

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 613**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014** **PCT/JP2014/061643**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014** **WO14178334**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014** **E 14729061 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2838513**

54 Título: **Preparación sólida oral que comprende aripiprazol y método para producir una preparación sólida oral que comprende aripiprazol**

30 Prioridad:

30.04.2013 JP 2013095725

30.09.2013 JP 2013204546

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

20.07.2017

73 Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 1018535, JP

72 Inventor/es:

YOSHIDA, HARUKA;
TANIGUCHI, TOSHIAKI y
MUKAI, TADASHI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 613 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 sólida oral que comprende aripiprazol y método para producir una preparación sólida oral que comprende aripiprazol

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación sólida oral que comprende un hidrato de aripiprazol como ingrediente activo, y un procedimiento para producir una preparación sólida oral que comprende un hidrato de aripiprazol como ingrediente activo.

Antecedentes técnicos

El aripiprazol, es decir, 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 conocido como un antipsicótico atípico que es útil para el tratamiento de la esquizofrenia y también se conocen los cristales de aripiprazol anhidro (documento de patente 1: JP1990-191256A y documento que no es patente 1: Proceedings of the Fourth Japan-Korea Joint Symposium on Separation Technology).

Los cristales de aripiprazol anhidro tienen alta higroscopicidad y, por lo tanto, son problemáticos de diversas formas (párrafo [0006] del documento de patente 2). Uno de dichos problemas es que, debido a su alta higroscopicidad, los cristales de aripiprazol anhidro son propensos a hidratación. Además, en comparación con los cristales anhidros, los cristales hidratados tienen baja biodisponibilidad y disolubilidad. En particular, los cristales hidratados muestran baja biodisponibilidad y disolubilidad en personas con un bajo ácido estomacal. Una alta proporción de las personas asiáticas tienen bajo ácido estomacal. En los japoneses, que son de etnia asiática, se dice que 25% de las personas de 60 años de edad o mayores tienen bajo ácido estomacal.

También hay otros problemas causados por la alta higroscopicidad. Por ejemplo, el documento de patente 2 describe, como problemas, la variación en la cantidad de hidrato de aripiprazol frente a aripiprazol anhidro de un lote a otro; costes de envasado aumentados debido a cuestiones respecto a la absorción de humedad durante el almacenamiento y la manipulación; mala estabilidad en almacenamiento resultante de la reducción del coste de envasado; etc. (párrafo [0006] del documento de patente 2).

Los cristales de aripiprazol anhidro descritos en el documento de patente 1 y en el documento que no es patente (NPL) 1 tienen higroscopicidad problemáticamente alta; sin embargo, dichos cristales de aripiprazol anhidro muestran alta biodisponibilidad en personas que tienen bajo ácido estomacal y también tienen alta disolubilidad. Por lo tanto, se han realizado diversas investigaciones y análisis en cristales de aripiprazol anhidro de baja higroscopia.

Como resultado de dichas investigaciones y análisis, se obtuvo satisfactoriamente un novedoso cristal B de aripiprazol anhidro de baja higroscopia que es resistente a hidratación a partir de un novedoso hidrato A de aripiprazol (documento de patente 2).

El cristal B de aripiprazol anhidro de baja higroscopia puede resolver los diversos problemas mencionados anteriormente.

El documento de patente 2 describe que el novedoso cristal B de aripiprazol anhidro se produce por un método que comprende moler un hidrato de aripiprazol conocido (preferiblemente monohidrato) para formar un novedoso hidrato A de aripiprazol y calentar el hidrato A para formar un novedoso cristal B de aripiprazol anhidro.

Lista de citas

Documentos de patente

PTL 1 JP1990-191256A (patente japonesa n.º 2608788)

PTL 2 patente japonesa n.º 3760264

Documentos que no son patente

NPL 1 Satoshi Aoki et al., "Study on Crystal Transformation of Aripiprazole," Proceedings of the Fourth Japan-Korea Joint Symposium on Separation Technique (celebrado del 6 al 8 de octubre de 1996), páginas 937 a 940 (publicado en Japón).

