(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 607 440**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2011** **E 11153639 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016** **EP 2359816**

(54) Título: **Formulaciones de aripiprazol**

(30) Prioridad:

09.02.2010 TR 201000948

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2017

(73) Titular/es:

ARVEN ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14
Istinye, Istanbul 34460, TR

(72) Inventor/es:

TOKSÖZ, AHMET;
CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
AKALIN, NUR PEHLIVAN;
DEMIR, VILDAN y
MESUT, BURCU

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 607 440 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

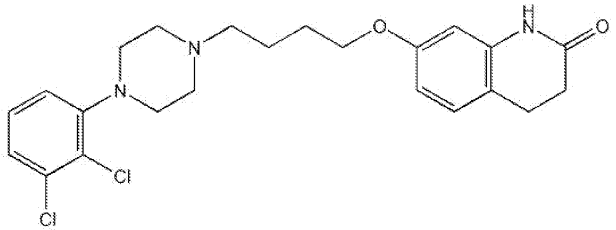
Formulaciones de aripiprazol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones preparadas con monohidrato de aripiprazol. La presente invención se refiere más particularmente a una formulación de monohidrato de aripiprazol, en la que éste tiene una alta solubilidad, una alta velocidad de disolución y, por lo tanto, una alta biodisponibilidad.

Antecedentes de la invención

El aripiprazol, con la designación química 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, tiene un efecto agonista parcial sobre los receptores D2 de la dopamina. Su estructura química se ilustra con la fórmula I indicada a continuación.



Fórmula 1

La molécula de aripiprazol se desveló por primera vez en la patente EP367141.

Las patentes WO2007113846, WO2006053781, WO2006030446 desvelan procesos para la obtención de aripiprazol.

La patente EP1381367 desvela una forma de solución oral de aripiprazol.

La patente EP1398040 desvela una composición farmacéutica preparada por disolución o dispersión de una sustancia farmacológicamente activa y un polímero insoluble en agua independiente del pH en una sustancia fundida de bajo punto de fusión. Allí se indica el aripiprazol como la sustancia farmacológicamente activa.

El documento EP 1808165-A1 desvela comprimidos que comprenden aripiprazol y un disgregante seleccionado entre crospovidona, glicolato de almidón sódico o croscarmelosa sódica en el que las formulaciones de comprimidos se preparan usando las formulaciones secas en compresión directa o granulación en seco a través de compactación.

De forma similar, el documento WO 03-030868-A1 desvela comprimidos que comprenden aripiprazol, silicato de calcio, crospovidona, dióxido de silicio y croscarmelosa sódica preparados por un procedimiento de granulación en seco.

El documento WO 2006-105798-A2 desvela comprimidos que comprenden crospovidona y un bencimidazol, tal como aripiprazol o un hidrato del mismo.

La patente EP1933814 desvela una composición de nanopartículas de aripiprazol que comprende partículas de aripiprazol con un tamaño de partícula medio efectivo de menos de aproximadamente 2000 nm y al menos un estabilizador de superficie.

La patente EP1880714 reivindica una composición compuesta de monohidrato de aripiprazol y un agente estabilizador.

Además de las mencionadas anteriormente en este documento, también se han desarrollado diversas formulaciones de aripiprazol. El aripiprazol se usa en muchas formulaciones. También es posible desarrollar diversas formulaciones con las sales y los polimorfos de aripiprazol. Aunque es posible desarrollar diversas formulaciones con monohidrato de aripiprazol, por ejemplo, la velocidad de disolución y solubilidad del monohidrato de aripiprazol son bastante bajas. (U.S. Food and Drug Administration, archivo de licencia del fármaco Otsuka, examen clínico farmacológico, Parte 2, página 34). Este hecho da lugar a un problema significativo con respecto a las formulaciones desarrolladas. Por lo tanto, la biodisponibilidad de formulaciones preparadas con monohidrato de aripiprazol sigue siendo bastante baja.

Teniendo en cuenta este problema, es obvio que se necesita una novedad en el campo relacionado con las formulaciones que comprenden monohidrato de aripiprazol.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a una formulación de monohidrato de aripiprazol que elimina todos los problemas anteriormente mencionados y aporta ventajas adicionales a la técnica anterior pertinente.

Por consiguiente, el objeto principal de la presente invención es la obtención de una formulación con una alta estabilidad y biodisponibilidad.

Otro objeto de la presente invención es la obtención de formulaciones de monohidrato de aripiprazol que tengan un nivel deseado de velocidad de disolución y solubilidad.

Se ha desarrollado una formulación que comprende monohidrato de aripiprazol para llevar a cabo todos los objetos a los que se hace referencia más arriba y que se desprenden de la siguiente descripción detallada.

De acuerdo con la presente invención, la novedad se ha realizado con una formulación farmacéutica como se define en la reivindicación 1 que comprende monohidrato de aripiprazol y superdisgregante y mezcla disgregante.

