

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 354**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2002 E 08000358 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 1925308**

54 Título: **Preparación farmacéutica oral sólida de aripiprazol y procedimientos para su preparación**

30 Prioridad:

25.09.2001 JP 2001290645

14.11.2001 JP 2001348276

27.03.2002 CA 2379005

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

09.01.2017

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**BANDO, TAKUJI;
AOKI, SATOSHI;
KAWASAKI, JUNICHI;
ISHIGAMI, MAKOTO;
TANIGUCHI, YOUICHI;
YABUUCHI, TSUYOSHI;
FUJIMOTO, KIYOSHI;
NISHIOKA, YOSHIHIRO;
KOBAYASHI, NORIYUKI;
FUJIMURA, TSUTOMU;
TAKAHASHI, MASANORI;
ABE, KAORU;
NAKAGAWA, TOMONORI;
SHINHAMA, KOICHI;
UTSUMI, NAOTO;
TOMINAGA, MICHIAKI;
OI, YOSHIHIRO;
YAMADA, SHOHEI y
TOMIKAWA, KENJI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 596 354 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**Preparación farmacéutica oral sólida de aripiprazol y procedimientos para su preparación****5 Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica oral sólida de aripiprazol y a los procedimientos para su preparación.

10 Antecedentes de la Invención

El aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un agente antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia (documentos U.S. 4.734.416 y U.S. 5.006.528). La esquizofrenia es un tipo común de psicosis caracterizada por falsas ilusiones, alucinaciones y un amplio retraimiento de los demás. El comienzo de la esquizofrenia se produce típicamente entre la edad de los 16 y los 25 y afecta a 1 de cada 100 individuos en todo el mundo. Es más prevalente que la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la diabetes dependiente de insulina y la distrofia muscular. La diagnosis y el tratamiento precoces pueden conducir a una recuperación y unos resultados significativamente mejorados. Por otra parte, la intervención terapéutica precoz puede evitar costosas hospitalizaciones.

De acuerdo con el Ejemplo 1 de la Publicación de la Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990, se fabrican cristales de aripiprazol anhidro por ejemplo haciendo reaccionar 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y recristalizando el aripiprazol anhidro puro resultante con etanol. Asimismo, según Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de Octubre de 1996), los cristales de aripiprazol anhidro son fabricados calentando hidrato de aripiprazol a 80°C. No obstante, los cristales de aripiprazol anhidro obtenidos mediante los métodos mencionados antes tienen la desventaja de ser significativamente higroscópicos.

La higroscopicidad de estos cristales los hace difíciles de manipular puesto que se deben tomar medidas costosas y onerosas con el fin de asegurar que no están expuestos a humedad durante su tratamiento y formulación. Expuesta a la humedad, la forma anhidra puede absorber agua y convertirse en una forma hidratada. Esto presenta diversas desventajas. Primero las formas hidratadas del aripiprazol tienen la desventaja de ser menos biodisponibles y menos solubles que las formas anhidras del aripiprazol. Segundo, la variación en la cantidad de fármaco de aripiprazol hidratado versus anhidro de lote a lote podría fracasar en el cumplimiento de las especificaciones establecidas por las agencias reguladoras de fármacos. Tercero, la molienda puede hacer que la sustancia fármaco, los Cristales Anhidros Convencionales, se adhieran al equipo de fabricación lo que puede producir un retraso en la preparación, un incremento de la implicación del operario, un incremento del coste, un incremento del mantenimiento y una disminución del rendimiento de producción. Cuarto, además de los problemas causados por la introducción de humedad durante la preparación de estos cristales anhidros higroscópicos, el potencial de absorción de humedad durante el almacenamiento y la manipulación afectarían adversamente a la solubilidad de la sustancia fármaco de aripiprazol. De este modo, la vida media en el estante del producto podría disminuir significativamente y/o los costes de empaquetamiento podrían aumentar significativamente. Sería muy deseable descubrir una forma de aripiprazol que poseyera una baja higroscopicidad facilitando de ese modo las operaciones de transformación y formulación farmacéuticas requeridas para producir unidades de dosificación de un producto medicinal de aripiprazol que tenga una vida media en el estante mejor, una solubilidad adecuada y una biodisponibilidad adecuada.

Asimismo, en Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de Octubre, 1996) se establece que, los cristales de aripiprazol anhidro existen en forma de cristales de tipo I y cristales de tipo II; los cristales de tipo I de aripiprazol anhidro pueden ser preparados mediante recristalización en una solución etanólica de aripiprazol, o mediante calentamiento de hidrato de aripiprazol a 80°C; y los cristales de tipo II de aripiprazol anhidro pueden ser preparados mediante calentamiento de cristales de tipo I de aripiprazol anhidro a 130-140°C durante 15 horas.

Mediante los métodos anteriormente mencionados, no se pueden preparar fácilmente cristales de tipo II de aripiprazol anhidro que tengan una elevada pureza a escala industrial con una buena repetibilidad.

Compendio de la invención

60 El objeto de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica oral sólida de aripiprazol con una solubilidad que no disminuya sustancialmente, ni siquiera cuando se almacene durante un largo período de tiempo.

Los autores de la presente invención han llevado a cabo trabajos de investigación destinados a lograr el objeto anteriormente mencionado. En el transcurso de la investigación, han descubierto que preparación fármacéutica oral sólida deseada se obtiene cuando se calientan aripiprazol anhidro o hidrato de aripiprazol bien conocidos dos veces a temperaturas específicas. La presente invención se completa basándose en estos descubrimientos y esta información.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un termograma termogravimétrico/-diferencial del Hidrato de Aripiprazol A obtenido en el Ejemplo de Referencia 6.

La Figura 2 muestra el espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) del Hidrato de Aripiprazol A obtenido en el Ejemplo de Referencia 6.

La Figura 3 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo del Hidrato de Aripiprazol A obtenido en el Ejemplo de Referencia 6.

La Figura 4 muestra el espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) de los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 7.

La Figura 5 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 7.

La Figura 6 es un termograma termogravimétrico/-diferencial del hidrato de aripiprazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3.

La Figura 7 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo del hidrato de aripiprazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3.

Descripción detallada de la invención

1. La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica oral sólida de aripiprazol que tiene

a) al menos una tasa de disolución medida después de almacenamiento a la intemperie a 25°C/60% de HR durante seis meses seleccionada del grupo que consiste en 70% o más a pH 4,5 después de 60 minutos, y 55% o más a pH 5,0 después de 60 minutos; o

b) al menos una tasa de disolución medida después de almacenamiento a la intemperie a 40°C/75% de HR durante 1 semana seleccionada del grupo que consiste en 70% o más a pH 4,5 después de 60 minutos, y 55% o más a pH 5,0 después de 60 minutos

que es obtenible mediante granulación en húmedo de los cristales de aripiprazol anhidro convencionales o los cristales de hidrato de aripiprazol convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C, clasificación por tamaño de los mismos, opcionalmente conformación de los mismos en forma de comprimidos, y a continuación secado de los gránulos clasificados por tamaño o los comprimidos de 70 a 100°C de nuevo.

2. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en el apartado (1), que se caracteriza por granulación en húmedo de Cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos, a continuación, secado de los gránulos clasificados por tamaño de 70 a 100°C de nuevo.

3. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en el apartado (1), que se caracteriza por granulación en húmedo de Cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos y conformación de los mismos en forma de comprimidos, y a continuación secado de los comprimidos de 70 a 100°C.

4. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en el apartado (1), que se caracteriza por granulación en húmedo de Cristales de Hidrato Aripiprazol convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos, a continuación, secado de los gránulos clasificados por tamaño de 70 a 100 ° C de nuevo.

5. La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en el apartado (1), que se caracteriza por granulación en húmedo de Cristales de

Hidrato de Aripiprazol convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos y conformación de los mismos en forma de comprimidos, y a continuación secado de los comprimidos de 70 a 100°C.

5 "Método a": Procedimiento para Preparar Cristales de Aripiprazol Brutos

Los cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales son preparados mediante métodos bien conocidos, como se describe en el Ejemplo 1 de la Publicación de Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990.

10 Se sometió a reflujo una suspensión de 47 g de 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo, 35 g de yoduro de sodio con 600 ml de acetonitrilo durante 30 minutos. A esta suspensión se añadieron 40 g de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y 33 ml de trietilamina y toda la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 3 horas. Una vez que el disolvente se hubo separado por evaporación, el residuo así obtenido se disolvió en cloroformo, se lavó con agua después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por evaporación, y el residuo así
15 obtenido se recristalizó en etanol dos veces, para rendir 57,1 g de 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-carboestirilo.

Cristales en forma de escamas incoloras

Punto de fusión: 139,0-139,5°C

20 "Método b": Procedimiento para Preparar Cristales Anhidros Convencionales

El método b se describe en Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de Octubre de 1996).

25 "Método c": Procedimiento para Preparar Hidrato Convencional

El hidrato de aripiprazol es fácilmente obtenido disolviendo los cristales de aripiprazol anhidro obtenidos mediante el Método a anterior en un disolvente hidratado, y calentando y enfriando después la solución resultante. Utilizando este método, se hace precipitar hidrato de aripiprazol en forma de cristales en el disolvente hidratado.