El documento WO 2013/000391 se refiere a una formulación de medicamento de aripiprazol y método de preparación para la misma. El método de preparación comprende las siguientes etapas: disolver aripiprazol en una solución ácida que tiene un acidificante para obtener un medicamento que tiene solución ácida; después, realizar una granulación en húmedo o preparar una suspensión con el medicamento obtenido que tiene solución ácida, un alcalinizante y un excipiente para obtener la formulación de medicamento de aripiprazol; comprendiendo el excipiente un antioxidante.

El documento WO 2007/035348 se refiere a composiciones y métodos que comprenden aripiprazol nanoparticulado o sales o derivados del mismo, que se dice que tienen biodisponibilidad mejorada, tasas más rápidas de absorción y una aparición más rápida del efecto terapéutico. Se proponen que las composiciones de aripiprazol nanoparticulado tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 2000 nm y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades y trastornos mentales.

El documento US 2012/322753 se refiere a un método de producción para preparar una preparación sólida disolviendo un ingrediente farmacéutico activo alcalino insoluble en agua y/o insoluble en agua en una solución ácida que contiene acidificante para obtener líquido ácido medicinal; mezclar homogéneamente un alcalinizante, adyuvantes y el líquido ácido medicinal y realizar la granulación en húmedo. El alcalinizante es un reactivo para reducir la acidez de la mezcla del alcalinizante y el líquido ácido medicinal respecto a la acidez del líquido ácido medicinal.

El documento US 2007/272777 describe la Forma II de aripiprazol micronizado que tiene una forma de tamaño de partícula y en la que el 90% o más de las partículas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 30 μm y la Forma II de aripiprazol micronizado no tiene más del 10% en peso de aripiprazol de Tipo C según se determina por difracción de rayos X.

Sumario de la invención

Problema técnico

Sin embargo, el proceso de producción descrito en el anterior documento de patente 2 comprende muchas etapas de producción. Si puede producirse una preparación sólida oral que muestre alta biodisponibilidad y disolubilidad en personas que tienen bajo ácido estomacal de una manera simple, puede reducirse el tiempo y los costes.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación sólida oral que pueda producirse de una manera más simple que los métodos convencionales, que muestre alta biodisponibilidad y alta disolubilidad incluso en personas que tienen bajo ácido estomacal, y que también puedan asegurar la disolubilidad después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método simple para producir una preparación sólida oral que tenga alta biodisponibilidad y alta disolubilidad, y que también pueda asegurar la disolubilidad después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo.

Solución al problema

Como resultado de extensas investigaciones, los autores de la presente invención consiguieron los objetivos anteriores intentando el uso de un cristal de hidrato de aripiprazol, que tiene baja biodisponibilidad y baja disolubilidad, y que se había considerado inaplicable a medicina por los expertos en la materia.

Más específicamente, la presente invención usa un cristal finamente molido obtenido por molienda simple de un cristal de hidrato de aripiprazol hasta un tamaño de partícula medio en un intervalo específico y puede proporcionar de ese modo una preparación sólida oral que tiene alta biodisponibilidad y alta disolubilidad equivalente a las de una preparación sólida oral que comprende cristal B de aripiprazol anhidro, y que también puede asegurar la disolubilidad después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo.

Además, la presente invención puede proporcionar un método de producción simple en que un cristal finamente molido obtenido por molienda simple de un cristal de hidrato de aripiprazol se usa directamente para la producción de una preparación sólida oral. Por ejemplo, a diferencia del proceso de producción descrito en el documento de patente 2, la etapa de calentamiento del hidrato A de aripiprazol para el secado puede omitirse.

La presente invención proporciona preparaciones sólidas orales de acuerdo con los puntos 1 a 6, y métodos para producir las preparaciones sólidas orales.

Punto 1: Una preparación sólida oral que comprende, como ingrediente activo, un cristal finamente molido obtenido por molienda de un cristal de hidrato de aripiprazol y un vehículo farmacéuticamente aceptable, teniendo el cristal finamente molido un tamaño de partícula medio de 1 μm a 10 μm , donde el tamaño de partícula medio es el diámetro medio en volumen calculado a partir de la distribución de tamaños de partícula medida por un analizador de distribución de tamaños de partículas por dispersión láser.

