbitúrico), ansiolíticos (ej., benzodiazepinas como el lorazepam, clordiazepóxido, oxazepam, clorazepato, diazepam y el alprazolam), antidepresivos y estabilizadores del ánimo (ej., lamotrigina, litio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina).
- 10
- 0232 Los agentes antiparkinsonianos pueden usarse para tratar la discinesia tardía asociada con el uso de neurolepticos. También llamados "medicamentos de efectos secundarios" los antiparkinsonianos están indicados cuando los efectos secundarios musculares de los antipsicóticos atípicos dejan a los pacientes incómodos. Los agentes antiparkinsonianos son normalmente fármacos anticolinérgicos, ejemplos incluyen el mesilato de bencotropina, trihexifenidilo, prociclidina y la amantadina.
- 15
- 0233 Los antidepresivos adecuados incluyen antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina, imipramina, doxepina y clomipramina), inhibidores de la monoaminoxidasa A o B (tales como fenelzina y tranilcipromina), antidepresivos tetracíclicos (ej., maprotilina), e inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, Cipramil , S-Cipramil, paroxetina, y clorhidrato de sertralina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina tales como la venlafaxina y la duloxetina, inhibidores de la recaptación noradrenalina tales como la reboxetina y viloxazina y todas las otras clases de antidepresivos.
- 20
- 0234 Las composiciones de la invención que incluyen uno o más de los compuestos mencionados anteriormente además del aripiprazol son particularmente adecuadas para el tratamiento de ciertos pacientes que sufren esquizofrenia, tales como los que sufren de síntomas graves o que no responden de la esquizofrenia.
- 25
- 0235 Por supuesto, las formulaciones de aripiprazol descritas aquí pueden ser utilizadas para el tratamiento de otras numerosas afecciones, además de la esquizofrenia. Tales afecciones pueden requerir un tratamiento por agentes activos adicionales (en adición al aripiprazol) diferentes de los descritos anteriormente en relación con el tratamiento de la esquizofrenia.
- 0236 La invención será ilustrada ahora por los siguientes Ejemplos no limitativos.
- 30 **Ejemplo 1: Composiciones de Aripiprazol**
- 0237 Comprimidos de liberación controlada de 30 mg de compresión directa (CD) y de granulación húmeda (GH) fueron fabricados como se describe a continuación.
- Comprimidos de Compresión Directa*
- 35 0238 Los ingredientes que figuran en la Tabla 1 a continuación se mezclaron juntos en un mezclador planetario durante 5 minutos. La mezcla se comprimó en una máquina rotativa de comprimidos, utilizando punzones redondos de 7,0 mm de diámetro n/c. La resistencia a la rotura del comprimido fue de 2.5kp a 3.5kp.

Tabla 1: Composición de Compresión Directa

DJ/1/27/A	CD		
Ingrediente	%	mg comprimido	lote g
Aripiprazol	20	30	100
Methocel K4M	35	52.5	175
Avicel PH 200	44	66	220
Estearil Fumarato Sódico	1	1.5	5
	100	150	500

Comprimidos de Granulación Húmeda

- 5 0239 Los ingredientes que figuran en la Tabla 2 a continuación excepto para estearil fumarato sódico se mezclaron juntos en un mezclador planetario durante 5 minutos antes de la granulación húmeda con agua purificada. Los polvos húmedos se secaron en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 70°C durante 15 minutos. El gránulo seco tuvo un valor de pérdida en el secado de 2,5% p/p. Los gránulos se tamizaron a través de un tamiz de 850µm y se mezclaron durante 1 minuto con el estearil fumarato sódico. La mezcla se comprimó a 150mg en una máquina rotativa de comprimidos, utilizando punzones redondos de 7,0 mm de diámetro n/c. La resistencia a la rotura del comprimido fue de 5.0kp a 6.0kp.

Tabla 2: Composición de Granulación en Húmedo

DJ/1/27/C	GH		
Ingrediente	%	mg comprimido	lote g
Aripiprazol	20	30	100
Methocel K4M	35	52.5	175
Avicel PH 200	44	66	220
PVPK30	5	7.5	25
Estearil Fumarato Sódico	1	1.5	5
	100	150	500

- 15 0240 En los comprimidos anteriores, el aripiprazol se obtuvo de LGM Pharmaceuticals (EE.UU.). El Methocel K4M (hidroxipropil metilcelulosa 2208 (hipromelosa)) se obtuvo de Colorcon Limit (Reino Unido). Avicel PH 200 (celulosa microcristalina) se obtuvo de FMC BioPolymer (Irlanda). PVPK30 (polivinilpirrolidona) se obtuvo de Shanghai WellTone Material Co., Ltd, China. Estearil fumarato de sodio, bajo la marca PRUV, se obtuvo de JRS Pharma GmbH (Alemania).

Ejemplo 2: Experimentos de Liberación in vitro

0241 Los perfiles de liberación del Aripiprazol de las comprimidos CD y GH descritos en el Ejemplo 1 se estudiaron en tampón fosfato pH 4,0 y HCl 0,1 M, como se describe en más detalle a continuación.

20 *Sistema de Disolución*

0242

Medio de disolución	Tampón Fosfato 0,05 M (pH 4,0) o Ácido Clorhídrico 0,1M
---------------------	---

Aparato	USP II (paletas)
Volumen	900 ml
Velocidad	100 rpm
Temperatura	37°C

5 0243 Se prepararon 7 litros de tampón fosfato 0,05 M (pH 4,0) disolviendo 47.8g de fosfato de potasio en 6,75 litros de agua, añadiendo luego porciones de solución de ácido ortofosfórico 60% para obtener un pH de 4,0 (+/- 0.05). La solución se completó hasta 7 litros con agua y se ajustó el pH según fue necesario con hidróxido de sodio o ácido fosfórico.

0244 El HCl 0,1M se preparó por dilución de 3,5 litros de ácido clorhídrico 0,2M a 7 litros con agua purificada.

Procedimiento de Disolución

10 0245 Se tomaron alícuotas de cada recipiente de disolución en los intervalos horarios indicados (ej., cada hora). Se midió la absorbancia UV de cada alícuota a 215 nm contra una solución en blanco de tampón fosfato 0.05M y se calibró contra tres estándares de referencia (0.03, 0.0012 y 0.0006 mg / ml de aripiprazol). El % de aripiprazol disuelto se calcula utilizando la curva de calibración creada a partir de las normas de referencia:

■ p = pureza del estándar de referencia como % p/p (no requerida cuando el lote de entrada de la sustancia del fármaco se utiliza como patrón de referencia)

■ X = valor obtenido del gráfico en mg/ml

15 ■ % disuelto = $X \times \frac{900 \times p \times 100\%}{\text{Label de afirmación (mg)}}$ x 100

0246 La Tabla 3 muestra los porcentajes de liberación de Aripiprazol por hora promediados durante 23 horas del comprimido de CD del Ejemplo 1 en tampón fosfato pH 4.0. La gráfica correspondiente de liberación de Aripiprazol con el tiempo se muestra en la Figura 1.

Tabla 3: % de liberación de Aripiprazol (CD) en tampón fosfato pH 4.0 durante 23 horas

Tiempo/h	01	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% Liberación	0.0 10.4	14.6	20.6	26.3	32.4	38.3	43.7	48.1	52.9	56.5
Tiempo/h	13 14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
% Liberación	69.7 75.5	78.9	82.2	84.1	85.8	87.8	89.2	91.1	91.7	92.7

20 La Tabla 4 a continuación muestra los porcentajes horarios de liberación de Aripiprazol promediados durante 20 horas del comprimido de compresión directa del Ejemplo 1 en HCl 0.1M. La gráfica correspondiente de liberación de Aripiprazol con el tiempo se muestra en la Figura 2.

Tabla 4: liberación de Aripiprazol (CD) en HCl 0.1M durante 20 horas

Tiempo/h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
% Liberación	0.0	6.5	10.7	15.8	21.5	27.4	33.9	40.4	46.7	54.0
Tiempo/h	10	11	12	13	14	16	17	19	20	
% Liberación	60.7	67.6	71.5	80.4	81.4	89.5	90.1	91.1	95.8	

La Tabla 5 muestra los porcentajes horarios promedio de liberación de Aripiprazol durante 23 horas del comprimido GH del Ejemplo 1 en HCl 0.1M. La gráfica correspondiente de liberación de Aripiprazol con el tiempo se muestra en la Figura 3.

Tabla 5: liberación de Aripiprazol (GH) en HCl 0.1M durante 23 horas

Tiempo/h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% Liberación	0.0	6.7	12.5	17.1	24.3	32.0	40.0	45.9	52.9	60.7	65.1
Tiempo/h	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
% Liberación	79.5	86.4	89.4	91.7	94.4	95.4	96.2	97.1	96.0	99.1	96.1

5

La Tabla 6 muestra los porcentajes promediados de liberación de Aripiprazol por hora durante 15 horas del comprimido GH del Ejemplo 1 en tampón fosfato pH 4.0. La gráfica correspondiente de liberación de Aripiprazol con el tiempo se muestra en la Figura 4.

Tabla 6: % de liberación de Aripiprazol (GH) en tampón fosfato pH 4.0 durante 15 horas

Tiempo/h	0	1	2	3	4	5	6	7
% Liberación	0.0	14.4	20.4	25.1	29.7	34.0	37.5	40.9
Tiempo/h	8	9	10	11	12	13	14	15
% Liberación	45.2	47.5	51.0	53.6	56.6	58.8	61.1	62.9

10

Ejemplo 3: Modelado Farmacocinético

0247 Se ajustaron funciones multiexponenciales a los perfiles publicados de concentración plasmática-tiempo del aripiprazol de liberación inmediata (LI) después de dosis orales de una vez al día repetidas de 5 mg, 10, 15 y 20 (Mallikaarjun S, Salazar D, Braner S, "Farmacocinética, tolerancia y seguridad del aripiprazol después de múltiples dosis orales en voluntarios normales sanos", J. Clin. Pharmacol., 2004; 44:179-187).

15

0248 La función (que representa absorción de primer orden con disposición de dos compartimentos) fue de la siguiente forma:

$$C(t) = A.e^{-\alpha(t)} + B.e^{-\beta(t)} + C.e^{-k_{01}(t)}$$

Donde A, B, α , β y k_{01} son constantes, $C = -(A+B)$ y $C(t)$ es la concentración de plasma en el tiempo, t.

0249 El modelo publicado (Mallikaarjun et al, véase más arriba) se utilizó para simular las concentraciones plasmáticas de aripiprazol después de varios regímenes de dosis de la formulación de LI. Además, se simularon varios regímenes de dosis de la formulación de liberación sostenida (LS) asumiendo de que la liberación era de orden cero para los ejemplos que van desde las 10h hasta las 18h. Los perfiles plasmáticos de aripiprazol simulados de las nuevas formulaciones de LS se compararon con el modelo del régimen de LI actualmente utilizado.

0250 Fueron simulados perfiles de concentración plasmática tras dosificación repetida de aripiprazol, utilizando el modelo establecido, por medio de WinNonLin Pro Versión 5.2 (Pharsight Corporation Inc., Mountain View, California, EE.UU., 2006). 15 mg de aripiprazol fue la dosis más comúnmente utilizada (Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H, "La variabilidad farmacocinética de aripiprazol y el metabolito activo dehidroaripiprazol en pacientes psiquiátricos", Ther. Drug Monit., de 2006; 28:744-749). Por lo tanto, la función multiexponencial ajustada a los datos de LI de 15 mg fue seleccionada como la dosis comparativa de LI. Se asumieron cinéticas lineales para este análisis, coherentes con las cinéticas proporcionales a dosis observadas (Mallikaarjun et al). La formulación de LS estuvo representada por la función multi-exponencial ajustada a los datos de 5mg LI asumiendo entrada (absorción) de orden cero de 10 o 14 h.

