

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 687**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2006 E 06746900 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 1884242**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene lurasidona**

30 Prioridad:

26.05.2005 JP 2005153508

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

21.06.2013

73 Titular/es:

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

(100.0%)

6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME CHUO-KU OSAKA-

SHI

OSAKA 541-8524, JP

72 Inventor/es:

FUJIHARA, K.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 408 687 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

Composición farmacéutica que contiene lurasidona

5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con una preparación oral con una buena desintegración que contiene, como principio activo, clorhidrato de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboxiimida (lurasidona). Más particularmente, la presente invención se relaciona con una preparación para administración oral, en particular una tableta, que contiene lurasidona como principio activo, que tiene un perfil de disolución equivalente del principio activo incluso si se varían en ella los contenidos del principio activo.

Técnica anterior

El Documento de Patente 1 desvela que se puede administrar oralmente un compuesto tal como la lurasidona y se puede preparar una preparación oral mezclando un principio activo con un soporte, excipiente, ligante, estabilizante y similares convencional, pero no se describe ninguna preparación oral que muestre una rápida disolución y que tenga un perfil de disolución equivalente del principio activo incluso aunque se varíen los contenidos del principio activo en la misma en un amplio margen, en particular una preparación oral con mayores contenidos en el principio activo que tiene un perfil de disolución similar al de múltiples tabletas con un menor contenido en el principio activo por tableta.

Con el fin de asegurar la bioequivalencia cuando se administraban preparaciones farmacéuticas con diferentes contenidos en el principio activo de forma que representaran la misma dosis entre sí, se publicó una directriz, es decir, "Guideline for Bioequivalence Studies of Oral Solid Dosage Forms with Different Content" (Notificación N° 64 de la Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, promulgada el 14 de Febrero de 2000), mediante la cual se requería que las preparaciones farmacéuticas con diferentes contenidos deberían tener un perfil de disolución equivalente en cada solución de ensayo, tal como tampones de pH 1,2, 3,0 a 5,0 y 6,8 (lo que corresponde a los valores de pH del estómago, del intestino y de la cavidad oral, respectivamente), agua y solución salina.

El Documento de Patente 2 desvela una preparación oral que contiene lurasidona como principio activo, la cual muestra una rápida disolución y tiene un perfil de disolución equivalente incluso aunque se varíen sus contenidos en el principio activo, en particular una preparación oral con mayores contenidos en el principio activo que tiene un perfil de disolución equivalente al de múltiples tabletas con un menor contenido en el principio activo por tableta y que puede liberar de sí misma un principio activo ligeramente hidrosoluble a una concentración deseada.

El Documento de Patente 2 describe además una preparación oral, en particular una tableta, que muestra una rápida disolución del principio activo incluso aunque se varíen sus contenidos en el principio activo en el rango de varios mg a varias decenas de mg (v.g., en el rango de 5 mg a 20 mg o en el rango de 5 mg a 40 mg), y que además tiene un perfil de disolución equivalente en la misma razón de componentes. Con frecuencia se ha requerido de una preparación oral que sea una preparación con mayores contenidos en el principio activo con objeto de alcanzar efectos clínicos superiores, o una preparación que tenga un perfil de disolución equivalente al de múltiples tabletas y que pueda liberar el principio activo de sí misma a una concentración deseada en rangos más amplios de contenidos, con objeto de ajustar los efectos clínicos dependiendo de las condiciones de los pacientes. La técnica descrita en el Documento de Patente 2 puede aportar una preparación oral que tiene un perfil de disolución equivalente en el rango de 5 mg a 40 mg de lurasidona por tableta, como se muestra en la Figura 1. Sin embargo, como se muestra en la Figura 2, cuando se aumentó el contenido en el principio activo por tableta al doble, es decir, 80 mg por tableta, no pudo tener un perfil de disolución equivalente. Por ello, se sigue estando en un estado en el que se necesita administrar múltiples tabletas de una sola vez o utilizar una tableta de gran tamaño difícil de administrar. Por lo tanto, para un principio activo ligeramente hidrosoluble tal como la lurasidona, ha sido difícil disponer de una preparación oral con un perfil de disolución equivalente incluso en un alto contenido o en rangos más amplios de contenidos del principio activo.

En el Documento de Patente 2, un ligando polimérico hidrosoluble incluye almidón, pero no se da ninguna descripción en él acerca de un almidón pregelatinizado. Se sabe que el almidón pregelatinizado mejora notablemente la desintegración y la disolución de una composición farmacéutica, como se describe, por ejemplo, en el Documento de Patente 3, pero se utiliza con frecuencia típicamente en un contenido del 10% o menos, como también se describe en el Documento No de Patente 1.

Se discute la importancia del grado de gelatinización de un ligante de pasta de almidón en la dureza y el tiempo de desintegración de las tabletas en el Documento No de Patente 2.

El Documento de Patente 4 describe una preparación oral que consiste en una mezcla de un gránulo y un segundo desintegrante, siendo obtenido dicho gránulo por granulación con pulverización de una suspensión acuosa que contiene un principio activo ligeramente hidrosoluble y un ligante polimérico hidrosoluble a una mezcla de un excipiente hidrosoluble y un primer desintegrante.

El Documento de Patente 5 se dirige a una composición que se dice es útil como agente terapéutico para la diabetes por inclusión de una sal de calcio de un derivado del ácido bencilsuccínico como principio activo. Se obtiene esta composición incluyendo (A) una sal de calcio de un derivado del ácido bencilsuccínico representado por la fórmula indicada o su hidrato como principio activo, y preferiblemente también (B) dióxido de silicio o (C) un almidón parcialmente pregelatinizado. El ingrediente B está preferiblemente contenido en una cantidad del 0,5 al 5% en peso y el ingrediente C está preferiblemente contenido en una cantidad del 5 al 20% en peso como preparación total en la composición.

Documento de Patente 1: JP2800953

Documento de Patente 2: WO2002/024166

Documento de Patente 3: JP2000-26292

Documento de Patente 4: EP-A-1.327.440

Documento de Patente 5: JP200002629

Documento No de Patente 1: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 491, 1994, The Pharmaceutical Press

Documento No de Patente 2: T. Makino *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 43(3) 514-516 (1995)

Descripción de la invención

Problemas que han de ser resueltos por la invención

El fin de la presente invención es proporcionar una preparación oral que contiene lurasidona como principio activo que muestra una rápida disolución y que tiene un perfil de disolución equivalente incluso aunque sus contenidos en el principio activo varíen en un amplio margen, en particular una preparación oral con mayores contenidos en el principio activo que tiene un perfil de disolución similar al de múltiples tabletas con un menor contenido en el principio activo por tableta y que puede liberar el principio activo de sí misma a una concentración deseada.

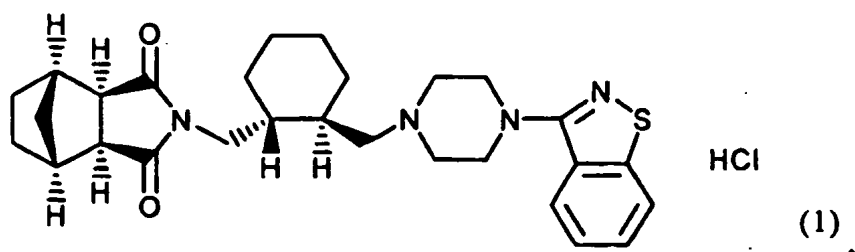
El fin de la presente invención es proporcionar una preparación para administración oral que contiene como principio activo clorhidrato de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboxiimida (al que a partir de aquí se hará referencia como lurasidona), que tiene un perfil de disolución equivalente del principio activo incluso aunque varíen sus contenidos en el principio activo.

Medios de resolución de los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos con objeto de resolver los problemas anteriores y han visto que dichos problemas pueden ser resueltos por medio de los métodos siguientes.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones:

1. Una preparación oral que consiste en clorhidrato de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboxiimida (lurasidona) de fórmula (1):



un almidón pregelatinizado, un excipiente hidrosoluble y un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y se incorpora el almidón pregelatinizado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.

- 5 2. La preparación oral del punto 1, que puede ser obtenida mediante un procedimiento que consiste en granular una mezcla de polvo que incluye lurasidona, un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble utilizando una solución de un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y se incorpora el almidón pregelatinizado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.
- 10 3. La preparación oral del punto 1, que puede ser obtenida mediante un procedimiento que consiste en granular una mezcla de polvo que incluye un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble mediante una solución o dispersión de lurasidona y un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y se incorpora el almidón pregelatinizado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.
- 15 4. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 3, donde se incorpora el almidón pregelatinizado en una cantidad del 20 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.
- 20 5. La preparación oral del punto 4, donde se incorpora el almidón pregelatinizado en una cantidad del 20 al 40% (p/p) en base al peso de la preparación.
- 20 6. La preparación oral del punto 5, donde se incorpora el almidón pregelatinizado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación.
- 25 7. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa.
- 25 8. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 7, donde el 50% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 0,1 a 8 μm .
- 30 9. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 8, donde el 90% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 27 μm o menos.
- 30 10. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 25 al 40% (p/p).
- 35 11. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el contenido en lurasidona por tableta es de 10 a 160 mg.
- 35 12. La preparación oral del punto 11, donde el contenido en lurasidona por tableta es de 20 a 120 mg.
- 40 13. La preparación oral del punto 12, donde el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg.
- 40 14. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 a 30% (p/p) en base al peso de la preparación y el contenido en lurasidona en la preparación es del 25 al 40% (p/p).
- 45 15. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación y el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg.
- 50 16. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el índice de pregelatinización del almidón pregelatinizado es del 50 al 95%.
- 50 17. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el almidón pregelatinizado contiene materia hidrosoluble en un 30% o menos.
- 55 18. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona en la preparación es del 25 al 40% (p/p) y el contenido en lurasidona por tableta es de 20 a 120 mg.
- 60 19. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el contenido en excipiente hidrosoluble por tableta es del 30 al 80% (p/p).
- 60 20. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el ligante polimérico hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa.

21. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el contenido en ligante polimérico hidrosoluble por tableta es del 0,5 al 10% (p/p).
- 5 22. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, que además incluye un desintegrante, donde el contenido en desintegrante por tableta es del 0,5 al 5% (p/p).
- 10 23. La preparación oral de cualquiera de los puntos 19 a 22, donde el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación y el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg.
- 15 24. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, que además incluye un desintegrante, donde el contenido en desintegrante por tableta es del 0,5 al 5% (p/p), el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg, el contenido en excipiente hidrosoluble por tableta es del 30 al 80% (p/p), el ligante polimérico hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa y el contenido en ligante polimérico hidrosoluble por tableta es del 0,5 al 10% (p/p).
- 20 25. La preparación oral de cualquiera de los puntos 19 a 22, donde el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg, el índice de pregelatinización del almidón pregelatinizado es del 50 al 95%, el 50% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 0,1 a 8 μm y el almidón pregelatinizado contiene materia hidrosoluble en un 30% o menos.
- 25 26. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 6, que además incluye un desintegrante, donde el contenido en desintegrante por tableta es del 0,5 al 5% (p/p), el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg, el índice de pregelatinización del almidón pregelatinizado es del 50 al 95%, el 50% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 0,1 a 8 μm , el almidón pregelatinizado contiene materia hidrosoluble en un 30% o menos, el contenido en excipiente hidrosoluble por tableta es del 30 al 80% (p/p), el ligante polimérico hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa y el contenido en ligante polimérico hidrosoluble por tableta es del 0,5 al 10% (p/p).
- 30 27. Un método para preparar la preparación oral del punto 2., donde el método consiste en la granulación de una mezcla de polvo que incluye lurasidona, un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble mediante la utilización de una solución de un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.
- 35 28. Un método para preparar la preparación oral del punto 3., donde el método consiste en la granulación de una mezcla de polvo que incluye un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble mediante la utilización de una solución o dispersión de lurasidona y un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.
- 40 29. El método del punto 27, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa.
- 45 30. Utilización de lurasidona para la preparación de una preparación oral según se define en cualquiera de los puntos 1 a 26 para tratar la esquizofrenia.
- 50 31. La preparación oral de cualquiera de los puntos 1 a 26 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
- 55

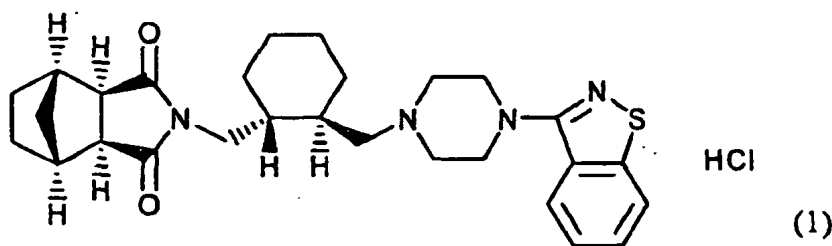
Efectos de la invención

- 60 Se ha confirmado en la técnica desvelada en el Documento de Patente 2 que una preparación farmacéutica con bajos contenidos en lurasidona de hasta 40 mg por tableta podría proporcionar una preparación oral con un perfil de disolución equivalente. Sin embargo, una preparación farmacéutica con contenidos superiores de lurasidona podría no tener un perfil de disolución equivalente. Por lo tanto, se tenían que administrar cantidades dobles o superiores

de la preparación con bajos contenidos a un paciente que tuviera necesidad de altas dosis de lurasidona, lo que imponía mayores cargas sobre el paciente, y por ello se ha necesitado un perfeccionamiento sobre ello. La preparación de la presente invención que contiene un almidón pregelatinizado puede proporcionar una preparación oral con mayores contenidos en lurasidona que imponga menos cargas sobre un paciente. Adicionalmente, la presente invención puede proporcionar una preparación oral con altos contenidos en lurasidona y una preparación para administración oral que tiene un perfil de disolución equivalente incluso aunque varíen sus contenidos en lurasidona. Más aún, las preparaciones son excelentes para una conservación a largo plazo.

Mejor modo de realización de la invención

El clorhidrato de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboxiimida (lurasidona) se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula:



(véase, por ejemplo, JP2800953). Se sabe que la lurasidona exhibe un efecto psicotrópico y que es útil como agente terapéutico para la esquizofrenia, etc. Dicho compuesto es incorporado a la preparación, por ejemplo, en de un 20 a un 45% en peso, en particular en de un 20 a un 45% en peso, en base al peso total de una tableta. Adicionalmente, el compuesto está preferiblemente finamente molido; por ejemplo, un 90% en volumen o más de las partículas tienen un tamaño de partícula de 27 μm o menos, y el tamaño medio de partícula en una razón de volumen (es decir, un 50% del tamaño de partícula en volumen) incluye, por ejemplo, un rango de 0,1 a 8 μm , preferiblemente un rango de 1 a 4 μm . Los contenidos en lurasidona son de 10 a 160 mg, preferiblemente de 20 a 120 mg, más preferiblemente de 40 a 120 mg, por tableta.

El "almidón pregelatinizado" se refiere a los preparados por pregelatinización de diversos tipos de almidón (v.g., almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de tapioca, etc.) y puede incluir el almidón pregelatinizado o el almidón parcialmente pregelatinizado descritos en Japanese Pharmaceutical Excipients. El almidón pregelatinizado tiene un índice de pregelatinización, por ejemplo, del 50 al 100%, preferiblemente del 50 al 95%, más preferiblemente del 80 al 95%. Adicionalmente, el almidón pregelatinizado contiene materia hidrosoluble en, por ejemplo, un 40% o menos, más preferiblemente un 30% o menos. Dicho almidón pregelatinizado es típicamente utilizado en un polvo cuyo tamaño medio de partícula es de 1 a 1.000 μm , preferiblemente de 1 a 500 μm , más preferiblemente de 10 a 100 μm . Un almidón pregelatinizado comercial adecuado para la presente invención incluye, por ejemplo, almidón parcialmente pregelatinizado, tal como PCS (marca comercial, fabricada por Asahi Kasei Corporation) o Starch 1500 (marca comercial, fabricada por Colorcon, Inc.), etc. Entre los almidones pregelatinizados anteriores, se usa preferiblemente un almidón parcialmente pregelatinizado, tal como PCS (marca comercial, fabricada por Asahi Kasei Corporation). El índice de pregelatinización del almidón parcialmente pregelatinizado es preferiblemente del 50 al 95%, más preferiblemente del 80 al 95%. La cantidad de almidón pregelatinizado usada en la presente invención es del 10% al 50%, preferiblemente del 10% al 40%, en particular del 20% al 30%, en peso de la preparación.

El "excipiente hidrosoluble" incluye, por ejemplo, manitol, lactosa, sacarosa, sorbitol, D-sorbitol, eritritol, xilitol, etc. Como más preferibles, se incluyen el manitol y la lactosa. Como más preferible aún, se puede incluir el manitol. Además, dicho excipiente hidrosoluble puede ser usado solo o se pueden usar dos o más de ellos conjuntamente. El excipiente hidrosoluble es incorporado en una cantidad, por ejemplo, del 30 al 80% en peso, preferiblemente del 40 al 60% en peso, en base al peso total de una tableta. El tamaño medio de partícula del manitol es, por ejemplo, de 10 a 200 μm .

El "ligante polimérico hidrosoluble" incluye, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etc. Como más preferibles, se incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico. Dicho ligante polimérico hidrosoluble puede ser usado solo, o se pueden usar dos o más del mismo conjuntamente. El ligante polimérico hidrosoluble es incorporado en una cantidad, por ejemplo, del 0,5 al 10% en peso, preferiblemente del 1 al 5% en peso, en base al peso total de una tableta. La preparación oral en forma de una composición farmacéutica de la presente invención hace referencia a una preparación farmacéutica formulada en una tableta, una cápsula, un gránulo o un gránulo fino. Dicha

preparación puede ser formulada por un método convencional en una tableta, una cápsula, un gránulo o un gránulo fino utilizando un excipiente hidrosoluble, así como un excipiente hidroinsoluble, un ligante, un desintegrante, un lubricante, etc. Se pueden añadir a la misma los siguientes agentes.

5 El "excipiente hidroinsoluble" incluye, por ejemplo, almidón de maíz, celulosa cristalina, etc. Dicho excipiente hidroinsoluble puede ser utilizado solo, o se pueden usar conjuntamente dos o más del mismo.

10 El "desintegrante" incluye, por ejemplo, almidón de maíz, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carmelosa, carmelosa calcio, carmelosa sodio, croscarmelosa sodio, carboximetilalmidón sodio, crospovidona, etc. Dicho desintegrante puede ser usado solo, o se pueden usar conjuntamente dos o más del mismo. El desintegrante es utilizado en una cantidad, por ejemplo, del 0 al 10% en peso, preferiblemente del 0,5 al 5% en peso, en base al peso total de una tableta.

