

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 478**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/38** (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 11181100 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2422783**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**26.05.2005 JP 2005153508**

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

**12.05.2015**

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.**  
**(100.0%)**  
**6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi**  
**Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**FUJIHARA, KAZUYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 535 478 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****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación oral con una buena disgregación que comprende como ingrediente activo hidrocloreto de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazini]-(2R,3R)-2,3-tetrametilenbutil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboxiimida (lurasidona). Más concretamente, la presente invención se refiere a una preparación para la administración oral como se define en las reivindicaciones, que es un comprimido, que comprende lurasidona como ingrediente activo, que tiene un perfil de disolución equivalente del ingrediente activo incluso aunque varíen los contenidos del ingrediente activo de la misma.

**15 Técnica anterior**

El Documento de Patente 1 describe que un compuesto tal como la lurasidona se puede administrar por vía oral y se puede preparar una preparación oral combinando un ingrediente activo con un portador, excipiente, aglutinante, estabilizante y similar convencional, pero no hay ninguna descripción de una preparación oral que muestre una rápida disolución y tenga un perfil de disolución equivalente del ingrediente activo a pesar de que el contenido del ingrediente activo de la misma se varíe en un amplio intervalo, en particular una preparación oral con un aumento de contenido del ingrediente activo que tenga un perfil de disolución similar al de múltiples comprimidos con un menor contenido de ingrediente activo por comprimido.

Con el fin de asegurar una bioequivalencia cuando se administraban preparaciones farmacéuticas con diferentes contenidos de ingrediente activo de manera que tuvieran la misma dosis entre sí, se publicó una guía, a saber, "Guía para los Estudios de Bioequivalencia de Formas de Dosificación Orales Sólidas con Diferente Contenido" (Notificación Núm. 64 de la División de Licencias de Evaluación, Oficina de Seguridad Farmacéutica y Alimentaria, promulgada el 14 de febrero de 2000) por medio de la cual se ha requerido que las preparaciones farmacéuticas con diferentes contenidos deben tener un perfil de disolución equivalente en cada solución de ensayo tales como tampones de pH 1,2, 3,0 a 5,0 y 6,8 (que corresponden a los valores de pH del estómago, el intestino y la cavidad oral, respectivamente), agua, y solución salina.

El Documento de Patente 2 describe una preparación oral que comprende lurasidona como ingrediente activo, que muestra una rápida disolución y tiene un perfil de disolución equivalente incluso aunque el contenido del ingrediente activo de la misma se varíe, en particular una preparación oral con un mayor contenido de ingrediente activo que tiene una perfil de disolución equivalente al de múltiples comprimidos con un menor contenido de ingrediente activo por comprimido y puede liberar un ingrediente activo escasamente soluble en agua a una concentración deseada.

El Documento de Patente 2 describe adicionalmente una preparación oral, concretamente un comprimido, que muestra una disolución rápida del ingrediente activo incluso aunque el contenido de la misma se varíe en el intervalo de varios mg a varias decenas de mg (p. ej. en el intervalo de 5 mg a 20 mg o en el intervalo de 5 mg a 40 mg), y adicionalmente tiene un perfil de disolución equivalente la misma razón de componentes. Frecuentemente se ha requerido que una preparación oral sea una preparación con mayores contenidos del ingrediente activo con el fin de obtener efectos clínicos superiores, o una preparación que tenga un perfil de disolución equivalente al de múltiples comprimidos y pueda liberar el ingrediente activo de la misma a una concentración deseada en intervalos más amplios de contenido con el fin de ajustar los efectos clínicos dependiendo del estado de los pacientes. La técnica descrita en el Documento de Patente 2 puede proporcionar una preparación oral que tenga un perfil de disolución equivalente en el intervalo de 5 mg a 40 mg de lurasidona por comprimido, como se muestra en la Figura 1. Sin embargo, como se muestra en la Figura 2, cuando el contenido de ingrediente activo por comprimido se incrementaba al doble, esto es, comprimido de 80 mg, éste podía no tener un perfil de disolución equivalente. Por consiguiente, sigue siendo necesario administrar múltiples comprimidos de una vez o utilizar un comprimido que tiene un gran tamaño que es difícil de administrar. Por lo tanto, para un ingrediente activo escasamente soluble en agua como la lurasidona, ha sido difícil proporcionar una preparación oral que tenga un perfil de disolución equivalente incluso a un contenido elevado o a intervalos de contenidos de ingrediente activo.

En el Documento de Patente 2, un aglutinante polimérico soluble en agua incluye almidón, pero no existe en él ninguna descripción sobre un almidón pregelatinizado. El almidón pregelatinizado es conocido por mejorar notablemente la disgregación y la disolución de una composición farmacéutica como se describe, por ejemplo, en el Documento de Patente 3, pero a menudo se utiliza, típicamente, a 10% o menos del contenido como también se describe en el Documento No de Patente 1.

La importancia del grado de gelatinización del aglutinante de pasta de almidón en la dureza y el tiempo de disgregación de los comprimidos se comenta en el Documento No de Patente 2.

El Documento de Patente 3 describe una composición que se indica que es útil como agente terapéutico para la

diabetes al incluir sal de calcio de derivado de ácido bencilsuccínico como ingrediente activo. Esta composición se obtiene incluyendo (A) una sal de calcio de derivado de ácido bencilsuccínico representada por la fórmula indicada o su hidrato como ingrediente activo y preferiblemente adicionalmente (B) dióxido de silicio o (C) un almidón parcialmente pregelatinizado. El ingrediente B está contenido preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 5% en peso y el ingrediente C está contenido preferiblemente en una cantidad de 5 a 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 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., 1995, 43(3):514-516]

## Descripción de la invención

### Problemas que va a resolver la invención

La presente invención está dirigida a proporcionar una preparación oral que comprende lurasidona como ingrediente activo que muestra una rápida disolución y tiene un perfil de disolución equivalente incluso aunque el contenido del ingrediente activo de la misma se varíe en un amplio intervalo, en particular una preparación oral con un aumento de contenido de ingrediente activo que tiene un perfil de disolución similar al de múltiples comprimidos con un menor contenido de ingrediente activo por comprimido y puede liberar el ingrediente activo de la misma a una concentración deseada.

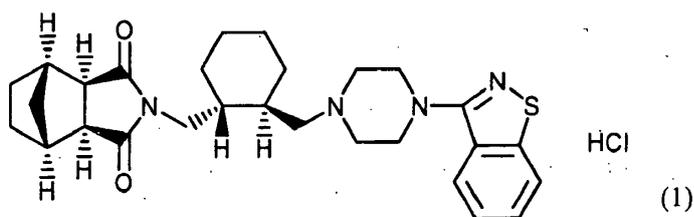
La presente invención está dirigida a una preparación para la administración oral que comprende como ingrediente activo hidrocloreto de N-[4-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-(2R,3R)-2,3-tetrametilen-butil]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-biciclo[2,2,1]heptanodicarboximida (en adelante referido como lurasidona), que tiene un perfil de disolución equivalente del ingrediente activo incluso aunque el contenido del ingrediente activo de la misma se varíe.

### Métodos para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente con el fin de resolver los problemas anteriores y han descubierto cómo resolver dichos problemas por medio de los siguientes métodos.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones:

1. Una preparación oral que comprende hidrocloreto 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 soluble en agua, un aglutinante polimérico soluble en agua y un disgregante;

en donde la preparación oral es un comprimido;

en donde el contenido de lurasidona de la preparación es de 20 a 45% (p/p), y el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 10 a 50% (p/p) basándose en el peso de la preparación; y

en donde el disgregante es uno o más disgregantes seleccionados del grupo que consiste en almidón de maíz, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, sal de sodio de carboximetilalmidón y crospovidona.

2. La preparación del apartado 1, que es obtenible mediante el procedimiento cuyo procedimiento comprende granular una mezcla en polvo que comprende lurasidona, un almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante utilizando una solución de un aglutinante polimérico soluble en agua.

3. La preparación del apartado 1, que es obtenible mediante el procedimiento cuyo procedimiento comprende granular una mezcla en polvo que comprende un almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante por medio de una solución o dispersión de lurasidona y un aglutinante polimérico soluble en agua.

4. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 3, en donde el excipiente soluble en agua es manitol, lactosa, sacarosa, sorbitol, D-sorbitol, eritritol, xilitol o una combinación de los mismos.

5. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 4, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa.
6. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 0,1 a 8  $\mu\text{m}$ .
- 5 7. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde a 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 8  $\mu\text{m}$ .
8. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde a 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 4  $\mu\text{m}$ .
9. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 8, en donde a 90% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 27  $\mu\text{m}$  o menos.
- 10 10. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación.
11. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona en la preparación es de 25 a 40% (p/p).
- 15 12. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona por comprimido es de 10 a 160 mg.
13. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona por comprimido es de 20 a 120 mg.
- 20 14. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg.
15. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación y el contenido de lurasidona en la preparación es de 25 a 40% (p/p).
- 25 16. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación y el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg.
17. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde la razón de pregelatinización del almidón pregelatinizado es de 50 a 95%.
- 30 18. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el almidón pregelatinizado contiene materia soluble en agua de 30% o menos.
19. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación, el contenido de lurasidona en la preparación es de 25 a 40% (p/p) y el contenido de lurasidona por comprimido es de 20 a 120 mg.
- 35 20. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido del excipiente soluble en agua por comprimido es de 30 a 80% (p/p).
21. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el aglutinante polimérico soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa.
- 40 22. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido del aglutinante polimérico soluble en agua por comprimido es de 0,5 a 10% (p/p).
23. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido de disgregante por comprimido es de 0,5 a 5% (p/p).
- 45 24. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 20 a 23, en donde el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación; y el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg.
25. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido de disgregante por comprimido es de 0,5 a 5% (p/p); el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación;
- 50 el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg; el contenido del excipiente soluble en agua por comprimido es de 30 a 80% (p/p); el aglutinante polimérico soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa; y el contenido del aglutinante polimérico soluble en agua por comprimido es de 0,5 a 10% (p/p).
- 55 26. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 20 a 23, en donde el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación; el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg; la razón de pregelatinización del almidón pregelatinizado es de 50 a 95%; un 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 0,1 a 8  $\mu\text{m}$ ; y
- 60 el almidón pregelatinizado contiene materia soluble en agua de 30% o menos.
27. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 5, en donde el contenido de disgregante por comprimido es de 0,5 a 5% (p/p); el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación;

- el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg;  
 la razón de pregelatinización del almidón pregelatinizado es de 50 a 95%;  
 un 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 0,1 a 8  $\mu\text{m}$ ;  
 el almidón pregelatinizado contiene materia soluble en agua de 30% o menos;
- 5 el contenido del excipiente soluble en agua por comprimido es de 30 a 80% (p/p);  
 el aglutinante polimérico soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa; y  
 el contenido de aglutinante polimérico soluble en agua por comprimido es de 0,5 a 10% (p/p).
- 10 28. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 25 a 27, en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 8  $\mu\text{m}$ .
29. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 28, que comprende adicionalmente un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado.
- 15 30. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 29, que tiene un recubrimiento de película que comprende un agente de recubrimiento que es una mezcla de un material base seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico) y un plastificante seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, glicerina y éster de ácido graso y glicerina.
- 20 31. El uso de lurasidona para la preparación de una preparación oral como se define en cualquiera de los apartados 1 a 30 para el tratamiento de la esquizofrenia.
32. La preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 a 30 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
33. Un método para preparar la preparación oral de uno cualquiera de los apartados 1 o 4 a 30, en donde el método comprende:
- 25 (A) la granulación de una mezcla en polvo que comprende lurasidona, almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante utilizando una solución de un aglutinante polimérico soluble en agua; o  
 (B) la granulación de una mezcla en polvo que comprende almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante utilizando una solución o dispersión de lurasidona y un aglutinante polimérico soluble en agua.
- 30 34. El método del apartado 33, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa.
- 35 35. El método del apartado 33, en donde el método comprende las siguientes etapas (i) a (v):  
 (i) preparar una solución acuosa de aglutinante polimérico soluble en agua disolviendo un aglutinante polimérico soluble en agua en agua purificada;  
 (ii) preparar un gránulo que comprende lurasidona cargando el excipiente que incluye la lurasidona, manitol y almidón parcialmente pregelatinizado, y disgregante en un granulador de lecho fluidificado y pulverizar la solución acuosa de aglutinante polimérico soluble en agua de la etapa (i) en él;  
 (iii) secar el gránulo que comprende lurasidona de la etapa (ii) a presión reducida o a presión atmosférica de manera que la pérdida al secar medida por medio de un medidor de humedad infrarrojo esté en 3% en peso;
- 40 (iv) combinar un lubricante con el gránulo seco que comprende lurasidona de la etapa (iii); y  
 (v) comprimir la mezcla de la etapa (iv) para preparar un comprimido.
36. El método del apartado 35, en donde la solución acuosa de aglutinante polimérico soluble en agua de la etapa (i) comprende el aglutinante polimérico soluble en agua en una cantidad en el intervalo de 1 a 20% en peso de agua purificada.
- 45 37. El método de cualquiera de los apartados 35 o 36, en donde la dureza de compresión en la etapa (v) se selecciona del intervalo entre 30 y 200N.
38. El método de uno cualquiera de los apartados 35 a 37, en donde el gránulo que comprende lurasidona de la etapa (ii) se prepara utilizando lurasidona en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 8  $\mu\text{m}$  y 90% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 27  $\mu\text{m}$  o menos.
- 50 39. El método de uno cualquiera de los apartados 35 a 38, en donde el método comprende adicionalmente las siguientes etapas:  
 (vi) recubrimiento de película del comprimido de la etapa (v); y  
 (vii) secado del comprimido recubierto de la etapa (vi) a presión reducida o a presión atmosférica de manera que la pérdida al secar medida mediante un medidor de humedad infrarrojo está en 3% en peso.

### Efectos de la invención

Se ha confirmado en la técnica descrita en el Documento de Patente 2 que una preparación farmacéutica con bajo contenido de lurasidona de hasta 40 mg por comprimido podría proporcionar una preparación oral con un perfil de disolución equivalente. No obstante, una preparación farmacéutica con mayor contenido de lurasidona podría no tener un perfil de disolución equivalente. Por lo tanto, se debería administrar una cantidad doble o más de la preparación con bajo contenido a un paciente que necesitara dosis elevadas de lurasidona, lo que supondría un aumento de la carga impuesta al paciente, y por consiguiente se requiere una mejora de la misma. La preparación de la presente invención que comprende almidón pregelatinizado puede proporcionar una preparación oral con

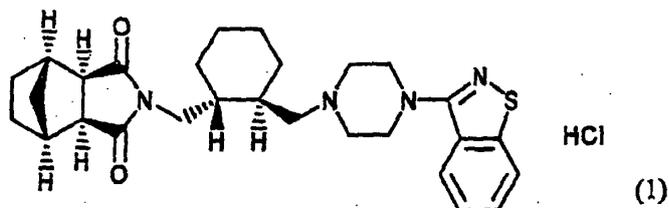
mayor contenido de lurasidona que supone menos carga sobre el paciente. Adicionalmente, la presente invención puede proporcionar una preparación oral con alto contenido de lurasidona, y una preparación para la administración oral que tenga un perfil de disolución equivalente incluso aunque se varíe el contenido de lurasidona de la misma. Por otra parte, las preparaciones son excelentes para la conservación a largo plazo.

5

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

El hidrocloreto 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]heptano-dicarboxiimida (lurasidona) hace referencia a un compuesto con la siguiente fórmula:

10



15

(véase, por ejemplo, el documento JP2800953). Es sabido que la lurasidona muestra un efecto psicotrópico, y es útil como agente terapéutico para la esquizofrenia, etc. Dicho compuesto se incorpora a la preparación en el intervalo de 20 a 45% en peso, concretamente en el intervalo de 20 a 45% en peso basándose en el peso total de un comprimido. Adicionalmente, el compuesto está preferiblemente molido finamente, por ejemplo, 90% en volumen o más de las partículas tiene un tamaño de partícula de 27  $\mu\text{m}$  o menos, y el tamaño de partícula medio a una razón en volumen (esto es, 50% del tamaño de partícula en volumen) se incluye, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 8  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 1 a 4  $\mu\text{m}$ . El contenido de lurasidona es de 10 a 160 mg, preferiblemente de 20 a 120 mg, más preferiblemente de 40 a 120 mg por comprimido

20

El "almidón pregelatinizado" hace referencia a aquellos preparados mediante pregelatinización de diversas clases de almidón (p. ej. almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de tapioca, etc.), y puede incluir almidón pregelatinizado o parcialmente pregelatinizado descrito en Japanese Pharmaceutical Excipients. El almidón pregelatinizado tiene una razón de pregelatinización, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 100%, preferiblemente en el intervalo de 50 a 95%, más preferiblemente en el intervalo de 80 a 95%. Adicionalmente, el almidón pregelatinizado contiene materia soluble en agua, por ejemplo, en 40% o menos, más preferiblemente 30% o menos. Semejante almidón pregelatinizado se utiliza típicamente en polvo, cuyo tamaño de partícula medio está en el intervalo de 1 a 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 1 a 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente en el intervalo de 10 a 100  $\mu\text{m}$ . Un almidón pregelatinizado disponible en el mercado adecuado para la presente invención incluye, por ejemplo, almidón parcialmente pregelatinizado tal como PCS (nombre comercial, fabricado por Asahi Kasei Corporation) o Starch 1500 (nombre comercial, fabricado por Colorcon, Inc.), etc. Entre el almidón pregelatinizado anterior, se utiliza preferiblemente el almidón parcialmente pregelatinizado tal como PCS (nombre comercial, fabricado por Asahi Kasei Corporation). Una razón de pregelatinización del almidón parcialmente pregelatinizado está preferiblemente en el intervalo de 50 a 95%, más preferiblemente en el intervalo de 80 a 95%. La cantidad de almidón pregelatinizado utilizado en la presente invención está en el intervalo de 10% a 50%, preferiblemente en el intervalo de 10% a 40%, concretamente en el intervalo de 20% a 30% en peso de la preparación.