30 Normalmente se utiliza como disolvente hidratado un disolvente orgánico que contiene agua. El disolvente orgánico debe ser miscible con agua, tal como por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, una cetona tal como acetona, un éter tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, siendo el etanol particularmente deseable. La cantidad de agua en el disolvente hidratado puede ser del 10-25% en volumen del disolvente, o preferiblemente próximo al 20% en volumen.

Composición Medicinal

40 La preparación farmacéutica oral sólida (composición medicinal) de la presente invención contendrá Cristales de Aripiprazol Anhidro en un portador o combinación de portadores farmacéuticamente aceptables.

Entre los portadores que son farmacéuticamente aceptables se incluyen diluyentes y excipientes utilizados generalmente en productos farmacéuticos, tales como cargas, propagadores, aglutinantes, humectantes, disgregantes, tensioactivos, y lubricantes.

45 La composición medicinal de la presente invención puede ser formulada en forma de una preparación medicinal común, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos de fusión instantánea, píldoras, polvos, gránulos, o cápsulas. Cuando se utiliza una formulación en comprimidos, se puede utilizar una amplia variedad de portadores que son conocidos en el campo. Entre los ejemplos se incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, xilitol, manitol, eritritol, sorbitol, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaria, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicéridos, almidón, lactosa y otros disgregantes; sacarosa, estearina, manteca de cacao, aceite hidrogenado y otros inhibidores de la disgregación; sal de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio y otros promotores de la absorción; glicerina, almidón y otros conservantes de la humedad; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros absorbentes; y talco refinado, estearato, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y otros lubricantes. Los comprimidos también pueden ser formulados si es necesario en forma de comprimidos con recubrimientos comunes, tales como comprimidos
50 recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico y comprimidos con recubrimiento de película, así como comprimidos con doble capa y comprimidos con múltiples capas.

Cuando se utiliza una formulación en píldoras, se puede emplear una amplia variedad de portadores que son conocidos en el campo. Entre los ejemplos se incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal endurecido, caolín, talco y otros excipientes; polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y otros aglutinantes; y laminaria, agar y otros disgregantes.

5 Además, se pueden incluir en la composición medicinal colorantes, conservantes, perfumes, aromas, edulcorantes así como otros fármacos.

10 En caso de formar la preparación farmacéutica oral sólida en forma de gránulos, ésta puede ser preparada mediante granulación en húmedo de un polvo mixto de ingredientes de granulación que comprende, Cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales o Cristales de Hidrato de Aripiprazol convencionales y diversos portadores que son hasta ahora bien conocidos en este campo, tales como excipientes, disgregantes, inhibidores de la disgregación, humectantes, aceleradores de la absorción, adsorbentes, lubricantes, colorantes (para los ejemplos de estos agentes, se puede hacer referencia a los mencionados previamente) añadiendo un líquido (generalmente, agua o una solución acuosa que contiene agentes de unión). En cuanto a la granulación en húmedo, se incluyen diversos métodos, por ejemplo, se pueden mencionar la granulación en lecho fluidificado, la granulación por amasado, la granulación por extrusión, la granulación por rotación. Entre estos métodos, en caso de llevar a cabo la granulación en lecho fluidificado, se mezclan los ingredientes de granulación que contienen los diversos portadores con una entrada de aire, después de la fluidificación continuada de los ingredientes de granulación y el líquido es pulverizado para llevar a cabo la granulación. En caso de llevar a cabo la granulación por amasado, se mezclan los ingredientes de granulación que contienen los diversos portadores mediante agitación, después tras la agitación continuada de los ingredientes de granulación, se lleva a cabo la granulación añadiendo el líquido. Tras la granulación, si fuera necesario, se clasifican por tamaño los gránulos obtenidos para hacer que tengan el tamaño deseado mediante el uso de un tamiz adecuado o un molino que tenga un tamaño de tamiz adecuado. Los gránulos obtenidos de este modo por medio de semejante método se secan de nuevo además del secado habitual que se está realizando cuando se preparan los gránulos. En cuanto a los métodos de secado, se pueden aplicar diversos métodos, por ejemplo, se pueden mencionar métodos por medio del uso de una secadora de lecho fluidificado, una secadora con ventilador, y una secadora de vacío. Generalmente, se pueden llevar a cabo métodos de secado en las condiciones convencionales, por ejemplo, en caso de utilizar la secadora de lecho fluidificado, el procedimiento de secado se lleva a cabo en un flujo de aire de 0,5 m³/min a 50 m³/min, a una temperatura de entrada de aire de 70 a 100°C durante 10 minutos a 1 hora. Una vez secos, los gránulos son sometidos a clasificación por tamaño, después secados adicionalmente. En caso de utilizar la secadora de lecho fluidificado o la secadora con ventilador, se lleva a cabo el procedimiento de secado en condiciones de flujo de aire de 0,5 m³/min a 50 m³/min, a una temperatura de entrada de aire de 70 a 100°C durante 1 a 6 horas. En caso de utilizar la secadora de vacío, el procedimiento de secado se lleva a cabo en condiciones de presión reducida de aproximadamente 0-1333,22 pascales (0-10 Torr) de grado de vacío de 70 a 100°C de temperatura de la camisa durante 1 a 6 horas.

40 Los gránulos preparados de este modo pueden ser utilizados tal cual para las preparaciones farmacéuticas orales sólidas, o si fuera necesario, se les puede dar forma de comprimidos. Adicionalmente, los gránulos secos secados de la manera habitual son moldeados en forma de comprimidos, después pueden ser secados de nuevo.

45 La preparación farmacéutica oral sólida preparada de este modo que comprende cristales de aripiprazol anhidro apenas cambia a hidratos ni siquiera si son almacenados durante un largo período de tiempo, por lo tanto se puede proporcionar una preparación farmacéutica oral sólida, cuya velocidad de disolución apenas disminuye (velocidad de disolución para mantener la concentración máxima de fármaco (C_{max}): velocidad de disolución del 60% o superior obtenida al cabo de 30 minutos a pH 4,5, velocidad de disolución de 70% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 4,5, o velocidad de disolución de 55% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 5,0).

50 Se puede proporcionar otra preparación farmacéutica oral sólida granulando cristales hidratados de aripiprazol convencionales mediante un método similar al descrito antes, y se pueden secar de la manera habitual en condiciones similares, después se secan de nuevo. Alternativamente, los gránulos secos secados de la manera habitual son moldeados en forma de comprimidos, después se secan de nuevo, luego se pueden proporcionar preparaciones farmacéuticas orales sólidas cuya velocidad de disolución no disminuye (velocidad de disolución para mantener la máxima concentración de fármaco (C_{max}): velocidad de disolución de 60% o superior obtenida al cabo de 30 minutos a pH 4,5, velocidad de disolución de 70% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 4,5, o velocidad de disolución de 55% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 5,0). Estos hechos pueden ser comprendidos ya que los cristales de aripiprazol anhidro convencionales o los cristales de hidrato de aripiprazol contenidos en la preparación farmacéutica oral sólida cambian a "cristales de tipo B" de aripiprazol anhidro al secarlos dos veces.

60 La cantidad de Cristales de Aripiprazol que deben ser incluidos en la composición medicinal de la presente invención puede ser seleccionada entre un amplio intervalo adecuado para la indicación que se procura tratar.

El método de administración de la composición medicinal de la presente invención puede ser ajustado para que se adapte, por ejemplo, a la formulación del producto fármaco, la edad, el género y otras condiciones (incluyendo la gravedad del mismo) del paciente.

5 La dosificación de la composición medicinal de la presente invención se selecciona dependiendo del uso, la edad, el género y otras condiciones del paciente, la gravedad de la afección etcétera, pero normalmente la cantidad de cristales de aripiprazol anhidro puede ser de aproximadamente 0,1-10 mg por kg de peso corporal por día. La composición medicinal de la presente invención es extremadamente estable, sin disminución esencial de la solubilidad ni siquiera cuando se almacena durante largos períodos de tiempo.

10 La composición medicinal de la presente invención es eficaz en la prevención y el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central tales como la esquizofrenia y también puede ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia intratable (resistente a los fármacos, crónica) con deterioro cognitivo y la esquizofrenia intratable (resistente a los fármacos, crónica) sin deterioro cognitivo, la ansiedad incluyendo la ansiedad leve, las manías que incluyen trastornos bipolares y las manías agudas, los trastornos bipolares, la depresión incluyendo la depresión con trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, el pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos (OCD), los trastornos del sueño, la disfunción sexual, la dependencia del alcohol y las drogas, los vómitos, las enfermedades relacionadas con el movimiento, la obesidad, el dolor de cabeza por migraña y el deterioro cognitivo.

Métodos Analíticos

(1) El espectro de RMN-H¹ fue medido en DMSO-d₆ utilizando TMS como patrón.

25 (2) Difracción de rayos x de polvo
Utilizando un medidor de difracción Rigaku Denki RAD-2B, se midió el patrón de difracción de rayos x de polvo a la temperatura ambiente utilizando un tubo lleno de Cu Ka (35 kV 20 mA) como fuente de rayos x con un goniómetro de ángulo amplio, con una hendidura de 1°, una hendidura de intercepción de luz de 0,15 mm, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. La recogida de datos se realizó en un modo de escáner continuo 2θ a una velocidad de escáner de 5°/minuto en etapas de escaneado de 0,02° en el intervalo de 3° a 40°.