30

0251 Las funciones medias prescritas ajustadas a las concentraciones plasmáticas de aripiprazol después de la dosificación oral una vez al día de 5, 10, 15 y 20 mg de la formulación de LI (Mallikaarjun et al) se presentan en la Tabla 7.

5 **Tabla 7 Parámetros medios del modelo multi-exponencial ajustado a los perfiles de concentración plasmática del aripiprazol tras administración de una formulación de LI**

Parámetros publicados para la formulación de LI

Parámetro	Dosis (mg)			
	5	10	15	20
A (ng/mL)	79.3	117	183	191

Parámetro	Dosis (mg)			
	5	10	15	20
B (ng/mL)	15.8	35.5	48.6	63.1
$t_{1/2}$ (ABS) (h)	1.50	1.20	1.20	1.60
$t_{1/2}$ (\square) (h)	2.60	2.10	4.50	2.40
$t_{1/2}$ (\square) (h)	71.1	58.0	58.7	78.6

Parámetros usados para la formulación de LI

Parámetro	Dosis (mg)			
	5	10	15	20
A (ng/mL)	79.3	117	183	191
B (ng/mL)	15.8	35.5	48.6	63.1
k_{01} (/h)	0.462	0.578	0.578	0.433
α (h)	0.267	0.330	0.154	0.289
β (h)	0.00975	0.0120	0.0118	0.00882

Parámetros publicados para la formulación de LI (5 mg)

Parámetro	Valor
-----------	-------

	V (L)	116
5	k_{21} (/h)	0.104
	$k_{1/2\alpha}$ (α) (h)	2.60
	$k_{1/2\beta}$ (β) (h)	71.1

Parámetros publicados por la formulación de LS (5 mg)

Parámetro	Valor
-----------	-------

	V (L)	0.116
	k_{21} (/h)	0.104
	α (/h)	0.267
15	β (/h)	0.00975
	Duración de entrada (h)	10 o 14

20 0252 Las concentraciones simuladas de aripiprazol se ilustran en la Figura 5. Los perfiles simulados son similares a los publicados (Mallikaarjun et al).

0253 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 30 mg de LI administrado cada dos días se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 6.

0254 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 15 mg de LI administrado cada dos días se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 7.

25 0255 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 30 mg de forma 14-h LS administrados cada dos días se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 8.

0256 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 60 mg de forma 14-h LS administrados semanalmente se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 9.

30 0257 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 30 mg de forma 14-h LS administrados dos veces por semana (ej., cada Miércoles y Domingo) se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 10.

0258 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 45 mg de forma 14-h LS administrados dos veces por semana (ej., cada Miércoles y Domingo) se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 11.

35 0259 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 60 mg de forma 14-h LS administrados dos veces por semana (ej., cada Miércoles y Domingo) se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 12.

0260 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 30 mg de forma 14-h LS administrados cada dos días se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 13.

- 0261 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 30 mg de forma 14-h LS administrados cada dos días se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 14.
- 0262 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 60 mg de forma 14-h LS administrados semanalmente se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 15.
- 5 0263 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 60 mg de forma 14-h LS administrados semanal se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 16.
- 0264 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 45 mg de forma 14-h LS administrados dos veces por semana (ej., cada Miércoles y Domingo) se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 17.
- 10 0265 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 45 mg de forma 14-h LS administrados dos veces por semana (ej., cada Miércoles y Domingo) se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 18.
- 0266 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 15 mg de forma 14-h LS administrados una vez al día se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 19.
- 15 0267 Las simulaciones en estado de equilibrio del aripiprazol tras 15 mg de forma 14-h LS administrados una vez al día se comparan con simulaciones después de una dosis diaria de 15 mg de LI en la Figura 20.
- 0268 Los resultados de la Figura 6 indican que la dosis de 30 mg de LI cada dos días tendría una probabilidad significativamente mayor de sucesos adversos (debido al alto $C_{máx}$) en comparación con el régimen OD de 15 mg de LI. Por otro lado, la Figura 7 muestra que las concentraciones plasmáticas de aripiprazol del régimen de 15 mg de LI cada dos días son menores que las del régimen OD de 15 mg de LI.
- 20 0269 Los resultados mostrados en las figuras 8, 13 y 14 muestran que 30 mg de la formulación LS dosificados cada dos días tienen unas propiedades muy similares de pico a fondo en comparación a 15 mg de LI administrados diariamente. Esto sugiere potencial de eficacia comparable pero con un programa mejorado de dosificación.
- 25 0270 Los 45 mg de formulación de LS administrados dos veces a la semana (ver Figuras 11, 17 y 18) tienen propiedades muy similares de pico a fondo en comparación con 15 mg de LI administrados diariamente, lo que dada la actual falta de comprensión de la relación entre la exposición al plasma y los efectos del fármaco (Fármacos en FDA; Abilify (CND # 021436 Comprimido oral)) sugiere potencial de eficacia comparable pero con un programa de dosificación mejorado. De manera similar, el perfil de concentración plasmática de aripiprazol para la formulación de 60 mg de LS de dosis semanal (véanse las Figuras 9, 15 y 16) se cree que caen dentro de niveles tolerados y eficaces.
- 30 0271 Los resultados de las figuras 19 y 20 también sugieren que la formulación de 15 mg de LS una vez al día tendría una probabilidad significativamente menor de sucesos adversos (debido al bajo C_{max}) en comparación con el régimen análogo de 15 mg de LI.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica dispensable oralmente para la liberación controlada de aripiprazol **caracterizada porque** la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aripiprazol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende un material retardante de liberación en la forma de una matriz o un revestimiento, la composición exhibiendo un perfil de liberación *in vitro* en el que no más del 60% del aripiprazol se disuelve dentro de 3 horas de la colocación en un ensayo de disolución estándar.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 en la que se disuelve 2 a 50% o 10 a 50% o 2 a 40% del aripiprazol dentro de 3 horas de la colocación en el ensayo de disolución estándar.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1 que exhibe una velocidad de liberación *in vitro* después de la colocación en un ensayo de disolución estándar en el que:
- de 2 a 50% del aripiprazol se libera después de 2 horas;
- de 5 a 80% del aripiprazol se libera después de 4 horas;
- 25% o más del aripiprazol se libera después de 8 horas, y
- 40% o más del aripiprazol se libera después de 12 horas, o en donde:
- 15 de 5 a 40% del aripiprazol se libera después de 2 horas;
- de 15 a 70% del aripiprazol se libera después de 4 horas, y
- 50% o más del aripiprazol se libera después de 8 horas, o en donde:
- de 2 a 35% del aripiprazol se libera después de 2 horas;
- de 5 a 50% del aripiprazol se libera después de 4 horas;
- 20 de 25 a 80% del aripiprazol se libera después de 8 horas, y
- 40% o más del aripiprazol se libera después de 12 horas.
4. La composición de la reivindicación 1 que exhibe un perfil de absorción plasmático de aripiprazol *in vivo* tras administración oral de dosis única en el que el tiempo para que el 50% del aripiprazol sea absorbido en el plasma es al menos 2 horas, o de 2 a 24 horas, o de 2 a 12 horas, o de 6 a 24 horas.
- 25 5. La composición de la reivindicación 1, que exhibe un perfil de liberación *in vivo* donde:
- de 2 a 50% del aripiprazol se libera dentro de las 2 horas después de la administración;
- de 5 a 80% del aripiprazol se libera dentro de las 4 horas después de la administración;
- 25% o más del aripiprazol se libera dentro de las 8 horas después de la administración, y
- 40% o más del aripiprazol se libera dentro de las 12 horas después de la administración, o en donde:
- 30 de 5 a 40% del aripiprazol se libera dentro de las 2 horas después de la administración;
- de 15 a 70% del aripiprazol se libera dentro de las 4 horas después de la administración, y
- 50% o más del aripiprazol se libera dentro de las 8 horas después de la administración,
- o donde:
- de 2 a 35% del aripiprazol se libera dentro de las 2 horas después de la administración;
- 35 de 5 a 50% del aripiprazol se libera dentro de las 4 horas después de la administración;
- de 25 a 80% del aripiprazol se libera dentro de las 8 horas después de la administración; y
- 40% o más del aripiprazol se libera dentro de las 12 horas después de la administración.

6. La composición de la reivindicación 1 que exhibe un valor $C_{m\acute{a}x}$ de aripiprazol tras la administración oral que es de 20 a 80% de lo logrado usando una forma de dosificación de liberación inmediata (LI) convencional de aripiprazol cuando se administra por vía oral en una dosis idéntica.
- 5 7. La composición de la reivindicación 1 que proporciona una relación de la concentración plasmática pico ($C_{m\acute{a}x}$) de aripiprazol a la concentración plasmática de aripiprazol 24 horas después de la administración (C_{24}) tras la administración oral de menos de 3:1, o menos que 1,5:1.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de una cápsula, comprimido, líquido, polvo, gránulo, suspensión, matriz, microesfera, semilla, pellet, perla o una combinación de los mismos, preferiblemente en forma de una matriz.
- 10 9. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la matriz es hinchable, preferiblemente hinchable en agua.
- 15 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material retardante de liberación está en forma de una matriz y comprende un polímero hinchable en agua que comprende un polímero de celulosa o derivado del mismo; preferiblemente en el que el polímero de celulosa o derivado del mismo comprende un polímero celulósico alquil-sustituido, preferentemente en donde el polímero celulósico alquil-sustituido se selecciona de metilcelulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y, preferiblemente donde el polímero celulósico alquil-sustituido es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el excipiente comprende además una carga, preferentemente en el que la carga comprende una carga insoluble en agua, preferiblemente en el que la carga insoluble en agua se selecciona de dióxido de silicio, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, potasio polacrilina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, y combinaciones de los mismos, preferiblemente en el que la carga insoluble en agua comprende celulosa microcristalina.
- 25 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el excipiente comprende además un lubricante, preferiblemente en el que el lubricante se selecciona de estearato de calcio, behenato de glicerol, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, estearilfumarato sódico, ácido esteárico, talco, aceite vegetal, estearato de zinc, y combinaciones de los mismos, preferiblemente en el que el lubricante comprende estearilfumarato sódico.
- 30 13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 en la que el material retardante de liberación comprende un polímero formador de película como material de revestimiento, en donde el polímero formador de película se selecciona de metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutilo metil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetil celulosa, triacetato de celulosa, sal de sodio sulfato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo), poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), polietileno de alta o baja densidad, polipropileno, poli(etilenglicol), poli (óxido de etileno), poli (tereftalato de etileno), poli (alcohol vinílico), poli (vinil isobutil éter), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo), polivinilpirrolidona, y combinaciones de los mismos.
- 35 40 45 50 14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo, en adición al aripiprazol, opcionalmente en el que el al menos un agente adicional farmacéuticamente activo se selecciona entre agentes antipsicóticos atípicos (ej., olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, clozapina, clorpromazina, o decanoato de haloperidol), agentes antiparkinsonianos (ej., la L-DOPA, agonistas de dopamina, anticolinérgicos), sedantes (ej., un sedante de benzodiazepina o sedante no barbitúrico), ansiolíticos (ej., benzodiazepinas como el lorazepam, clordiazepóxido, oxazepam, dorazepam, diazepam, y el alprazolam), antidepresivos (ej., los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, imipramina, doxepina, y domipramina), inhibidores de la monoaminoxidasa A o B (como fenzilina y tranilcipromina), tetracíclicos antidepresivos (ej., maprotilina), inhibidores de la recaptación de serotonina (como la fluoxetina, Cipramil, S-Cipramil, paroxetina, clorhidrato de sertralina, serotonina), e inhibidores de la recaptación de noradrenalina (como la venlafaxina y duloxetina), o inhibidores de la recaptación de adrenalina (como la reboxetina y viloxazina), y estabilizadores del ánimo (ej, lamotrigina, litio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina).