La preparación sólida oral de acuerdo con el punto 1, donde el cristal finamente molido tiene un tamaño de partícula medio de 1 a 5 μm .

Punto 3: La preparación sólida oral de acuerdo con el punto 1 o 2, donde el cristal finamente molido tiene un tamaño de partícula medio de 2,5 μm o más.

Punto 4: La preparación sólida oral de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en forma de un comprimido, píldora, gránulo o cápsula.

Punto 5: Un método para producir una preparación sólida oral que comprende las etapas de:

- (1) moler un cristal de hidrato de aripiprazol en un cristal finamente molido que tiene un tamaño de partícula medio de 1 μm a 10 μm , donde el tamaño de partícula medio es el diámetro medio en volumen calculado a partir de la distribución de tamaños de partícula medida por un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión láser; y
- (2) mezclar el cristal finamente molido con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Punto 6: El método para producir una preparación sólida oral de acuerdo con el punto 5, donde la preparación sólida oral es un comprimido y el método comprende adicionalmente la etapa de (3) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (2) en comprimidos.

Efectos ventajosos de la invención

El efecto de la primera realización de la presente invención es el siguiente.

La presente invención puede proporcionar una preparación sólida oral que puede producirse de una manera más simple que los métodos convencionales, que muestra alta biodisponibilidad y alta disolubilidad incluso en personas que tienen bajo ácido estomacal y que también puede asegurar la disolubilidad después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo.

La presente invención puede proporcionar adicionalmente un método simple para producir una preparación sólida oral que tiene alta biodisponibilidad y alta disolubilidad y que también puede asegurar la disolubilidad después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo.

De acuerdo con la presente invención, el tamaño de partícula medio de las partículas del cristal de hidrato de aripiprazol como ingrediente activo se establece a un intervalo bajo específico. Esto posibilita la producción de una preparación sólida oral que tiene alta disolubilidad sin verse afectada por el entorno externo (por ejemplo, humedad externa) y cuya disolubilidad después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo tampoco se altera.

Además, la preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención no requiere el uso de una bolsita de aluminio cuando se envasa el agente farmacéutico en un envase blíster (una película PTP) o un desecante cuando se precinta el agente farmacéutico en un frasco.

Adicionalmente, cuando se usa el método para producir la preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención, la preparación sólida oral obtenida por el método tiene alta disolubilidad sin verse afectada por la higroscopicidad del aripiprazol como ingrediente activo y la disolubilidad de la preparación en la forma de un comprimido tampoco se altera incluso después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo. Por lo tanto, por ejemplo, cuando la preparación se forma en comprimidos, los métodos útiles no son solamente un método de compresión de gránulos en húmedo o métodos similares de producción que comprenden las etapas de preparar primero gránulos que tienen un contenido de agua controlado y después secar para reducir el contenido de agua de los gránulos; los comprimidos también pueden producirse fácilmente por otros métodos de compresión, tales como un método de compresión directa o un método de compresión de gránulos en seco.

Descripción de las realizaciones

La expresión "que comprende" como se usa en este documento incluye los conceptos de "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en".

1. Preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención

La preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención comprende, como ingrediente activo, un cristal de hidrato de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio de 1 μm a 10 μm y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los cristales de hidrato de aripiprazol que pueden usarse en la presente invención no están particularmente limitados y puede usarse cualquier cristal.

Los ejemplos de cristales de hidrato de aripiprazol incluyen los cristales de hidrato descritos en el ejemplo de referencia 3 y el ejemplo 1 de la patente japonesa n.º 3760264.

En comparación con los cristales de aripiprazol anhidro, los cristales de hidrato de aripiprazol generalmente muestran menor disolubilidad en un ensayo de disolución para preparaciones sólidas orales y su disolubilidad tiende a disminuir con el paso del tiempo. Sin embargo, la presente invención suprime la disminución en la disolubilidad estableciendo el diámetro de partícula de los cristales de hidrato de aripiprazol a un tamaño de partícula medio específico.

Otro efecto excelente conseguido por la presente invención es que se asegura la disolubilidad, incluso cuando la preparación formada en comprimidos se deja reposar durante un cierto periodo de tiempo.