25

30

35

El "excipiente soluble en agua" incluye, por ejemplo, manitol, lactosa, sacarosa, sorbitol, D-sorbitol, eritritol, xilitol, etc. Más preferiblemente incluye manitol y lactosa. Adicionalmente preferiblemente puede incluir manitol. Asimismo, dicho excipiente soluble en agua se puede utilizar solo, o se pueden utilizar juntos dos o más de los mismos. El excipiente soluble en agua se incorpora en una cantidad, por ejemplo, en el intervalo de 30 a 80% en peso, preferiblemente el intervalo de 40 a 60% en peso basándose en el peso total de un comprimido. El tamaño de partícula medio del manitol está, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 200  $\mu\text{m}$ .

40

El "aglutinante polimérico soluble en agua" incluye, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), etc. Más preferiblemente incluye hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona o poli(alcohol vinílico). Dicho aglutinante polimérico soluble en agua se puede utilizar solo, o se pueden utilizar juntos dos o más de los mismos. El aglutinante polimérico soluble en agua se incorpora a una cantidad, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 10% en peso, preferiblemente el intervalo de 1 a 5% en peso basándose en el peso total de un comprimido.

50

La preparación oral en forma de composición farmacéutica de la presente invención hace referencia a una preparación farmacéutica que se formula en comprimidos. Dicha preparación se puede formular mediante un método convencional en comprimidos utilizando un excipiente soluble en agua así como un excipiente insoluble en agua, un aglutinante, un lubricante, etc. Los siguientes agentes se pueden añadir a la misma.

55

El "excipiente insoluble en agua" incluye, por ejemplo, almidón de maíz, celulosa cristalina, etc. Dicho excipiente insoluble en agua se puede utilizar solo, o se pueden utilizar juntos dos o más de los mismos.

5 El "disgregante" incluye almidón de maíz, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, sal de sodio de carboximetilalmidón y/o crospovidona. Dicho disgregante se puede utilizar solo, o se pueden utilizar juntos dos o más de los mismos. El disgregante se utiliza en una cantidad, por ejemplo, de hasta 10% en peso, preferiblemente una cantidad en el intervalo de 0,5 a 5% en peso basándose en el peso total del comprimido.

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

La preparación oral de la presente invención se puede preparar de acuerdo con un método convencional dependiendo de la forma de dosificación deseada.

15 (1) Preparación de una solución acuosa de aglutinante polimérico soluble en agua:

Se disuelve un aglutinante polimérico soluble en agua en agua purificada. La cantidad del aglutinante polimérico soluble en agua está, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 20% en peso, preferiblemente en el intervalo de 2 a 8% en peso de agua purificada.

(2) Preparación de gránulos que comprende lurasidona:

20 En un granulador de lecho fluidificado se cargan el excipiente que incluye la lurasidona, manitol y el almidón parcialmente pregelatinizado, y el disgregante, y en esto se pulveriza el aglutinante polimérico soluble en agua preparado en el procedimiento (1) anterior para que sea granulado.

25 El aparato para la granulación incluye, por ejemplo, uno clasificado en granulación en lecho fluidificado, granulación a alta cizalla, granulación de lecho fluidificado rotatorio, etc., pero no está limitado a estos.

(3) Secado de gránulos:

30 El gránulo obtenido anteriormente se seca o bien a presión reducida o bien a presión atmosférica. El secado se lleva a cabo de manera que la pérdida al secar medida mediante un medidor de humedad infrarrojo está, por ejemplo, en 3% en peso, preferiblemente 1 a 2% en peso.

(4) Combinación del lubricante:

35 Al gránulo secado en el apartado (3) anterior se le añade lubricante para mezclarlo. Para el mezclado, por ejemplo, se utiliza una máquina de mezcla clasificada como mezcladora de difusión [Secadora]. Específicamente, se utilizan un mezclador de volteo, mezcladores en V, de doble cono, volteadora de tolva, etc., pero no están limitadas a estas.

(5) Compresión:

La mezcla anterior se comprime para dar un comprimido.

40 El aparato de compresión incluye, por ejemplo, uno clasificado como prensa de comprimidos, etc. La dureza de compresión se selecciona, por ejemplo, en el intervalo de 30 a 200 N.

(6) Opcionalmente se lleva a cabo el recubrimiento de película:

45 El comprimido obtenido anteriormente se puede someter opcionalmente a recubrimiento de película, si fuera necesario. El aparato para el recubrimiento incluye, por ejemplo, uno clasificado como tambor de recubrimiento. Preferiblemente se incluye uno clasificado como sistema de recubrimiento perforado.

50 El agente de recubrimiento incluye, por ejemplo, una mezcla de material base (p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), etc.) y plastificante (p. ej. polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, glicerina, éster de ácido graso y glicerina, etc.). Si es necesario, también se puede añadir un aditivo tal como óxido de titanio. Después del recubrimiento de película, también se puede añadir cera carnaúba, etc. como agente para pulir.

(7) Secado:

55 El comprimido obtenido anteriormente se seca. El secado se lleva a cabo o bien a presión reducida o bien a presión atmosférica de manera que la pérdida al secar medida por medio de un medidor de humedad infrarrojo está, por ejemplo, en 3% en peso, preferiblemente 1 a 2% en peso.

Los ejemplos de la presente invención se ilustran a continuación. Se pretende que dichos ejemplos ilustren la presente invención pero no limiten la presente invención a los mismos.

## EJEMPLOS

### 60 Ejemplo 1

#### A. Un comprimido recubierto de película que comprende 80 mg of lurasidona (Ejemplo 1)

Se preparan sucesivamente gránulos, comprimidos no recubiertos y comprimidos FC que comprenden 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.

- 5 De acuerdo con el método de preparación, también se pueden preparar en principio otros ejemplos, siempre que las cantidades de carga tengan que ser cambiadas dependiendo de las formulaciones.

## B. Método de Preparación

### 10 (1) Preparación de solución de aglutinante (solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa al 5%):

Se disolvió hidroxipropilmetilcelulosa (32 g), como aglutinante polimérico soluble en agua, en agua purificada (608 g) para dar una solución de aglutinante.

### 15 (2) Granulación:

Se cargaron lurasidona (320 g), manitol (576 g), almidón parcialmente pregelatinizado (320 g) y croscarmelosa sódica (16 g) en un granulador de lecho fluidificado (Multiplex MP-01/fabricado por Powrex Corporation), y la mezcla se granuló mediante granulación por pulverización en las siguientes condiciones utilizando la solución de aglutinante preparada en el apartado (1) anterior para dar polvo para gránulos. Al polvo para gránulos obtenido se le añadió estearato de magnesio para dar gránulos para compresión que tienen una formulación (b) después del mezclado (40 rpm, 5 minutos). El estearato de magnesio se mezcló a las cantidades calculadas a partir de la formulación basándose en los rendimientos de polvo para gránulos.

### 25 Condiciones de la granulación

Temperatura para el suministro de aire: 60°C

Flujo de aire: 50 a 65 m<sup>3</sup>/hr

Velocidad de rociado: 13 g/min

30 Diámetro de la boquilla de rociado: 1,2 mm

Presión de rociado: 0,12 MPa

Posición de la pistola: posición media

### 35 (3) Compresión:

Los gránulos para compresión preparados en el apartado (2) anterior se comprimieron por medio de HT-AP12SS-II (fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd.) para dar comprimidos

Tamaño del macillo:  $\phi$ 10 mm 14R

40 Grosor: 4,20 a 4,30 mm

Presión de compresión: 10 kN

### (4) Recubrimiento:

45 Los comprimidos no recubiertos preparados en el apartado (3) anterior se recubrieron utilizando High Coater HCT30N (fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) en las siguientes condiciones con el fin de controlar las cantidades del recubrimiento a 5 mg, y a esto se le añadió cera carnauba después del recubrimiento para dar comprimidos recubiertos de película

### 50 Condiciones de FC

Temperatura para el suministro de aire: 80°C

Flujo de aire: 0,6 m<sup>3</sup>/min

Velocidad de rotación del tambor: 25 rpm

55 Presión de rociado: 0,5 MPa

Velocidad de flujo líquido: 5 g/min

Se evaluó la calidad de la preparación obtenida en el método anterior de acuerdo con los siguientes métodos, y la presente invención se ha logrado basándose en el conocimiento obtenido en ellos.

60

## C. Evaluación de la calidad

### (1) Ensayo de disolución

Una preparación fabricada se sometió al ensayo de disolución de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, Ensayo de Disolución, Método 2. Las condiciones de medición se muestran más abajo.