15. Uso de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una afección neurológica y/o psiquiátrica, en donde la prevención y/o tratamiento comprende administración que es menos frecuente que una vez al día (OD).
- 5 16. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para su uso en la prevención y/o tratamiento de una afección neurológica y/o psiquiátrica en la que la presentación y/o la prevención comprende administración que es menos frecuente que una vez al día (OD).
17. El uso de la reivindicación 15 o la composición para uso de la reivindicación 16 en donde el tratamiento se asocia con las propiedades agonistas parciales del aripiprazol sobre las vías de neurotransmisores en el cerebro.
- 10 18. El uso de la reivindicación 15 o 17 o la composición para uso de la reivindicación 16 o 17 en donde una afección neurológica y/o psiquiátrica se asocia con los receptores de Dopamina.
- 15 19. El uso de la reivindicación 15, 17 ó 18 o la composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18 en donde se selecciona la afección neurológica y/o psiquiátrica de trastornos bipolares, trastornos esquizoafectivos, trastorno de la personalidad y el trastorno dudoso de la personalidad, el deterioro cognitivo (ej., leve deterioro cognitivo de los ancianos), complicaciones psiquiátricas de accidente cerebrovascular (incluido el hemorrágico e isquémico y secuelas), epilepsia, ataques isquémicos transitorios, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, psicosis (como la esquizofrenia), adicciones, (ej., adicción al alcohol, la nicotina y los opiáceos), trastornos de la alimentación incluyendo bulimia y anorexia, ADHD (trastorno de hiperactividad con déficit de atención), trastornos depresivos y de combinaciones de los mismos.
- 20 20. El uso de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar una afección neurodegenerativa, en donde la prevención y/o tratamiento comprende administración, que es menos frecuente que una vez al día (OD).
- 25 21. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en la prevención y/o el tratamiento de una afección neurodegenerativa, en donde la prevención o el tratamiento comprende administración que es menos frecuente que una vez al día (OD).
22. Uso de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para administración oral para proporcionar la liberación controlada de aripiprazol a un paciente en necesidad del mismo, en el que la administración oral es menos frecuente que una vez al día (OD).
- 30 23. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para uso en el suministro de la liberación controlada de aripiprazol a un paciente en necesidad del mismo, en donde la liberación controlada comprende la administración al paciente que es menos frecuente que una vez al día (OD).
24. Un uso o composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 22 en donde la administración es menos frecuente que una vez al día (OD), o la administración es dos veces por semana o una vez por semana.
- 35

Figura 1: Porcentajes de liberación de Aripiprazol durante 23 horas del comprimido de compresión directa del Ejemplo 1 en tampón fosfato pH 4.0.

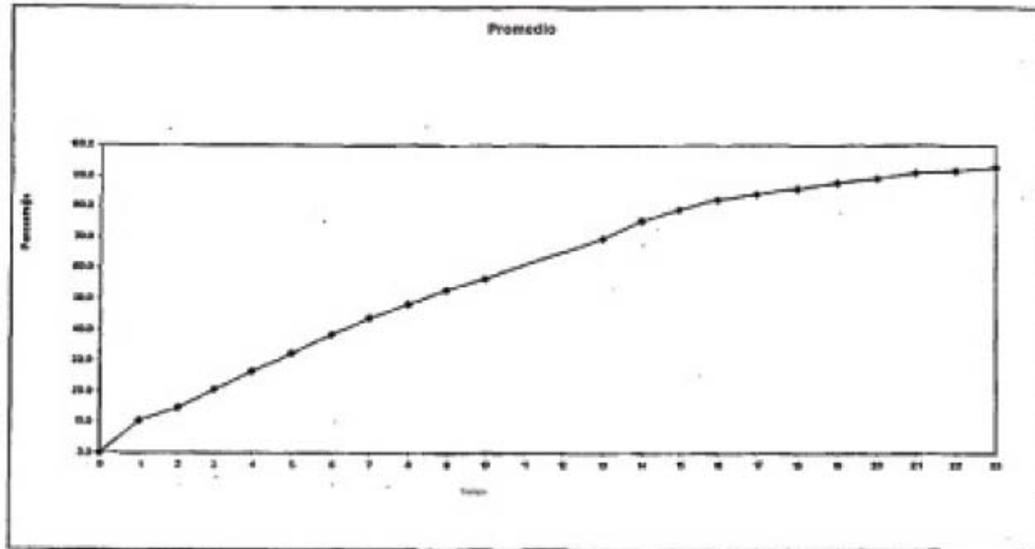


Figura 2: Porcentajes de liberación de Aripiprazol durante 20 horas del comprimido de compresión directa del Ejemplo 1 en 0.1M HCl.

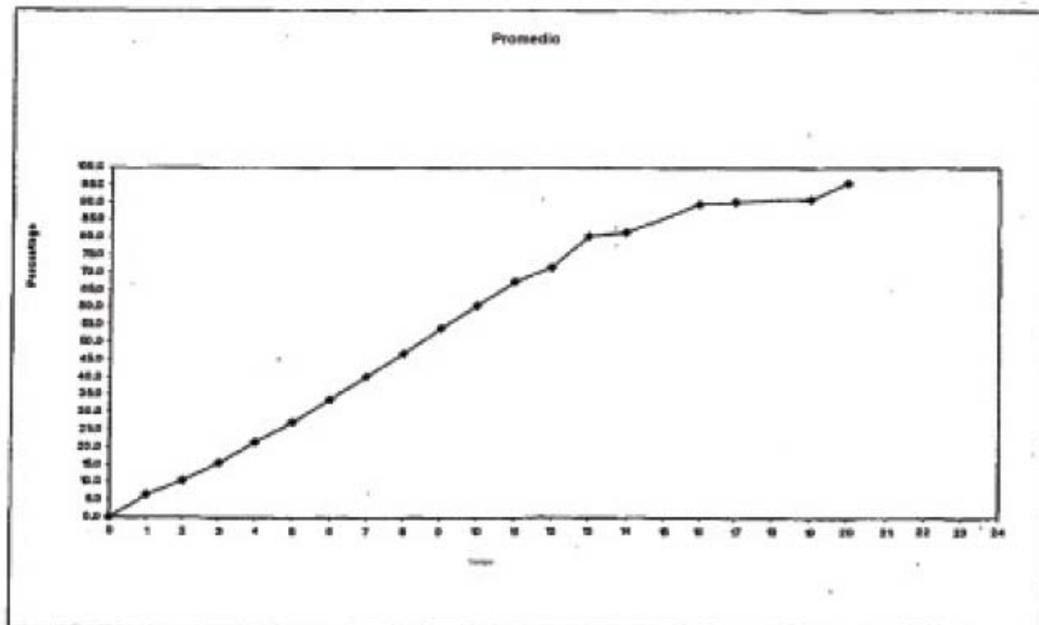


Figura 3 Porcentajes de liberación de Aripiprazol durante 23 horas del comprimido de granulación en humedo del Ejemplo 1 en 0.1M HCl.

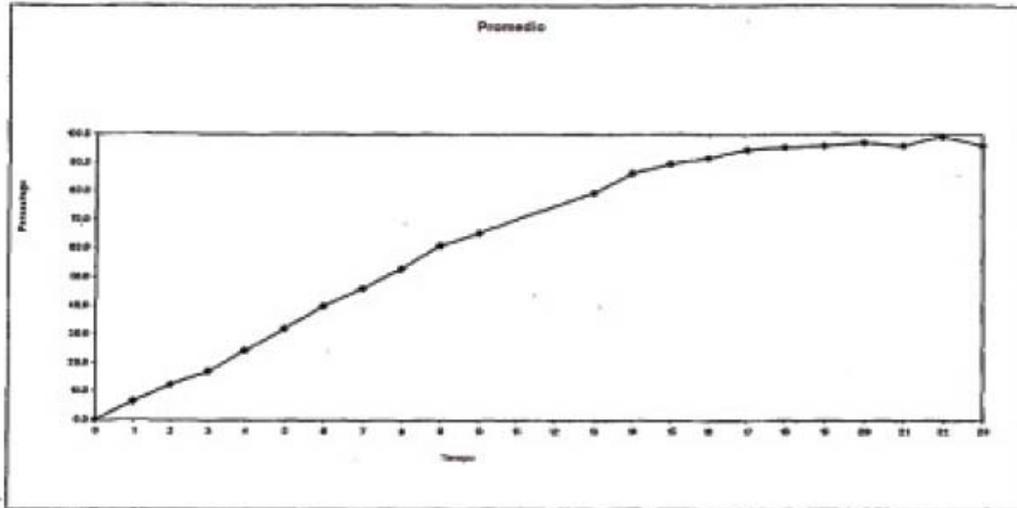


Figura 4: Porcentajes de liberación de Aripiprazol durante 15 horas del comprimido de granulación en humedo del Ejemplo 1 en tampón fosfato pH 4.0.

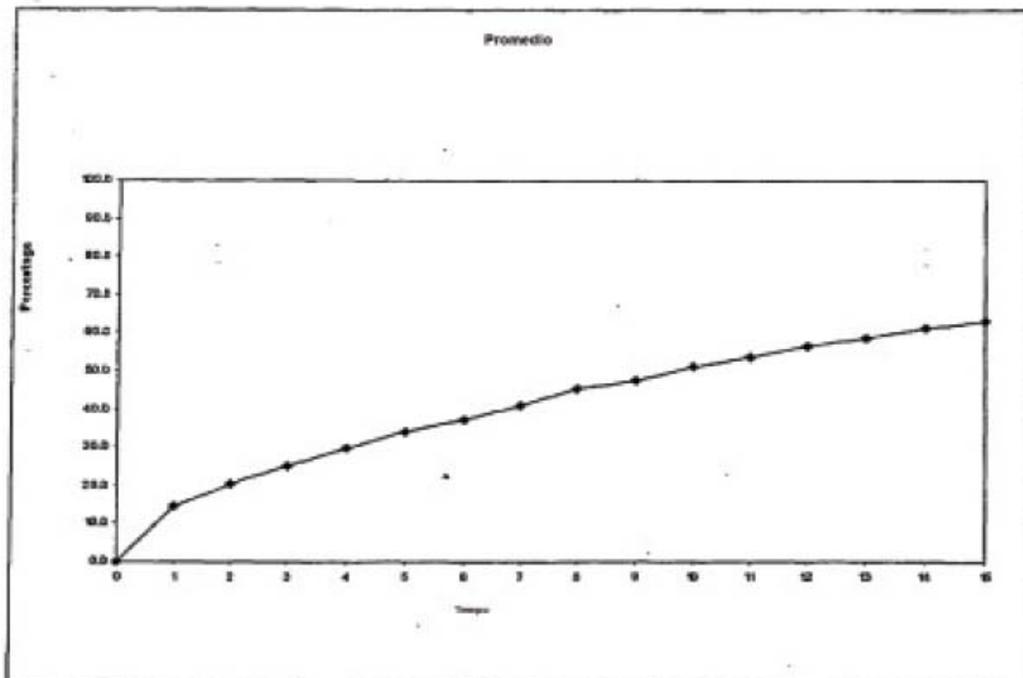


Figura 5: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas una vez al día de 5, 10, 15, y 20 mg de aripiprazol (LI)

Perfil completo de 14 días

(como se publica en - Mallikaarjun *et al*) arriba y el perfil del día 14 completo abajo.