(3) El espectro de IR fue medido mediante el método de KBr.

(4) Análisis Termogravimétrico/Térmico Diferencial

35 El análisis termogravimétrico/térmico diferencial fue realizado utilizando una unidad de control Seiko SSC 5200 y una unidad de medida térmica diferencial/termogravimétrica TG/DTA 220 simultánea. Se colocaron muestras de 5-10 mg en depósitos de aluminio abiertos y se calentaron de 20°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 5°C/minuto. Se utilizó α-alúmina como sustancia patrón.

(5) Calorimetría de Barrido Diferencial

40 El análisis termogravimétrico/térmico diferencial se realizó utilizando una unidad de control Seiko SSC 5200 y un calorímetro de barrido diferencial DSC 220C. Se colocaron muestras de 5-10 mg en depósitos de aluminio abiertos y se calentaron de 20°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 5°C/minuto. Se utilizó α-alúmina como sustancia patrón.

(6) Medida del Tamaño de Partícula

45 Se suspendieron 0,1 g de las partículas que se iban a medir en una solución en 20 ml en n-hexano de 0,5 g de lecitina de soja, y se midió el tamaño de partícula utilizando un medidor de la distribución del tamaño (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

(7) Método del Ensayo de Higroscopicidad

50 Se pesó exactamente 1 g de la muestra en una botella de pesado (diámetro 5 cm), cubierta con Kimwipes y se dejó reposar en un entorno a 60°C/100% de HR (agua/desecador). A las 24 horas, se separó la botella de pesado, se transfirió a un entorno a la temperatura ambiente y una HR de aproximadamente 30% (solución acuosa saturada de cloruro de magnesio hexahidratado/desecador) y se dejó reposar durante 24 horas y el contenido de agua de la muestra fue medido mediante el método de Karl Fischer.

(8) Espectrometría de RMN-C¹³ de sólidos

55 El espectro de RMN-C¹³ de sólidos fue medido en las siguientes condiciones.

Aparato de medida: CMX-360 Solid State NMR Spectrometer (fabricado por Chemagnetic Inc.)

Ordenador: SPARC Station 2 (fabricado por SUN Microsystem, Inc.)

OS, Software: Solaris 1.1.1 Rev. B (Marca Registrada: UNIX), Spinsight Ver. 2.5

60 Nombre del pulso medido: Método TOSS (TOSS es un nombre del programa del aparato) entre el método CP/MAS.

Anchura del pulso medido: Se utilizó un pulso de 90° en las condiciones de CP.

Tubo de medida de la muestra: Tubo de ensayo fabricado de zirconio, con un diámetro externo de 7,5 mm, y una capacidad interna de 0,8 ml.

Revolución: 4250 Hz (Revoluciones por segundo tiempo de contacto: 1 mseg)

Tiempo de espera: 20 seg.

5 Tiempos integrados: 512 veces

Temperatura de medida: Temperatura de aproximadamente 25°C fuera del tubo de ensayo)

Patrón externo: Se utilizó el grupo metilo (δ 17,3) de hexametilbenceno como patrón externo.

10 La presente invención se explica con más detalle más abajo utilizando ejemplos de referencia, ejemplos, preparaciones de muestras y ejemplos de formulación.

Ejemplo de Referencia 1

15 Se añadieron 19,4 g de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo y 16,2 g de 1 hidrocloreuro de 1-(2,3-diclorofenil)-piperazina a 8,39 g de carbonato de potasio disuelto en 140 ml de agua, y se hizo circular durante 3 horas con agitación. Tras la reacción la mezcla de reacción se enfrió y los cristales precipitados se filtraron. Esos cristales se disolvieron en 350 ml de acetato de etilo, y se separaron aproximadamente 210 ml de azeotropo en agua/acetato de etilo a reflujo. El resto de la solución se enfrió, y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales resultantes se secaron durante 14 horas a 60°C para producir 20,4 g (74,2%) de aripiprazol bruto.

20 Se recristalizaron 30 g del aripiprazol bruto obtenido antes en 450 ml de etanol según los métodos descritos en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990, y los cristales resultantes se secaron durante 40 horas a 80°C para obtener cristales de aripiprazol anhidro. El rendimiento fue de 29,4 g (98,0%).

25 El punto de fusión (pf) de estos cristales de aripiprazol anhidro era de 140°C, coincidiendo con el punto de fusión de los cristales de aripiprazol anhidro descritos en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990.

30 Cuando estos cristales se dejaban durante 24 horas en un desecador con la humedad ajustada al 100%, la temperatura a 60°C, mostraban una higroscopicidad del 3,28% (ver Tabla 1 más abajo).

Ejemplo de Referencia 2

35 Se disolvieron en caliente 6930 g del aripiprazol bruto intermedio obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en 138 litros de etanol anhidro (contenido de agua 20%) según el método presentado en el 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, se enfriaron gradualmente (2-3 horas) a la temperatura ambiente, y después se enfriaron a casi 0°C. Los cristales precipitados se filtraron, produciendo aproximadamente 7200 g de hidrato de aripiprazol (estado húmedo).

40 Los cristales de hidrato de aripiprazol en estado húmedo obtenidos antes se secaron durante 30 horas a 80°C para obtener 6480 g (93,5%) de cristales de aripiprazol anhidro convencionales. El punto de fusión (pf) de estos cristales era de 139,5°C. Se confirmó mediante el método de Karl Fischer que estos cristales eran anhidros, con un valor de humedad del 0,03%.

45 Cuando se dejaban 24 horas en un desecador ajustado a una humedad del 100%, temperatura 60°C, estos cristales mostraban una higroscopicidad del 1,78% (ver la Tabla 1 más abajo).

Ejemplo de Referencia 3

50 Se secaron 820 g del hidrato de aripiprazol en estado húmedo intermedio obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 durante 2 horas a 50°C para obtener 780 g de cristales de hidrato de aripiprazol. Estos cristales tenían un valor de humedad del 3,82% según el método de Karl Fischer. Como se muestra en la Figura 6, el análisis termogravimétrico/térmico diferencial revelaba picos endotérmicos a 75,0, 123,5 y 140,5°C. Debido a que la deshidratación comenzaba cerca de los 70°C, no había un punto de fusión claro (pf).

55 Como se muestra en la Figura 7, el espectro de difracción de rayos x de polvo del hidrato de aripiprazol obtenido mediante este método mostraba picos característicos a $2\theta = 12,6^\circ, 15,1^\circ, 17,4^\circ, 18,2^\circ, 18,7^\circ, 24,8^\circ$ y $27,5^\circ$.

60 El espectro de difracción de rayos x de polvo de este hidrato de aripiprazol era idéntico al espectro de difracción de rayos x de polvo del hidrato de aripiprazol presentado en el 4th Japanese-Korean Symposium on Isolation Technology.

Ejemplo de Referencia 4

Preparación de comprimidos de 15 mg conteniendo cristales de tipo I de aripiprazol anhidro del Ejemplo de Referencia 2.

5 Se cargaron los cristales de tipo I de aripiprazol anhidro (525 g), lactosa (1.995 g), almidón de maíz (350 g) y celulosa cristalina (350 g) en una secadora de granulación de lecho fluidificado (Flow coater FLO-5, fabricada por FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron fluidificando durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura del aire de entrada de 70°C y una velocidad de flujo de aire de 3 m³/min. Adicionalmente, los ingredientes de granulación se continuaron fluidificando en las mismas condiciones y se pulverizaron aproximadamente 1.400 g de la solución acuosa en los gránulos húmedos obtenidos. Los gránulos húmedos se secaron en un chorro de aire a una temperatura de 80°C, durante aproximadamente 15 minutos. Los gránulos secos obtenidos contenían un 4,3% de agua. (Rendimiento: 99%). Los gránulos secos fueron sometidos a clasificación por tamaño haciéndolos pasar por un tamiz de 710 µm.

15 Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaño y se mezclaron, después los gránulos fueron introducidos en una máquina para comprimidos (Prensa para comprimidos sencilla giratoria 12HUK: fabricada por KIKUSHI SEISAKUSHO CO., LTD.), se obtuvieron comprimidos que pesaban cada uno 95 mg.

20 Se midió el contenido de agua de los comprimidos según el método de titulación volumétrica (Método de Karl-Fischer) descrito en el método de medida del contenido de agua en Japanese Pharmacopoeia o el método de titulación de la cantidad eléctrico.

25 Método de medida del contenido de agua:

Se pesó precisamente la muestra (0,1 a 0,5 g) (en el caso de los comprimidos, se utilizaba 1 comprimido), y se midió el contenido de agua mediante el uso de un equipo para la medida del contenido de agua.

30 Titulación volumétrica:

Equipo de medida del contenido de agua automatizado Modelo:

35 Modelo KF-06 (fabricado por MITSUBISHI CHEMICAL CORP.)

Método eléctrico de titulación de la cantidad:

Modelo: AQ-7F (fabricado por HIRANUMA SANGYO CO., LTD.)

40 Modelo del equipo de vaporización de agua automatizado: LE-20S (fabricado por HIRANUMA SANGYO CO., LTD.)

Temperatura de calentamiento: 165±10°C

Velocidad de flujo de gas nitrógeno: aproximadamente 150 ml/min.