Solución de ensayo: Tampón McIlvaine diluido, pH 4,0

Velocidad de rotación de la pala: 50 rpm

Fluido de ensayo: 900 ml

**(2) Similitud de los perfiles de disolución**

Se utilizó un factor de similitud f2 mostrado en Scale-Up and Past-Approval Changes for Intermediate Release Products (SUPAC-IR) como indicador para evaluar la similitud de los perfiles de disolución. El Valor f2 se calcula por medio de la siguiente ecuación. Se determinó que cada preparación fabricada tenía un perfil de disolución similar en el caso en el que el Valor f2 calculado a partir de la razón de disolución de cada preparación mediante SUPAC-IR estuviera en el intervalo de  $50 \leq f2 \leq 100$ . Se utilizaron las razones de disolución en tres momentos puntuales tales como 15 min, 30 min y 45 min después de iniciar el ensayo para el cálculo del Valor f2.

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

Ti y Ri son el porcentaje disuelto en cada punto.  
n es el número de puntos que se va a comparar.

**(3) Distribución del tamaño**

Se midió la distribución del tamaño de la lurasidona de acuerdo con un método de rociado en seco mediante un Analizador del Tamaño de Partícula por Difracción Láser (SLAD-3000/Shimadzu Corporation). Las condiciones de medición se muestran a continuación.

Cantidades de muestra: 2 g

Presión de aire: 0,4 MPa o más

Velocidad de rotación de la plataforma giratoria: 2

Ajuste de parámetros

Ajuste del entorno			
Promedio de supervisión:		Intervalo óptimo de medición	
	16	(Max):	1500
Promedio medición oscuridad:	2	(Min):	700
Indicador de intensidad luz Max:	2000	(CH-1) velocidad transmisión (bps):	9600
Blanco previo:	lectura	Blanco medible Max:	300
Impresora: monocromo		Intervalo variación blanco medible:	20
Parámetro de refracción			
Refracción estándar:			1,70-0,20i

Ajuste de las condiciones de medición			
Promedio de medición:	1	Sequedad permisible Min:	300
Intervalo de medición (seg):	1	Max:	2500
Promedio:	64	Intervalo de gránulos para evaluación (Min):	0,1
Intervalo de absorbancia medido (Max):	0,1	Intervalo de gránulos para evaluación (Max):	2000
(Min):	0,05	Posición inicio de uso del sensor:	1
Modo del disparador:	OFF		
Umbral sequedad:	300		

<Ensayo 1>

5 En los Ejemplos 1, 2 y 3, se fabricaron comprimidos que comprendían composiciones farmacéuticas específicas que comprendían excipiente soluble en agua que comprendía 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente, de lurasidona por comprimido, almidón parcialmente pregelatinizado y aglutinante polimérico soluble en agua. En los Experimentos comparativos 1 y 2, se fabricaron comprimidos que comprendían 40 mg y 80 mg, respectivamente, de lurasidona por comprimido basándose en la formulación descrita en el Documento de Patente 2.

10 Las preparaciones fabricadas se sometieron a los ensayos de disolución en las condiciones mostradas en los apartados (d) y (e), y se evaluaron las similitudes en los perfiles de disolución. Adicionalmente, se mostraron las reproducciones de los Experimentos comparativos 1 y 2 en el Ensayo 8.

Los resultados se mostraron en las Tablas 4 y 5. Las razones de disolución temporal en el apartado (d) se mostraron en las Figuras 2 y 3.

15 **(a) Formulaciones de polvos para gránulos**

Tabla 1

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

20

**(b) Formulaciones de gránulos para compresión/comprimidos no recubiertos**

Tabla 2

Unidad: mg					
Componente	Núm. Ejemplo			Núm. Ej. Compar.	
	1	1	1	1	2
Gránulos del apartado (a) anterior	316	158	79	254	254
Lactosa	-	-	-	62	62
Estearato de magnesio	4	2	1	4	4

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

25

Tabla 3

Unidad: mg						
Componente	Núm. Ejemplo			Núm. Ej. Compar.		
	1	2	3	1	2	
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	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 carnaúba	0,01	0,006	0,004	0,01	0,01	

**(d) Ensayo de disolución en el sistema que comprende 80 mg de lurasidona en cada recipiente**

Cada comprimido recubierto con película que comprendía 80 mg, 40 mg o 20 mg de lurasidona en el sistema que

comprendía 80 mg de lurasidona en cada recipiente se sometió al ensayo de disolución, y se evaluó la similitud de cada perfil de disolución por medio del Valor f2.

5 Tal y como se evidencia a través de la Tabla 4, los Valores f2 en los Ejemplos 2 y 3 mostraron similitudes con el Ejemplo 1, pero el Valor f2 en el Experimento comparativo 2 no mostró similitud con el Experimento comparativo 1. En otras palabras, tal y como se evidencia a través de la Tabla 4 y la Figura 3, en los Ejemplos 1 a 3, los Valores f2 que representaban similitudes de los perfiles de disolución estuvieron en el intervalo de  $50 \leq f2 \leq 100$ , y se obtuvieron preparaciones que mostraron similitudes de los perfiles de disolución sin depender de los contenidos de los comprimidos (presentación de la unidad) incluso en preparaciones con diferentes contenidos. Por otra parte, como se evidencia a través de la Tabla 4 y la Figura 2, la disolución de la formulación descrita en el Documento de Patente 2 en el Experimento comparativo 2 fue aparentemente más lenta que la de dos comprimidos de las preparaciones del Experimento comparativo 1, y no se mostró una similitud del perfil de disolución como se detalla en el Ensayo 8.

15

Tabla 4

Factor de similitud	Núm. Ejemplo			Núm. Ej. Compar.	
	1	2	3	1	2
f2	-	88	97	-	37

**(e) Ensayo de disolución en el sistema que comprende 40 mg de lurasidona en cada recipiente**

20

Cada comprimido recubierto con película que comprendía 40 mg o 20 mg de lurasidona en el sistema que comprendía 40 mg de lurasidona en cada recipiente se sometió al ensayo de disolución, y se evaluó la similitud de cada perfil de disolución utilizando los Valores f2 de una manera similar.

25

Como se evidencia a través de la Tabla 5, los Valores f2 en el Ejemplo 3 y el Experimento comparativo 1 mostraron similitudes con el Ejemplo 2. En otras palabras, los Valores f2 estuvieron en el intervalo de  $50 \leq f2 \leq 100$  incluso en el sistema que comprendía 40 mg de lurasidona en cada recipiente, y se mostraron similitudes de los perfiles de disolución sin depender de los contenidos de los comprimidos (presentación de la unidad).

Tabla 5

Factor de similitud	Núm. Ejemplo		Núm. Ej. Compar.
	2	3	1
f2	-	88	97

30

**<Ensayo 2>**

35

Se prepararon preparaciones que comprendían una composición farmacéutica que comprendía excipiente soluble en agua y aglutinante polimérico que comprendía excipiente soluble en agua y aglutinante polimérico soluble en agua y almidón parcialmente pregelatinizado en los Ejemplos 1 y 4. Las preparaciones que comprendían una composición farmacéutica que comprendía excipiente soluble en agua y aglutinante polimérico soluble en agua y almidón de maíz que no era almidón pregelatinizado se prepararon en los Experimentos comparativos 3, 4 y 5. Cada preparación se sometió al ensayo de disolución, y se evaluó la similitud de cada perfil de disolución por medio del Valor f2. Los resultados se mostraron en la Tabla 9.

40

**(a) Formulaciones de polvos para gránulos**

Tabla 6

Unidad: mg					
Componente	Núm. Ejemplo		Núm. Ej. Compar.		
	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 sódica	4	8	16	16	16
Hidroxipropilmetilcelulosa	8	12	10	10	10

**(b) Formulaciones de gránulos para compresión/comprimidos no recubiertos**

5

Tabla 7

Unidad: mg					
Componente	Núm. Ejemplo		Núm. Ejemplo comparativo		
	1	4	3	4	5
Gránulos del apartado (a) anterior	316	316	254	254	254
Manitol	-	-	62	-	-
Estearato de magnesio	4	4	4	4	4

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

Tabla 8

Unidad: mg					
Componente	Núm. Ejemplo		Núm. Ejemplo comparativo		
	1	4	3	4	5
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	320	320	320	258	258
Hidroxipropilmetilcelulosa	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) Ensayo de disolución**

15 Como se evidencia a través de la Tabla 9, el Ejemplo 4 mostró una similitud con el Ejemplo 1, pero los Valores f2 en los 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 disoluciones lentas en comparación con las preparaciones que contenían almidón parcialmente pregelatinizado de los Ejemplos 1 y 4.

Tabla 9

Factor de similitud	Núm. Ejemplo		Núm. Ej. Comparativo		
	1	4	3	4	5
f2	-	67	44	29	26

20

&lt;Ensayo 3&gt;

Se evaluaron los efectos de las cantidades combinadas de almidón parcialmente pregelatinizado en Ejemplos 4, 5, 6 y 7 sobre las disoluciones. Los resultados se mostraron en la Tabla 13.