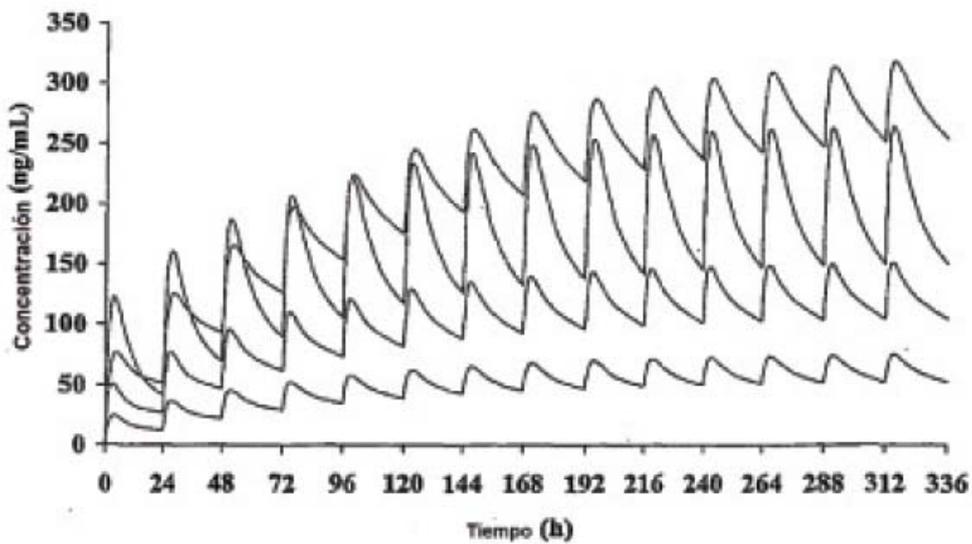
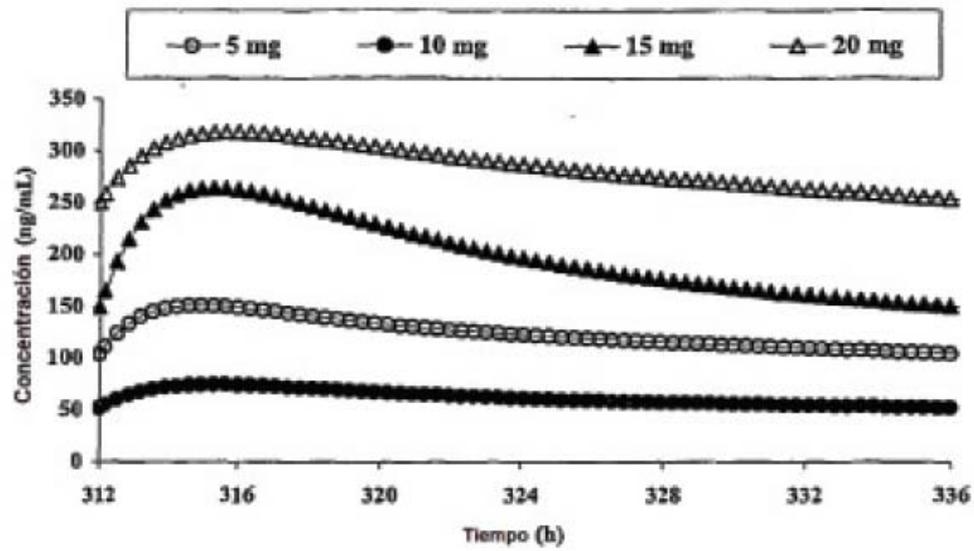


Figura 6: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 30 mg de aripiprazol (LI) administrado en días alternos y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

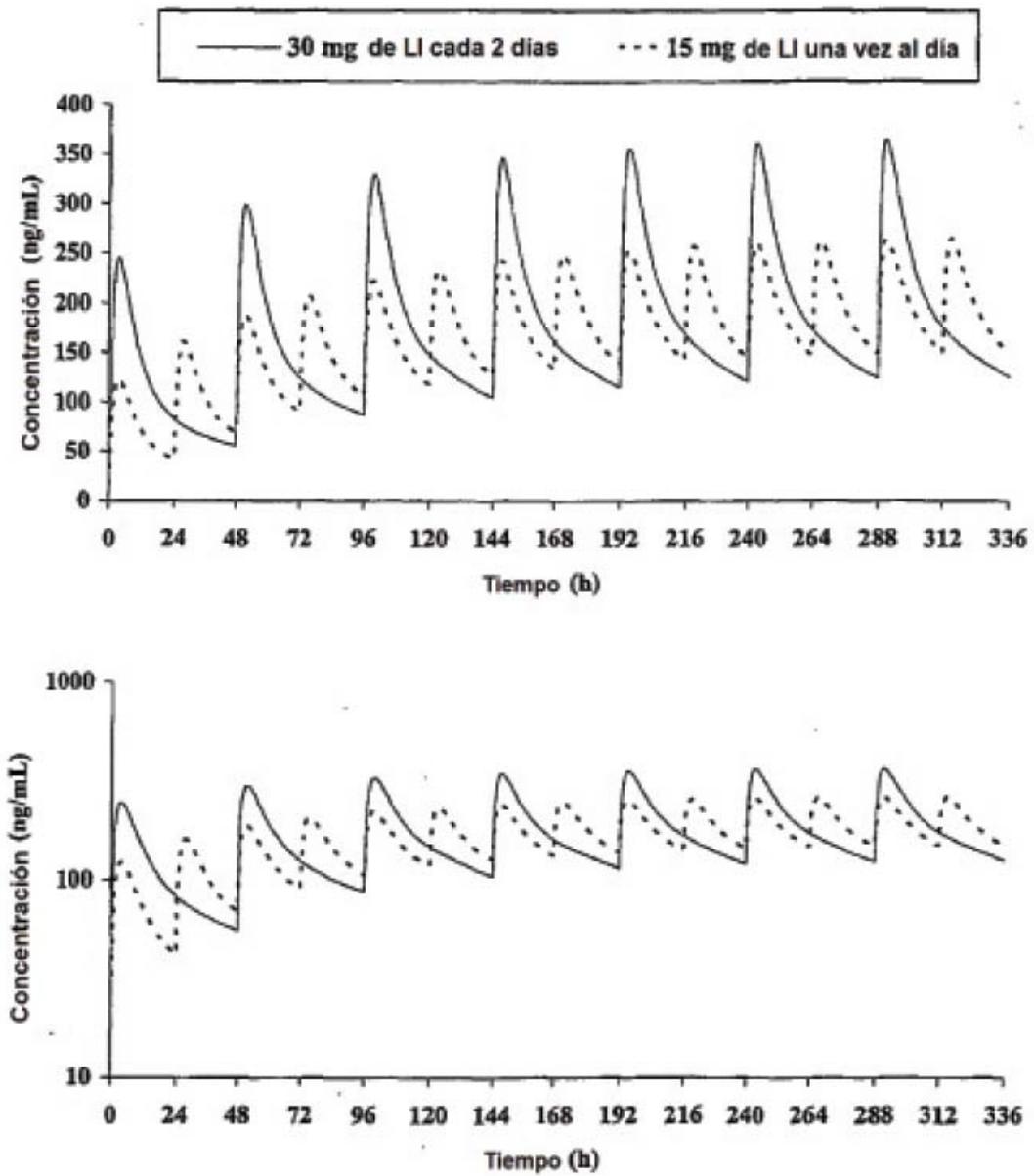


Figura 7: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 15 mg de aripiprazol (LI) administrado en días alternos y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

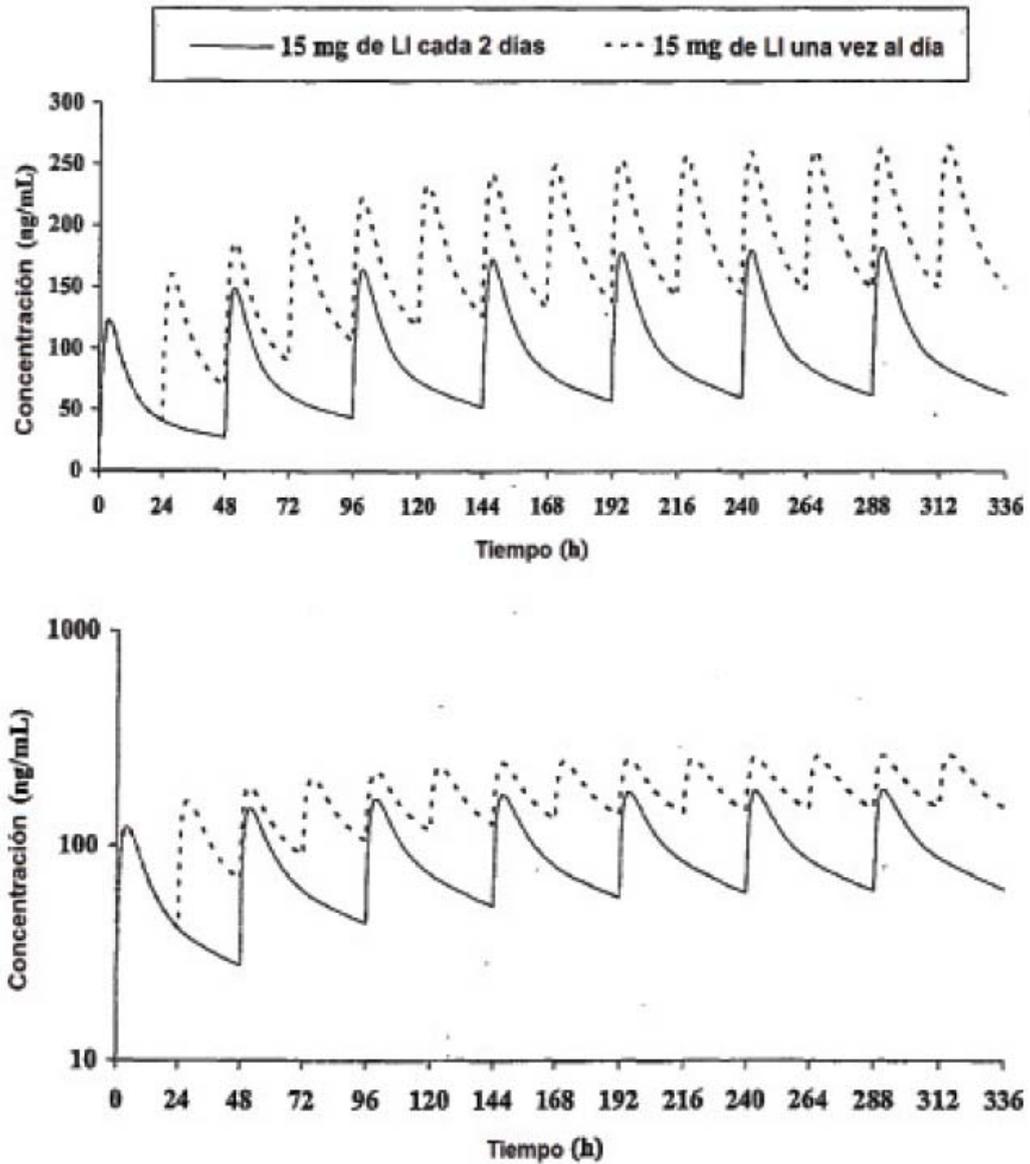


Figura 8: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS 14-h) administrado en días alternos y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