Los cristales de hidrato de aripiprazol que pueden usarse en la presente invención no están particularmente limitados. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen formas cristalinas descritas en el documento de patente 2, específicamente, hidrato A de aripiprazol y aripiprazol de Tipo III descrito en el documento que no es patente 1. Estas formas cristalinas pueden prepararse por los métodos descritos en el documento de patente 2 y el documento que no es patente 1.

El tamaño de partícula medio de los cristales de hidrato de aripiprazol es 10 μm o menos. Establecer el tamaño de partícula medio de los cristales de hidrato de aripiprazol a 10 μm o menos puede conferir alta disolubilidad a la preparación sólida oral obtenida y asegurar la disolubilidad después de dejarse reposar durante un cierto periodo de tiempo.

Establecer el tamaño de partícula medio al intervalo específico mencionado anteriormente puede conseguir una tasa de disolución de aproximadamente el 60% o más a pH 5 después de 60 minutos (la tasa de disolución que puede mantener la concentración máxima en sangre ($C_{\text{máx}}$)) en ensayos de disolución realizados inmediatamente después de la producción de la preparación sólida oral y después de un espacio de tiempo.

El tamaño de partícula medio de los cristales de hidrato de aripiprazol es un 1 μm o más, más preferible aproximadamente 2 μm o más y mucho más preferible de aproximadamente 2,5 μm o más desde el punto de vista de la prevención de un aumento del tamaño de partícula medio debido a la re-agregación, reducción de costes sin requerir al mismo tiempo un tiempo excesivo para moler los cristales de hidrato de aripiprazol y facilitar la manipulación. En particular, establecer el tamaño de partícula medio de los cristales de hidrato de aripiprazol a 2 μm o más, más preferible a aproximadamente 2,5 μm o más, es preferible porque evita la variación de la disolubilidad de los cristales de aripiprazol hidratado como ingrediente activo y puede proporcionar de forma estable una preparación sólida oral con excelente disolubilidad.

Más específicamente, los cristales de hidrato de aripiprazol tienen un tamaño de partícula medio de 1 μm a 10 μm , preferiblemente de 2 a 10 μm , particularmente de 2,5 a 10 μm , incluso más preferible de aproximadamente de 1 a 5 μm (en particular de aproximadamente 2 a 5 μm , y más en particular de aproximadamente de 2,5 a 5 μm).

La expresión "tamaño de partícula medio" se refiere al diámetro medio en volumen calculado a partir de la distribución de tamaños de partícula medida por un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión láser.

La relación del tamaño de partícula del tamaño de partícula específico de las partículas puede calcularse a partir de la distribución de tamaños de partícula medida por un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión láser.

La medición del tamaño de partícula medio por el método anterior también puede realizarse usando un microscopio óptico. La medición puede realizarse de acuerdo con el método descrito en la farmacopea japonesa (por ejemplo, B. General Tests, 3.04 Particle Size Determination, 1. First Optical Microscopy, descrita en el Handbook of the Japanese Pharmacopoeia, 16.^a Edición, Health, Labor and Welfare Ministry, Notification 65 (24 de marzo de 2011)). El tamaño de partícula medio medido de acuerdo con el método descrito en la farmacopea japonesa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 3 a 20 μm .

La preparación sólida oral preferiblemente comprende un cristal de hidrato de aripiprazol en una cantidad de aproximadamente el 0,5 al 80% en peso y más preferible de aproximadamente el 1 al 70% en peso.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables en la preparación sólida oral de la presente invención incluyen diluyentes y excipientes generalmente usados en agentes farmacéuticos, tales como cargas, diluyentes, aglutinantes, humectantes, disgregantes, tensioactivos y lubricantes.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma de una preparación farmacéutica general. Los ejemplos de dichas formas incluyen comprimidos, comprimidos de fusión ultrarrápida, píldoras, gránulos, cápsulas y similares.