**(a) Formulaciones de polvos para gránulos**

5

Tabla 10

Unidad: mg					
Componente	Núm. Ejemplo				
	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 sódica	4	8	8	8	8
Hidroxipropilmetilcelulosa	8	12	12	12	12

**(b) Formulaciones of gránulos para compresión/comprimidos no recubiertos**

10

Tabla 11

Unidad: mg					
Componente	Núm. Ejemplo				
	1	4	5	6	7
Gránulos del apartado (a) anterior	316	316	316	316	316
Estearato de magnesio	4	4	4	4	4

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

Tabla 12

Unidad: mg					
Componente	Núm. Ejemplo				
	1	4	5	6	7
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	320	320	320	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,25	-	-	-	-
Óxido de titanio	1	-	-	-	-
Polietilenglicol 6000	0,75	-	-	-	-
Cera carnaúba	0,01	-	-	-	-

15

**(d) Ensayo de disolución**

Como se evidencia a través de 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 comprendía una composición farmacéutica que comprendía 10% p/p o más de almidón parcialmente pregelatinizado en los componentes de preparación mostró una rápida disolución y un perfil de disolución similar.

20

Tabla 13

Factor de similitud	Núm. Ejemplo				
	1	4	5	6	7
f2	-	67	60	62	81

25 <Ensayo 4>

En el Experimento comparativo 6, se intentó preparar un comprimido que contenía excipiente soluble en agua y almidón parcialmente pregelatinizado pero sin aglutinante polimérico soluble en agua. Sin embargo, en la etapa de compresión, los componentes no pudieron ser comprimidos debido a la laminación y la adherencia, y no se obtuvo un perfil de disolución similar ni un comprimido uniforme. En los Ejemplos 8, 9, 10 y 11, se prepararon preparaciones que comprendían composiciones farmacéuticas con diferentes cantidades combinadas de excipiente soluble en agua y almidón parcialmente pregelatinizado y aglutinante polimérico soluble en agua. Los resultados se muestran en la Tabla 17.

**(a) Formulaciones de polvos para gránulos**

Tabla 14

Unidad mg						
Componente	Núm. Ejemplo					Núm. Ej. Compar.
	1	8	9	10	11	
Lurasidona	80	80	80	80	80	80
Manitol	144	136	138	140	142	148
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	80	80	80	80	80
Croscarmelosa sódica	4	8	8	8	8	8
Hidroxipropilmetilcelulosa	8	12	10	8	6	-

**(b) Formulaciones de gránulos para compresión/comprimidos no recubiertos**

Tabla 15

Unidad: mg						
Componente	Núm. Ejemplo					Núm. Ej. Compar.
	1	8	9	10	11	
Gránulos del apartado (a) anterior	316	316	316	316	316	316
Estearato de magnesio	4	4	4	4	4	4

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

Tabla 16

Unidad: mg						
Componente	Núm. Ejemplo					Núm. Ej. Compar.
	1	8	9	10	11	
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	320	320	320	320	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	3.25	-	-	-	-	-
Óxido de titanio	1	-	-	-	-	-
Polietilenglicol 6000	0.75	-	-	-	-	-
Cera carnaúba	0.01	-	-	-	-	-

**(d) Ensayo de disolución**

Como se evidencia a través de 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 comprendían composiciones farmacéuticas que comprendían aglutinante polimérico soluble en agua en el intervalo de 1,8% p/p a 3,8% p/p mostraron disoluciones rápidas y perfiles de disolución similares.

Tabla 17

Factor de similitud	Núm. Ejemplo				
	1	8	9	10	11
f2	-	77	81	73	73

**<Ensayo 5>**

5 En el Ejemplo 12, se preparó una preparación que comprendía una composición farmacéutica que comprendía aglutinante polimérico soluble en agua y almidón parcialmente pregelatinizado utilizando lactosa como excipiente soluble en agua. Los resultados se mostraron en la Tabla 21.

**(a) Formulaciones de polvos para gránulos**

10

Tabla 18

Unidad: mg			
Componente	Núm. Ejemplo		
	1	6	12
Lurasidona	80	80	80
Manitol	144	136	-
Lactosa	-	-	136
Almidón parcialmente pregelatinizado	80	80	80
Croscarmelosa sódica	4	8	8
Hidroxipropilmetilcelulosa	8	12	12

**(b) Formulaciones de gránulos para compresión/comprimidos no recubiertos**

15

Tabla 19

Componente	Unidad: mg		
	Núm. Ejemplo		
	1	6	12
Gránulos del apartado (a) anterior	316	316	316
Estearato de magnesio	4	4	4

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

Tabla 20

Unidad mg			
Componente	Núm. Ejemplo		
	1	6	12
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	320	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,25	-	-
Óxido de titanio	1	-	-
Polietilenglicol 6000	0,75	-	-
Cera carnaúba	0,01	-	-

20

**(d) Ensayo de disolución**

Como se evidencia a través de 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 soluble en agua

mostraron disoluciones rápidas y perfiles de disolución similares.

Tabla 21

Factor de similitud	Núm. Ejemplo		
	1	6	12
f2	-	62	66

5 <Ensayo 6>

En los Ejemplos 4, 13, 14 y 15, se prepararon preparaciones que comprendían una composición farmacéutica específica que comprendía excipiente soluble en agua y aglutinante polimérico soluble en agua y almidón parcialmente pregelatinizado utilizando polvos a granel de lurasidona con diferentes distribuciones de tamaño. Los resultados se mostraron en la Tabla 25.

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

D50% (tamaño de partícula 50%) representa un tamaño de partícula en un punto en el que una distribución integrada calculada basándose en el volumen es de 50%, y D90 % (tamaño de partícula 90%) representa un tamaño de partícula en un punto en el que una distribución integrada calculada basándose en el volumen es de 90% (con un tamiz).

Tabla 22

Unidad mg					
Distribución de tamaño		Núm. Ejemplo			
		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 compresión/comprimidos no recubiertos

Tabla 23

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

(c) Formulaciones de comprimidos FC

Tabla 24

Unidad: mg				
Componente	Núm. Ejemplo			
	4	13	14	15
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	320	320	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	-	3,25	3,25	3,25

Unidad: mg				
Componente	Núm. Ejemplo			
	4	13	14	15
Óxido de titanio	-	1	1	1
Polietilenglicol 6000	-	0,75	0,75	0,75
Cera carnaúba	-	0,01	0,01	0,01

**(d) Ensayo de disolución**

5 Como se evidencia a través de la Tabla 25, los Valores f2 de los Ejemplos 13, 14 y 15 mostraron similitudes con el Ejemplo 4. En otras palabras, se encontró que las preparaciones preparadas utilizando polvo a granel de lurasidona en donde 50% del tamaño de partícula está en el intervalo de 1 a 8  $\mu\text{m}$  y 90% del tamaño de partícula es de 27  $\mu\text{m}$  o menos en la distribución de tamaño mostraban perfiles de disolución similares.

Tabla 25

Factor de similitud	Núm. Ejemplo			
	4	13	14	15
f2	-	56	56	46

10

**<Ensayo 7>**

15 Se elaboraron preparaciones en donde el contenido de lurasidona por comprimido fue de 10 mg y 40 mg utilizando la técnica descrita en el Documento de Patente 2, y se sometió a examen si podían proporcionar preparaciones para la administración oral con perfiles de disolución equivalente en el intervalo de 10 mg a 40 mg de contenido de lurasidona por comprimido como se describe en el Documento de Patente 2. Los resultados se mostraron en la Figura 1.

20 Como se evidencia a través de la Figura 1, los perfiles de disolución de las preparaciones con diferentes contenidos de lurasidona obtenidos mediante la técnica descrita en el Documento de Patente 2 se mostraron a través de los Valores f2, y los comprimidos con 10 mg y 40 mg de lurasidona por comprimido pudieron proporcionar preparaciones para la administración oral con perfiles de disolución equivalente como se describe en el Documento de Patente 2.

**(a) Formulaciones of gránulos**

25

Tabla 26

Unidad: mg		
Componente	Comprimido 10 mg	Comprimido 40 mg
Lurasidona	10	40
Manitol	47	188
Croscarmelosa sódica	4	16
Hidroxipropilmetilcelulosa	2.5	10

**(b) Formulaciones de comprimidos no recubiertos**

30

Tabla 27

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

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

Tabla 28

Unidad: mg		
Componente	Comprimido 10 mg	Comprimido 40 mg
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	80	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,3	2,6
Óxido de titanio	0,4	0,8
Polietilenglicol 6000	0,3	0,6
Cera carnaúba	0,006	0,01

**<Ensayo 8>**

5 Se pudo confirmar que una preparación con hasta 40 mg de lurasidona por comprimido podía proporcionar una preparación oral con un perfil de disolución equivalente en la técnica descrita en el Documento de Patente 2. Se elaboró en la presente memoria una preparación en donde el contenido de lurasidona fue de 80 mg por comprimido sin que contuviera almidón parcialmente pregelatinizado de acuerdo con la técnica descrita en el Documento de Patente 2. La preparación se preparó duplicando la razón de contenido del ingrediente activo de manera que el peso de un comprimido de la misma tenía lo mismo que un comprimido de 40 mg, con el fin de evitar un aumento de estrés en un paciente asociado con el aumento del tamaño de los comprimidos. Los resultados de los Experimentos comparativos 1 y 2 se mostraron en la Tabla 4 y la Figura 2.

