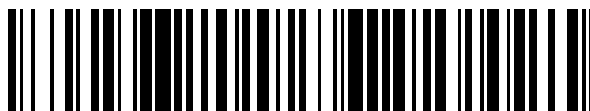


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 415**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2006 E 06707624 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 1858514**

54 Título: **Comprimidos farmacéuticos de aripiprazol cristalino de tipo II**

30 Prioridad:

17.03.2005 US 662552 P

22.06.2005 US 692557 P

26.11.2005 US 739640 P

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

12.01.2015

73 Titular/es:

SYNTHON B.V. (100.0%)

MICROWEG 22

6545 CM NIJMEGEN, NL

72 Inventor/es:

ETTEMA, GERRIT JAN BOUKE;

WESTHEIM, RAYMOND JOZEF HUBERTUS;

KALMOUA, FAYSAL;

JANSEN, KORINDE ANNEMARIE y

DORKOOSH, FARID ABEDIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 526 415 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).

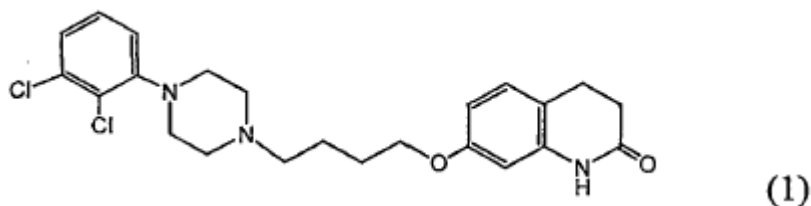
DESCRIPCIÓN

Comprimidos farmacéuticos de aripiprazol cristalino de tipo II

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para comprimidos que contienen aripiprazol cristalino de tipo II y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 El aripiprazol o, más correctamente, el 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, es un compuesto de fórmula (1).



15 Se trata de una sustancia farmacéuticamente activa, disponible en el mercado, útil para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar. Se desvela en los documentos EP 367141/US 5006528. El producto comercializado es la base libre del compuesto del título (1).

20 En el documento US 5006528, se preparó aripiprazol en estado sólido mediante una recristalización doble de aripiprazol bruto en etanol, generando cristales incoloros en escamas con un punto de fusión de 139 a 139,5 °C. En un artículo de Aoki ("Study on Crystal Transformation of Aripiprazole", The Fourth Japan-Korea Symposium on Separation Technology, pág. 937 ff (1996)), dicha forma en estado sólido se designó aripiprazol de tipo I, y se identificó como una forma anhidra. Aoki también enseña que el aripiprazol de tipo I se puede convertir en un aripiprazol de tipo II mediante calentamiento a 130-140 °C durante 15 horas. Este producto también es una forma anhidra con un punto de fusión de 150 °C. Al recristalizar aripiprazol tanto de tipo I como de tipo II en un disolvente alcohólico que contenía agua hasta un 20 %, el producto fue un aripiprazol hidratado marcado como de tipo III por Aoki. El aripiprazol de tipo III se puede convertir en tipo I calentando a 80 °C.

30 El documento WO 03/26659 (EP 1330249) enseña que el aripiprazol de tipo I, la supuesta forma sólida original del aripiprazol, es significativamente higroscópico. En un esfuerzo por encontrar una forma de aripiprazol que tenga una higroscopicidad reducida y mejores cualidades de procesamiento, se describen siete formas cristalinas (A-G).

35 La Forma A hidratada se muestra como un producto intermedio útil para la fabricación de formas anhidras. La Forma A hidratada se puede preparar mediante la molienda del tipo III hidratado de Aoki. Contrariamente a la Forma III hidratada convencional, la Forma A hidratada no presenta un pico endotérmico agudo de deshidratación a 123,5 °C en TGA, sino que tiene un pico endotérmico gradual entre 60 y 120 °C.

40 La Forma B anhidra, que parece ser la forma cristalina preferida, no es higroscópica; es decir, menos del 0,4 % de absorción de agua en 24 horas, y es una forma cristalina estable. Se puede preparar mediante el calentamiento de la Forma A hidratada, preferentemente a 90-125 °C durante 3-50 horas o mediante el calentamiento del aripiprazol de tipo I/tipo II a 90-125 °C. Aunque la Forma B anhidra del documento WO 03/26659 no es higroscópica, tiene el inconveniente de no ser adecuada para la molienda. En concreto, si se intenta molerla con el fin de crear tamaños de partícula pequeños tales como de 50 micrómetros o inferiores, la sustancia molida tiende a adherirse a la fresadora dificultando el proceso industrial. Para superar dicho problema, el documento WO 03/26659 enseña la formación de la Forma A hidratada de aripiprazol, la molienda de la forma A hidratada hasta el tamaño deseado y luego la conversión por calor en la Forma B anhidra.

A continuación, se resume brevemente el resto de formas anhidras desveladas en dicho documento:

50 Forma C: preparada mediante el calentamiento de un aripiprazol anhidro hasta 140-150 °C. Pico endotérmico a aproximadamente 150,2 °C.

Forma D: preparada mediante la recristalización del aripiprazol anhidro en tolueno. Picos endotérmicos a 136,8 y 141,6 °C.