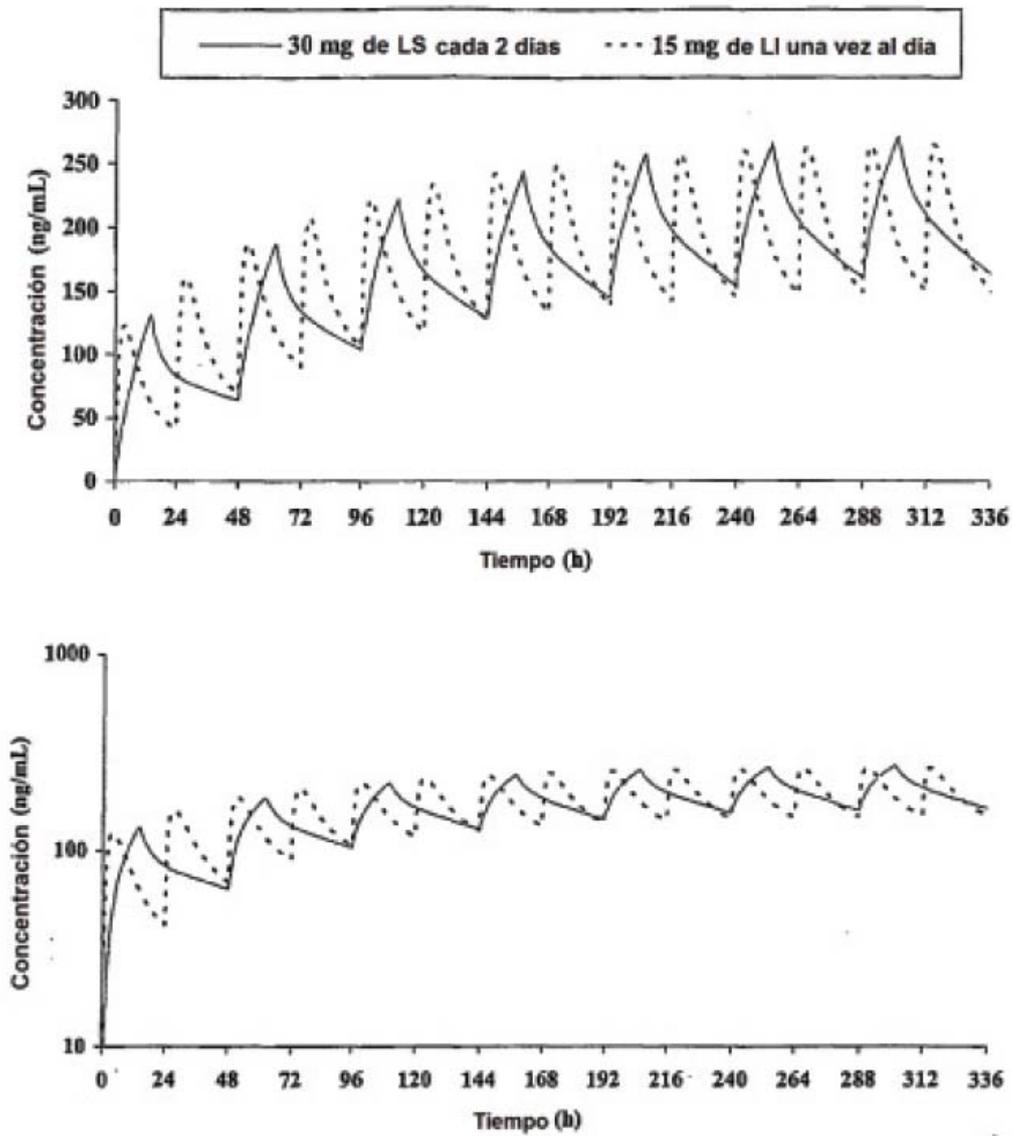


Figura 9: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS 14-h) administrado semanalmente y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

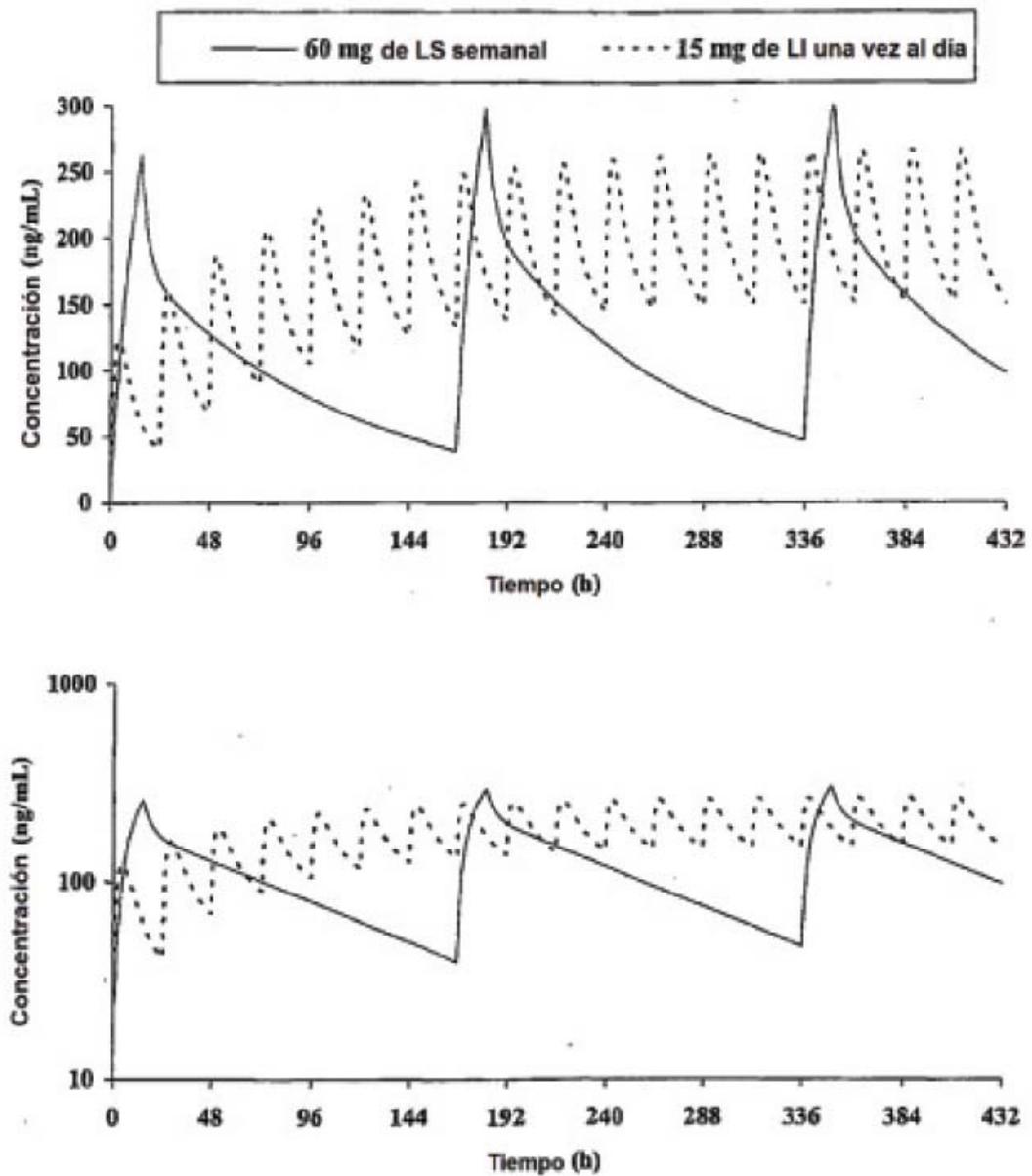


Figura 10: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS 14-h) administrado dos veces por semana y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

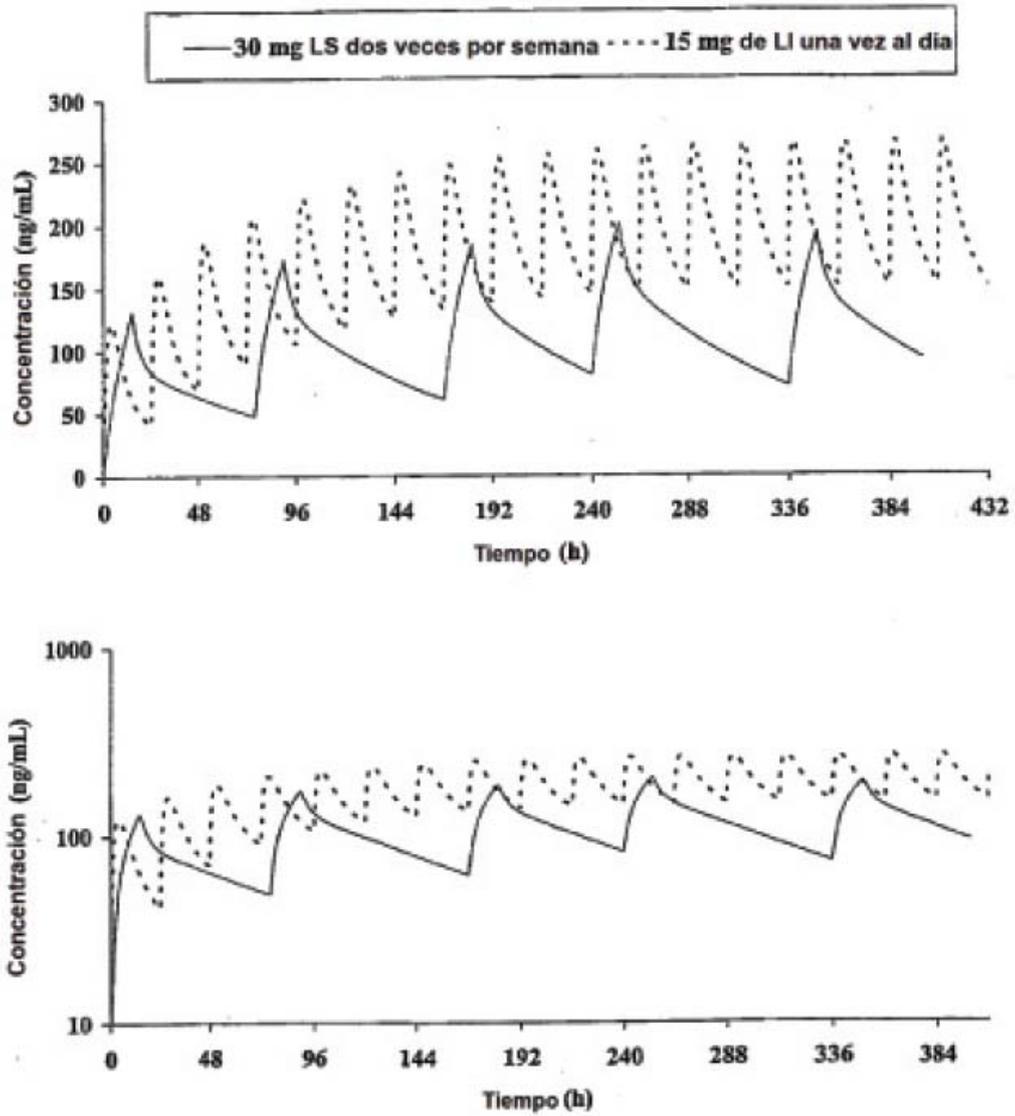


Figura 11: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 45 mg de aripiprazol (LS 14-h) administrado dos veces por semana y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