Cuando la preparación se forma en comprimidos, puede usarse una amplia diversidad de vehículos

convencionalmente conocidos en este campo. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, xilitol, manitol, eritritol, sorbitol, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato potásico y polivinilpirrolidonas; disgregantes tales como almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarano en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, lauril sulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceites hidrogenados; potenciadores de absorción tales como base de amonio cuaternario y lauril sulfato sódico; humectantes tales como glicerol y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y sílice coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. También pueden formarse comprimidos como comprimidos con recubrimientos normales, si fuera necesario. Los ejemplos de dichos comprimidos incluyen comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos por película, comprimidos de doble capa y comprimidos de múltiples capas.

Cuando la preparación se forma en píldoras, puede usarse una amplia diversidad de vehículos convencionalmente conocidos en este campo. Los ejemplos de vehículos útiles incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; disgregantes tales como laminarano y agar; y similares.

Las cápsulas se preparan de acuerdo con métodos habituales mezclando un cristal de hidrato de aripiprazol con uno o más de diversos vehículos como se ejemplifica anteriormente, y envasando la mezcla en cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (cápsulas HPMC) o similares.

Si fuera necesario, pueden incorporarse colorantes, conservantes, perfumes, aromatizantes, edulcorantes y similares, así como otros fármacos a la composición farmacéutica.

Cuando la preparación sólida oral se forma en gránulos, se añade un líquido (típicamente, agua o una solución acuosa que contiene un aglutinante) a un polvo mezclado de ingredientes de granulación que comprenden un cristal de hidrato de aripiprazol y un vehículo. Como vehículo, pueden usarse diversos vehículos conocidos en este campo. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen excipientes, disgregantes, inhibidores de disgregación, humectantes, potenciadores de la absorción, adsorbentes, lubricantes, colorantes y similares. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los mencionados anteriormente.

La preparación sólida oral de la presente invención puede tener cualquier tasa de disolución que sea de aproximadamente un 60% o más a pH 5 después de 60 minutos medida por un método de ensayo de disolución. Cuando la tasa de disolución a pH 5 después de 60 minutos es de aproximadamente un 60% o más, el ingrediente activo en la preparación sólida oral administrada puede absorberse suficientemente en el organismo y puede mantenerse la concentración en sangre máxima ($C_{\text{máx}}$). Por lo tanto, es preferible una tasa de disolución de aproximadamente un 60% o más.

El método de ensayo de disolución es de acuerdo con el método de ensayo de disolución (método de palas) de la farmacopea japonesa, decimosexta edición y es un método que se describe a continuación.

Se añade un comprimido de una preparación sólida oral a 500 ml de tampón acetato (pH 5,0), que se usa como líquido de ensayo, obteniendo de ese modo una solución de ensayo. Usando la solución de ensayo, se realiza un ensayo de disolución a una velocidad de palas de 75 rpm de acuerdo con el método 2 (método de palas) para el ensayo de disolución. Como tampón acetato, se usa una solución preparada añadiendo agua a 1,97 g de ácido acético y 9,15 g de acetato sódico trihidrato para preparar 1000 ml de solución.

Se prepara una solución convencional de la siguiente manera. Se pesan de forma precisa 0,05 g de una muestra patrón de aripiprazol, y se añade etanol (95%) para preparar exactamente 50 ml de solución. Después, se pesan de forma precisa 6 ml de esta solución, y se añade el líquido de ensayo para preparar exactamente 1000 ml de solución.

Las soluciones de ensayo y la solución patrón se someten a filtración usando un filtro que tiene un tamaño de poro de 10 o 20 μm . Cada uno de los filtrados se introduce en un espectrofotómetro equipado con una celda de flujo (longitud de celda: 10 mm) y se ensaya por espectroscopia de absorbancia de UV visible. Se determinan las diferencias entre la absorbancia de cada solución a una longitud de onda de 249 nm y la absorbancia de la misma a una longitud de onda de 325 nm, que son At10, At20, At30, At45, At60 y As. At10, At20, At30, At45 y At60 indican diferencias entre las absorbancias de cada solución de ensayo a 10, 20, 30, 45 y 60 minutos después del inicio del ensayo de disolución, respectivamente. As indica una diferencia entre las absorbancias de la solución patrón.