10 Como se evidencia a través de la Tabla 4 y la Figura 2, un comprimido de 80 mg con razones dobles de contenido de lurasidona sin almidón pregelatinizado no pudo mostrar una disolución equivalente a la de dos comprimidos de 40 mg como se muestra a través de los Valores f2 de la técnica descrita en el Documento de Patente 2.

**(a) Formulaciones de gránulos**

Tabla 29

Unidad: mg		
Componente	Comprimido 40 mg	Comprimido 80 mg
Lurasidona	40	80
Manitol	188	148
Croscarmelosa sódica	16	16
Hidroxipropilmetilcelulosa	10	10

**(b) Formulaciones de comprimidos no recubiertos**

Tabla 30

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

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

Tabla 31

Unidad: mg		
	Comprimido 40 mg	Comprimido 80 mg
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	320	320
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,6	2,6
Óxido de titanio	0,8	0,8
Polietilenglicol 6000	0,6	0,6
Cera carnaúba	0,01	0,01

**<Ensayo 9>**

- 5 Se evaluaron las disoluciones de tres clases de preparaciones con diferente contenido fabricadas en los Ejemplos 1 a 3 del Ensayo 1. Los resultados se mostraron en la Figura 3.

10 Como se evidencia a través de la Figura 3, se confirmó que las preparaciones de la presente invención con un contenido en el intervalo de 20 mg a 80 mg de lurasidona por comprimido mostraron disoluciones equivalentes sin depender del contenido del comprimido (presentación de la unidad adherencia).

**(a) Formulaciones de polvos para gránulos**

Tabla 32

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

15

**(b) Formulaciones de gránulos para compresión/comprimidos no recubiertos**

Tabla 33

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

20

**(c) Formulaciones de comprimidos FC**

Tabla 34

Unidad mg			
Componente	Comprimido 80 mg	Comprimido 40 mg	Comprimido 20 mg
Comprimidos no recubiertos del apartado (b) anterior	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 carnaúba	0,01	0,006	0,004

**<Ensayo 10>**

Se prepararon preparaciones de comprimidos con 120 mg de lurasidona en donde el peso de cada comprimido era igual de acuerdo con 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.

**(a) Método experimental**

Se elaboraron preparaciones de comprimidos con 120 mg de lurasidona de acuerdo con el método de preparación de la presente invención así como en el Método de preparación 2 del Documento de Patente 2 (descrito más adelante) (Tabla 35). Estas preparaciones elaboradas se sometieron al ensayo de disolución en condiciones parcialmente alteradas descritas en C. Evaluación de la calidad (1) Ensayo de disolución en el Ejemplo de la presente memoria descriptiva.

El ensayo de disolución se llevó a cabo cambiando el pH 4,0 a pH 3,8 en el pH de la Solución de ensayo: tampón de McIlvaine diluido.

**(b) Método de preparación de la presente invención**

En un granulador de lecho fluidificado (Flow Coater FLF-30/fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) se cargaron lurasidona (8000 g), D-manitol (14200 g), almidón parcialmente pregelatinizado (8000 g) y croscarmelosa sódica (400 g), y esto se roció con solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 5% preparada previamente para su granulación en condiciones en las que la temperatura de entrada era de 80°C, el flujo de entrada de aire era de 7 m<sup>3</sup>/min, la velocidad de flujo de líquido rociado era de 200 mL/min y el flujo de aire de atomización era de 200 L/min. Los gránulos obtenidos se secaron en el granulador a condiciones en las que la temperatura de secado era de 80°C y el tiempo de secado era de 10 minutos, y se confirmó por medio de un analizador de humedad de halógeno que la pérdida al secar estaba en 2%. Los gránulos obtenidos se midieron utilizando una máquina para medir el tamaño (tipo Fiore F-0). A continuación, los gránulos medidos (18000 g) y el estearato de magnesio (228 g) se combinaron entre sí utilizando una máquina mezcladora (tamaño del contenedor 110 L) en condiciones de velocidad de rotación de 20 rpm y tiempo de mezclado de 5 minutos. Finalmente, la mezcla obtenida se comprimió 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 un comprimido no recubierto con 120 mg de lurasidona.

**(c) Método de preparación 2 en el Documento de Patente 2**

En un granulador de lecho fluidificado (Multiplex MP-01/fabricado por Powrex Corporation) se cargaron lurasidona (160 g), D-manitol (296 g) y croscarmelosa sódica (32 g), y esto se roció con una solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 5% preparada previamente para su 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. Los gránulos obtenidos se secaron en el granulador a unas condiciones en las que la temperatura de secado era de 80°C y el tiempo de secado era de 5 minutos, y se confirmó por medio de un analizador de humedad de halógeno que la pérdida al secar estaba en 1%. A continuación, se combinaron entre sí los gránulos obtenidos (254 g) y la lactosa (62 g) utilizando una máquina mezcladora (fabricada por Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd.) en condiciones de velocidad de rotación de 40 rpm y tiempo de mezclado 30 minutos. Después de eso, la mezcla resultante (316 g) y el estearato de magnesio (4 g) se combinaron entre sí utilizando una máquina mezcladora (fabricada por Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd.) en condiciones de velocidad de rotación de 40 rpm y tiempo de mezclado de 5 minutos. Finalmente, la mezcla obtenida se comprimió 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 comprimidos no recubiertos con 120 mg de lurasidona.

**(d) Resultados**

Los componentes de las preparaciones elaboradas y los resultados de los ensayos de disolución se mostraron más abajo.

Tabla 35

Componentes de los comprimidos		
Formulaciones	034-15-120-1000	RP-03323-120-1000
	(Descripción de la presente solicitud)	(Descripción del Documento de Patente 2)
Lurasidona	120	120
Manitol	213	222

Componentes de los comprimidos		
Formulaciones	034-15-120-1000	RP-03323-120-1000
	(Descripción de la presente solicitud)	(Descripción del Documento de Patente 2)
Almidón parcialmente pregelatinizado	120	-
Croscarmelosa sódica	6	24
Tabletose 70	-	93
Hidroxipropilmetilcelulosa	15	15
Estearato de magnesio	6	6
Total	480	480
Perfil de disolución		
Tiempo (min)	Razón de disolución (%)	
10	83	54
15	91	66
30	95	80
45	96	84
Valor f2	-	37

Como resultado, se confirmó que los comprimidos de 120 mg de lurasidona elaborados de acuerdo con la descripción de la presente solicitud mostraron una disolución más rápida en comparación con los comprimidos de 120 mg de lurasidona elaborados de acuerdo con la descripción del Documento de Patente 2.

5

#### <Ensayo 11>

Los intervalos de contenido aplicados de la sustancia farmacológica de la presente invención se evaluaron basándose en los perfiles de disolución de las preparaciones.

10

#### (a) Método experimental

Se elaboraron comprimidos de lurasidona 80 mg de acuerdo con el método de preparación de la presente invención (Tabla 36). Estas preparaciones elaboradas se sometieron al ensayo de disolución en las condiciones descritas en C. Evaluación de la Calidad (1) Ensayo de disolución del Ejemplo de la presente memoria descriptiva.

15

#### (b) Método de preparación

En un granulador de lecho fluidificado (Multiplex MP-01/fabricado por Powrex Corporation) se cargaron lurasidona, D-manitol, almidón parcialmente pregelatinizado y croscarmelosa sódica, y esto se roció con solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 5% preparada previamente para su 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 o 60 minutos. Los gránulos obtenidos se secaron en el granulador en condiciones en las que la temperatura de secado era de 80°C y el tiempo de secado era de 5 minutos, y se confirmó por medio de un analizador de humedad de halógeno que la pérdida al secar estaba en 2%. A continuación, los gránulos obtenidos y el estearato de magnesio se combinaron entre sí utilizando una máquina mezcladora (fabricado por Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd.) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 40 rpm y el tiempo de mezclado era de 5 minutos. Finalmente, la mezcla obtenida se comprimió 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 comprimidos no recubiertos de 80 mg de lurasidona.

20

25

30

#### (c) Resultados

Los componentes de las preparaciones elaboradas y los resultados de los ensayos de disolución se mostraron más abajo.

35

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 sódica	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)	Razón 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

Como resultado, se pudo confirmar que los componentes de las preparaciones en donde la lurasidona estaba contenida en el intervalo de 25 a 40% mostraban perfiles de disolución similares.

5

#### <Ensayo 12>

Se evaluaron los perfiles de disolución de las preparaciones para determinar los aglutinantes poliméricos solubles en agua de la presente invención.

10

#### (a) Método experimental

Se elaboraron comprimidos de 80 mg de lurasidona de acuerdo con el método de preparación de la presente invención (Tabla 37). Estas preparaciones elaboradas se sometieron al ensayo de disolución en las condiciones descritas en C. Evaluación de la calidad (1) Ensayo de disolución en el Ejemplo de la presente memoria descriptiva.