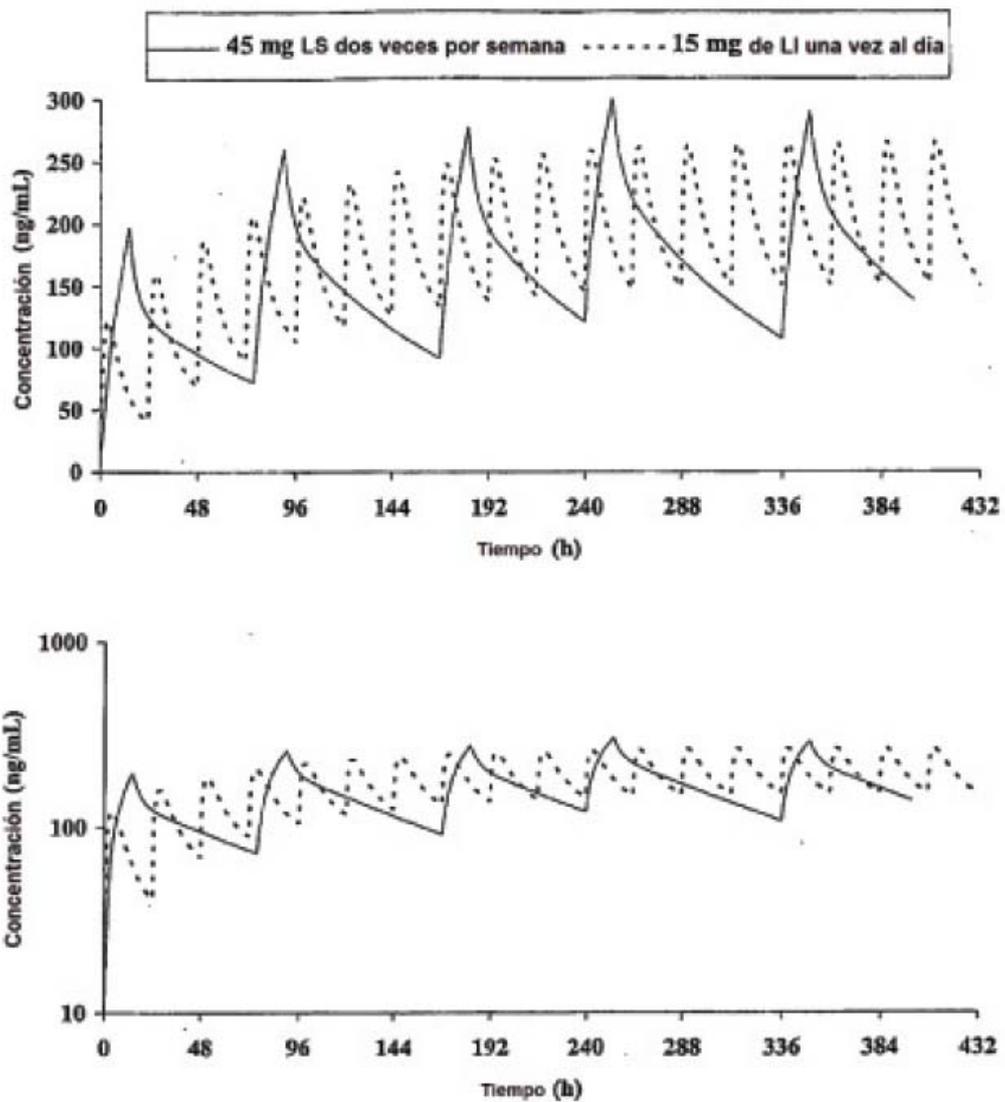


Figura 12: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS 14-h) administrado dos veces por semana y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

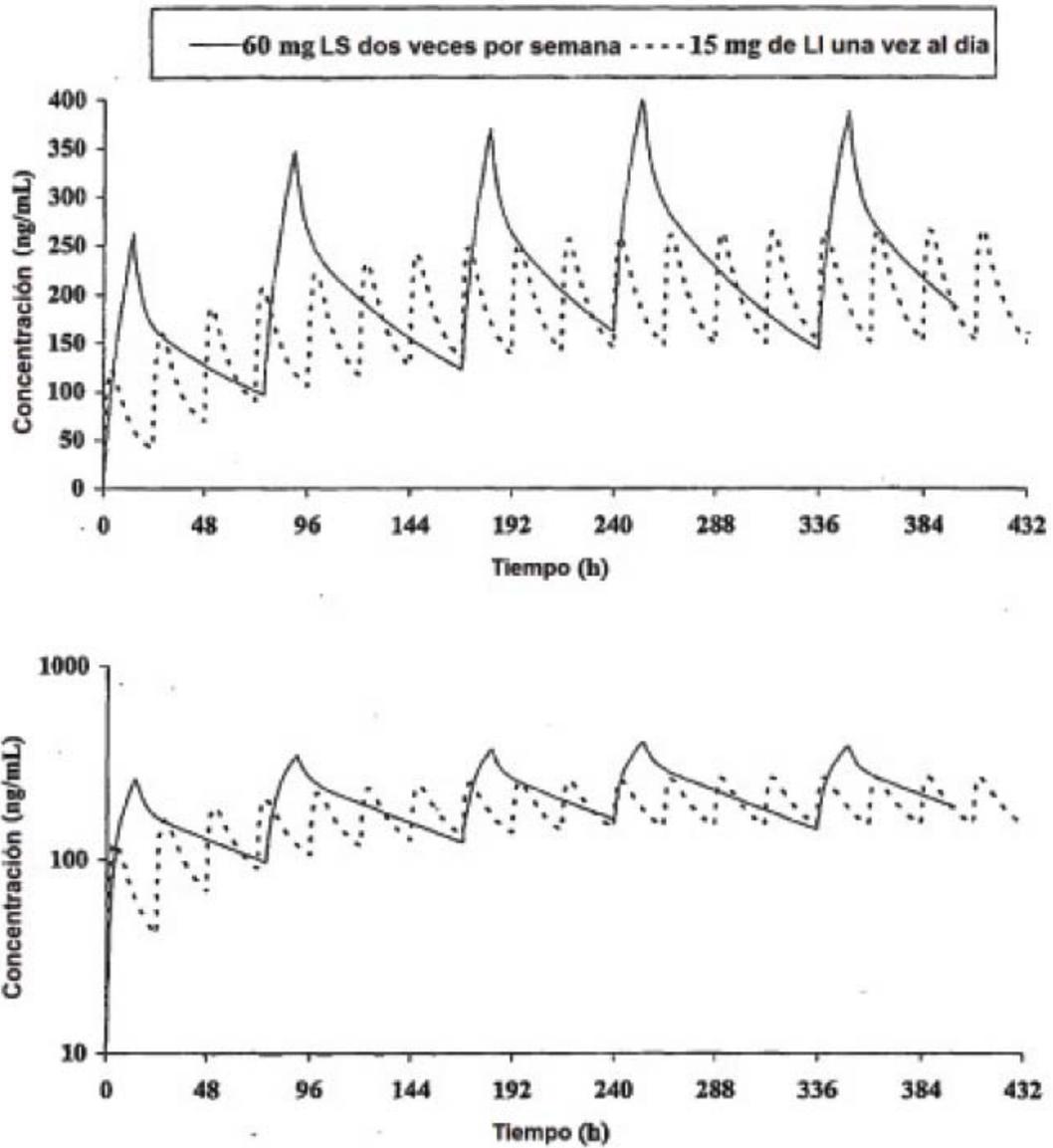


Figura 13: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS 10-h) administrado en días alternos y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

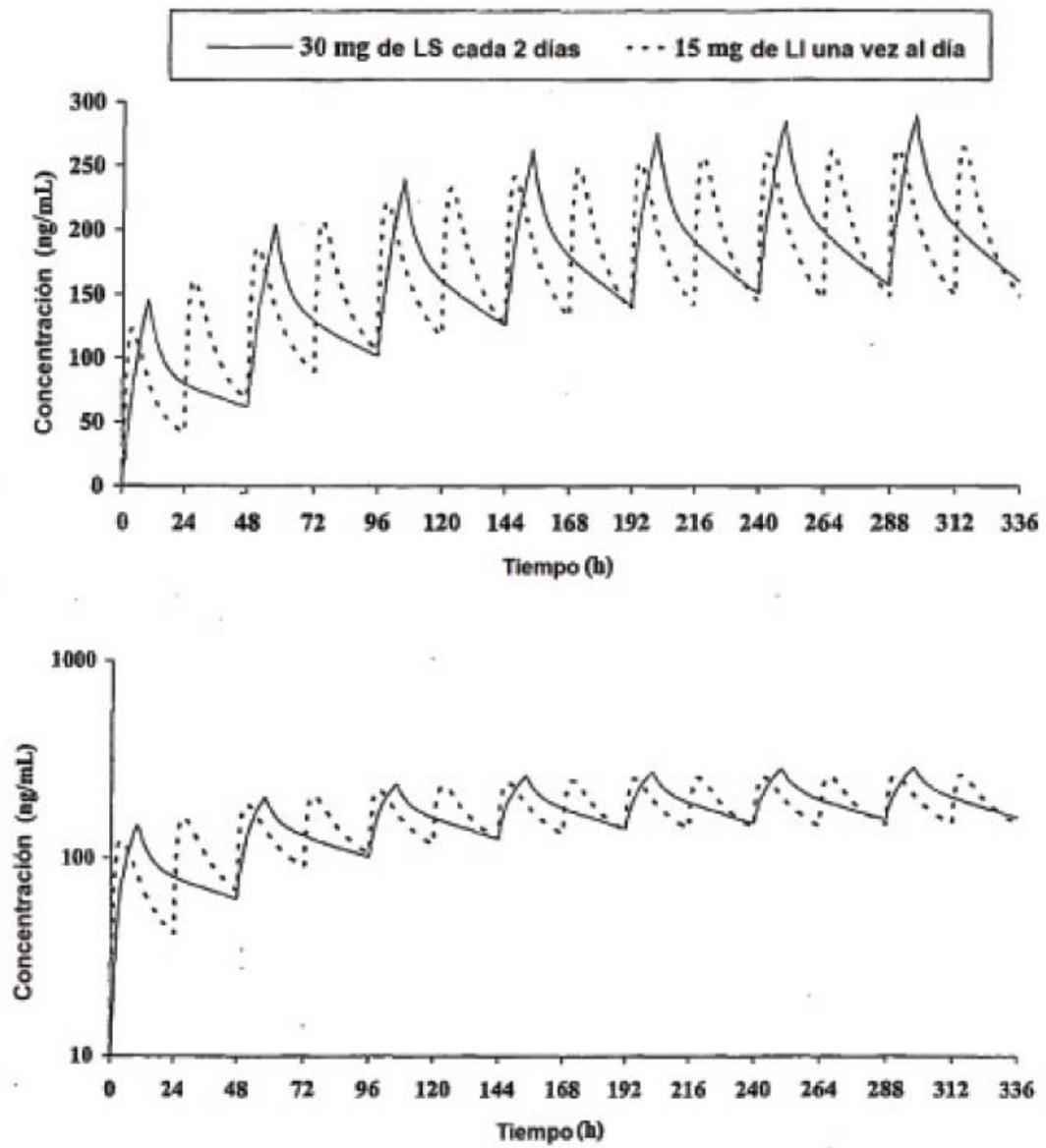


Figura 14: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS 18-h) administrado en días alternos y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