15 El "lubricante" incluye, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado, etc.

La preparación oral de la presente invención puede ser preparada según un método convencional, dependiendo de la forma de dosificación deseada.

20 (1) Preparación de una solución acuosa de ligante polimérico hidrosoluble:

Se disuelve un ligante polimérico hidrosoluble en agua purificada. La cantidad del ligante polimérico hidrosoluble es, por ejemplo, del 1 al 20% en peso, preferiblemente del 2 al 8% en peso, con respecto al agua purificada.

25 (2) Preparación de un gránulo que contiene lurasidona:

En una granuladora de lecho fluido, se cargan excipiente que incluye lurasidona, manitol y almidón parcialmente pregelatinizado y desintegrante, y se rocía esto con el ligante polimérico hidrosoluble preparado en el anterior procedimiento (1) que se ha de granular.

30 El aparato de granulación incluye, por ejemplo, uno clasificado dentro de la granulación en lecho fluido, la granulación de alto cizallamiento, la granulación en lecho rotofluido, etc., pero no se limita a éstos.

35 (3) Deseccación del gránulo:

El gránulo antes obtenido es desecado a presión reducida o a presión atmosférica. La desecación es realizada de tal forma que la pérdida al desecar, medida por medio de un medidor de humedad de infrarrojos, esté, por ejemplo, dentro del 3% en peso, preferiblemente entre el 1 y el 2% en peso.

40 (4) Mezcla de lubricante:

45 Al gránulo desecado en el anterior punto (3), se le añade el lubricante que se ha de mezclar. Para la mezcla, se usa, por ejemplo, una máquina mezcladora clasificada dentro de las mezcladoras por difusión [volteadoras]. Específicamente, se usan una mezcladora volteadora, mezcladoras en V, doble cono, volteadora de contenedor, etc., pero no se limita a éstas.

(5) Compresión:

Se comprime la mezcla anterior para obtener una tableta.

50 El aparato para la compresión incluye, por ejemplo, uno clasificado dentro de una prensa para tabletas, etc. Se selecciona la dureza de compresión, por ejemplo, entre 30 a 200N.

55 (6) Se realiza eventualmente un revestimiento con película:

Se puede someter eventualmente la tableta antes obtenida a un revestimiento con película, de ser necesario. El aparato para el revestimiento incluye, por ejemplo, uno clasificado dentro de una paila de revestimiento. Como preferibles, se incluyen uno clasificado dentro de un sistema de revestimiento perforado.

60 El agente de revestimiento incluye, por ejemplo, una mezcla de material base (v.g., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etc.) y plastificante (v.g., polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, glicerina, éster de ácido graso y glicerina, etc.). Si es necesario, se puede añadir también un aditivo, tal como el óxido de titanio. Después de realizar el revestimiento con película, se pueden añadir también

cera de carnauba, etc. como agente pulimentador.

(7) Desección:

5 Se deseca la tableta antes obtenida. Se realiza la desecación a presión reducida o a presión atmosférica, de tal forma que la pérdida al desecar, medida mediante un medidor de humedad de infrarrojos, esté, por ejemplo, dentro del 3% en peso, preferiblemente entre el 1 y el 2% en peso.

10 Se ilustran a continuación ejemplos de la presente invención. Dichos ejemplos están destinados a ejemplificar la presente invención, pero no a limitar la presente invención a los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 A. Una tableta revestida con película que contiene 80 mg de lurasidona (Ejemplo 1)

20 Se preparan secuencialmente gránulos, tabletas sin revestir y tabletas RP que contienen los siguientes componentes. Las cantidades de carga mostradas entre paréntesis en la siguiente descripción son un ejemplo para la preparación de la formulación mostrada en el Ejemplo 1.

Según el método de preparación, se pueden preparar también, en principio, otros ejemplos, siempre que sea necesario cambiar las cantidades de carga dependiendo de las formulaciones.

25 B. Método de preparación

(1) Preparación de solución de ligante (solución acuosa al 5% de hidroxipropilmetilcelulosa):

30 Se disolvió hidroxipropilmetilcelulosa (32 g) como ligante polimérico hidrosoluble en agua purificada (608 g) para obtener una solución de ligante.

(2) Granulación:

35 Se cargaron lurasidona (320 g), manitol (576 g), almidón parcialmente pregelatinizado (320 g) y croscarmelosa sodio (16 g) en una granuladora de lecho fluido (Multiplex MP-01/fabricado por Powrex Corporation) y se granuló la mezcla por granulación mediante aspersion en las siguientes condiciones usando la solución de ligante preparada en el anterior punto (1), para obtener un polvo de gránulos. Se añadió al polvo de gránulos obtenido estearato de magnesio, para obtener un gránulo para compresión que tenía una formulación (b) después de mezclar (40 rpm, 5 minutos). Se mezcló el estearato de magnesio en cantidades calculadas a partir de una formulación en base a los rendimientos de polvo de gránulos.

Condiciones de granulación

45 Temperatura de suministro de aire: 60°C
Flujo de aire: de 50 a 65 m³/h
Velocidad de aspersion: 13 g/min.
Diámetro de la boquilla aspersora: 1,2 mm
Presión de aspersion: 0,12 MPa
50 Posición de la pistola: la posición central

(3) Compresión:

55 Se comprimió el gránulo para compresión preparado en el anterior punto (2) con HT-AP12SS-II (fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.), para obtener una tableta.

Tamaño de la mano del mortero: φ10 mm 14R
Grosor: de 4,20 a 4,30 mm
Presión de compresión: 10 kN

60 (4) Revestimiento:

Se revistió la tableta sin revestir preparada en el anterior punto (3) utilizando un High Coater HCT30N (fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) en las siguientes condiciones, para controlar las cantidades de la capa a 5 mg, y se le

añadió cera de carnauba después del revestimiento, para obtener una tableta revestida con película.

Condiciones del RP

- 5 Temperatura de suministro de aire: 80°C
 Flujo de aire: 0,6 m³/min.
 Velocidad de rotación de la bandeja: 25 rpm
 Presión de aspersión: 0,15 MPa
 Velocidad de flujo del líquido: 5 g/min.

10 Se evaluó la preparación obtenida en el método anterior en cuanto a su calidad según los siguientes métodos, y se consiguió la presente invención en base al conocimiento así obtenido.

C. Evaluación de calidad

- 15 (1) Prueba de disolución

Se sometió una preparación fabricada a la prueba de disolución según la Farmacopea Japonesa, Prueba de disolución, Método 2. A continuación, se muestran las condiciones de medición.

- 20 Solución de ensayo: Tampón McIlvaine diluido, pH 4,0
 Velocidad de rotación de la hélice: 50 rpm
 Fluido de ensayo: 900 ml

- 25 (2) Similitud de perfiles de disolución

Se usó un factor de similitud f2 mostrado en Scale-Up and Past-Approval Changes for Intermediate Release Products (SUPAC-IR) como indicación para evaluar la similitud de los perfiles de disolución. Se calcula el valor f2 mediante la siguiente ecuación. Se determinó que cada preparación fabricada tenía un perfil de disolución similar en caso de que el valor f2 calculado a partir del índice de disolución de cada preparación por SUPAC-IR estuviese en el rango de $50 \leq f2 \leq 100$. Se utilizaron índices de disolución en tres puntos temporales, tales como 15 min., 30 min. y 45 min., después del inicio de la prueba para el cálculo del valor f2.

$$f2 = 50 \cdot \text{LOG} \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

- 35 Ti y Ri son el porcentaje disuelto en cada punto.
 n es el número de puntos que se han de comparar.

- 40 (3) Distribución de tamaños

Se midió la distribución de tamaños de la lurasidona según un método de deshidratación por aspersión mediante un Analizador del Tamaño de Partícula por Difracción de Láser (SLAD-3000/Shimadzu Corporation). Se muestran a continuación las condiciones de medición.

- 45 Cantidades de muestra: 2 g
 Presión de aire: 0,4 MPa o más
 Velocidad de rotación de la plataforma giratoria: 2
 Ajustes de parámetros
 Ajustes ambientales

- | | | |
|----|---|--|
| 50 | Media de monitorización: 16 | Rango óptimo de medición (Máx.): 1.500 |
| | Media de medición en oscuridad: 2 | (Mín.): 700 |
| | Máx. exhibición de intensidad de luz: 2.000 | (CH-1) velocidad en baudios (bps): 9.600 |
| | Blanco previo: lectura | Máx. medible de blanco: 300 |
| 55 | Impresora: monocromática | Rango de variación medible de blanco: 20 |
| | Parámetro de refracción | |
| | Refracción estándar: 1,70-0,20i | |

Ajustes de las condiciones de medición

Media de medición: 1

Intervalo de medición (s): 1

Media: 64

Rango de absorbancia medida (Máx): 0,1
(Mín.): 0,05

Modo de disparo: OFF

Umbral seco: 300

Mín. seco permisible.: 300

Máx: 2.500

Rango de gránulo para evaluación (Mín.): 0,1

Rango de gránulo para evaluación (Máx.): 2.000

Posición de inicio del uso del sensor: 1

5

10 <Prueba 1>

En los Ejemplos 1, 2 y 3, se fabricaron tabletas que contenían composiciones farmacéuticas específicas que incluían excipiente hidrosoluble y 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente, de lurasidona por tableta, almidón parcialmente pregelatinizado y ligante polimérico hidrosoluble. En los Experimentos comparativos 1 y 2, se fabricaron tabletas que contenían 40 mg y 80 mg, respectivamente, de lurasidona por tableta en base a la formulación descrita en el Documento de Patente 2.