15

#### (b) Método de preparación

En un granulador de lecho fluidificado (Multiplex MP-01/fabricado por Powrex Corporation) se cargaron lurasidona (160 g), D-manitol (284 g), almidón parcialmente pregelatinizado (160 g) y croscarmelosa sódica (8 g), y esto se roció con solución de aglutinante polimérico soluble en agua al 5% preparada previamente para su 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. Los gránulos obtenidos se secaron en el granulador en condiciones en las que la temperatura de secado era de 80°C y el tiempo de secado era de 5, minutos, y se confirmó por medio de un analizador de humedad de halógeno que la pérdida al secar estaba en 2%. A continuación, los gránulos obtenidos y el estearato de magnesio se combinaron entre sí 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 mezclado era de 5 minutos. Finalmente, la mezcla obtenida se comprimió 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 comprimidos no recubiertos de 80 mg de lurasidona.

20

25

30

#### (c) Resultados

Los componentes de las preparaciones elaboradas y los resultados de los ensayos de disolución se mostraron más abajo.

35

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 sódica	4	4	4	
Hidroxipropilmetilcelulosa	10	-	-	-
Poli(alcohol vinílico)	-	10	-	-
Polivinilpirrolidona	-	-	10	-
Hidroxipropilcelulosa	-	-	-	10
Estearato de magnesio	4	4	4	4
Total	320	320	320	320
Perfil de disolución				
Tiempo (min)	Razón 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

5 Como resultado, se confirmó que las preparaciones que utilizaban como aglutinante polimérico soluble en agua poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa satisfacían la norma de C. Evaluación de la calidad (2) Similitud de los perfiles de disolución de la presente memoria descriptiva (perfiles de disolución similares).

### <Ensayo 13>

10 Se evaluaron los perfiles de disolución de los comprimidos FC de 20, 40, 80 y 120 mg de lurasidona de acuerdo con la técnica descrita en la presente invención.

#### (a) Método experimental

15 Se elaboraron comprimidos Fc de 20, 40, 80 y 120 mg de lurasidona de acuerdo con el método de preparación de la presente invención (Tabla 38).

#### (b) Método de preparación

20 En un granulador de lecho fluidificado (Flow Coater FLF-30/fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.) se cargaron lurasidona (8000 g), D-manitol (14200 g), almidón parcialmente pregelatinizado (8000 g) y croscarmelosa sódica (400 g), y esto se roció con solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa al 5% preparada previamente para su granulación en condiciones en las que la temperatura de entrada era de 80°C, el flujo de aire de entrada era de 7 m<sup>3</sup>/min, la velocidad de flujo líquido de rociado era de 200 mL/min y el flujo de aire de atomización era de 200 L/min. Después de rociar, los gránulos obtenidos se secaron en condiciones en las que la temperatura de secado era de 25 80°C y el tiempo de secado era de 10 minutos, y se confirmó por medio de un analizador de humedad de halógeno que la pérdida al secar estaba en 2%. Los polvos para gránulos obtenidos se midieron utilizando una máquina para medir el tamaño (tipo Fiore F-0/fabricada por Tokuju Corporation). A continuación, los polvos para gránulos medidos (18000 g) y el estearato de magnesio (228 g) se combinaron entre sí utilizando una máquina mezcladora (tamaño del contenedor 110 L/fabricado por Furukawa Altec Co., Ltd.) en condiciones en las que la velocidad de rotación era de 30 20 rpm y el tiempo de mezclado era de 5 minutos. Las mezclas de polvo obtenidas se comprimieron a una presión de compresión de aproximadamente 10 kN utilizando un aparato de compresión (CLEANPRESS Correct 12HUK/fabricado por Kikusui Seisakusho Ltd. para comprimidos no recubiertos de lurasidona de 20, 40 o 80, HT-AP12SS-II/fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd. para comprimidos no recubiertos de lurasidona de 120 mg) para preparar comprimidos no recubiertos de lurasidona de 20, 40, 80 o 120 mg. A continuación, se recubrieron 35 comprimidos no recubiertos en condiciones de temperatura de suministro de aire de 80°C, flujo de aire de 0,6

m<sup>3</sup>/min, velocidad de rotación del tambor adherencia de 25 rpm, presión de rociado de 0,15 MPa y velocidad de adherencia flujo líquido de 5 g/min para dar comprimidos FC con 20, 40, 80 o 120 mg de lurasidona.

**(c) Ensayo de disolución**

Las preparaciones elaboradas se sometieron al ensayo de disolución de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, Ensayo de disolución, Método 2. Las condiciones de medición se muestran más abajo.

Solución de ensayo: Tampón McIlvaine diluido, pH 3,8 y 4,0

Rotación de la pala: 50 rpm

Fluido de ensayo: 900 ml

**(d) Resultados**

Los componentes de las preparaciones elaboradas y los resultados de los ensayos de disolución se mostraron más abajo.

Tabla 38

Componentes de los comprimidos					
Nombre del producto		Comprimido FC de Lurasidona 20 mg	Comprimido FC de Lurasidona 40 mg	Comprimido FC de Lurasidona 80 mg	Comprimido FC de Lurasidona 120 mg
Núm. Lote		034-15-20	034-15-40	034-15-80	034-15-120
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 sódica	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 carnaúba	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)		Razón 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 los comprimidos FC de 20, 40, 80 y 120 mg de lurasidona elaborados de acuerdo con la descripción de la presente solicitud mostraban disoluciones rápidas.

**<Ensayo 13>**

Se evaluaron las similitudes de los perfiles de disolución para 1 comprimido de 40 mg por comprimido 1 comprimido de 80 mg por comprimido FC/2 comprimidos de 40 mg por comprimido FC/4 comprimidos de 20 mg por comprimido FC, 1 comprimido de 120 mg por comprimido FC/3 comprimidos de 40 mg por comprimido FC/6 comprimidos de 20

mg por comprimido FC.

**(a) Método experimental**

5 El método de preparación y el método de ensayo se abreviaron debido a que eran similares a los perfiles de disolución del Ensayo 12.

**(b) Resultados**

10 Los perfiles de disolución de las preparaciones elaboradas y las similitudes de los mismos se mostraron más abajo.

Tabla 39

Comprimido	Comprimido 40 mg	Comprimido 20 mg	Comprimido 80 mg	Comprimido 40 mg	Comprimido 20 mg	Comprimido 120 mg	Comprimido 40 mg	Comprimido 20 mg	
Número de comprimidos	1 comprimido	2 comprimidos	1 comprimidos	2 comprimidos	4 comprimidos	1 comprimido	3 comprimido	6 comprimido	
	Velocidad de disolución (%)		Velocidad de disolución (%)			Velocidad 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	

15 Como resultado, se confirmó que todas las preparaciones satisfacían la norma de "C. Evaluación de la calidad (2) Similitud de los perfiles de disolución" de la presente memoria descriptiva.

**APLICABILIDAD INDUSTRIAL**

20 La presente invención permite proporcionar una preparación para la administración oral con una buena disgregación que comprende como ingrediente activo hidrocloreuro 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]heptano-dicarboxiimida (lurasidona), que tiene un perfil de disolución equivalente del ingrediente activo incluso aunque varíe el contenido de ingrediente activo de la misma.

**Breve descripción de los dibujos**

25 La Figura 1 muestra una comparación de los perfiles de disolución en las preparaciones con diferente contenido de lurasidona. Se midieron en los perfiles de disolución de las preparaciones en donde el contenido de lurasidona por comprimido elaborado de acuerdo con la técnica descrita en el Documento de Patente 2 fue de 10 mg (4 comprimidos) y 40 mg (1 comprimido).

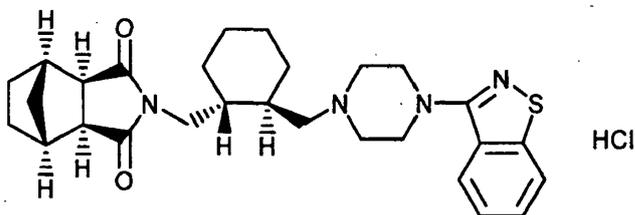
30 La Figura 2 muestra una comparación de los perfiles de disolución en las preparaciones con diferente contenido de lurasidona. Se midieron los perfiles de disolución de las preparaciones en donde el contenido de lurasidona por comprimido elaborado de acuerdo con la técnica descrita en el Documento de Patente 2 fue de 40 mg (2 comprimidos) y 80 mg (1 comprimido).

35 La Figura 3 muestra una comparación de los perfiles de disolución en las preparaciones con diferente contenido de lurasidona. Se midieron los perfiles de comparación de las preparaciones en donde el contenido de lurasidona por comprimido elaborado de acuerdo con la presente invención fue de 20 mg (4 comprimidos), 40 mg (2 comprimidos) y 80 mg (1 comprimido).