Ejemplo de Referencia 5

45 Preparación de comprimidos de 15 mg conteniendo cristales de tipo B de aripiprazol anhidro

50 Se cargaron cristales de tipo B de aripiprazol anhidro (4.500 g), lactosa (17.100 g), almidón de maíz (3.000 g) y celulosa cristalina (3.000 g) en una secadora de granulación de lecho fluidificado (NEW-MARUMERIZER Modelo: NQ-500, fabricada por FUJI PAUDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación fueron mezclados fluidificando durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura del aire de entrada de 70°C, una velocidad de flujo de aire de 10 a 15 m³/min. Adicionalmente, los ingredientes de granulación se continuaron fluidificando en las mismas condiciones, y se pulverizaron aproximadamente 12.000 g de solución acuosa al 5% de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. Los gránulos húmedos fueron secados en una entrada de aire a una temperatura de 85°C, durante aproximadamente 28 minutos. Los gránulos secos así obtenidos contenían un 3,8% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4). (Rendimiento: 96%). Los gránulos secos fueron sometidos a clasificación por tamaño haciéndolos pasar por un tamiz de 850 µm.

60 Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaño y se mezclaron, después los gránulos fueron introducidos en una máquina para comprimidos (Prensa para comprimidos sencilla giratoria 12HUK: fabricada por KIKUSHI SEISAKUSHO CO., LTD.), se obtuvieron comprimidos que pesaban cada uno 95 mg.

Ejemplo de Referencia 6

Se molieron 500,3 g de los cristales de hidrato de aripiprazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 utilizando un molino de muestras (atomizador pequeño). La velocidad de rotación del eje principal se ajustó a 12.000 rpm y la velocidad de rotación de alimentación a 17 rpm, y se utilizó un tamiz de dientes angulares de 1,0 mm. La molienda se completó en 3 minutos, dando como resultado 474,6 g (94,9%) de polvo de Hidrato A de Aripiprazol.

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido de este modo tenía un tamaño medio de partícula de 20-25 μm . El punto de fusión (pf) era indeterminado debido a que se observaba deshidratación que empezaba casi a 70°C.

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes mostraba un espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que era sustancialmente el mismo que el espectro de RMN- ^1H mostrado en la Figura 2. Específicamente, tenía picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes tenía un espectro de difracción de rayos x de polvo que era sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 3. Específicamente, tenía picos característicos a $2\theta = 12,6^\circ, 15,4^\circ, 17,3^\circ, 18,0^\circ, 18,6^\circ, 22,5^\circ$ y $24,8^\circ$. Este patrón es diferente del espectro de rayos x de polvo del hidrato de aripiprazol no molido mostrado en la Figura 7.

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes tenía bandas de absorción de infrarrojos a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

Como se muestra en la Figura 1, el Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes tenía un pico débil a 71,3°C en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial y un pico endotérmico amplio (pérdida de peso observada correspondiente a una molécula de agua) entre 60-120°C claramente diferente de la curva endotérmica del hidrato de aripiprazol no molido (véase la Figura 6).

Ejemplo de Referencia 7

Se secaron 450 g del Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido en el Ejemplo 1 durante 24 horas a 100°C utilizando una secadora de aire caliente para producir 427 g (rendimiento 98,7%) de Cristales B de Aripiprazol Anhidro.

Estos cristales B de Aripiprazol Anhidro tenían un punto de fusión (pf) de 139,724°C.

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes tenían un espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que fue sustancialmente el mismo que el espectro de RMN- ^1H mostrado en la Figura 4. Específicamente, tenían picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes tenían un espectro de difracción de rayos x de polvo que fue sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 5. Específicamente, tenían picos característicos a $2\theta = 11,0^\circ, 16,6^\circ, 19,3^\circ, 20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes tenían bandas de absorción de infrarrojos notables a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes manifestaron un pico endotérmico cerca de aproximadamente 141,5°C en un análisis termogravimétrico/ térmico diferencial.

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes manifestaron un pico endotérmico cerca de aproximadamente 140,7°C en una calorimetría de barrido diferencial.

Incluso cuando los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes se dejaban durante 24 horas en un desecador ajustado a una humedad del 100%, una temperatura de 60°C, no manifestaron una higroscopicidad que excediera del 0,4% (Ver Tabla 1 más abajo).

Ejemplo de Referencia 8

a) Preparación de comprimidos de 30 mg que contienen cristales de tipo B de aripiprazol anhidro

Se cargaron aripiprazol anhidro (cristales de tipo B) (4.500 g), lactosa (17.100 g), almidón de maíz (3.000 g) y celulosa cristalina (3.000 g) en una secadora de granulación de lecho fluidificado (NEW-MARUMERIZER Modelo: NQ-500, fabricada por FUJI PAUDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron fluidificando durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura de entrada del aire de 70°C, una velocidad de flujo del aire de 10 - 15 m³/min. Adicionalmente, los ingredientes de granulación se continuaron fluidificando en las mismas condiciones, y se pulverizaron con aproximadamente 12.000 g de solución acuosa al 5% de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron a una temperatura de entrada del aire de 85°C, durante aproximadamente 30 minutos. Los gránulos secos obtenidos contenían 3,6% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4). (Rendimiento: 96%). Los gránulos secos se clasificaron por tamaño haciéndolos pasar a un molino (FIOLE F-0: fabricado por TOKUJU CORPORATION).

Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaño y se mezclaron, luego los gránulos se suministraron a una máquina para comprimidos (una prensa de comprimidos individual giratoria, VIRGO: fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se obtuvieron comprimidos, pesando cada uno 190 mg.

b) Los comprimidos (5 kg) obtenidos en el Ejemplo 18-a) se cargaron en una secadora de ventilador (AQUA COATER AQC-48T, fabricada por FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), y se secaron a una temperatura de entrada de 90°C, una velocidad de flujo de aire de 2 m³/min durante 6 horas. Los gránulos secos obtenidos contenían un 3,3% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).

c) Los comprimidos secos (3 kg) obtenidos en el Ejemplo 18-a) se cargaron en una secadora de vacío (secadora de granulación de vacío, VG-50: fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se secaron a una temperatura de la camisa de 80°C, a presión reducida de 5 mmHg de grado de vacío durante 4 horas. Los comprimidos secos obtenidos contenían 2,7% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).

Ejemplo 1

a) Mediante procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia 8-a), se obtuvieron comprimidos (que contenían cristales de tipo I de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2), pesando cada uno 190 mg.

b) Los comprimidos se secaron mediante procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia 8-b), excepto que la temperatura de entrada del aire era de 100°C y se secaron durante 1 hora.

c) Los comprimidos se secaron mediante procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia 8-b), excepto que la temperatura de entrada del aire fue de 100°C y se secaron durante 3 horas.

Ejemplo 2

a) Se cargaron cristales de aripiprazol hidratados (156 g) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 3, lactosa (570 g), almidón de maíz (100 g) y celulosa cristalina (100 g) en una secadora de granulación de lecho fluidificado (NEW-MARUMERIZER, NQ-160: fabricada por FUJI POWDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron mediante fluidificación durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura del aire de entrada de 60°C, velocidad de flujo de aire de 1,0-1,5 m³/min, y girando el disco a una velocidad de rotación de 400 rpm. Adicionalmente, los ingredientes de granulación se continuaron fluidificando en las mismas condiciones, y se pulverizaron aproximadamente 500 g de solución acuosa al 4% de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. La temperatura del aire de entrada se elevó a 85°C, y se secaron hasta que la temperatura del producto alcanzó los 46°C. Los gránulos secos obtenidos fueron clasificados por tamaño haciéndolos pasar por un tamiz de 850 µm. Los gránulos secos contenían un 4,37% de agua (medida mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).

b) Los gránulos secos (200 g) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 15 fueron cargados en una secadora de lecho fluidificado (multiplex, MP-01: fabricada por POWREX CORPORATION), y se secaron a una temperatura del aire de entrada de 85°C, una velocidad de flujo del aire de 0,5 m³/min durante 2 horas. Los gránulos secos contenían un 3,50% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).

c) Los gránulos secos (100 g) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 15 fueron cargados en una secadora de vacío (secadora de granulación a vacío LCV-232: fabricada por TABAI CO., TLD.), y secados a una temperatura de la bandeja de 80°C, aproximadamente 760 mm Hg de grado de vacío durante 2 horas. Los gránulos secos fueron secados adicionalmente de un modo similar durante 6 horas. Los gránulos secos contenían un 3,17% de agua (secándose el producto durante 2 horas: medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4). Los gránulos adicionalmente secos contenían un 2,88% de agua (secándose el producto durante 6 horas: medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).

d) Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaño obtenidos en el Ejemplo 22-b) y se mezclaron, después los gránulos mixtos fueron introducidos en una máquina para comprimidos (Máquina para comprimidos de tipo sencillo Núm. 2B: fabricada por KIKUSHI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se formaron comprimidos con un troquel, teniendo cada comprimido 191 mg de peso.

e) Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaño obtenidos en el Ejemplo 22-c) y se mezclaron, después los gránulos mezclados fueron introducidos en una máquina para comprimidos (Máquina para comprimidos de tipo sencillo Núm. 2B: fabricada por KIKUSHI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se formaron comprimidos con un troquel, teniendo cada comprimido 191 mg de peso.