De acuerdo con la presente invención, la proporción de monohidrato de aripiprazol al superdisgregante y la mezcla disgregante en dicha formulación está en un intervalo de 0,1 a 2,0.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la proporción de monohidrato de aripiprazol al superdisgregante y la mezcla disgregante en dicha formulación está en un intervalo de 0,3 a 1,5.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la proporción de monohidrato de aripiprazol al superdisgregante y la mezcla disgregante en dicha formulación está en un intervalo de 0,4 a 1,0.

En otra realización preferida de la presente invención, dicha formulación está en forma de una cápsula, un comprimido, un polvo, un gránulo o una bolsita.

En una realización preferida de la presente invención, dicha formulación está en forma de un comprimido. En una realización preferida de la presente invención, dicha formulación está en forma de una cápsula.

El superdisgregante es glicolato de almidón sódico.

El disgregante es almidón (por ejemplo, maíz, patata).

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, el diluyente incluido es al menos uno o una mezcla de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, almidón, manitol, fosfato de calcio anhidro, dihidrato de fosfato de calcio, trihidrato de fosfato de calcio, glucosa. Dicho diluyente es preferentemente monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, el aglutinante incluido es al menos uno o una mezcla de polivinilpirrolidona (povidona), derivados de celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), carboximetil celulosa (CMC), metil celulosa (MC), etil celulosa, poli(óxido de etileno), gelatina. Dicho aglutinante es preferentemente hidroxipropil celulosa.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención se utiliza estearato de magnesio como lubricante.

Otra realización preferida de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes:

a. monohidrato de aripiprazol del 5 al 40 % en peso,
b. monohidrato de lactosa del 10 al 50 % en peso,
c. almidón del 3 al 25 % en peso,
d. glicolato de almidón sódico del 3 al 20 % en peso,
e. celulosa microcristalina del 20 al 70 % en peso,
f. hidroxipropil celulosa del 1 al 15 % en peso,
g. estearato de magnesio del 0,5 al 5 % en peso,
h. óxido de hierro rojo o amarillo, o una mezcla de los mismos, del 0,001 al 1 % en peso.

Una realización adicional de acuerdo con la presente invención proporciona un método para preparar una formulación farmacéutica, comprendiendo este método las etapas de

a. añadir monohidrato de lactosa, la mitad de la celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón sódico e

hidroxipropil celulosa a monohidrato de aripiprazol y mezclar la mezcla resultante,
b. añadir alcohol etílico y mezclar la mezcla resultante,
c. añadir agua y formar una granulación en húmedo,
d. tamizar los gránulos húmedos,
d. secar los gránulos,
e. tamizar los gránulos secos,
f. añadir la cantidad restante de celulosa microcristalina, colorante y estearato de magnesio a los gránulos tamizados y
g. comprimir hasta dar comprimidos.

De acuerdo con la presente invención, dicha formulación se obtiene a través de granulación en húmedo.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo

Contenido	**mg**
Monohidrato de aripiprazol (equivalente a 10,0 mg de aripiprazol)	5-20
Monohidrato de lactosa *	10-30
Almidón de maíz	10-20
Glicolato de almidón sódico	3-20
Celulosa microcristalina (PH 112)	40-60
Hidroxipropilcelulosa (L - polvo fino)	1-10
Estearato de magnesio	0,5-2
Óxido de hierro rojo	0,0005-1
Peso total del comprimido	95-300

Se añaden el monohidrato de lactosa, la mitad de la celulosa microcristalina, el almidón, el glicolato de almidón sódico y la hidroxipropil celulosa a monohidrato de aripiprazol, y se mezcla la mezcla resultante. A continuación se añade alcohol etílico a esta mezcla, después se introduce agua y se obtiene una granulación en húmedo. Los gránulos húmedos se tamizan y se secan. Los gránulos secos se tamizan de nuevo, después se añade la cantidad restante de celulosa microcristalina, junto con un colorante y estearato de magnesio, y se mezclan con los gránulos tamizados y, finalmente, la mezcla se comprime hasta dar comprimidos. Esta formulación se conforma en comprimidos de aripiprazol de 10, 15 y 30 mg.

La formulación de monohidrato de aripiprazol obtenida con esta invención sorprendentemente demuestra altos niveles de estabilidad, una solubilidad y una velocidad de disolución bastante buenas y, por lo tanto, una alta biodisponibilidad.

Los siguientes resultados se obtuvieron en nuestro estudio de solubilidad de monohidrato de aripiprazol.

Medio	**Solubilidad máxima ($C_{máx}$ mg/ml)**	**$C_{máx}$ (mg/250 ml) (aripiprazol)**
pH: 1,2	0,1	25
pH: 1,2 (tampón USP)	0,039	9,75
pH 4,5	0,033	8,25
pH 6,8	0	0

Como resultado del estudio de solubilidad realizado en cuatro medios diferentes, se ha encontrado que el monohidrato de aripiprazol se disolvía en 25 mg por 250 ml a pH 1,2 (NCl 0,1 N), en 9,75 mg por 250 ml a pH 1,2 (tampón USP) y en 8,25 mg por 250 ml a pH 4,5, pero no se disolvía a pH 6,8.