15

Se sometieron las preparaciones fabricadas a las pruebas de disolución en las condiciones mostradas en (d) y (e) y se evaluaron las similitudes de los perfiles de disolución. Adicionalmente, se muestran en la Prueba 8 las reproducciones de los Experimentos comparativos 1 y 2.

20

En las Tablas 4 y 5 se muestran los resultados. En las Figuras 2 y 3 se muestran los índices de disolución temporal de (d).

25 (a) Formulaciones de polvos de gránulos

Tabla 1

Componente	Unidad: mg				
	Ejemplo N°			Ej. Comp. N°	
	1	2	3	1	2
Lurasidona	80	40	20	40	80
Manitol	144	72	36	188	148
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	40	20	-	-
Croscarmelosa sodio	4	2	1	16	16
Hidroxipropilmetilcelulosa	8	4	2	10	10

30 (b) Formulaciones de gránulos para tabletas comprimidas/no revestidas

Tabla 2

Componente	Unidad: mg				
	Ejemplo N°			Ej. Comp. N°	
	1	1	1	1	2
Gránulos del anterior punto (a)	316	158	79	254	254
Lactosa	-	-	-	62	62
Estearato de magnesio	4	2	1	4	4

35 (c) Formulaciones de tabletas RP

Tabla 3

Componente	Unidad: mg				
	Ejemplo N°			Ej. Comp. N°	
	1	2	3	1	2
Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	160	80	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,25	1,95	1,3	2,6	2,6
Óxido de titanio	1	0,6	0,4	0,8	0,8
Polietilenglicol 6000	0,75	0,45	0,3	0,6	0,6
Cera de carnauba	0,01	0,006	0,004	0,01	0,01

(d) Prueba de disolución en el sistema que contiene 80 mg de lurasidona en cada recipiente

Se sometió cada tableta revestida con película que contenía 80 mg, 40 mg o 20 mg de lurasidona en el sistema que contenía 80 mg de lurasidona en cada recipiente a la prueba de disolución y se evaluó la similitud de cada perfil de disolución mediante el valor f_2 .

Como evidencia la Tabla 4, los valores f_2 de los Ejemplos 2 y 3 mostraron similitudes con el Ejemplo 1, pero el valor f_2 del Experimento comparativo 2 no mostró similitud con el Experimento comparativo 1. En otras palabras, como evidencian la Tabla 4 y la Figura 3, en los Ejemplos 1 a 3 los valores f_2 que representaban las similitudes de los perfiles de disolución estaban en el rango de $50 \leq f_2 \leq 100$, y se obtuvieron preparaciones que mostraban similitudes de los perfiles de disolución sin dependencia de los contenidos en las tabletas (concentración unitaria), incluso en preparaciones con diferentes contenidos. Por otra parte, como evidencian la Tabla 4 y la Figura 2, la disolución de la formulación descrita en el Documento de Patente 2 en el Experimento comparativo 2 era aparentemente más lenta que la de las dos tabletas de las preparaciones del Experimento comparativo 1, y no se vio similitud del perfil de disolución, como se detalla en la Prueba 8.

Tabla 4

Factor de similitud	Ejemplo N°			Ej. Comp. N°	
	1	2	3	1	2
f_2	-	88	97	-	37

(e) Prueba de disolución en el sistema que contiene 40 mg de lurasidona en cada recipiente

Se sometió cada tableta revestida con película que contenía 40 mg o 20 mg de lurasidona en el sistema que contenía 40 mg de lurasidona en cada recipiente a la prueba de disolución y se evaluó la similitud de cada perfil de disolución utilizando los valores f_2 de un modo similar.

Como evidencia la Tabla 5, los valores f_2 del Ejemplo 3 y del Experimento comparativo 1 mostraron similitudes con el Ejemplo 2. En otras palabras, los valores f_2 estaban en el rango de $50 \leq f_2 \leq 100$ incluso en el sistema que contenía 40 mg de lurasidona en cada recipiente, y se vieron similitudes de los perfiles de disolución sin dependencia de los contenidos en las tabletas (concentración unitaria).

Tabla 5

Factor de similitud	Ejemplo N°		Ej. Comp. N°
	2	3	1
f_2	-	88	97

<Prueba 2>

Se prepararon preparaciones que incluían una composición farmacéutica que contenía excipiente hidrosoluble y ligante polimérico hidrosoluble y almidón parcialmente pregelatinizado en los Ejemplos 1 y 4. Se prepararon preparaciones que incluían una composición farmacéutica que contenía excipiente hidrosoluble y ligante polimérico hidrosoluble y almidón de maíz, que era un almidón no pregelatinizado, en los Experimentos comparativos 3, 4 y 5. Se sometió cada preparación a la prueba de disolución y se evaluó la similitud de cada perfil de disolución mediante el valor f_2 . En la Tabla 9 se muestran los resultados 9.

(a) Formulaciones de polvos de gránulos

Tabla 6

Componente	Unidad: mg				
	Ejemplo N°			Ej. Comp. N°	
	1	4	3	4	5
Lurasidona	80	80	80	80	80
Manitol	144	176	108	108	-
Lactosa	-	-	-	-	108
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	40	-	-	-
Almidón de maíz	-	-	40	40	40
Croscarmelosa sodio	4	8	16	16	16
Hidroxiopropilmetilcelulosa	8	12	10	10	10

(b) Formulaciones de gránulos para tabletas comprimidas/no revestidas

Tabla 7

Componente	Unidad: mg				
	Ejemplo N°		Ejemplo Comparativo N°		
	1	4	3	4	5
Gránulos del anterior punto (a)	316	316	254	254	254
Manitol	-	-	62	-	-
Estearato de magnesio	4	4	4	4	4

5

(c) Formulaciones de tabletas RP

Tabla 8

Componente	Unidad: mg				
	Ejemplo N°		Ejemplo Comparativo N°		
	1	4	3	4	5
Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	320	320	258	258
Hidroxiopropilmetilcelulosa	3,25	-	2,6	2,6	2,6
Óxido de titanio	1	-	0,8	0,8	0,8
Polietilenglicol 6000	0,75	-	0,6	0,6	0,6

10

(d) Prueba de disolución

Como evidencia la Tabla 9, el Ejemplo 4 mostró una similitud con el Ejemplo 1, pero los valores f2 en los Experimentos comparativos 3, 4 y 5 no mostraron similitudes con el Ejemplo 1. En otras palabras, las preparaciones que contenían almidón de maíz en los Experimentos comparativos 3, 4 y 5 mostraron diferentes perfiles de disolución y lentas disoluciones en comparación con las preparaciones que contenían almidón parcialmente pregelatinizado de los Ejemplos 1 y 4.

15

Tabla 9

Factor de similitud	Ejemplo N°		Ej. Comp. N°		
	1	4	3	4	5
f2	-	67	44	29	26

20

<Prueba 3>

Se evaluaron los efectos de las cantidades de mezcla del almidón parcialmente pregelatinizado de los Ejemplos 4, 5, 6 y 7 sobre las disoluciones. En la Tabla 13 se muestran los resultados.

25

(a) Formulaciones de polvos de gránulos

Tabla 10

Componente	Unidad: mg				
	Ejemplo N°				
	1	4	5	6	7
Lurasidona	80	80	80	80	80
Manitol	144	176	116	136	156
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	40	100	80	60
Croscarmelosa sodio	4	8	8	8	8
Hidroxiopropilmetilcelulosa	8	12	12	12	12

30

(b) Formulaciones de gránulos para tabletas comprimidas/no revestidas

Tabla 11

Componente	Ejemplo N°					Unidad: mg
	1	4	5	6	7	
	Gránulos del anterior punto (a)	316	316	316	316	316
Estearato de magnesio	4	4	4	4	4	

(c) Formulaciones de tabletas RP

5

Tabla 12

Componente	Ejemplo N°					Unidad: mg
	1	4	5	6	7	
	Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	320	320	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,25	-	-	-	-	
Óxido de titanio	1	-	-	-	-	
Polietilenglicol 6000	0,75	-	-	-	-	
Cera de carnauba	0,01	-	-	-	-	

(d) Prueba de disolución

10

Como evidencia la Tabla 13, los valores f2 de los Ejemplos 4, 5, 6 y 7 mostraron similitudes con el Ejemplo 1. En otras palabras, una preparación que contenía una composición farmacéutica que incluía un 10% p/p o más de almidón parcialmente pregelatinizado en los componentes de la preparación mostró una rápida disolución y un perfil de disolución similar.

15

Tabla 13

Factor de similitud	Ejemplo N°				
	1	4	5	6	7
f2	-	67	60	62	81

<Prueba 4>

20

En el Experimento comparativo 6, se intentó preparar una tableta que contenía excipiente hidrosoluble y almidón parcialmente pregelatinizado, pero sin ligante polimérico hidrosoluble. Sin embargo, en la etapa de compresión, los componentes no pudieron ser comprimidos debido a sellado y adherencia, y no se obtuvieron perfiles de disolución similares o tabletas uniformes. En los Ejemplos 8, 9, 10 y 11, se prepararon preparaciones que contenían composiciones farmacéuticas con diferentes cantidades de mezcla de excipiente hidrosoluble y almidón parcialmente pregelatinizado y ligante polimérico hidrosoluble. En la Tabla 17 se muestran los resultados.