Ensayo de Disolución

Cada uno de los comprimidos de las preparaciones orales sólidas farmacéuticas obtenidas previamente fue mantenido, respectivamente al descubierto a 25°C/60% de HR durante 6 meses, y a 40°C/75% de HR durante 1 semana, después se midieron sus velocidades de disolución mediante los siguientes métodos. Las velocidades de disolución obtenidas 60 minutos después de la exposición se muestran en las Tablas 1 y 2. Las velocidades de disolución al cabo de 60 minutos, utilizando los comprimidos mantenidos al descubierto a 40°C/75% de HR durante 2 semanas, se muestran en la Tabla 3. Las velocidades de disolución al cabo de 60 minutos, utilizando los comprimidos mantenidos al descubierto a 40°C/75% de HR durante 1 semana, se muestran en la Tabla 3.

Equipo para el ensayo de disolución: USP

Modelo: NTR-6100 (fabricado por TOYAMA SANGYO CO., LTD.)

Modelo: DT-610 (fabricado por JASCO CORPORATION)

a) Método del ensayo de disolución del comprimido de 15 mg

Se sometió a ensayo un comprimido (que contenía 15 mg de cristales de aripiprazol anhidro o hidratado) utilizando 900 ml de solución tampón de ácido acético (pH 5,0) (Nota: 1) como solución de ensayo, y haciendo girar una paleta a 100 rpm según el método de USP (United States Pharmacopoeia) (Nota: 2).

Las soluciones de ensayo obtenidas respectivamente a los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después del inicio del ensayo fueron denominadas T10, T20, T30, T45 y T60.

Por otra parte, se pesaron exactamente aproximadamente 0,05 g de muestra patrón de aripiprazol, se disolvieron en etanol (95%) de manera que se formaran exactamente 50 ml de solución en etanol. Se tomaron exactamente veinte (20 ml) de esta solución en etanol, y se prepararon exactamente 1.000 ml de la solución patrón añadiendo 0,01 moles/litro de solución de reactivo de ácido clorhídrico (Nota: 3).

Las soluciones de ensayo y la solución patrón fueron sometidas a filtración, respectivamente utilizando un filtro que tenía microporos de 10 a 20 µm de diámetro, después cada uno de los productos filtrados fue introducido en un espectrofotómetro instalado con una célula de flujo (longitud de la célula: 10 mm), y se midió la absorbancia a una longitud de onda a 249 nm y la absorbancia a una longitud de onda de 325 nm y se determinaron las diferencias entre las absorbancias denominadas At10, At20, At30, At45, At60 y As, respectivamente.

Tras las mediciones, las soluciones de ensayo de T10, T20, T30 y T45 se volvieron a colocar en los recipientes de ensayo respectivamente. Adicionalmente, se realizaron procedimientos similares con otras 5 muestras de las soluciones de ensayo.

Velocidad de disolución (%) referente a la cantidad indicada de aripiprazol =

$$\frac{\text{Cantidad de la muestra patrón de aripiprazol (mg)} \times \text{At} \times \text{As} \times 9/5 \times 20/C}{100}$$

en donde,

At: At10, At20, At30, At45 o At60

As: solución patrón

C: Cantidad indicada de aripiprazol (mg)

(Nota: 1) Se añadió agua a 1,97 g de ácido acético (100) y 9,15 g de acetato de sodio-trihidrato para formar 1.000 ml de solución (0,1 moles/litro).

(Nota: 2) Método de la paleta

(Nota: 3) Se añadió agua a 100 ml de ácido clorhídrico de 0,1 moles/litro (Nota: 4) para formar 1.000 ml de solución

ES 2 596 354 T3

(Nota: 4) Se añadió agua a 0,9 ml de ácido clorhídrico para formar 1.000 ml de solución.

b) Método del ensayo de disolución del comprimido de 30 mg

5 Se sometió a ensayo un comprimido de las preparaciones orales sólidas farmacéuticas (que contenía 30 mg de cristales de aripiprazol anhidro o hidratado) utilizando 900 ml de solución tampón de ácido acético (pH 5,0) (Nota: 5) como solución de ensayo, y para realizar el ensayo se hizo girar una paleta a 75 rpm según el método de USP (United States Pharmacopeia) (Nota: 6).

10 Las soluciones de ensayo obtenidas respectivamente a los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después del inicio del ensayo fueron denominadas T10, T20, T30, T45 y T60.

15 Por otra parte, se pesaron exactamente aproximadamente 0,05 g de muestra patrón de aripiprazol, y se disolvieron en etanol (95%) de manera que se formaran exactamente 50 ml de solución en etanol. Se tomaron exactamente veinte (20 ml) de la solución en etanol, y se prepararon exactamente 1.000 ml de la solución patrón añadiendo 0,01 moles/litro de solución de reactivo de ácido clorhídrico (Nota: 7).

20 Las soluciones de ensayo y la solución patrón fueron sometidas a filtración, respectivamente utilizando un filtro que tenía microporos de 10 a 20 μ m de diámetro, después cada uno de los productos filtrados fue introducido en un espectrofotómetro en el que se había instalado una célula de flujo (longitud de la célula: 10 mm), y se midió la absorbancia a una longitud de onda de 249 nm y la absorbancia a una longitud de onda de 325 nm y las diferencias entre las absorbancias fueron denominadas At10, At20, At30, At45, At60 y As, respectivamente.

25 Tras las mediciones, las soluciones de ensayo de T10, T20, T30 y T45 se volvieron a colocar en los recipientes de ensayo respectivamente. Adicionalmente, se realizaron procedimientos similares con otras 5 muestras de las soluciones de ensayo.

30 Velocidad de disolución (%) referente a la cantidad indicada de aripiprazol =
Cantidad de la muestra patrón de aripiprazol (mg) x
At x As x 9/5 x 20/C

en donde,

35 At: At10, At20, At30, At45 o At60
As: solución patrón
C: Cantidad indicada de aripiprazol (mg)

40 (Nota: 5) Se añadió agua a 1,91 g de ácido acético (100) y 2,99 g de acetato de sodio-trihidrato para formar 1.000 ml de solución (0,05 moles/litro).

(Nota: 6) Método de la paleta

(Nota: 7) Se añadió agua a 100 ml de ácido clorhídrico de 0,1 moles/litro (Nota: 8) para formar 1.000 ml de solución

(Nota: 8) Se añadió agua a 0,9 ml de ácido clorhídrico para formar 1.000 ml de solución

Tabla 1

Muestras utilizadas	Al descubierto a 25°C/60% HR		Al descubierto a 40°C/75 HR	
	Inicial	Después de 6 meses	Inicial	Después de 1 semana
Comprimido (15 mg) del Ej. de Ref. 4	83,4%	44,3%	83,4%	44,1%
Comprimido (15 mg) del Ej. de Ref. 5	90,1%	61,9%	90,1%	65,2%

45

Tabla 2

Muestras utilizadas	Inicial	Después de 2 semanas
Muestras utilizadas comprimido (30 mg) del Ej. 1-a)	89,8%	66,9%
Comprimido (30 mg) del Ej. 1-b)	-	79,8%
Comprimido (30 mg) del Ej. 1-c)	-	85,9%

50

Tabla 3

Muestras utilizadas	Inicial	Después de 1 semana
Comprimido (30 mg) del Ejemplo de Referencia 2-d)	96,5%	84,5%
Comprimido (30 mg) del Ejemplo de Referencia 2-e) (secado durante 2 horas)	92,5%	74,4%
Comprimido (30 mg) del Ejemplo de Referencia 2-e) (secado durante 6 horas)	96,2%	83,4%

5 Como se puede observar claramente a partir de los datos mostrados en la Tabla 2, cuando los comprimidos de 30 mg (Ejemplos de Referencia 1-a), 1-b) y 1-c)) que contenían cristales de aripiprazol anhidro convencionales se secaban adicionalmente y se mantenían al descubierto a 40°C/75% HR durante 2 semanas, las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos después del ensayo a pH 4,5 tenían velocidades de disolución que mantenían la concentración de fármaco máxima (Cmax).

10 Como se puede observar claramente a partir de los datos mostrados en la Tabla 3, cuando los comprimidos de 30 mg (Ejemplos de Referencia 2-d) y 2-e)) preparados a partir de gránulos de hidrato de aripiprazol convencionales se secaban dos veces, y se mantenían al descubierto a 40°C/75% HR durante 1 semana, las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos después del ensayo a pH 4,5 tenían velocidades de disolución que mantenían la máxima concentración de fármaco (Cmax).

15

Preparación de la Muestra

	Cristales C de aripiprazol anhidro	5 mg
	Almidón	131 mg
	Estearato de magnesio	4 mg
20	Lactosa	60 mg
	Total	200 mg

25 De acuerdo con el método habitual, se preparó una preparación para comprimidos que contenía los ingredientes mencionados antes por 1 comprimido.

Ejemplos de Formulación (Ejemplo de Referencia)

30 En los siguientes ejemplos se utilizó una sustancia fármaco de aripiprazol formada moliendo o pulverizando primero el hidrato convencional de aripiprazol y calentándolo después para formar la forma anhidra (cristales B anhidros).