La tasa de disolución (%) respecto a la cantidad indicada de aripiprazol se determina por la siguiente fórmula:

Tasa de disolución (%) respecto a la cantidad indicada de aripiprazol = cantidad del producto patrón de aripiprazol

(mg) x (At/As) x 2

En la Fórmula, As indica la diferencia entre las absorbancias de la solución patrón y At indica At10, At20, At30, At45 o At60.

Más específicamente, la medición de la tasa de disolución por el método de ensayo de disolución anterior puede realizarse por el método mostrado en el ejemplo de ensayo 1 de los ejemplos a continuación.

El método para administrar la preparación sólida oral de la presente invención no está particularmente limitado. La preparación puede administrarse por vía oral por un método adecuado para la edad, género y otras condiciones del paciente (por ejemplo, gravedad de la enfermedad).

La dosificación de la preparación sólida oral de la presente invención puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con el régimen de dosis, la edad, género y otras condiciones del paciente (por ejemplo, gravedad de la enfermedad), etc. Generalmente, la preparación se administra en una cantidad tal que la cantidad de aripiprazol, que es un ingrediente activo, sea de aproximadamente 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal por día. La cantidad de aripiprazol por comprimido de la preparación sólida oral está en el intervalo de aproximadamente 1 a 100 mg y preferible de aproximadamente 1 a 30 mg.

La preparación sólida oral de la presente invención es eficaz en la prevención y el tratamiento de esquizofrenia, incluyendo esquizofrenia intratable (resistente a fármacos, crónica) con alteración cognitiva y esquizofrenia intratable (resistente a fármacos, crónica) sin alteración cognitiva; ansiedad, incluyendo ansiedad leve; manía, incluyendo manía aguda tal como manía aguda con trastorno bipolar; trastorno bipolar; depresión, incluyendo depresión con trastorno bipolar; autismo, síndrome de Down, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas similares; pánico, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno del sueño, disfunción sexual, alcoholismo y drogodependencia, vómitos, mareo por movimiento, obesidad, migraña, alteración cognitiva y enfermedades similares del sistema nervioso central; y depresión mayor, síntomas del comportamiento y psicológicos de demencia (BPSD), síndrome de Tourette, bulimia nerviosa y síndrome de dolor crónico/fibromialgia/fatiga crónica.

2. Método para producir la preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención

El método para producir una preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de (1) moler un cristal de hidrato de aripiprazol para obtener un cristal finamente molido que tiene un tamaño de partícula medio de 1 a menos de 10 μm , y (2) mezclar el cristal finamente molido obtenido con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El cristal finamente molido obtenido por molienda en la etapa (1) puede someterse directamente a la posterior etapa (2). Por ejemplo, sin secarse después de la molienda, el cristal finamente molido puede usarse para producir la preparación sólida oral.

Los ejemplos del cristal de hidrato de aripiprazol usados en la etapa (1) pueden ser los mismos que los cristales de hidrato mencionados anteriormente en "1. La preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención".

El método para moler el cristal de hidrato de aripiprazol en la etapa (1) no está particularmente limitado y puede ser molienda en húmedo o molienda en seco. Pueden usarse diversos métodos de molienda y molinos. La etapa de molienda puede realizarse seleccionando adecuadamente o combinando adecuadamente las condiciones, los dispositivos y los métodos que pueden producir un cristal de hidrato de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio dentro del intervalo específico de la presente invención. Desde el punto de vista de la facilidad de funcionamiento, es preferible la molienda en seco.

Cuando se realiza la molienda en la etapa (1) por un método de molienda en seco, los ejemplos de molinos útiles incluyen molinos de chorro, molinos de bolas (por ejemplo, molinos Dyno), otros molinos de baja energía (por ejemplo, molinos de rodillo) y molinos de alta energía. Los ejemplos de molinos de alta energía incluyen molinos Netzsch, molinos DC, molinos planetarios y similares.

En particular, cuando se usa un molino de chorro como molino, el tamaño de partícula medio del cristal de hidrato de aripiprazol molido puede establecerse por dos tipos de presión de aire ("presión de trabajo" para suministrar el polvo a la cámara de molienda, y "presión de molienda" de aire directamente enviado a la cámara de molienda) y la "tasa de suministro del polvo". Generalmente, como la presión de aire se establece alta y la tasa de suministro del polvo se establece baja, la potencia de molienda aumenta y el tamaño de partícula tiende a ser pequeño.