40

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación oral que comprende hidrocloreto 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):



- 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55
- almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua, un aglutinante polimérico soluble en agua y un disgregante; en donde la preparación oral es un comprimido; en donde el contenido de lurasidona en la preparación es de 20 a 45% (p/p), y el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 10 a 50% (p/p) basándose en el peso de la preparación; y en donde el disgregante es uno o más disgregantes seleccionados del grupo que consiste en almidón de maíz, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, sal de sodio de carboximetilalmidón y crospovidona.
2. La preparación oral de la reivindicación 1, que es obtenible mediante el procedimiento cuyo procedimiento comprende granular una mezcla en polvo que comprendía lurasidona, almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante utilizando una solución de un aglutinante polimérico soluble en agua.
3. La preparación oral de la reivindicación 1, que es obtenible mediante el procedimiento cuyo procedimiento comprende en granular una mezcla en polvo que comprendía almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante mediante solución o dispersión de lurasidona y un aglutinante polimérico soluble en agua.
4. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el excipiente soluble en agua es manitol, lactosa, sacarosa, sorbitol, D-sorbitol, eritritol, xilitol o una combinación de los mismos.
5. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa.
6. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 0,1 a 8  $\mu\text{m}$ .
7. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 8  $\mu\text{m}$ .
8. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 4  $\mu\text{m}$ .
9. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde 90% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 27  $\mu\text{m}$  o menos.
10. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación.
11. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona en la preparación es de 25 a 40% (p/p).
12. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona por comprimido es de 10 a 160 mg.
13. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona por comprimido es de 20 a 120 mg.
14. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg.
15. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso

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

- 5 **16.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación y el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg.
- 17.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la razón de pregelatinización del almidón pregelatinizado es de 50 a 95%.
- 10 **18.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el almidón pregelatinizado contiene materia soluble en agua en adherencia 30% o menos.
- 19.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa, el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación, el contenido de lurasidona en la preparación es de 25 a 40% (p/p) y el contenido de lurasidona por comprimido es de 20 a 120 mg.
- 15 **20.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de excipiente soluble en agua por comprimido es de 30 a 80% (p/p).
- 20 **21.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el aglutinante polimérico soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa.
- 22.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de aglutinante polimérico soluble en agua por comprimido es de 0,5 a 10% (p/p).
- 25 **23.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de disgregante por comprimido es de 0,5 a 5% (p/p).
- 24.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación; y el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg.
- 30 **25.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de disgregante por comprimido es de 0,5 a 5% (p/p); el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación; el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg; el contenido de excipiente soluble en agua por comprimido es de 30 a 80% (p/p); el aglutinante polimérico soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa; y el contenido de aglutinante polimérico soluble en agua por comprimido es de 0,5 a 10% (p/p).
- 35 **26.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación; el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg; la razón de pregelatinización del almidón pregelatinizado es de 50 a 95%; 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 0,1 a 8  $\mu\text{m}$ ; y el almidón pregelatinizado contiene materia soluble en agua en adherencia 30% o menos.
- 45 **27.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el contenido de disgregante por comprimido es de 0,5 a 5% (p/p); el almidón pregelatinizado se incorpora en una cantidad de 20 a 30% (p/p) basándose en el peso de la preparación; el contenido de lurasidona por comprimido es de 40 a 120 mg; la razón de pregelatinización del almidón pregelatinizado es de 50 a 95%; 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 0,1 a 8  $\mu\text{m}$ ; el almidón pregelatinizado contiene materia soluble en agua en adherencia 30% o menos; el contenido de excipiente soluble en agua por comprimido es de 30 a 80% (p/p); el aglutinante polimérico soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa; y el contenido de aglutinante polimérico soluble en agua por comprimido es de 0,5 a 10% (p/p).
- 50 **28.** La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 8  $\mu\text{m}$ .
- 60

29. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que comprende adicionalmente un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado.
- 5 30. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, que tiene un recubrimiento de película que comprende un agente de recubrimiento que es una mezcla de un material base seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico) y un plastificante seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, glicerina y éster de ácido graso y glicerina.
- 10 31. El uso de lurasidona para la preparación de una preparación oral como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para el tratamiento de la esquizofrenia.
- 15 32. La preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
33. Un método para preparar la preparación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 a 30, en donde el método comprende:
- 20 (A) granulación de una mezcla de polvo que comprende lurasidona, almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante utilizando una solución de un aglutinante polimérico soluble en agua; o  
(B) granulación de una mezcla de polvo que comprende almidón pregelatinizado, un excipiente soluble en agua y un disgregante utilizando una solución o dispersión de lurasidona y un aglutinante polimérico soluble en agua.
- 25 34. El método de la reivindicación 33, en donde el excipiente soluble en agua es manitol o lactosa.
- 35 35. El método de la reivindicación 33, en donde el método comprende las siguientes etapas (i) a (v):  
(i) preparar una solución acuosa de aglutinante polimérico soluble en agua disolviendo un aglutinante polimérico soluble en agua en agua purificada;  
30 (ii) preparar gránulos que comprenden lurasidona cargando un excipiente que incluye lurasidona, manitol y almidón parcialmente pregelatinizado, y disgregante en un granulador de lecho fluidificado y rociar la solución acuosa de aglutinante polimérico soluble en agua de la etapa (i) sobre esto;  
(iii) secar los gránulos que comprende lurasidona de la etapa (ii) a presión reducida o presión atmosférica de manera que la pérdida al secar medida por medio de un medidor de humedad infrarrojo esté en 3% en peso;  
35 (iv) combinar un lubricante con los gránulos secos que comprenden lurasidona de la etapa (iii); y  
(v) comprimir la mezcla de la etapa (iv) para preparar comprimidos.
- 40 36. El método de la reivindicación 35, en donde la solución acuosa de aglutinante polimérico soluble en agua de la etapa (i) comprende el aglutinante polimérico soluble en agua en una cantidad en el intervalo de 1 a 20% en peso de agua purificada.
- 45 37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35 o 36, en donde la dureza de compresión en la etapa (v) se selecciona en el intervalo de 30 a 200 N.
- 50 38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en donde los gránulos que comprenden lurasidona de la etapa (ii) se preparan utilizando lurasidona en donde 50% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 1 a 8  $\mu\text{m}$  y 90% del tamaño de partícula en volumen de lurasidona es de 27  $\mu\text{m}$  o menos.
- 55 39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, en donde el método comprende adicionalmente las siguientes etapas:  
(vi) recubrir con película el comprimido de la etapa (v); y  
(vii) secar el comprimido recubierto de la etapa (vi) a presión reducida o presión atmosférica de manera que la pérdida al secar medida por medio de un medidor de humedad infrarrojo esté en 3% en peso.

Figura 1

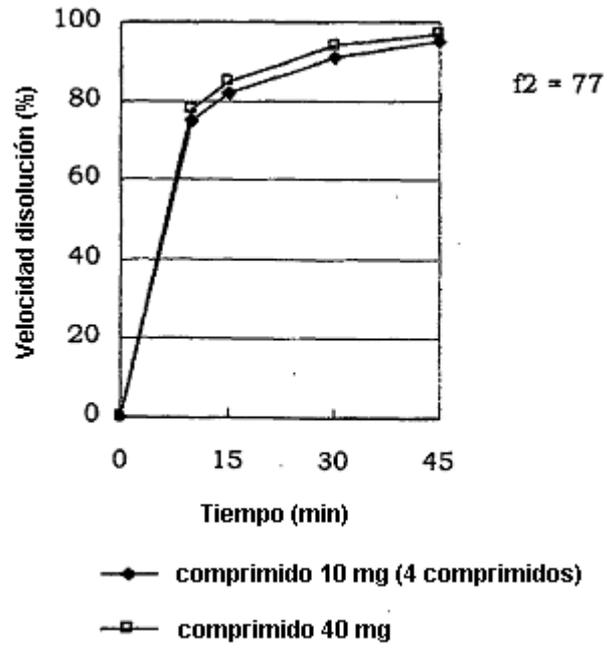


Figura 2

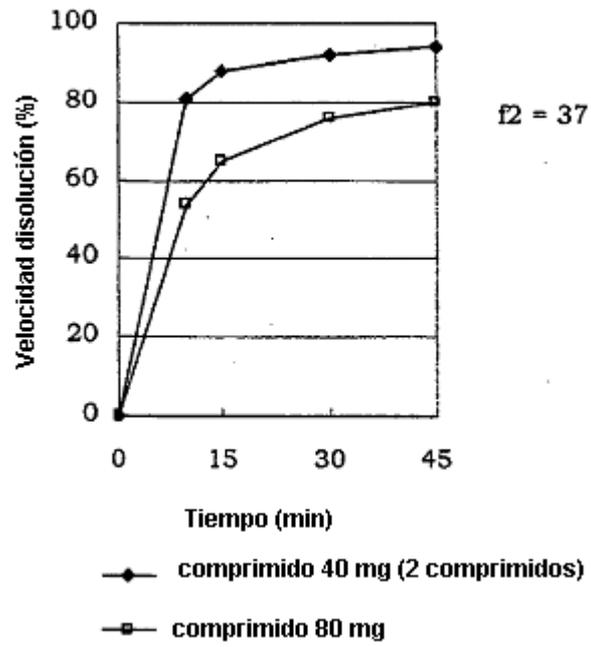


Figura 3