Ejemplo de Formulación 1

35 Se prepararon comprimidos de fusión instantánea como sigue:

Intrgranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Xilitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio	43,35	86,7
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de guinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4
Acesulfamo K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,75	185,5

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en

ES 2 596 354 T3

proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Después se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada a una presión de 30-35 kgF/cm² en un compactador comercial equipado con un orificio de manera que los productos compactados están en forma de cintas. Las cintas se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 30 (600 micras) para formar gránulos estables de aproximadamente 150 a 400 micras.

5

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	100	200

10 La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se le añadieron el Avicel® PH200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,3 kP (3,5 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua. La formulación combinada final demostró un flujo excelente y estuvo libre de otros problemas tales como el desportillado, el afloramiento y la adherencia. Se ha descubierto que la utilización de Avicel® PH 102 como ingrediente de la intragranulación y de Avicel® PH200 para la extragranulación intensifica la calidad de los comprimidos resultantes.

15

Ejemplo de Formulación 2

20 Se prepararon comprimidos de fusión instantánea que contenían una combinación de dos grados de silicato de calcio como sigue:

Intragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Xilitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio (cristalino, alfa triclinico)	33,35	66,7
Hubersorb 600 NF (silicato de calcio amorfo)	10	20
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de quinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4
Acesulfamo K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,75	185,5

25 Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada, y tamizada para formar gránulos estables según el procedimiento del Ejemplo de Formulación 1.

30

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	100	200

ES 2 596 354 T3

La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se le añadieron el Avicel® PH 200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,0 kP (3,1 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua.

5 Ejemplo de Formulación 3

Se prepararon comprimidos de fusión instantánea que contenían aripiprazol, un fármaco antiesquizofrénico como sigue:

10

Intragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Aripiprazol	15	30
Xilitol (300) Xylisorb	25	50
Avicel® PH 102	6	12
Silicato de Calcio	37	74
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de guinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4
Acesulfamo K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	94,4	188,8

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada, y tamizada para formar gránulos estables según el procedimiento del Ejemplo de Formulación 1.

15

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	94,4	188,8
Avicel® PH 200	1,1	2,2
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,5	1
Peso total	100	200

20 La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se añadieron el Avicel® PH 200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,0 kP (3,1 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua.

25 Ejemplo de Formulación 4

Se prepararon comprimidos de fusión instantánea que contenían aripiprazol, como sigue:

Intragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Aripiprazol	0,5	1
Xilitol (300) Xylisorb	27	54
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio	42	84
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de guinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4

ES 2 596 354 T3

Acesulfamo K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,9	185,8

- 5 Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada, y tamizada para formar gránulos estables según el procedimiento del Ejemplo de Formulación 1.

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,9	185,8
Avicel® PH 200	2,6	5,2
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,5	1
Peso total	100	200

- 10 La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se le añadieron el Avicel® PH 200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,3 kP (3,5 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica oral sólida de aripiprazol que tiene

- 5 a) al menos una tasa de disolución medida después de almacenamiento a la intemperie a 25°C/60% de HR durante seis meses seleccionada del grupo que consiste en 70% o más a pH 4,5 después de 60 minutos, y 55% o más a pH 5,0 después de 60 minutos; o
- 10 b) al menos una tasa de disolución medida después de almacenamiento a la intemperie a 40°C/75% de HR durante 1 semana seleccionada del grupo que consiste en 70% o más a pH 4,5 después de 60 minutos, y 55% o más a pH 5,0 después de 60 minutos

que es obtenible mediante granulación en húmedo de los Cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales o los Cristales de Hidrato de Aripiprazol convencionales,

15 secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C, clasificación por tamaño de los mismos, opcionalmente conformación de los mismos en forma de comprimidos, y a continuación secado de los gránulos clasificados por tamaño o los comprimidos de 70 a 100°C de nuevo.

20 2. Un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en la reivindicación 1, **que se caracteriza por** granulación en húmedo de Cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos, a continuación, secado de los gránulos clasificados por tamaño de 70 a 100°C de nuevo.

25 3. Un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en la reivindicación 1, **que se caracteriza por** granulación en húmedo de Cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos y conformación de los mismos en forma de comprimidos, y a continuación secado de los comprimidos de 70 a 100°C.

30 4. Un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en la reivindicación 1, **que se caracteriza por** granulación en húmedo de Cristales de Hidrato Aripiprazol convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos, a continuación, secado de los gránulos clasificados por tamaño de 70 a 100 ° C de nuevo.

35 5. Un procedimiento para la preparación de una preparación farmacéutica oral sólida como se define en la reivindicación (1), **que se caracteriza por** granulación en húmedo de Cristales de Hidrato de Aripiprazol convencionales, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y clasificación por tamaño de los mismos y conformación de los mismos en forma de comprimidos, y a continuación secado de los comprimidos de 70 a 100°C.