25

(a) Formulaciones de polvos de gránulos

30

Tabla 14

Componente	Ejemplo N°					Unidad: mg
	1	8	9	10	11	Ej. Comp. N°
						6
Lurasidona	80	80	80	80	80	80
Manitol	144	136	138	140	142	148
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	80	80	80	80	80
Croscarmelosa sodio	4	8	8	8	8	8
Hidroxipropilmetilcelulosa	8	12	10	8	6	-

(b) Formulaciones de gránulos para tabletas comprimidas/sin revestir

Tabla 15

Componente	Ejemplo N°					Unidad: mg
						Ej. Comp. N°
	1	8	9	10	11	6
Gránulos del anterior punto (a)	316	316	316	316	316	316
Estearato de magnesio	4	4	4	4	4	4

(c) Formulaciones de tabletas RP

5

Tabla 16

Componente	Ejemplo N°					Unidad: mg
						Ej. Comp. N°
	1	8	9	10	11	6
Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	320	320	320	320	320
Hidroxiopropilmetilcelulosa	3,25	-	-	-	-	-
Óxido de titanio	1	-	-	-	-	-
Polietilenglicol 6000	0,75	-	-	-	-	-
Cera de carnauba	0,01	-	-	-	-	-

(d) Prueba de disolución

10

Como evidencia la Tabla 17, los valores f2 de los Ejemplos 8, 9, 10 y 11 mostraron similitudes con el Ejemplo 1. En otras palabras, las preparaciones que contenían composiciones farmacéuticas que incluían ligante polimérico hidrosoluble en el rango de un 1,8% p/p a un 3,8% p/p mostraron rápidas disoluciones y perfiles de disolución similares.

15

Tabla 17

Factor de similitud	Ejemplo N°				
	1	8	9	10	11
f2	-	77	81	73	73

<Prueba 5>

20

En el Ejemplo 12, se preparó una preparación que contenía una composición farmacéutica que incluía ligante polimérico hidrosoluble y almidón parcialmente pregelatinizado utilizando lactosa como excipiente hidrosoluble. En la Tabla 21 se muestran los resultados.

25

(a) Formulaciones de polvos de gránulos

Tabla 18

Componente	Ejemplo N°			Unidad: mg
	1	6	12	
Lurasidona	80	80	80	80
Manitol	144	136	-	-
Lactosa	-	-	136	136
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	80	80	80
Croscarmelosa sodio	4	8	8	8
Hidroxiopropilmetilcelulosa	8	12	12	12

30

(b) Formulaciones de gránulos para tabletas comprimidas/no revestidas

Tabla 19

Componente	Unidad: mg		
	Ejemplo N°		
	1	6	12
Gránulos del anterior punto (a)	316	316	316
Estearato de magnesio	4	4	4

(c) Formulaciones de tabletas RP

5

Tabla 20

Componente	Unidad: mg		
	Ejemplo N°		
	1	6	12
Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,25	-	-
Óxido de titanio	1	-	-
Polietilenglicol 6000	0,75	-	-
Cera de carnauba	0,01	-	-

(d) Prueba de disolución

10

Como evidencia la Tabla 21, los valores f2 de los Ejemplos 6 y 12 mostraron similitudes con el Ejemplo 1. En otras palabras, las preparaciones que contenían manitol y lactosa como excipiente hidrosoluble mostraron rápidas disoluciones y perfiles de disolución similares.

15

Tabla 21

Factor de similitud	Ejemplo N°		
	1	6	12
f2	-	62	66

<Prueba 6>

20

En los Ejemplos 4, 13, 14 y 15, se prepararon preparaciones que contenían una composición farmacéutica específica que incluía excipiente hidrosoluble y ligante polimérico hidrosoluble y almidón parcialmente pregelatinizado utilizando polvos a granel de lurasidona con diferente distribución de tamaños. En la Tabla 25 se muestran los resultados.

25

(a) Distribución de tamaño de polvos a granel de lurasidona

D50% (50% del tamaño de partícula) representa el tamaño de partícula en el punto en que la distribución integrada calculada en base al volumen es del 50%, y D90% (90% del tamaño de partícula) representa el tamaño de partícula en el punto en que la distribución integrada calculada en base al volumen es del 90% (bajo tamizado).

30

Tabla 22

Distribución de tamaño		Unidad: mg			
		Ejemplo N°			
		4	13	14	15
Tamaño de partícula	D10%	0,5	0,9	1,0	1,5
	D50%	1,6	5,9	7,6	13,9
	D90%	4,7	17,5	26,9	58,3

(b) Formulaciones de gránulos para tabletas comprimidas/no revestidas

35

Tabla 23

Componente	Ejemplo N°				Unidad: mg
	4	13	14	15	
	Lurasidona	80	80	80	80
Manitol	176	144	144	144	
Almidón parcialmente pregelatinizado	40	80	80	80	
Croscarmelosa sodio	8	4	4	4	
Hidroxipropilmetilcelulosa	12	8	8	8	
Estearato de magnesio	4	4	4	4	

(c) Formulaciones de tabletas RP

5

Tabla 24

Componente	Ejemplo N°				Unidad: mg
	4	13	14	15	
	Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	320	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	-	3,25	3,25	3,25	
Óxido de titanio	-	1	1	1	
Poliethylenglicol 6000	-	0,75	0,75	0,75	
Cera de carnauba	-	0,01	0,01	0,01	

(d) Prueba de disolución

10

Como evidencia la Tabla 25, los valores f2 de los Ejemplos 13, 14 y 15 mostraron similitudes con el Ejemplo 4. En otras palabras, se vio que las preparaciones preparadas utilizando polvos a granel de lurasidona donde el 50% del tamaño de partícula es de 1 a 8 μm y el 90% del tamaño de partícula es de 27 μm o menos en la distribución del tamaño de partícula mostraron perfiles de disolución similares.

15

Tabla 25

Factor de similitud	Ejemplo N°			
	4	13	14	15
f2	-	56	56	46

<Prueba 7>

20

Se fabricaron preparaciones en las que los contenidos en lurasidona por tableta eran de 10 mg y 40 mg utilizando la técnica descrita en el Documento de Patente 2, y se les sometió a examen para ver si podían proporcionar preparaciones para administración oral con perfiles de disolución equivalentes en contenidos en el rango de 10 mg a 40 mg de lurasidona por tableta, según se describe en el Documento de Patente 2. En la Figura 1 se muestran los resultados.

25

Como evidencia la Figura 1, los valores f2 mostraron los perfiles de disolución de preparaciones con diferentes contenidos en lurasidona obtenidas por la técnica descrita en el Documento de Patente 2, y las tabletas con 10 mg y 40 mg de lurasidona por tableta podían proporcionar preparaciones para administración oral con perfiles de disolución equivalentes, como se describe en el Documento de Patente 2.

30

(a) Formulaciones de gránulos (referencia)

35

Tabla 26

Componente	Unidad: mg	
	Tableta de 10 mg	Tableta de 40 mg
Lurasidona	10	40
Manitol	47	188
Croscarmelosa sodio	4	16
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,5	10

(b) Formulaciones de tabletas sin revestir

Tabla 27

Unidad: mg		
Componente	Tableta de 10 mg	Tableta de 40 mg
Gránulos de (a)	63,5	254
Lactosa	15,5	62
Estearato de magnesio	1	4

5

(c) Formulaciones de tabletas RP

Tabla 28

Unidad: mg		
Componente	Tableta de 10 mg	Tableta de 40 mg
Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	80	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,3	2,6
Óxido de titanio	0,4	0,8
Poliethylenglicol 6000	0,3	0,6
Cera de carnauba	0,006	0,01

10

<Prueba 8>

Se pudo confirmar que una preparación con hasta 40 mg de lurasidona por tableta podía proporcionar una preparación oral con un perfil de disolución equivalente en la técnica descrita en el Documento de Patente 2. Se fabricó aquí una preparación donde los contenidos en lurasidona eran de 80 mg por tableta sin contenido en almidón parcialmente pregelatinizado según la técnica descrita en el Documento de Patente 2. Se preparó la preparación doblando la proporción de contenido en el principio activo, de tal forma que el peso por tableta del mismo fuera el mismo que en la tableta de 40 mg, con objeto de evitar un mayor estrés en el paciente asociado al crecimiento del tamaño de las tabletas. En la Tabla 4 y en la Figura 2 se muestran los resultados de los Experimentos comparativos 1 y 2.

15

20

Como evidencian la Tabla 4 y la Figura 2, la tableta de 80 mg con proporciones dobles de contenido en lurasidona y sin contenido en almidón pregelatinizado no pudo mostrar una disolución equivalente a la de dos tabletas de 40 mg, como muestran los valores f2 en la técnica descrita en el Documento de Patente 2.

25

(a) Formulaciones de gránulos

Tabla 29 (referencia)

Unidad: mg		
Componente	Tableta de 40 mg	Tableta de 80 mg
Lurasidona	40	80
Manitol	188	148
Croscarmelosa sodio	16	16
Hidroxipropilmetilcelulosa	10	10

30

(b) Formulaciones de tabletas sin revestir

Tabla 30

Unidad: mg		
Componente	Tableta de 40 mg	Tableta de 80 mg
Gránulos de (a)	254	254
Lactosa	62	62
Estearato de magnesio	4	4

35

(c) Formulaciones de tabletas RP

Tabla 31

	Unidad: mg	
	Tableta de 40 mg	Tableta de 80 mg
Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,6	2,6
Óxido de titanio	0,8	0,8
Polietilenglicol 6000	0,6	0,6
Cera de carnauba	0,01	0,01

5 <Prueba 9>

Se evaluaron disoluciones de los tres tipos de preparaciones con diferentes contenidos fabricadas en los Ejemplos 1 a 3 de la Prueba 1. En la Figura 3 se muestran los resultados.