Cuando la molienda en la etapa (1) se realiza por molienda en húmedo, los molinos útiles incluyen, por ejemplo, homogeneizadores de alta presión y molinos de perlas.

La etapa (2) es una etapa de mezcla del cristal de hidrato de aripiprazol molido en la etapa (1) y un vehículo

farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables usados en la etapa (2) pueden ser los mismos que los mencionados anteriormente en "1. Preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención".

5 El método de mezcla de la etapa (2) no está particularmente limitado siempre que el cristal de hidrato de aripiprazol molido pueda mezclarse con vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, inhibidores de disgregación, potenciadores de la absorción, humectantes y adsorbentes.

10 El polvo del cristal de hidrato de aripiprazol y el polvo de un vehículo farmacéuticamente aceptable pueden mezclarse por granulación en seco o pueden mezclarse por granulación en húmedo y formarse en gránulos.

Para granulación en húmedo, pueden usarse diversos métodos tales como un método de granulación en lecho fluido, método de granulación por amasado, método de granulación por extrusión y método de granulación por rotación.

15 Por ejemplo, cuando se usa un método de granulación en lecho fluido, los ingredientes de granulación que comprenden diversos vehículos se mezclan por el aire suministrado; aunque los ingredientes de granulación se dejan fluir de forma continua, se pulveriza un líquido sobre el mismo para formar gránulos. Cuando se usa un método de granulación por amasado, los ingredientes de granulación que comprenden diversos vehículos se mezclan por agitación; aunque los ingredientes de granulación se agitan de forma continua, se añade un líquido a los mismos para formar gránulos.

Después de la granulación, los gránulos obtenidos se pasan, si fuera necesario, a través de un tamiz para hacer que los gránulos tengan un tamaño deseado. Los gránulos así obtenidos se someten a un proceso de secado.

25 Puede usarse una amplia diversidad de métodos conocidos como método de secado. Los ejemplos de secadoras útiles incluyen secadoras de lecho fluido, secadoras de ventilador, secadoras de vacío y similares. por ejemplo, cuando se usa una secadora de lecho fluido, el procedimiento de secado se realiza con un flujo de aire de 0,5 m³/min a 50 m³/min y una temperatura del aire suministrado de 70 a 100°C durante aproximadamente 10 minutos a 1 hora.

El contenido del cristal de hidrato de aripiprazol en la mezcla obtenida en la etapa (2) se establece preferiblemente al mismo intervalo que el mencionado anteriormente en "1. Preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención".

35 Cuando la preparación sólida oral se forma en comprimidos por el método para producir la preparación sólida oral de la presente invención, el método comprende adicionalmente una etapa de comprimir la mezcla obtenida en la etapa (2) en comprimidos.

40 Añadir adicionalmente un lubricante a la mezcla obtenida en la etapa (2) es preferible en vista de la inhibición de la adhesión del polvo sin procesar a una máquina de generación de comprimidos durante la generación de comprimidos por compresión en la posterior etapa (3).

45 Pueden usarse diversos métodos de compresión en la generación de comprimidos por compresión de la etapa (3). Los ejemplos de métodos útiles incluyen un método de compresión de gránulos húmedos, método de compresión de polvo directo, método de compresión de gránulos secos y similares. Obtener comprimidos por un método de compresión de polvo directo (método de compresión directa) es preferible en vista de la producción simple de los comprimidos que no implica una etapa complicada de preparar en primer lugar los gránulos como en un método de compresión de gránulos húmedos o método de compresión de gránulos secos. Generalmente, cuando se obtiene una preparación sólida oral que contiene aripiprazol como ingrediente activo por un método de compresión directa, se tiende a producir disolubilidad baja. En contraste, en la presente invención, como los cristales de hidrato de aripiprazol como ingrediente activo tienen un tamaño de partícula medio dentro de un intervalo específico, puede obtenerse una preparación sólida oral deseada que comprende cristales de hidrato de aripiprazol, cuya disolubilidad no se reduce incluso cuando se produce por un método de compresión directa.