55 Forma E: preparada mediante el doble calentamiento, la disolución y la cristalización del aripiprazol en acetonitrilo con cristalización a aproximadamente 70 °C. Pico endotérmico a 146,5 °C.

Forma F: preparada mediante el calentamiento de una suspensión de aripiprazol anhidro en acetona. Picos endotérmicos a 137,5 y 149,8 °C.

Forma G: preparada disponiendo el estado vítreo del aripiprazol anhidro en un recipiente sellado y manteniéndolo a temperatura ambiente durante al menos 2 semanas. Pico exotérmico a 122,7 °C, pico endotérmico a 141,0 °C.

5 Más recientemente, en la solicitud provisional de EE.UU. con N° de serie 60/662.552, presentada el 17 de marzo de 2005, y en el documento 60/692.557, presentado el 22 de junio de 2005, se han desvelado técnicas para la cristalización del aripiprazol de tipo II directamente en una solución. En general, se encontró que el tipo II se puede obtener mediante precipitación en 2-propanol, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano, siendo una realización preferida una mezcla de 2-propanol y acetato de etilo, especialmente a temperaturas algo elevadas. De manera similar, el documento WO2005/058835 también pretende tener aripiprazol de tipo II cristalizado directamente.

10 Aunque se conocen diversos polimorfos de aripiprazol cristalino, se cree que el producto de aripiprazol comercial usa aripiprazol de tipo I. Sin embargo, el producto comercial aparentemente tiene sensibilidad a la humedad en tanto en cuanto el producto estadounidense está envasado con una gran cantidad de desecante (3 mg en lugar de los 15 2 mg de desecante habituales) y el producto de la UE está envasado en blíster de lámina aluminio-aluminio protectores de la humedad.

Sería deseable formar una composición de aripiprazol para comprimidos que sea menos sensible a la humedad que el producto comercial actual.

20 Sumario de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que el aripiprazol cristalino de tipo II forma composiciones farmacéuticas para comprimidos que tienen una mayor estabilidad en comparación con el comprimido de aripiprazol disponible en el mercado, que presumiblemente contiene el tipo I. Por consiguiente, un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido que comprende de 1 a 50 mg de aripiprazol de tipo II que tiene un punto de fusión de 150 °C y un patrón de XRPD representado en la Figura 1, y excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes generalmente incluyen (a) una o más cargas de poliol tales como lactosa, sorbitol, manitol, etc.; (b) uno o más aglutinantes tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, PVP, almidón, etc.; (c) uno o más disgregantes tales como glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa de sodio, etc.; y (d) un lubricante tal como estearato de magnesio. En general, el aripiprazol está sin moler y normalmente tiene un tamaño medio de partícula inferior a 40 micrómetros. En cuanto a la distribución del tamaño de partícula, por lo general, el d_{90} no es superior a 70 micrómetros y más normalmente no es superior a 50 micrómetros.

35 Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 representa un ejemplo del patrón de XRPD del aripiprazol de tipo II.

40 La Fig. 2A muestra la disolución de comprimidos comerciales en diversas condiciones de almacenamiento en medios a pH 1,2. El perfil de disolución (aparato USP II) se midió en 900 ml de SGF a una velocidad de rotación de 60 rpm y una temperatura de 37,5 °C.

45 La Fig. 2B muestra la disolución de comprimidos comerciales en diversas condiciones de almacenamiento en medios a pH 4,5. El perfil de disolución (aparato USP II) se midió en 900 ml de tampón de acetato a pH 4,5 a una velocidad de rotación de 60 rpm y una temperatura de 37,5 °C.

50 La Fig. 3A muestra la disolución de los comprimidos de la invención en diversas condiciones de almacenamiento en medios a pH 1,2. (Las mismas condiciones que en la Figura 2A).

La Fig. 3B muestra la disolución de los comprimidos de la invención en diversas condiciones de almacenamiento en medios a pH 4,5. (Las mismas condiciones que en la Figura 2B).

55 Descripción detallada de la invención

La invención se basa en el sorprendente hallazgo de que los comprimidos que contienen aripiprazol de tipo II tienen una mayor estabilidad en condiciones de almacenamiento. En particular, se descubrió que los comprimidos comerciales de aripiprazol pueden mostrar un cambio pronunciado en el perfil de disolución en los medios de tampón de acetato a pH 4,5 tras su almacenamiento en una placa abierta a 40 °C. Sin embargo, no se observó dicho cambio en la disolución en fluido gástrico simulado (SGF) a pH 1,2. En general, la solución de tampón de acetato predice la disolución en el estómago de un paciente que tiene comida (condición de "alimentado") mientras que el SGF se usa para predecir la disolución en el estómago de un paciente sin comida (condición de "ayuno"). El cambio en el perfil de liberación tras la exposición al aire sugiere que el producto comercial puede no suministrar la dosis prevista de aripiprazol a un paciente alimentado tras ciertas condiciones de almacenamiento. Sorprendentemente, los comprimidos de aripiprazol de tipo II no presentan dicho cambio pronunciado en el perfil de liberación tras el almacenamiento en varias condiciones. Por lo tanto, los comprimidos de la invención tienen una mayor estabilidad

en comparación con los comprimidos disponibles en el mercado.