40

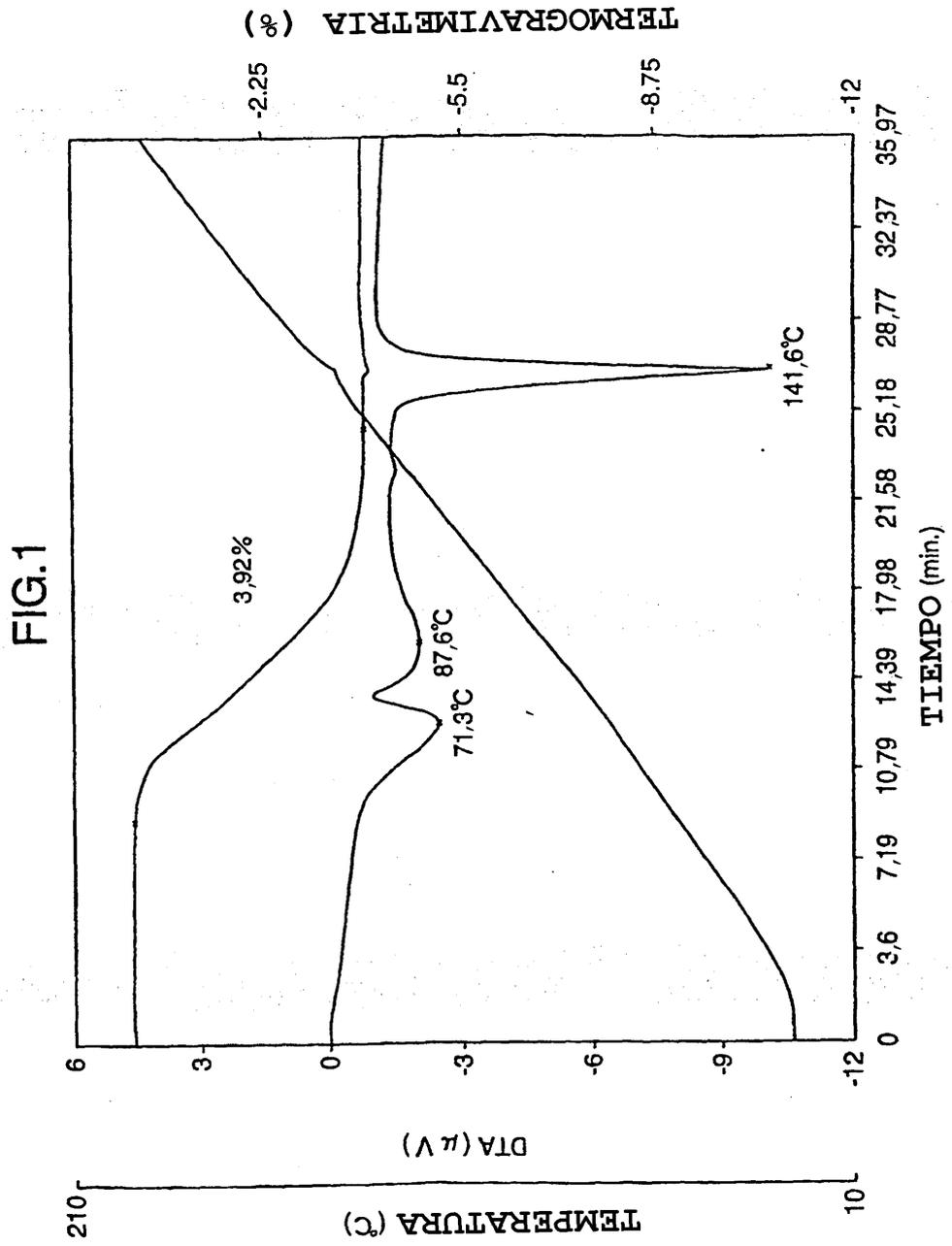


FIG.2

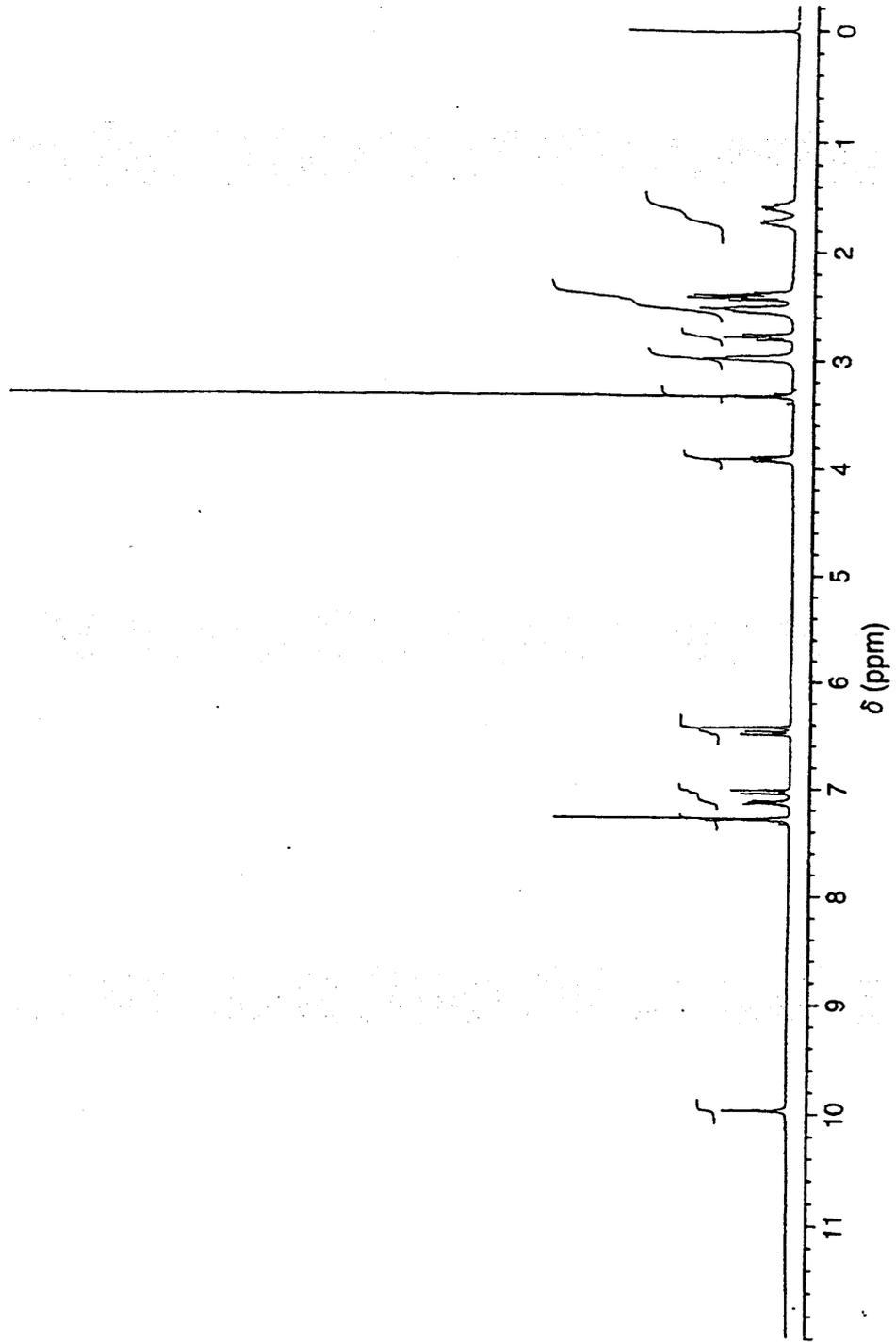


FIG.3

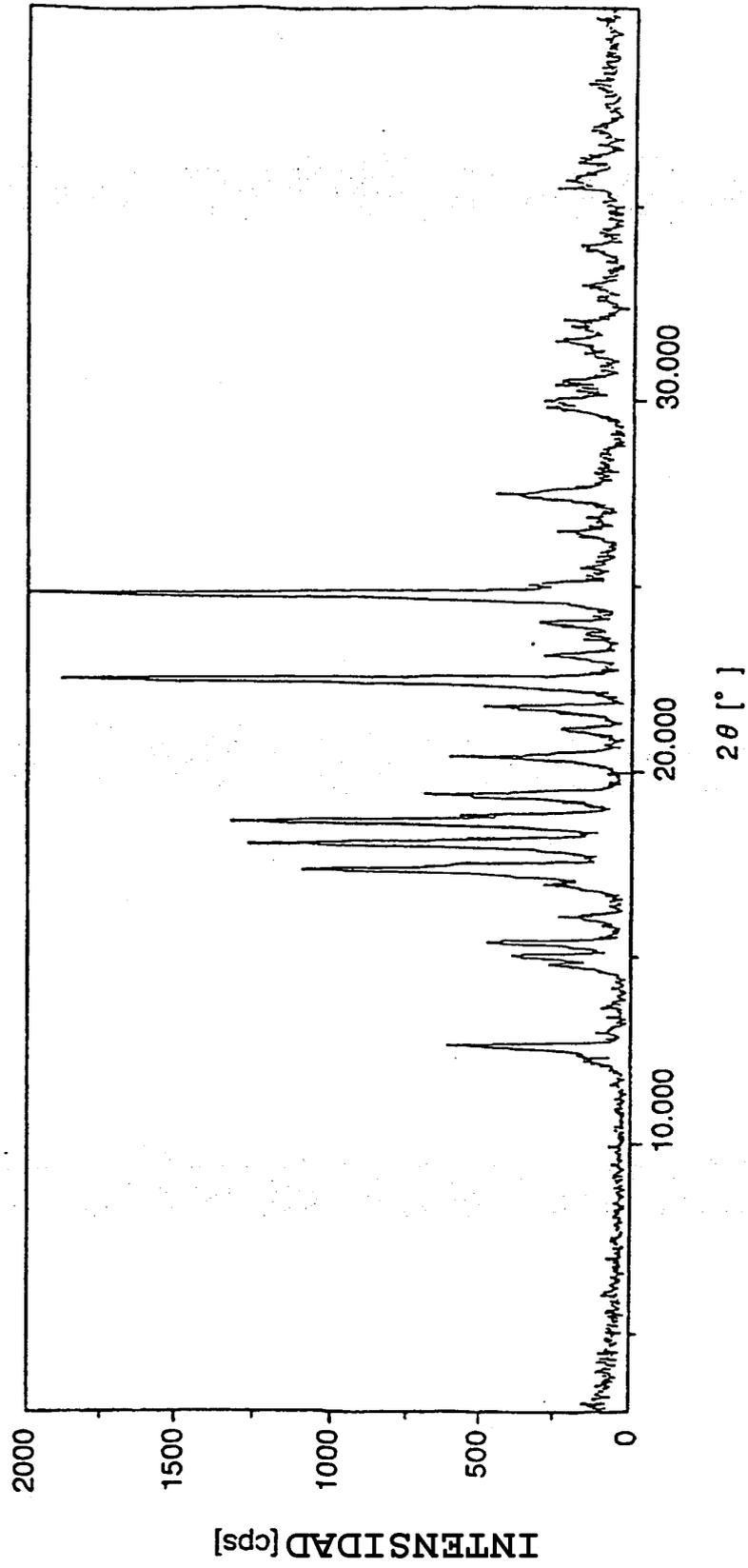


FIG.4