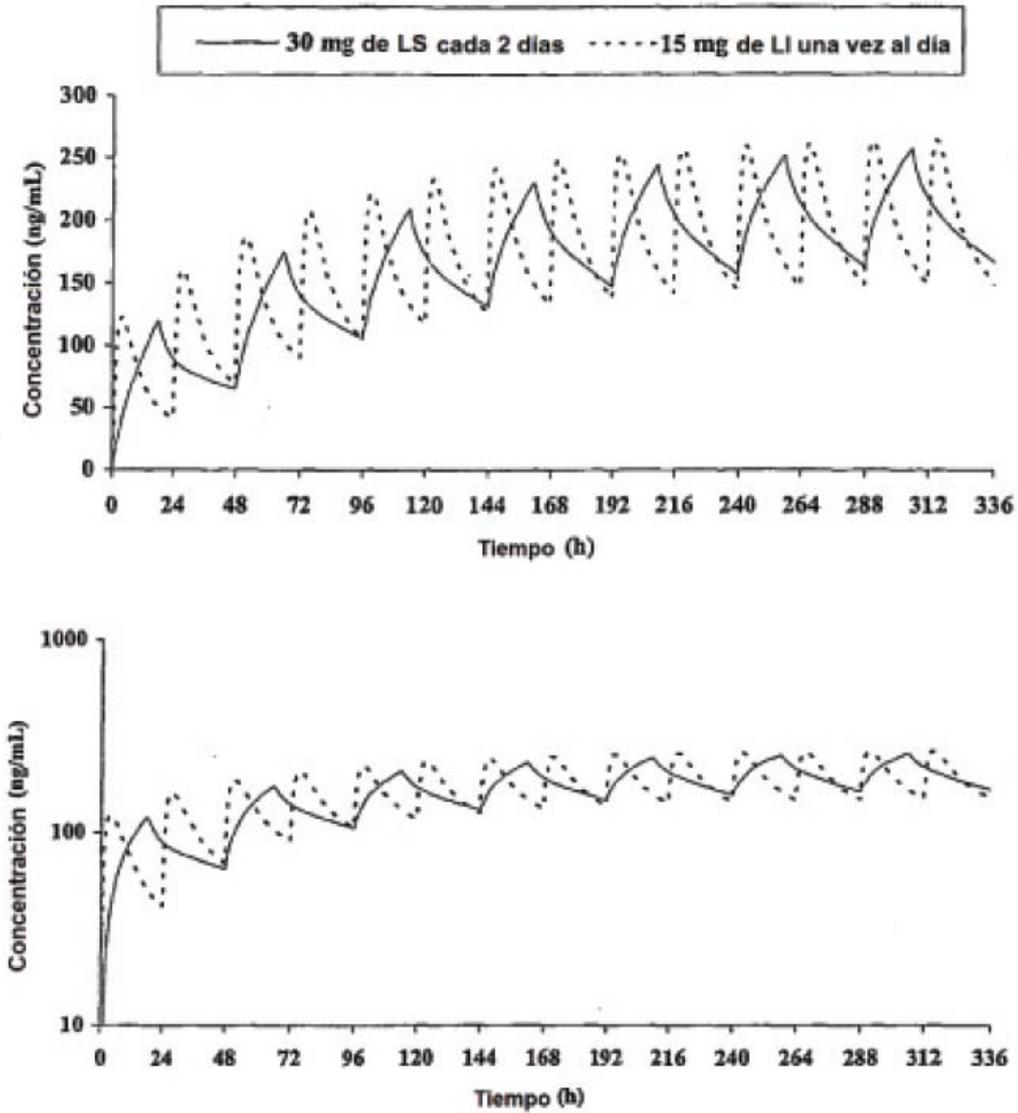


Figura 15: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS 10-h) administrado semanalmente y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

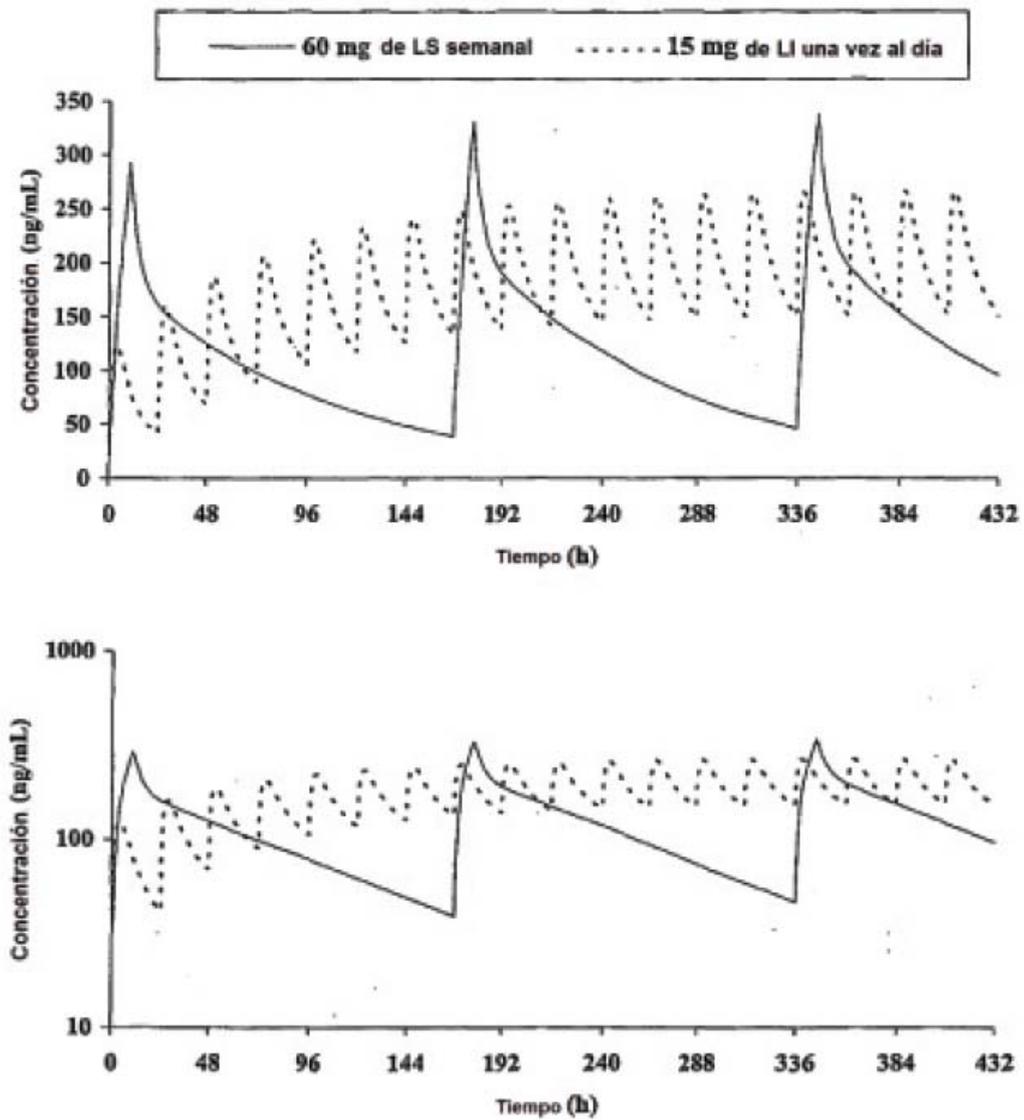


Figura 16: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS 18-h) administrado semanalmente y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

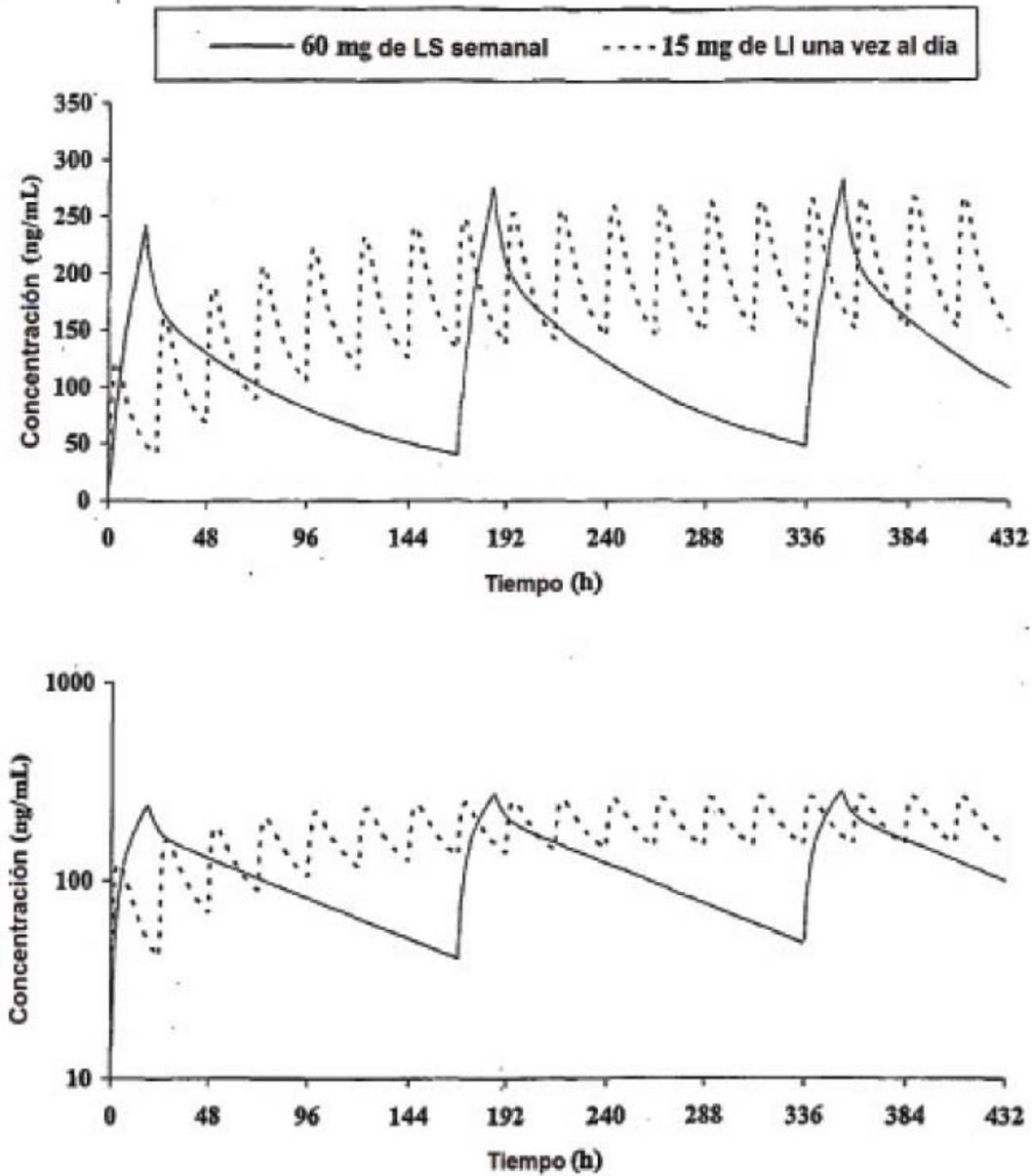


Figura 17: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 45 mg de aripiprazol (LS 10-h) administrado dos veces por semana y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