Actualmente, las razones de la inestabilidad de los comprimidos comerciales de aripiprazol frente, presumiblemente, a la humedad del aire y la razón de la expresión de la inestabilidad en el tampón de acetato y no en el SGF no están claras. Una hipótesis es que el aripiprazol de tipo II puede ser relativamente no higroscópico, una propiedad recientemente descubierta, en comparación con el tipo I, la presunta forma de los comprimidos comerciales. Independientemente del mecanismo, es evidente que la exposición de los comprimidos comerciales de aripiprazol a las condiciones de almacenamiento en placa abierta afecta negativamente a la disolución. El producto comercial aparentemente busca evitar dicha reducción de la posible liberación del fármaco *in vivo* mediante la protección de los comprimidos del agua a través de grandes cantidades de desecante y/o envase de blíster. Por el contrario, la presente invención evita o reduce al mínimo dicho problema mediante el uso de una forma cristalina diferente, en concreto, de la forma de aripiprazol de tipo II.

Como se usa en el presente documento, el aripiprazol de "tipo II" significa una sustancia de aripiprazol cristalino que tiene una difracción de rayos X de polvo (XRPD) que corresponde sustancialmente a la del producto de tipo II definido en el artículo anteriormente citado de Aoki. "Corresponde sustancialmente" pretende englobar las variaciones/diferencias en el patrón que, según el experto en la materia, no representarían una diferencia en la estructura cristalina, sino más bien diferencias en la técnica, la preparación de muestras, impurezas, etc. En la Figura 1, se muestra un ejemplo de un XRPD del aripiprazol de tipo II que, por tanto, corresponde sustancialmente al XRPD de Aoki.

El aripiprazol de tipo II usado en la presente invención es de calidad farmacéutica, lo que significa que es suficientemente puro y uniforme para cumplir con los criterios farmacéuticos convencionales para un principio activo. En general, el aripiprazol es al menos un 95 % puro y normalmente al menos un 99 % puro de otras sustancias distintas del aripiprazol. En general, la pureza morfológica es al menos del 70 %, más normalmente al menos del 80 % y generalmente de al menos el 90 % de la forma de tipo II.

En general, el aripiprazol de tipo II se incorpora en la composición para comprimidos en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula de 200 micrómetros o inferior. Para aumentar la velocidad de disolución, normalmente se desea que el aripiprazol de tipo II tenga un tamaño medio de partícula de 50 micrómetros o inferior, más normalmente de 40 micrómetros o inferior y, con frecuencia, de 20 micrómetros o inferior. De manera similar, la población de partículas normalmente tiene un d_{90} no superior a 70 micrómetros, más normalmente no superior a 50 micrómetros y, con frecuencia, no superior a 20 micrómetros. Para mayor claridad, " d_{90} " se refiere al tamaño de partícula en el que el 90 % de las partículas tiene el mismo o un tamaño de partícula inferior. Una distribución del tamaño de partícula común del aripiprazol de tipo II para su uso en la presente invención está dentro de los siguientes intervalos: d_{10} = 0,1-5 micrómetros; d_{50} = 4-15 micrómetros; y d_{90} = 8-50 micrómetros. A pesar de que las pequeñas partículas de aripiprazol de tipo II se incluyen en los intervalos anteriores, se ha descubierto que la población de aripiprazol de tipo II no es significativamente higroscópica y/o es no higroscópica. Se prefiere que las partículas de aripiprazol de tipo II se formen en el tamaño/la población deseados, mientras que no se prefiere la molienda de las partículas de aripiprazol de tipo II de mayor tamaño para obtener partículas de un menor tamaño deseado, porque ello tiende a causar y/o aumentar la higroscopicidad del aripiprazol. Se cree que el aumento de la higroscopicidad causada por la molienda se debe a cambios en la estructura cristalina a otras formas cristalinas y/o formas amorfas que son higroscópicas. Dado que la higroscopicidad puede ser parte de la razón de la sensibilidad a la humedad de los comprimidos comerciales, cabe apreciar que se debe evitar cualquier aumento innecesario o excesivo de la higroscopicidad. El tamizado es una forma preferida para reducir el tamaño de partícula, si es necesario, pues dicha actividad generalmente tiene un menor efecto sobre la forma cristalina. Por lo tanto, normalmente se prefiere el aripiprazol de tipo II sin moler, tamizado o no tamizado, con el fin de mantener la pureza morfológica y evitar la higroscopicidad.

El aripiprazol de tipo II se puede formular en una composición farmacéutica, especialmente en un comprimido, mediante la combinación del mismo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En general, la cantidad de aripiprazol está dentro del intervalo de 1 a 50 mg por dosis unitaria, y especialmente 2, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 mg por comprimido.

La composición para comprimidos normalmente contiene excipientes farmacéuticamente aceptables: (a) una o más cargas hidrófilas, especialmente cargas de poliol tales como lactosa, sorbitol, manitol, etc.; b) uno o más aglutinantes tales como celulosa microcristalina (MCC), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), PVP, almidón, etc.; (c) uno o más disgregantes tales como glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa de sodio, etc.; y (d) un lubricante tal como estearato de magnesio, ya sea solo o en combinación con otros lubricantes. Por lo general, la mayor cantidad de excipiente es la de la carga, que representa al menos el 30 % y generalmente al menos el 60 % de todos los excipientes en peso. La carga preferida es lactosa monohidratada.