A continuación se presentan los perfiles de velocidad de disolución bajo el efecto del disgregante (cuando se usa solo almidón de maíz, solo glicolato de almidón sódico, o ambos) y la granulación (agua, mezcla de alcohol etílico: agua).

% de aripiprazol disuelto (comprimido de 10 mg)				
Tiempo (min)	**Almidón de maíz 01J08 + glicolato de almidón sódico (granulación, agua + etanol)**	**Glicolato de almidón sódico 01D08**	**Almidón de maíz 06D08**	**Almidón de maíz 22D08 + glicolato de almidón sódico (granulación, solo agua)**
0	0	0,0	0,0	0,0
5	76	55,3	46,6	50,6
10	82	64,2	57,3	60,9
15	85	71,1	65,2	68,7
20	87	77,1	70,2	74,7
30	90	86,2	79,2	83,5
45	92	93,9	82,6	90,5

- formulación 01J08, que contiene almidón de maíz y glicolato de almidón sódico
- formulación 01D08, que contiene glicolato de almidón sódico, pero no almidón de maíz
- formulación 06D08, que contiene almidón de maíz, pero no glicolato de almidón sódico
- fórmulas unitarias de las series 22D08 y 01J08 son completamente idénticas, en las que la granulación se realiza con agua y con una mezcla de agua y alcohol etílico en 22D08 y en 01J08, respectivamente.

Dicha formulación se obtiene mediante granulación en húmedo que contiene una mezcla de alcohol etílico y agua.

Claramente se observa, de acuerdo con los datos experimentales, que la mezcla de agua y alcohol etílico utilizada en la granulación en húmedo proporciona una contribución positiva a la solubilidad y la velocidad de disolución.

Con la formulación preparada de acuerdo con la presente invención se puede ofrecer un tratamiento de enfermedades, tales como trastorno bipolar, manía y esquizofrenia.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica, caracterizada por que comprende monohidrato de aripiprazol, mezcla de glicolato de almidón sódico como superdisgregante y almidón como disgregante en donde la proporción de monohidrato de aripiprazol a glicolato de almidón sódico y la mezcla de almidón se encuentra en un intervalo de 0,1 a 2,0, en donde la formulación farmacéutica se obtiene por el proceso de granulación en húmedo que contiene alcohol etílico y agua.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la proporción de monohidrato de aripiprazol a glicolato de almidón sódico y la mezcla de almidón se encuentra en un intervalo de 0,3 a 1,5.

3. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la proporción de monohidrato de aripiprazol a glicolato de almidón sódico y la mezcla de almidón se encuentra en un intervalo de 0,4 a 1,0.

4. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando esta formulación en forma de cápsula, comprimido, polvo, gránulo o bolsita.

5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando esta formulación preferentemente en forma de un comprimido.

6. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando esta formulación preferentemente en forma de una cápsula.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el diluyente utilizado comprende al menos uno o una mezcla de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, almidón, manitol, fosfato de calcio anhidro, dihidrato de fosfato de calcio, trihidrato de fosfato de calcio, glucosa.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho diluyente es preferentemente monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aglutinante utilizado comprende al menos uno o una mezcla de polivinilpirrolidona (povidona), derivados de celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), carboximetil celulosa (CMC), metil celulosa (MC), etil celulosa, poli(óxido de etileno), gelatina.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho aglutinante es preferentemente hidroxipropil celulosa.

11. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el lubricante utilizado comprende estearato de magnesio.

12. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que solamente comprende los siguientes ingredientes:

a. monohidrato de aripiprazol del 5 al 40 % en peso,
b. monohidrato de lactosa del 10 al 50 % en peso,
c. almidón del 3 al 25 % en peso,
d. glicolato de almidón sódico del 3 al 20 % en peso,
e. celulosa microcristalina del 20 al 70 % en peso,
f. hidroxipropil celulosa del 1 al 15 % en peso,
g. estearato de magnesio del 0,5 al 5 % en peso,
h. óxido de hierro rojo o amarillo, o una mezcla de los mismos, del 0,001 al 1 % en peso.

13. Un método para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de

a. añadir monohidrato de lactosa, la mitad de la celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón sódico e hidroxipropil celulosa a monohidrato de aripiprazol y mezclar la mezcla resultante,
b. añadir alcohol etílico y mezclar la mezcla resultante,
c. añadir agua y formar una granulación en húmedo,
d. tamizar los gránulos húmedos,
e. secar los gránulos,
f. tamizar los gránulos secos,
g. añadir la cantidad restante de celulosa microcristalina, colorante y estearato de magnesio a los gránulos tamizados y
h. comprimir hasta dar comprimidos.

14. Uso de una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastorno bipolar, manía y esquizofrenia.

15. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la prevención o el tratamiento de trastorno bipolar, manía y esquizofrenia en mamíferos, pero particularmente en seres humanos.