10 Como evidencia la Figura 3, se confirmó que las preparaciones de la presente invención que contenían de 20 mg a 80 mg de lurasidona por tableta mostraban disoluciones equivalentes son dependencia de los contenidos de las tabletas (concentración unitaria).

15 (a) Formulaciones de polvos de gránulos

Tabla 32

Componente	Unidad: mg		
	Tableta de 80 mg	Tableta de 40 mg	Tableta de 20 mg
Lurasidona	80	40	20
Manitol	144	72	36
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	40	20
Croscarmelosa sodio	4	2	1
Hidroxipropilmetilcelulosa	8	4	2

20 (b) Formulaciones de gránulos para tabletas comprimidas/no revestidas

Tabla 33

Componente	Unidad: mg		
	Tableta de 80 mg	Tableta de 40 mg	Tableta de 20 mg
Gránulos del anterior punto (a)	316	158	79
Lactosa	-	-	-
Estearato de magnesio	4	2	1

25 (c) Formulaciones de tabletas RP

Tabla 34

Componente	Unidad: mg		
	Tableta de 80 mg	Tableta de 40 mg	Tableta de 20 mg
Tabletas no revestidas del anterior punto (b)	320	160	80
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,25	1,95	1,3
Óxido de titanio	1	0,6	0,4
Polietilenglicol 6000	0,75	0,45	0,3
Cera de carnauba	0,01	0,006	0,004

30 <Prueba 10>

Se prepararon preparaciones de tabletas de 120 mg de lurasidona donde el peso de cada tableta era el mismo según la técnica descrita en la presente invención, así como en el Documento de Patente 2, y se evaluó el perfil de disolución de cada preparación.

35

(a) Método experimental

Se fabricaron preparaciones de tabletas de 120 mg de lurasidona según el método de preparación de la presente invención, así como el Método de preparación 2 del Documento de Patente 2 (descrito más adelante) (Tabla 35). Se sometieron estas preparaciones fabricadas a la prueba de disolución en condiciones parcialmente cambiadas, descritas en Evaluación de C. de calidad (1) Prueba de disolución en el Ejemplo de la presente descripción.

Se realizó la prueba de disolución cambiando el pH de la solución de ensayo diluida en tampón McIlvaine de 4,0 a 3,8.

(b) Método de preparación de la presente invención

Se cargaron en una granuladora de lecho fluidizado (Flow Coater FLF-30/fabricada por Freund Industrial Co., Ltd.) lurasidona (8.000 g), D-manitol (14.200 g), almidón parcialmente pregelatinizado (8.000 g) y croscarmelosa sodio (400 g) y sobre esto se roció una solución al 5% de hidroxipropilmetilcelulosa previamente preparada para granulación en condiciones en las que la temperatura de entrada era de 80°C, el flujo de aire de entrada era de 7 m³/min., la velocidad de flujo del líquido de rociado era de 200 ml/min. y el flujo de aire de atomización era de 200 l/min. Se secó el gránulo obtenido en la granuladora en condiciones en las que la temperatura de desecación era de 80°C y el tiempo de desecación era de 10 minutos y se confirmó mediante un analizador de humedad de halógeno que la pérdida por desecación estaba dentro del 2%. Se clasificó el gránulo obtenido por tamaño utilizando una máquina de clasificación por tamaños (Fiore tipo F-0). Se mezclaron entonces entre sí el gránulo clasificado por tamaño (18.000 g) y estearato de magnesio (228 g) utilizando una máquina mezcladora (tamaño del recipiente 110 l) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 20 rpm y el tiempo de mezcla era de 5 minutos. Finalmente, se comprimió la mezcla obtenida a una presión de compresión de 12,5 kN utilizando un aparato de compresión (HT-AP12SS-II/fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.), para preparar una tableta no revestida de 120 mg de lurasidona.

(c) Método de preparación 2 del Documento de Patente 2

Se cargaron en una granuladora de lecho fluidizado (Multiplex MP-01/fabricada por Powrex Corporation) lurasidona (160 g), D-manitol (296 g) y croscarmelosa sodio (32 g) y se sobre esto se roció una solución al 5% de hidroxipropilmetilcelulosa previamente preparada para granulación en condiciones en las que la temperatura de suministro de aire era de 60°C y el tiempo de granulación era de 45 minutos. Se secó el gránulo obtenido en la granuladora en condiciones en las que la temperatura de desecación era de 80°C y el tiempo de desecación era de 5 minutos, y se confirmó mediante un analizador de humedad de halógeno que la pérdida por desecación estaba dentro del 1%. Se mezclaron entonces entre sí el gránulo obtenido (254 g) y lactosa (62 g) utilizando una máquina mezcladora (fabricada por Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd.) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 40 rpm y el tiempo de mezcla era de 30 minutos. Después de eso, se mezclaron entre sí la mezcla resultante (316 g) y estearato de magnesio (4 g) utilizando una máquina mezcladora (fabricada por Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd.) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 40 rpm y el tiempo de mezcla era de 5 minutos. Finalmente, se comprimió la mezcla obtenida a una presión de compresión de 12,5 kN utilizando un aparato de compresión (HT-AP12SS-II/fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.), para preparar una tableta no revestida de 120 mg de lurasidona.

(d) Resultados

A continuación, se muestran los componentes de las preparaciones fabricadas y los resultados de las pruebas de disolución.

Tabla 35

Componentes de las tabletas		
Formulaciones	034-15-120-1000	RP-03323-120-1000
	(Descripción de la presente invención)	(Descripción del Documento de Patente 2)
Lurasidona	120	120
Manitol	213	222
Almidón parcialmente pregelatinizado	120	-
Croscarmelosa sodio	6	24
Tabletose 70	-	93
Hidroxipropilmetilcelulosa	15	15
Estearato de magnesio	6	6
Total	480	480

Perfil de disolución		
Tiempo (min.)	Índice de disolución (%)	
10	83	54
15	91	66
30	95	80
45	96	84
Valor f2	-	37

Como resultado, se confirmó que la tableta de 120 mg de lurasidona fabricada según la descripción de la presente solicitud mostraba una disolución más rápida en comparación con la tableta de 120 mg de lurasidona fabricada según la descripción del Documento de Patente 2.

5 <Prueba 11>

Se evaluaron los rangos de contenido en sustancia farmacológica aplicados de la presente invención en base a los perfiles de disolución de las preparaciones.

10 (a) Método experimental

Se fabricaron tabletas de 80 mg de lurasidona según el método de preparación de la presente invención (Tabla 36). Se sometieron estas preparaciones fabricadas a la prueba de disolución en las condiciones descritas en Evaluación de C. de calidad (1) Prueba de disolución en el Ejemplo de la presente descripción.

15 (b) Método de preparación

20 Se cargaron en una granuladora de lecho fluidizado (Multiplex MP-01/fabricada por Powrex Corporation) lurasidona, D-manitol, almidón parcialmente pregelatinizado y croscarmelosa sodio y sobre esto se roció una solución al 5% de hidroxipropilmetilcelulosa previamente preparada para granulación en condiciones en las que la temperatura de suministro del aire era de 60°C y el tiempo de granulación era de 45 minutos o de 60 minutos. Se secó el gránulo obtenido en la granuladora en condiciones en las que la temperatura de desecación era de 80°C y el tiempo de desecación era de 5 minutos, y se confirmó mediante un analizador de humedad de halógeno que la pérdida por desecación estaba dentro del 2%. Se mezclaron entonces entre sí el gránulo obtenido y estearato de magnesio utilizando una máquina mezcladora (fabricada por Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd.) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 40 rpm y el tiempo de mezcla era de 5 minutos. Finalmente, se comprimió la mezcla obtenida a una presión de compresión de 10 kN utilizando un aparato de compresión (HT-AP12SS-II/fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.), para preparar una tableta no revestida de 80 mg de lurasidona.

30 (c) Resultados

35 Se muestran a continuación los componentes de las preparaciones fabricadas y los resultados de las pruebas de disolución.

Tabla 36

Formulaciones	034-15-80-1000	RP-03320	RP-03321	RP-03322
Lurasidona	80	80	80	80
Manitol	142	104	67	30
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	80	80	80
Croscarmelosa sodio	4	4	4	4
Hidroxipropilmetilcelulosa	10	8	6	4
Estearato de magnesio	4	4	3	2
Total	320	280	240	200
Perfil de disolución				
Tiempo (min.)	Índice de disolución (%)			
10	85	73	71	68
15	89	80	80	81
30	93	88	88	89
45	94	90	91	91
Valor f2	-	60	60	63

40 Como resultado, se pudo confirmar que los componentes de las preparaciones que contenían lurasidona en un 25 a un 40% mostraban perfiles de disolución similares.

<Prueba 12>

Se evaluaron los perfiles de disolución de las preparaciones en cuanto a los ligantes poliméricos hidrosolubles de la presente invención.

(a) Método experimental

Se fabricó una tableta de 80 mg de lurasidona según el método de preparación de la presente invención (Tabla 37). Se sometieron estas preparaciones fabricadas a la prueba de disolución en las condiciones descritas en Evaluación de C. de calidad (1) Prueba de disolución en el Ejemplo de la presente descripción.