El comprimido se puede formar mediante cualquier proceso conocido o convencional, incluyendo a través de granulación en húmedo o compresión directa. Por lo general, los comprimidos se forman a través de granulación en húmedo, en la que el aripiprazol de tipo II y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se granulan junto con la ayuda de un líquido de granulación, normalmente agua o una solución acuosa, para formar un granulado. Un

- 5 proceso de granulación en húmedo preferido es la granulación en lecho fluido en la que se combina un aglutinante disuelto en un disolvente, tal como agua, con el aripiprazol de tipo II con la rápida eliminación del disolvente. Sin embargo, el granulado producido se mezcla opcionalmente con uno o varios excipientes adicionales y luego se comprimen en forma de comprimidos. Preferentemente, los excipientes extragranulares también comprenden un disgregante para mejorar la velocidad de liberación tras la ingestión. A continuación, se muestra una formulación representativa de dichos comprimidos:

Comprimido de liberación inmediata

Ingrediente	% en peso en el comprimido	Función
Intergranular		
Aripiprazol de tipo II	5-20 %	Sustancia farmacológica
Glicolato de almidón sódico	1-6 %	Súper-disgregante
MCC PH 101	0-25 %	Aglutinante/carga
Lactosa monohidratada	30-80 %	Carga
Hidroxipropilcelulosa	0-20 %	Aglutinante
Extragranular		
Glicolato de almidón sódico	1-6 %	Súper-disgregante
Estearato de magnesio	0,5-3 %	Lubricante

10

A continuación, se exponen las formulaciones específicas para diversas concentraciones de la dosis:

Concentración (mg)	Porcentaje (%)	Concentración (mg)				
		5	10	15	20	30
Intergranular						
Aripiprazol de tipo II	10,53	5,0	10,0	15,0	20,0	30,0
Glicolato de almidón sódico	3	1,425	2,85	4,275	5,7	8,55
MCC PH 101	10,53	5,0	10,0	15,0	20,0	30,0
Lactosa monohidratada	70	33,25	66,5	99,75	133	199,5
Hidroxipropilcelulosa	2,1	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0
Extragranular						
Glicolato de almidón sódico	3	1,425	2,85	4,275	5,7	8,55
Estearato de magnesio	0,84	0,4	0,8	1,2	1,6	2,4
Peso del comprimido diana	-	47,5	95	142,5	190	285
Diámetro (mm)	-	5	6	7	8	9

- 15 El aripiprazol de tipo II usado en la presente invención se puede preparar mediante cualquiera de las técnicas desveladas en las solicitudes y las publicaciones de patente citadas anteriormente. En general, se prefiere usar los métodos de la solicitud provisional de US 60/692.557 y, en particular, el uso de isopropanol como sistema de disolvente en el que se precipita el aripiprazol de tipo II. El/los disolvente/s normalmente es/son anhidro/s, es decir, se deben controlar las trazas de agua normalmente presentes en un lote convencional y, si es necesario, eliminarlas.
- 20 Por lo general, el contenido de agua del sistema de disolvente es inferior al 1 %. La cristalización del aripiprazol en forma del tipo II en la solución se puede llevar a cabo mediante técnicas generalmente conocidas en la materia. Por

lo general, la cristalización implica el enfriamiento de la solución. La nucleación se puede mejorar mediante la adición de uno o varios cristales de siembra de tipo II o el raspado de la superficie del recipiente. Las condiciones de cristalización (la concentración, la velocidad de enfriamiento, etc.) se pueden controlar para el disolvente, dando lugar a la cristalización del aripiprazol de tipo II. La velocidad de enfriamiento no se limita a ninguna en particular, pero se puede usar, en general, para alterar el tamaño de partícula de los cristales formados. Una velocidad de enfriamiento más alta generalmente conduce a cristales más pequeños. En general, se prefiere una velocidad de enfriamiento espontáneo; es decir, dejar que la solución se enfríe sin medidas de enfriamiento ni calentamiento especiales, así como una velocidad de enfriamiento lineal, aunque también se contemplan otras pautas de enfriamiento para su uso en la presente invención. La temperatura final después del enfriamiento también puede afectar al tamaño de partícula, al rendimiento y/o a la pureza del producto.

La presente invención se describe y se explica más particularmente mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, se ha de entender que la presente invención no se limita a dichos ejemplos, pudiéndose realizar varios cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1- Formación de aripiprazol de tipo II

Se suspendieron 140 g de aripiprazol en una mezcla de 1 litro de 2-propanol y 1 litro de acetato de etilo. Se calentó la suspensión agitada a reflujo. Se obtuvo una solución transparente. Se mantuvo el reflujo durante aproximadamente 15 minutos. Se dejó enfriar la solución agitada hasta 55 °C. A 55 °C, se sembró la solución con 1 g de cristales de aripiprazol de tipo II y comenzó la precipitación. Se enfrió la solución sembrada hasta 4 °C en aproximadamente 1 hora y 20 minutos. Se agitó la suspensión resultante a 0-4 °C durante 30 minutos. Se aisló el sólido por filtración y se secó en un horno de vacío a 40 °C, <1 kPa (10 mbar) durante 16 horas. El rendimiento fue de 125 g (89 %) de aripiprazol de tipo II.