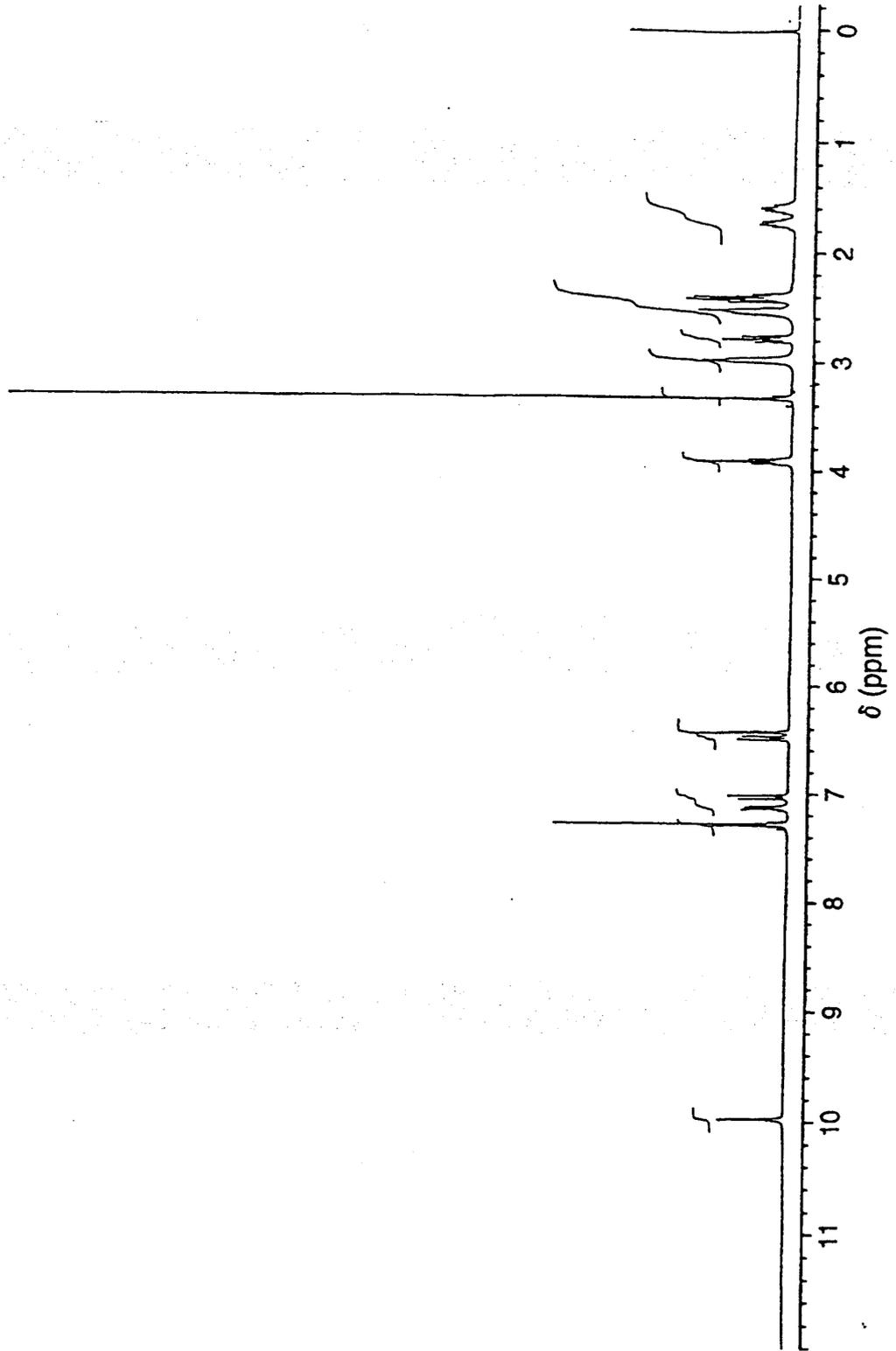


FIG.5

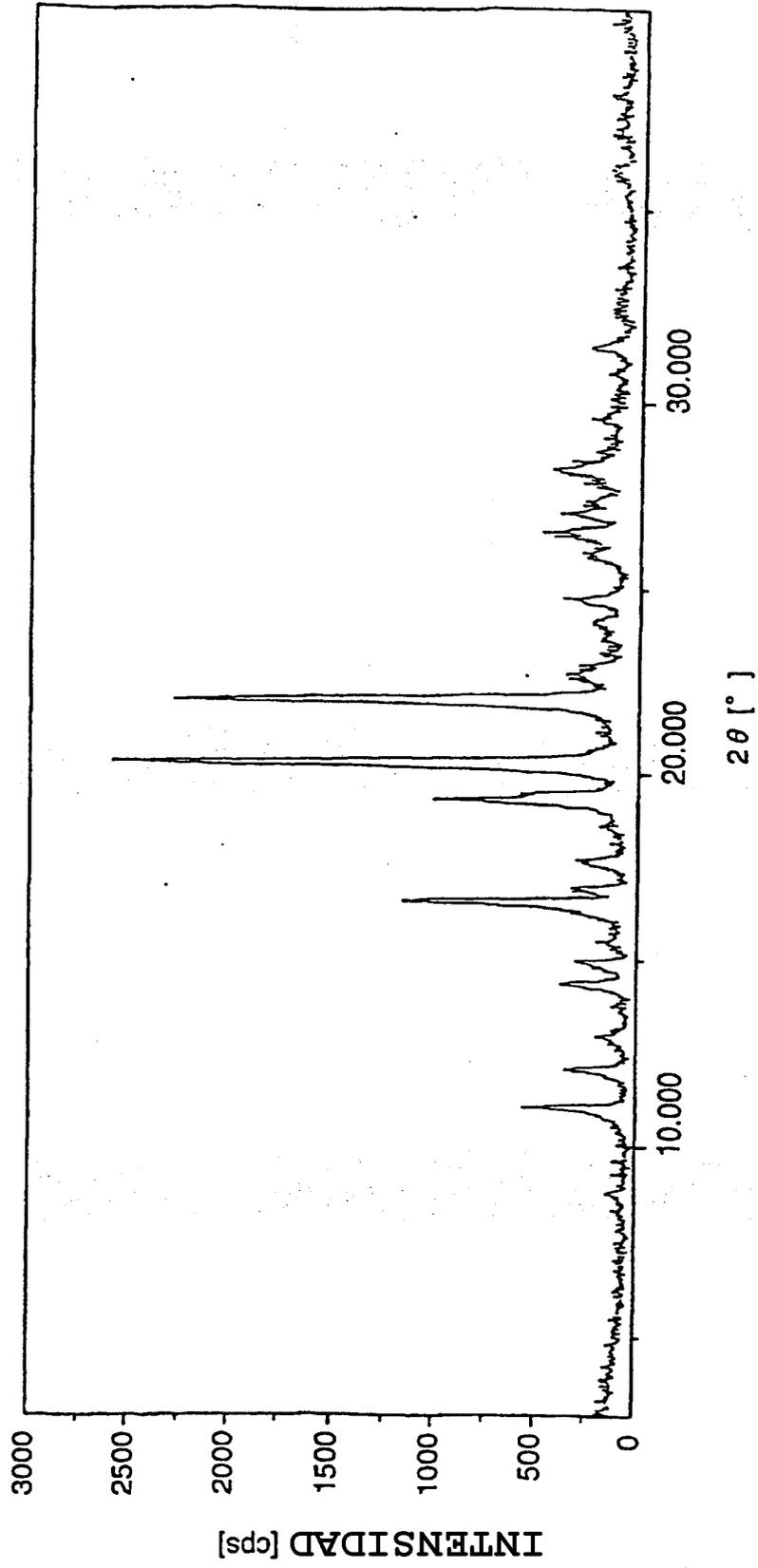


FIG.6

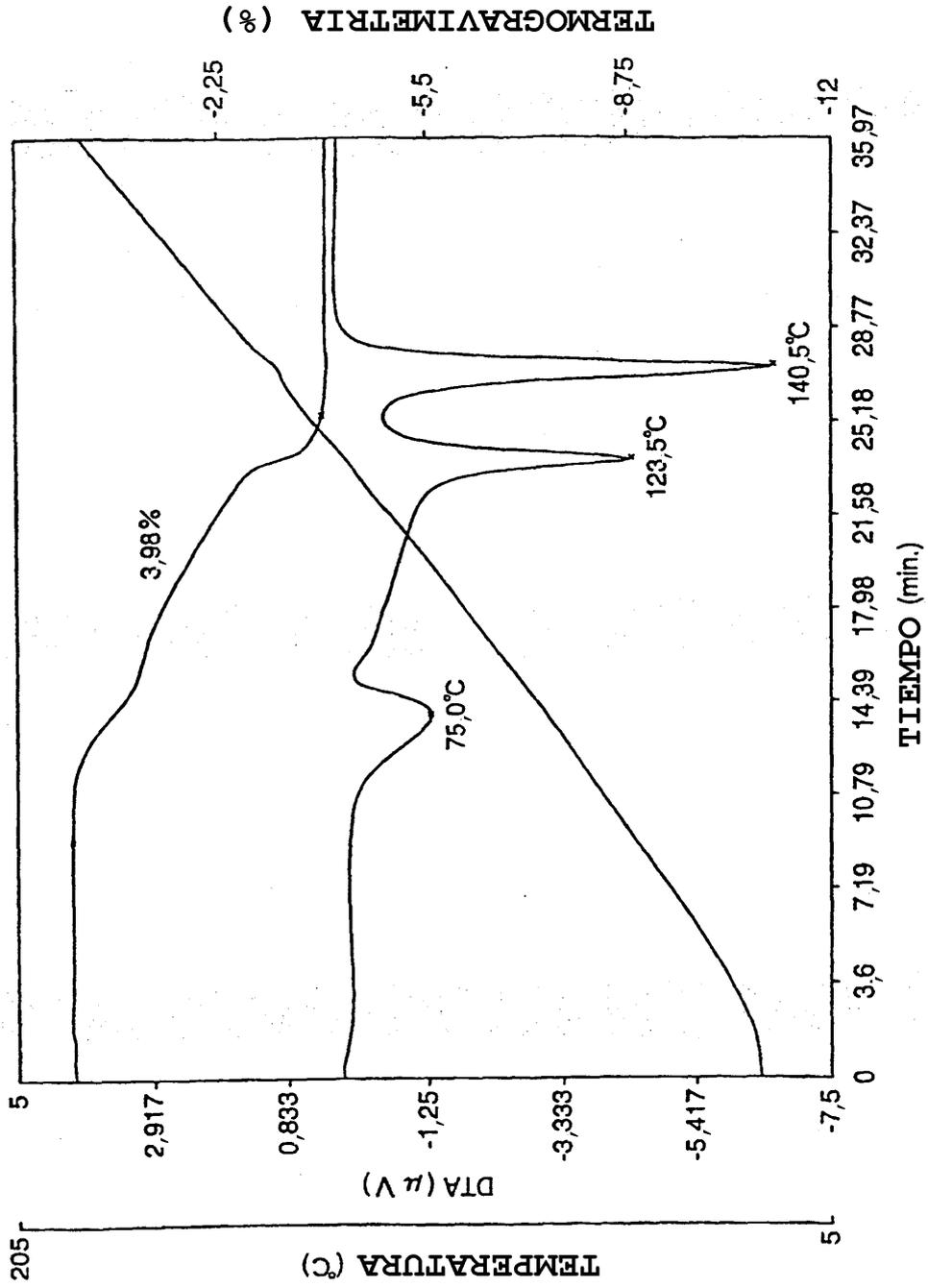


FIG.7