(b) Método de preparación

Se cargaron en una granuladora de lecho fluidizado (Multiplex MP-01/fabricada por Powrex Corporation) lurasidona (160 g), D-manitol (284 g), almidón parcialmente pregelatinizado (160 g) y croscarmelosa sodio (8 g) y se roció esto con una solución al 5% de ligante polimérico hidrosoluble previamente preparada para granulación en condiciones en las que la temperatura de suministro del aire era de 60°C y el tiempo de granulación era de 45 minutos. Se secó el gránulo obtenido en la granuladora en condiciones en las que la temperatura de desecación era de 80°C y el tiempo de desecación era de 5 minutos, y se confirmó mediante un analizador de humedad de halógeno que la pérdida por desecación estaba dentro del 2%. Se mezclaron entonces entre sí el gránulo obtenido y estearato de magnesio usando una máquina mezcladora (fabricada por Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd.) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 40 rpm y el tiempo de mezcla era de 5 minutos. Finalmente, se comprimió la mezcla obtenida a una presión de compresión de 10 kN utilizando un aparato de compresión (HT-AP12SS-II/fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.), para preparar una tableta no revestida de 80 mg de lurasidona.

(c) Resultados

A continuación, se muestran los componentes de las preparaciones fabricadas y los resultados de las pruebas de disolución.

Tabla 37

Formulaciones	034-15-80-1000	RP-03326	RP-03327	RP-03328
Lurasidona	80	80	80	80
Manitol	142	142	142	142
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	80	80	80
Croscarmelosa sodio	4	4	4	4
Hidroxipropilmetilcelulosa	10	-	-	-
Alcohol polivinílico	-	10	-	-
Polivinilpirrolidona	-	-	10	-
Hidroxipropilcelulosa	-	-	-	10
Estearato de magnesio	4	4	4	4
Total	320	320	320	320
Perfil de disolución				
Tiempo (min.)	Índice de disolución (%)			
10	83	59	78	80
15	91	76	82	87
30	95	94	88	91
45	96	96	90	92
Valor f2	-	53	56	69

Como resultado, se confirmó que las preparaciones que utilizaban como ligante polimérico hidrosoluble alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa cumplían el estándar de "Evaluación de C. de calidad (2) Similitud de los perfiles de disolución" en la presente descripción (perfiles de disolución similares).

<Prueba 13>

Se evaluaron los perfiles de disolución de tabletas RP de 20, 40, 80 y 120 mg de lurasidona preparadas según la técnica descrita en la presente invención.

(a) Método experimental

Se fabricaron tabletas RP de 20, 40, 80 y 120 mg de lurasidona según el método de preparación de la presente

invención (Tabla 38).

(b) Método de preparación

5 Se cargaron en una granuladora de lecho fluidizado (Flow Coater FLF-30/fabricada por Freund Industrial Co., Ltd.) lurasidona (8.000 g), D-manitol (14.200 g), almidón parcialmente pregelatinizado (8.000 g) y croscarmelosa sodio (400 g) y se roció esto con una solución acuosa al 5% de hidroxipropilmetilcelulosa previamente preparada para
10 granulación en condiciones en las que la temperatura de entrada era de 80°C, el flujo de aire de entrada era de 7 m³/min., la velocidad de flujo del líquido de rociado era de 200 ml/min. y el flujo de aire de atomización era de 200 l/min. Después del rociado, se secó el gránulo obtenido en condiciones en las que la temperatura de desecación era de 80°C y el tiempo de desecación era de 10 minutos, y se confirmó mediante un analizador de humedad de halógeno que la pérdida por desecación estaba dentro del 2%. Se clasificaron los polvos de gránulos obtenidos en cuanto a tamaño usando una máquina clasificadora de tamaños (Fiore tipo F-0/fabricada por Tokuju Corporation).
15 Se mezclaron entonces entre sí los polvos de gránulos clasificados por tamaño (18.000 g) y estearato de magnesio (228 g) usando una máquina mezcladora (tamaño del recipiente 110 l/fabricada por Furukawa Altec Co., Ltd.) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 20 rpm y el tiempo de mezcla era de 5 minutos. Se comprimieron las mezclas de polvo obtenidas a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN usando un aparato de compresión (CLEANPRESS Correct 12HUK/fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd. para una tableta no revestida de 20, 40 ó 80 de lurasidona, y HT-AP12SS-II/fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd. para una tableta no revestida de 120 mg de lurasidona), para preparar una tableta no revestida de 20, 40, 80 ó 120 mg de lurasidona. Se revistió entonces la tableta no revestida en condiciones en las que la temperatura de suministro de aire era de 80°C, el flujo de aire era de 0,6 m³/min., la velocidad de rotación de la bandeja era de 25 rpm, la presión de aspersión era de 0,15 MPa y la velocidad de flujo del líquido era de 5 g/min., para obtener una tableta RP de 20, 40, 80 ó 120 mg de lurasidona.

25 (c) Prueba de disolución

Se sometieron las preparaciones fabricadas a la prueba de disolución según la Farmacopea Japonesa, Prueba de disolución, Método 2. Las condiciones de medición son mostradas a continuación.

30 Solución de ensayo: Tampón McIlvaine diluido, pH 3,8 y 4,0
Rotación de la hélice: 50 rpm
Fluido de ensayo: 900 ml

35 (d) Resultados

Se muestran a continuación los componentes de las preparaciones fabricadas y los resultados de las pruebas de disolución.

40 Tabla 38

Componentes de las tabletas					
Nombre del producto		Tableta RP de 20 mg de lurasidona 034-15-20	Tableta RP de 40 mg de lurasidona 034-15-40	Tableta RP de 80 mg de lurasidona 034-15-80	Tableta RP de 120 mg de lurasidona 034-15-120
Nº Lote					
Formulación	Lurasidona	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg
	Manitol	35,5 mg	71 mg	142 mg	216 mg
	Almidón parcialmente pregelatinizado	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg
	Croscarmelosa sodio	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
	Estearato de magnesio	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg
	Subtotal	80 mg	160 mg	320 mg	480 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1,001 mg	1,690 mg	2,730 mg	1,100 mg
	Óxido de titanio	0,308 mg	0,520 mg	0,840 mg	0,825 mg
	Macrogol 6000	0,231 mg	0,390 mg	0,630 mg	5,500 mg
Cera de carnauba	0,01 mg	0,01 mg	0,01 mg	0,01 mg	
Total		81,55 mg	162,61 mg	324,21 mg	485,51 mg
Perfil de disolución					
Tiempo (min.)		Índice de disolución (%)			
10		80	77	77	77
15		91	90	88	92

30	100	98	93	96
45	101	100	94	97
pH del fluido de ensayo	4,0	4,0	4,0	3,8

Como resultado, se confirmó que las tabletas RP de 20, 40, 80 y 120 mg de lurasidona fabricadas según la descripción de la presente solicitud mostraban rápidas disoluciones.

5 <Prueba 13>

Se evaluaron las similitudes de los perfiles de disolución para 1 tableta RP de 40 mg/2 tabletas RP de 20 mg, 1 tableta RP de 80 mg/2 tabletas RP de 40 mg/4 tabletas RP de 20 mg, 1 tableta RP de 120 mg/3 tabletas RP de 40 mg/6 tabletas RP de 20 mg.

10

(a) Método experimental

Se abreviaron el método de preparación y el método de ensayo por ser similares a los perfiles de disolución en la Prueba 12.

15

(b) Resultados

Se muestran a continuación los perfiles de disolución de las preparaciones fabricadas y sus similitudes.

20

Tabla 39

Tableta		Tableta 40 mg	Tableta 20 mg	Tableta 80 mg	Tableta 40 mg	Tableta 20 mg	Tableta 120 mg	Tableta 40 mg	Tableta 20 mg
Número de tabletas		1 Tableta	2 Tabletatas	1 Tableta	2 Tabletatas	4 Tabletatas	1 Tableta	3 Tabletatas	6 Tabletatas
		Índice de disolución (%)		Índice de disolución (%)			Índice de disolución (%)		
Tiempo (min.)	10	77	79	77	78	75	77	90	83
	15	90	90	88	86	84	92	94	90
	30	98	98	93	91	90	96	97	94
	45	100	100	94	93	92	97	98	95
Valor f2		-	100	-	85	74	-	88	83

Como resultado, se confirmó que todas las preparaciones cumplieran el estándar de "Evaluación de C. de calidad (2) Similitud de los perfiles de disolución" en la presente descripción.

25

Aplicabilidad industrial

La presente invención permite disponer de una preparación para administración oral con una buena desintegración, que contiene como principio activo clorhidrato de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboxiimida (lurasidona), que tiene un perfil de disolución equivalente del principio activo incluso aunque se varíen los contenidos en la misma del principio activo.

30

Breve descripción de los dibujos

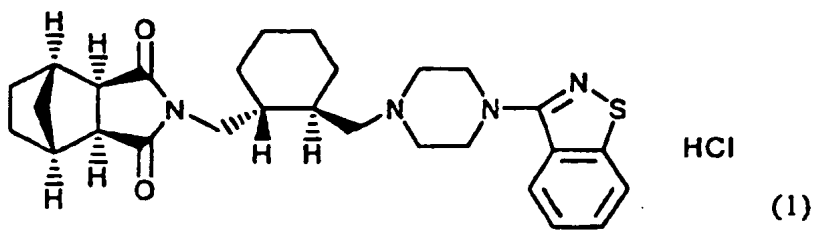
35 La Figura 1 muestra una comparación de los perfiles de disolución en preparaciones con diferentes contenidos en lurasidona. Se midieron preparaciones en las que los contenidos en lurasidona por tableta fabricada según la técnica descrita en el Documento de Patente 2 eran de 10 mg (4 tabletas) y 40 mg (1 tableta) en cuanto a los perfiles de disolución.