Ejemplo de referencia 2- Formación de aripiprazol de tipo II

Se suspendieron 100 g de aripiprazol en 1,3 l de 2-propanol. Se calentó la mezcla a reflujo. Tras 1 hora, se obtuvo una solución transparente. Se dejó enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente, de modo que a ± 73 °C, se sembró la solución con ± 50 mg de cristales de aripiprazol de tipo II. La cristalización comenzó a dicha temperatura. Se siguió agitando durante 16 horas. Se aisló el sólido por filtración sobre un filtro de vidrio P3. Se secó el sólido en un horno de vacío a 40 °C durante 24 horas. Rendimiento: 94 g.

Ejemplo de referencia 3- Disolución de los comprimidos comerciales

Se obtuvieron muestras de aripiprazol disponible en el mercado, comercializado con la marca denominada ALBILIFY® (Otsuka) (lote N° 4F4208A), y se sometieron a ensayos de disolución tanto en SGF como en tampón de acetato. Estos resultados se representan como "t = 0". Además, se almacenaron algunos de los comprimidos y, posteriormente, se ensayaron usando los mismos ensayos de disolución. En concreto, algunos de los comprimidos se almacenaron durante un mes a 40 °C en una placa abierta y otros se almacenaron durante seis meses a 40 °C en un envase cerrado, es decir, en el envase original. Los resultados de dichos ensayos se denominan en "t = 1" y "t = 6", respectivamente. Los resultados se muestran en las siguientes Figuras 2A y 2B.

Al comparar las Fig. 2A y 2B, se observa que el almacenamiento de los comprimidos comerciales en una placa abierta durante solo un (1) mes cambió significativamente el perfil de liberación en tampón de acetato, pero no en SGF. Por el contrario, el almacenamiento durante seis (6) meses, pero en un recipiente cerrado no produjo ningún cambio significativo en el perfil de disolución para el tampón de acetato ni el SGF.

Ejemplo 1- Comprimidos de aripiprazol de tipo II

Se fabricaron comprimidos que tenían la siguiente composición, y una dureza de 50 N y un diámetro de 9 mm.

Excipiente	Peso unitario (mg)	Porcentaje (%)
Intergranular		
Aripiprazol de tipo II	30	10,53
Glicolato de almidón sódico	8,2	2,88
MCC PH 101	30,0	10,53
Lactosa monohidratada	199,8	70,11
Hidroxipropilcelulosa	6,0	2,1

(agua)*	(114)	-
Extragranular		
Glicolato de almidón sódico	8,6	3,02
Estearato de magnesio	2,4	0,84
Total	285	100,02

*el agua se elimina durante las etapas de granulación y secado.

Se prepararon los comprimidos de acuerdo con el siguiente proceso en una escala de 650 g usando un Glatt GPCG 1.1.

5 Se dispusieron aripiprazol de tipo II (Ejemplo de referencia 1), glicolato de almidón sódico (SSG), celulosa microcristalina (MCC PH 101) y lactosa monohidratada en el Glatt y se fluidificaron (4.000-5.500 kPa [40-55 bar]) durante 5 minutos con una temperatura de entrada de 70 °C. Se disolvió hidroxipropilcelulosa en agua, obteniéndose una solución al 5 %. Se pulverizó lentamente dicha solución (16 g/min) en la mezcla con un aire de atomización de 10 400 kPa (4 bar). Tras ello, se secó el granulado durante 30 min con una temperatura de entrada de 70 °C.

Se tamizó el granulado seco a través de un tamiz de 0,6 mm y se mezcló con SSG durante 15 minutos en un Turbula a 46 rpm. Se añadió estearato de magnesio, se tamizó a través de un tamiz de 0,8 mm. Se comprimieron los comprimidos en una EK-0 con un peso por comprimido de 285 mg, una dureza de 50 N y un diámetro de 9 mm.

15 Se sometieron los comprimidos a ensayo de disolución en SGF y tampón acetato como en el Ejemplo de referencia 3 tanto inmediatamente (t = 0) como después de las siguientes condiciones de almacenamiento:

- en recipiente (botellas de HDPE) a 40 °C con desecante convencional (2 g de desecante);
- en recipiente a 40 °C sin desecante convencional;
- en placa abierta a 40 °C;
- en recipiente con "2 latas Sorb-It" a 40 °C (3 g de desecante - igual que en los comprimidos disponibles en el mercado).

25 Los resultados en SGF a pH 1,2 se muestran en la Fig. 3A, y los resultados en tampón acetato a pH 4,5 se muestran en la Fig. 3B.

Las curvas de disolución muestran que los comprimidos de la presente invención que usan aripiprazol de tipo II no muestran cambios de disolución en respuesta a diversas condiciones de almacenamiento. En cambio, la liberación permanece relativamente constante después de varias condiciones de almacenamiento e incluso en tampón de acetato. Esto significa que los comprimidos de la invención pueden ser más seguros y/o se pueden envasar más fácilmente; por ejemplo, sin la necesidad de grandes cantidades de desecante, en comparación con los comprimidos comerciales.