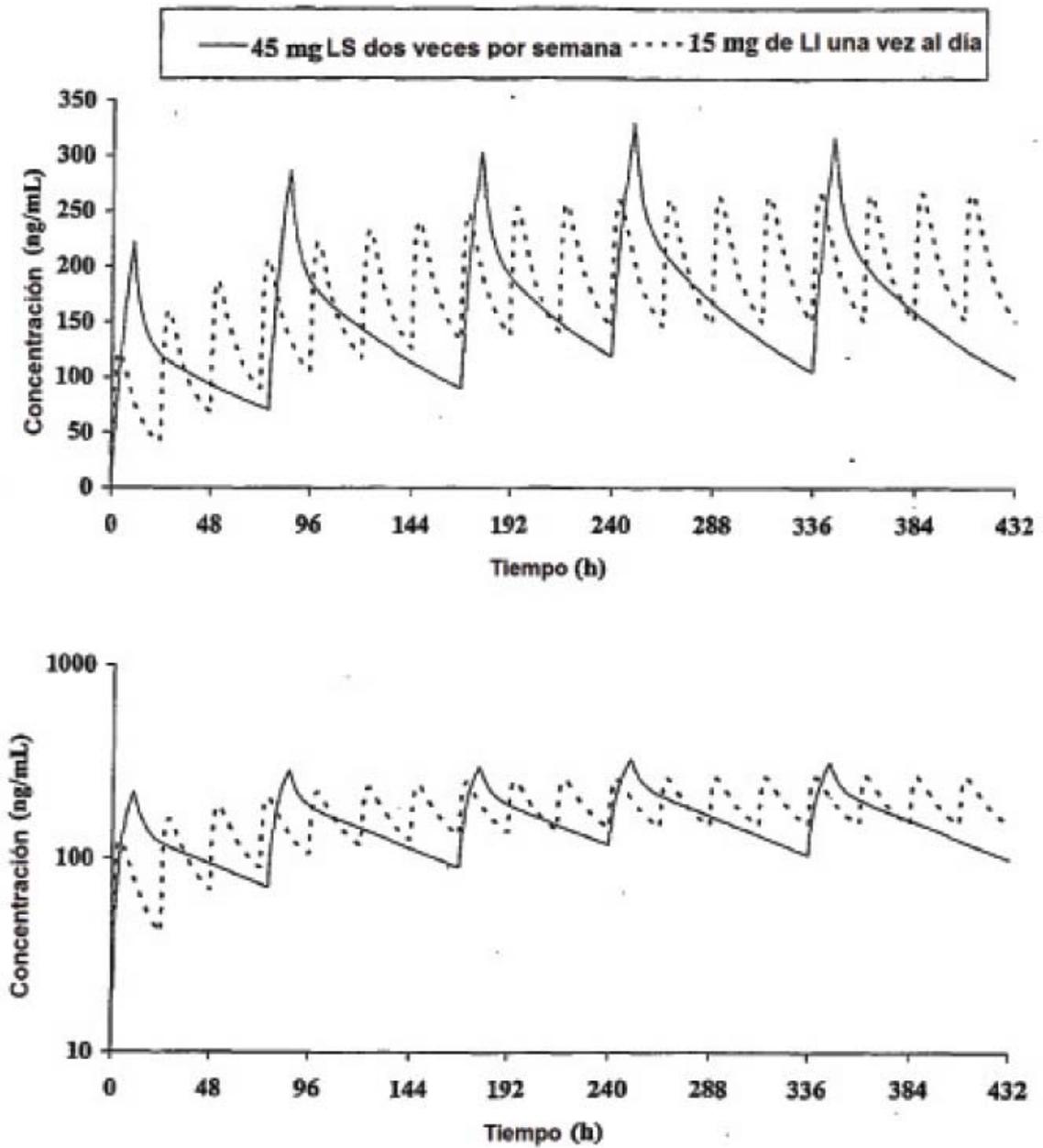


Figura 18: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 45 mg de aripiprazol (LS 18-h) administrado dos veces por semana y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

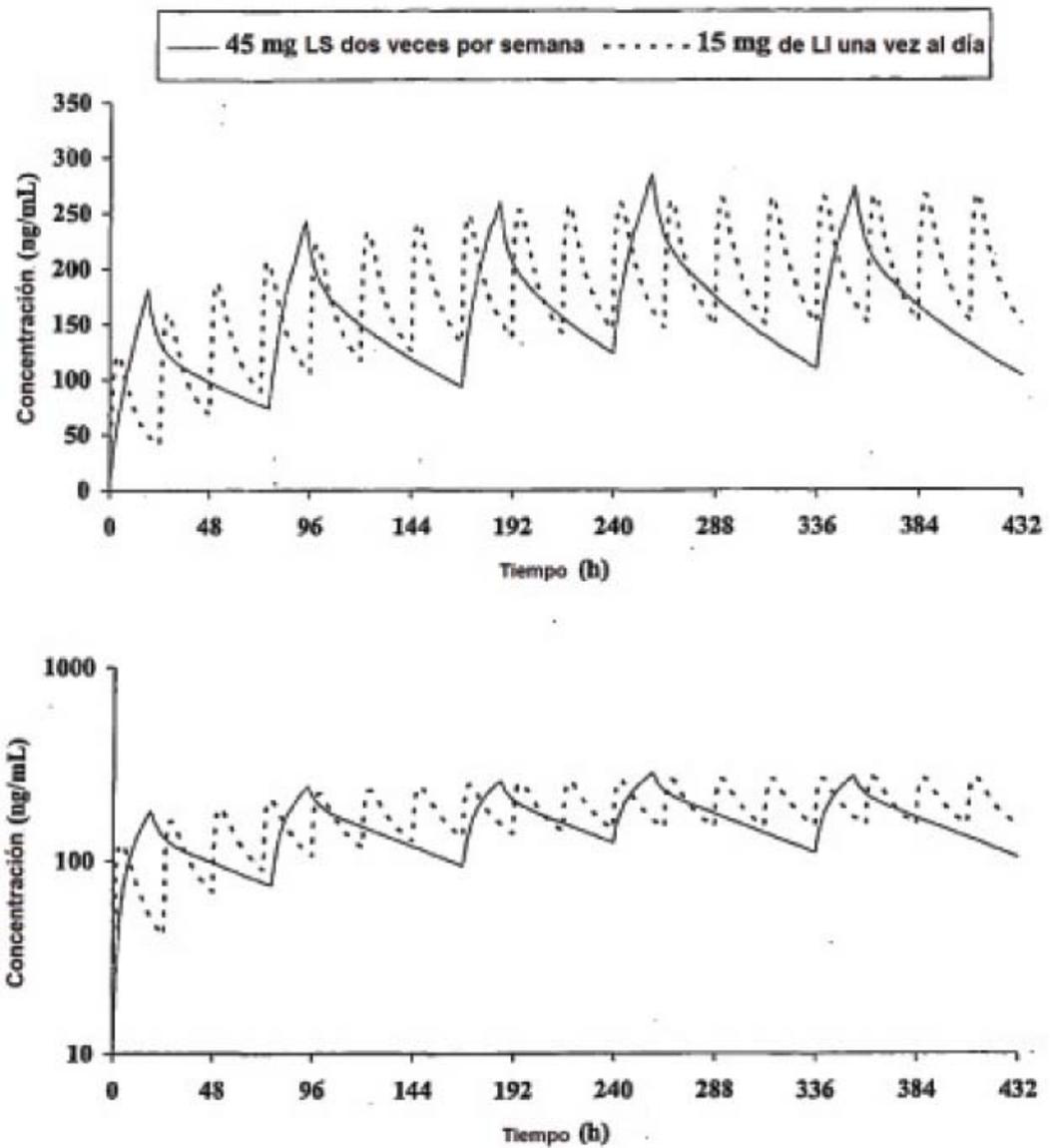


Figura 19: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 15 mg de aripiprazol (LS 14-h) administrado una vez al día y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

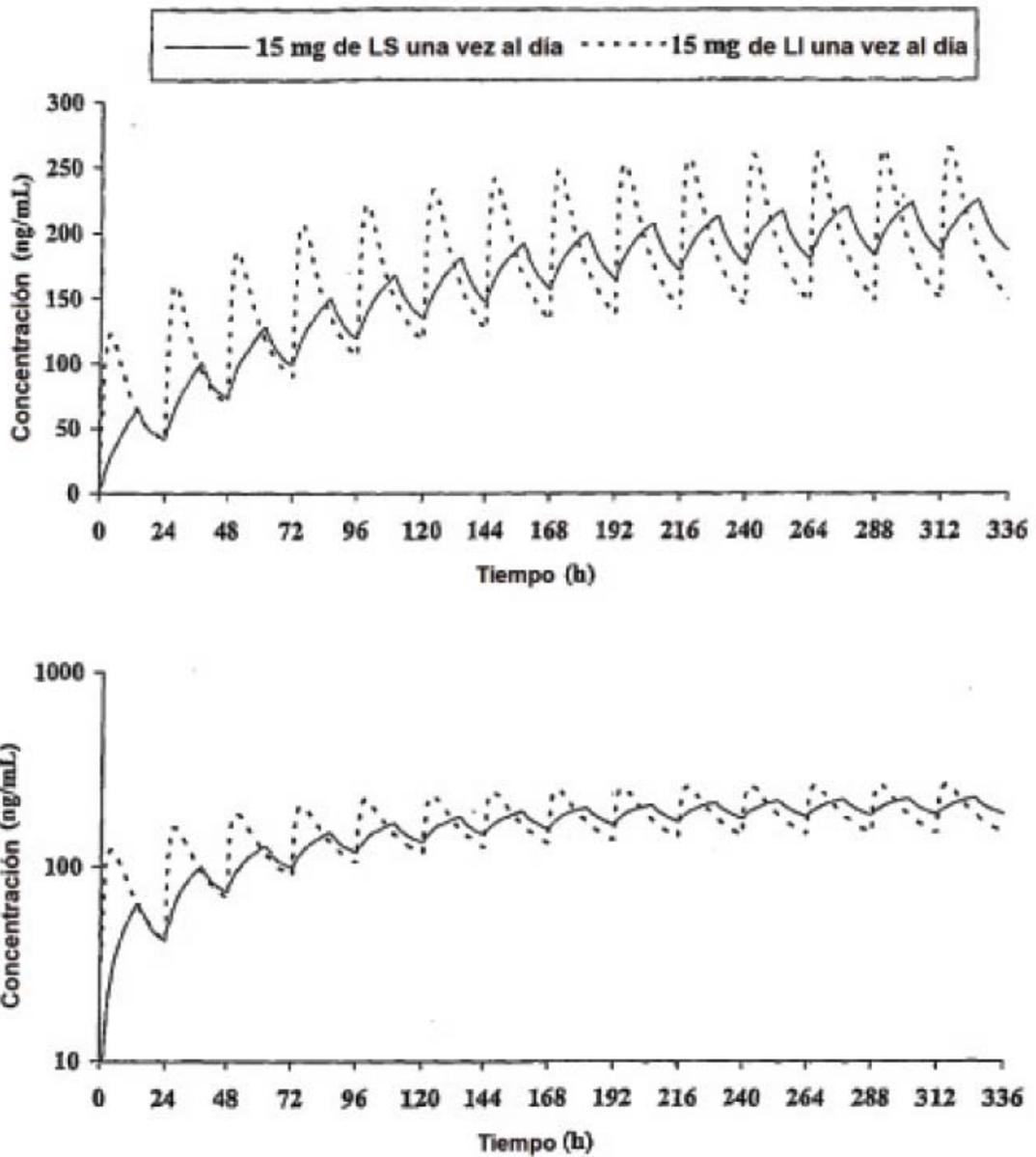


Figura 20: Concentraciones plasmáticas simuladas de aripiprazol tras dosis orales repetidas de 15 mg de aripiprazol (LS 10-h) administrado una vez al día y de 15 mg (LI) administrado una vez al día