40 La Figura 2 muestra una comparación de los perfiles de disolución en preparaciones con diferentes contenidos en lurasidona. Se midieron preparaciones en las que los contenidos en lurasidona por tableta fabricada según la técnica descrita en el Documento de Patente 2 eran de 40 mg (2 tabletas) y 80 mg (1 tableta) en cuanto a los perfiles de disolución.

45 La Figura 3 muestra una comparación de los perfiles de disolución en preparaciones con diferentes contenidos en lurasidona. Se midieron preparaciones en las que los contenidos en lurasidona por tableta fabricada según la presente invención eran de 20 mg (4 tabletas), 40 mg (2 tabletas) y 80 mg (1 tableta) en cuanto a los perfiles de disolución.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación oral que contiene clorhidrato de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboxiimida (lurasidona) de fórmula (1):



un almidón pregelatinizado, un excipiente hidrosoluble y un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.

2. La preparación oral de la reivindicación 1, que puede ser obtenida mediante un procedimiento consistente en granular una mezcla de polvo que incluye lurasidona, un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble utilizando una solución de un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.

3. La preparación oral de la reivindicación 1, que puede ser obtenida mediante un procedimiento consistente en granular una mezcla de polvo que incluye un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble utilizando una solución o dispersión de lurasidona y un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.

4. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.

5. La preparación oral de la reivindicación 4, donde el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 40% (p/p) en base al peso de la preparación.

6. La preparación oral de la reivindicación 5, donde el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación.

7. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa.

8. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el 50% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 0,1 a 8 μm .

9. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el 90% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 27 μm o menos.

10. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 25 al 40% (p/p).

11. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el contenido en lurasidona por tableta es de 10 a 160 mg.

12. La preparación oral de la reivindicación 11, donde el contenido en lurasidona por tableta es de 20 a 120 mg.

13. La preparación oral de la reivindicación 12, donde el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg.

14. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la

preparación y el contenido en lurasidona en la preparación es del 25 al 40% (p/p).

5 15. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación y el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg.

16. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el índice de pregelatinización del almidón pregelatinizado es del 50 al 95%.

10 17. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el almidón pregelatinizado contiene materia hidrosoluble en un 30% o menos.

15 18. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona en la preparación es del 25 al 40% (p/p) y el contenido en lurasidona por tableta es de 20 a 120 mg.

20 19. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el contenido en el excipiente hidrosoluble por tableta es del 30 al 80% (p/p).

20. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el ligante polimérico hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa.

25 21. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el contenido en el ligante polimérico hidrosoluble por tableta es del 0,5 al 10% (p/p).

22. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además incluye un desintegrante, donde el contenido en el desintegrante por tableta es del 0,5 al 5% (p/p).

30 23. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, donde el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación y el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg.

35 24. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además incluye un desintegrante, donde el contenido en el desintegrante por tableta es del 0,5 al 5% (p/p), el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg, el contenido en el excipiente hidrosoluble por tableta es del 30 al 80% (p/p), el ligante polimérico hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa y el contenido en el ligante polimérico hidrosoluble por tableta es del 0,5 al 10% (p/p).

40 25. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, donde el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg, el índice de pregelatinización del almidón pregelatinizado es del 50 al 95%, un 50% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 0,1 a 8 μm y el almidón pregelatinizado contiene materia hidrosoluble en un 30% o menos.

50 26. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además incluye un desintegrante, donde el contenido en el desintegrante por tableta es del 0,5 al 5% (p/p), el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 20 al 30% (p/p) en base al peso de la preparación, el contenido en lurasidona por tableta es de 40 a 120 mg, el índice de pregelatinización del almidón pregelatinizado es del 50 al 95%, un 50% en volumen del tamaño de partícula de la lurasidona es de 0,1 a 8 μm , el almidón pregelatinizado contiene materia hidrosoluble en un 30% o menos, el contenido en el excipiente hidrosoluble por tableta es del 30 al 80% (p/p), el ligante polimérico hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa y el contenido en el ligante polimérico hidrosoluble por tableta es del 0,5 al 10% (p/p).

55 27. Un método para preparar la preparación oral de la reivindicación 2, donde el método consiste en la granulación de una mezcla de polvo que comprende lurasidona, un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble, mediante la utilización de una solución de un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.

60 28. Un método para preparar la preparación oral de la reivindicación 3, donde el método consiste en la granulación de una mezcla de polvo que comprende un almidón pregelatinizado y un excipiente hidrosoluble, mediante la

utilización de una solución o dispersión de lurasidona y un ligante polimérico hidrosoluble, donde el contenido en lurasidona en la preparación es del 20 al 45% (p/p) y el almidón pregelatinizado es incorporado en una cantidad del 10 al 50% (p/p) en base al peso de la preparación.

5 29. El método de la reivindicación 27, donde el excipiente hidrosoluble es manitol o lactosa.

30. Uso de lurasidona para la preparación de una preparación oral como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para tratar la esquizofrenia.

10 31. La preparación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

Figura 1

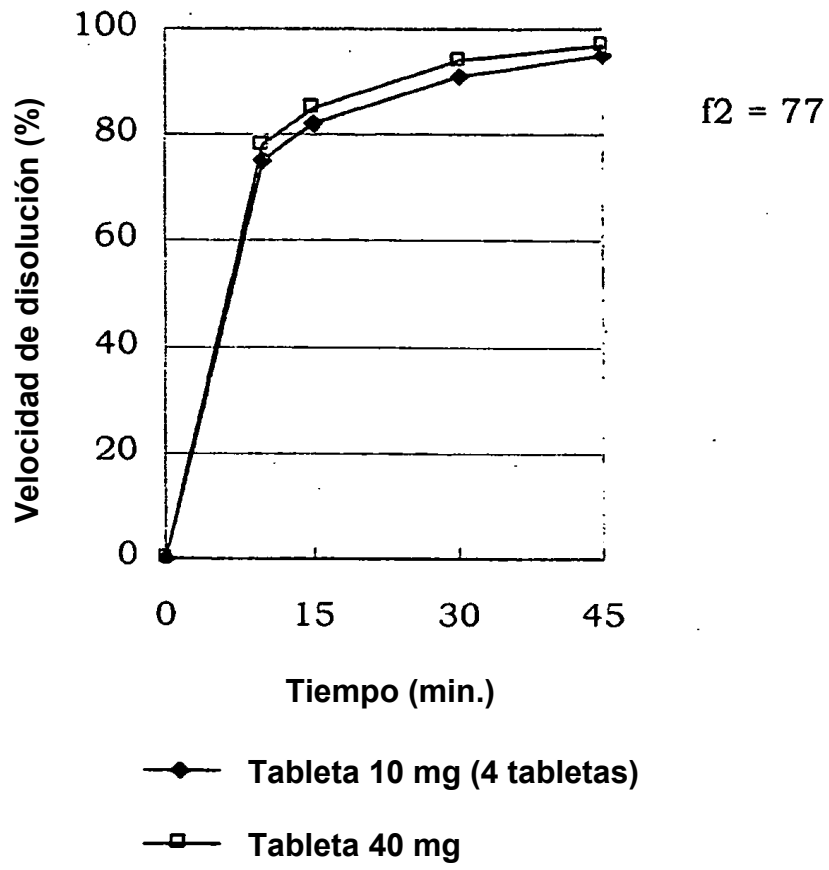


Figura 2

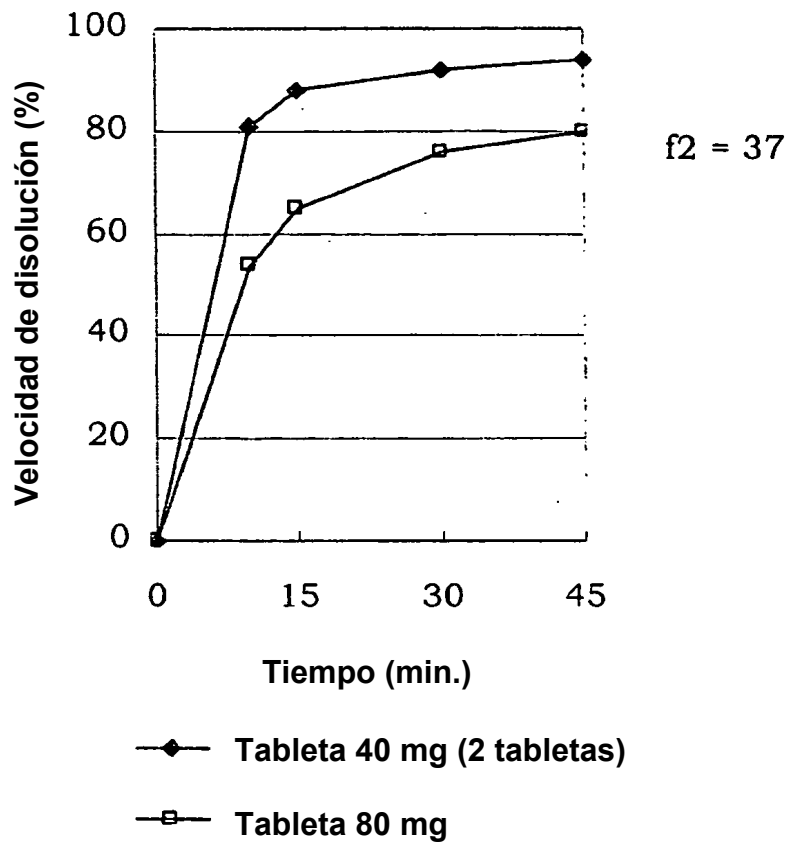


Figura 3