35 Ejemplo 2 – Comprimidos de aripiprazol de tipo II

Formulación del comprimido de 30 mg

Excipiente	Peso unitario (mg)	Porcentaje (%)
Intergranular		
Aripiprazol de tipo II	30	10,53
Glicolato de almidón sódico	8,55	3,0
MCC PH 101	30,0	10,53
Lactosa monohidratada	199,5	70
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	6,0	2,1
Agua*	114	-
Extragranular		
Glicolato de almidón sódico	8,49	2,98
Rojo de óxido de hierro	0,06	0,02
Estearato de magnesio	2,4	0,84
Total	285	100,02

*se elimina durante la etapa de secado.

ES 2 526 415 T3

Se prepararon los comprimidos de acuerdo con el siguiente proceso en una escala de 650 g usando un Glatt GPCG 1.1.

- 5 Se precalentó el Glatt durante 5 minutos con una temperatura de entrada de 40 °C y un flujo de aire de fluidificación de 100 m³/h. Se mezclaron manualmente aripiprazol de tipo II (Ejemplo de referencia 2, tamaño de partícula d₅₀ = 5,0 micrómetros, d₉₀ = 8,2 micrómetros), glicolato de almidón sódico (SSG), celulosa microcristalina (MCC) y lactosa monohidratada y se tamizaron a través de un tamiz de 0,85 mm. Se dispuso la mezcla en el Glatt y se fluidificó (4.500 kPa [45 bar]) durante 3 minutos con una temperatura de entrada de 40 °C. Se aumentó la temperatura de entrada hasta 70 °C. Se disolvió hidroxipropilcelulosa en agua, obteniéndose una solución al 5 %. Se pulverizó dicha solución lentamente (16 g/min) en la mezcla con un aire de atomización de 400 kPa (4 bar) cuando la temperatura de entrada alcanzó los 70 °C. Tras ello, se secó el granulado durante 30 minutos con una temperatura de entrada de 70 °C.
- 10
- 15 Se mezclaron todos los granulados con SSG y óxido de hierro durante 7 minutos en el Turbula a 46 rpm. Se tamizó la mezcla sobre un tamiz de 0,6 mm y se volvió a mezclar durante 7 minutos. Se añadió estearato de magnesio tamizado a través de un tamiz de 0,8 mm y se volvió a combinar la mezcla durante otros 5 minutos a 22 rpm. Se comprimieron los comprimidos en la prensa de comprimidos EK-0 con un peso de comprimido de 285 mg, una dureza de 40-45 N y un diámetro de 9 mm.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende de 1 a 50 mg de aripiprazol de tipo II que tiene un punto de fusión de 150 °C y un patrón de XRPD representado en la Figura 1, y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo dichos excipientes (a) una o más cargas de poliol, (b) uno o más aglutinantes (c) uno o más disgregantes y (d) un lubricante.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho aripiprazol tiene una distribución del tamaño de partícula tal que el d_{90} no es superior a 50 micrómetros.
3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que dicho aripiprazol no está molido.
- 15 4. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que dicho comprimido se prepara mediante granulación en húmedo.
5. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en la que dicha carga de poliol (a) se selecciona entre lactosa, sorbitol, manitol y combinaciones de los mismos.
- 20 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicha carga de poliol (a) es lactosa monohidratada.
7. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en la que dicha carga de poliol (a) está contenida en la cantidad más alta de dichos excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 8. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, en la que dicho aglutinante (b) comprende celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa o combinaciones de las mismas.
9. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en la que dicho disgregante (c) es glicolato de almidón sódico y dicho lubricante (d) es estearato de magnesio.

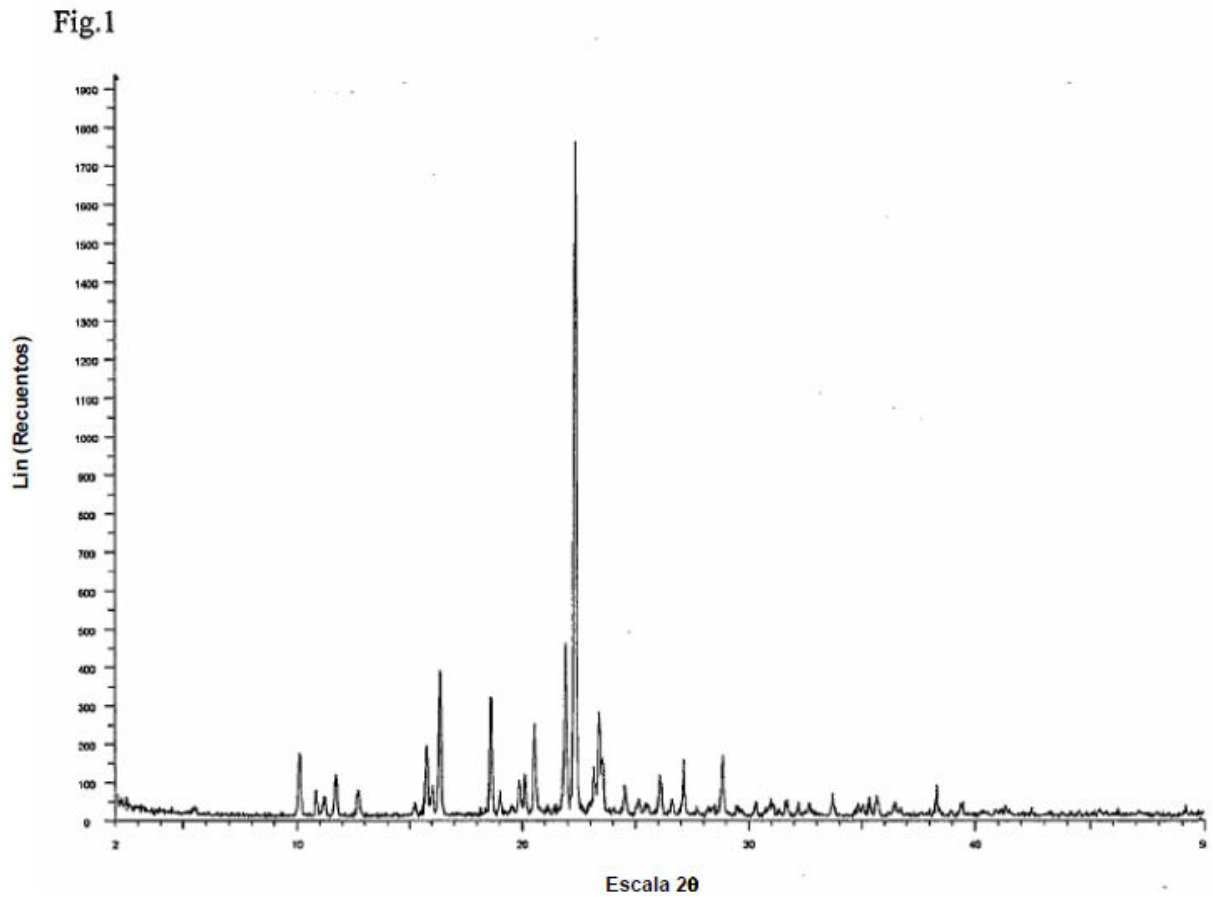


Fig 2A

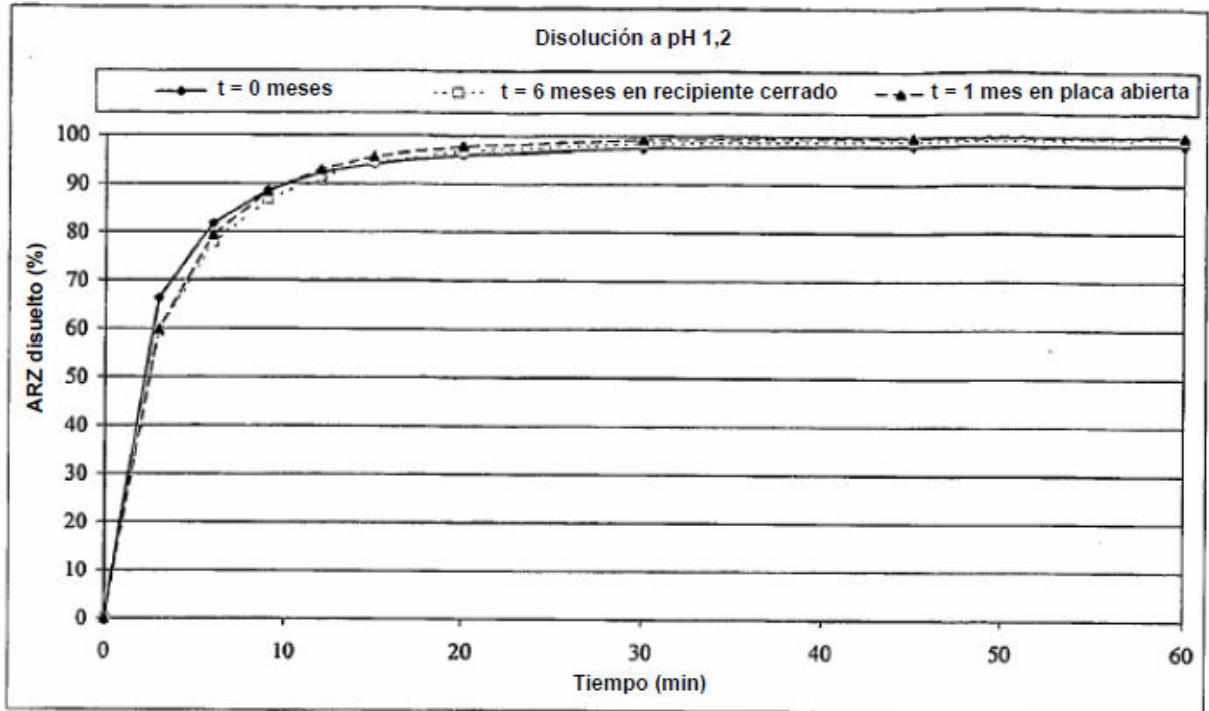


Fig 2B

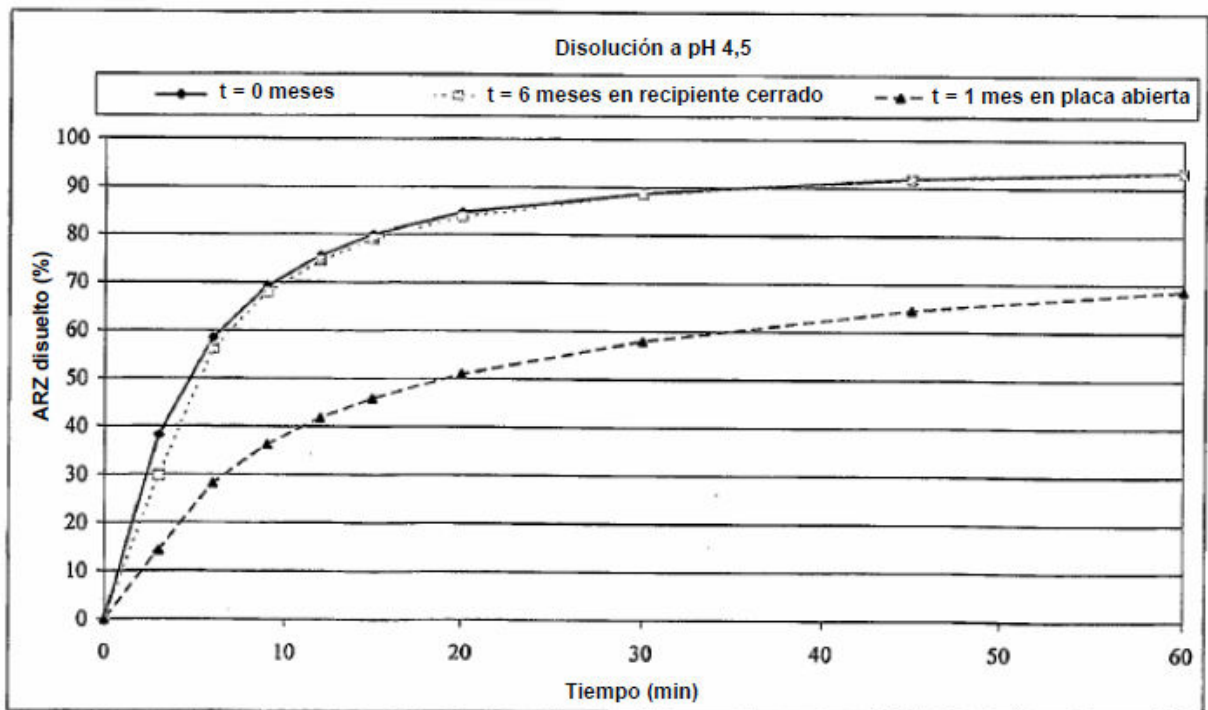


Fig 3A

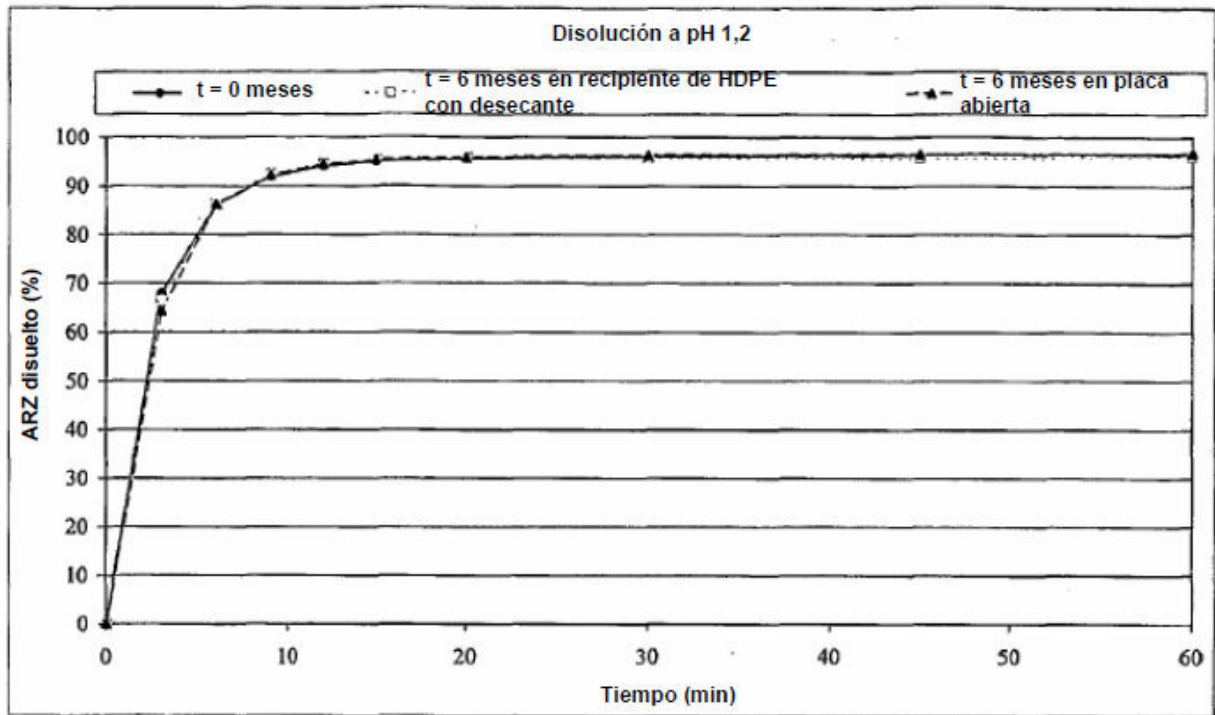


Fig 3B