55 Cuando la preparación sólida oral obtenida por el método de producción de la presente invención se forma en comprimidos, los comprimidos pueden estar en forma de comprimidos de dos capas, comprimidos de múltiples capas, etc.

60 Siempre que la alta disolubilidad, que es el efecto de la presente invención, no se altere, puede realizarse una etapa de recubrimiento adicional, si fuera necesario. Por ejemplo, pueden producirse comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos de recubrimiento entérico y comprimidos recubiertos con película.

65 La preparación sólida oral obtenida por el método de producción de la presente invención muestra la tasa de disolución mencionada anteriormente medida por el método de ensayo de disolución descrito en "1. Preparación sólida oral de acuerdo con la presente invención".

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los ejemplos y ejemplos comparativos; sin embargo, la presente invención no está limitada a ellos o por ellos.

Los ejemplos y ejemplos comparativos de la primera realización de la presente invención se muestran de la siguiente manera.

Los cristales de hidrato de aripiprazol usados en los ejemplos de referencia y en los ejemplos mostrados a continuación se prepararon basándose en la publicación de patente japonesa n.º 3760264.

Ejemplos de referencia 1 a 3 y ejemplo de referencia 5 (polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol)

Se introdujo un cristal de hidrato A de aripiprazol preparado basándose en el ejemplo 1 de la publicación de patente japonesa n.º 3760264 en un molino de chorro (molino de chorro compacto (JOM-min)) y se sometió a molienda en seco ajustando adecuadamente las presiones de aire (presión de trabajo y presión de molienda) y una tasa de suministro de modo que se obtuviera el tamaño de partícula medio deseado. La molienda se completó en 15 minutos y se obtuvo un polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol. Las condiciones de molienda se ajustaron adecuadamente para obtener un tamaño de partícula medio deseado.

Ejemplo de referencia 4 (polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol)Ejemplo de síntesis 1Síntesis de aripiprazol en bruto

Se añadieron 1,7 veces el volumen de agua purificada, 2,0 veces los moles de carbonato de potasio (anhidro) y 7,5 veces el volumen de etanol a 7-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (7-HDC) (cantidad convencional) y la mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 0,5 horas. Se añadieron 1,1 veces los moles de 2-nitrobenceno sulfonato de 4-clorobutilo (CBNBS) a la misma y se hizo reaccionar aproximadamente a 40°C durante aproximadamente 5 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, se añadieron 25 veces el volumen o más de agua purificada al residuo, seguido por lavado con agitación a aproximadamente 50°C. El cristal se separó y se lavó con agua purificada.

Se añadieron 14 veces el volumen de agua purificada, 1,07 veces los moles de carbonato potásico (anhidro) y 1,0 moles de monoclóhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (2,3-DCPP) al cristal húmedo obtenido y la mezcla se hizo reaccionar a 80°C o más durante aproximadamente 4 horas. Después de enfriarlo, el cristal se separó y se lavó con agua purificada. Se añadieron 34 veces el volumen de acetato de etilo al cristal húmedo obtenido y se calentó hasta el reflujo del disolvente para destilar el acetato de etilo y retirar el agua. Después de enfriarlo, se añadió al mismo acetato de etilo en una cantidad equivalente a la cantidad retirada por destilación y un 5% en peso de carbono activado, y se llevó a reflujo durante 0,5 horas o más. La mezcla de reacción se filtró en caliente para retirar por destilación un volumen de 20 veces de acetato de etilo y después se enfrió. El cristal se separó y se secó a aproximadamente 55°C para obtener aripiprazol en bruto.

El aripiprazol en bruto resultante (cristal de aripiprazol anhidro) se añadió a etanol que contenía agua (etanol: 80%, agua: 20%) y se calentó hasta una temperatura de reflujo del disolvente para disolver completamente el aripiprazol en bruto. La solución se enfrió para precipitar un cristal de hidrato de aripiprazol y el cristal de hidrato de aripiprazol se precipitó y molió por un dispositivo de pulverización en húmedo. Después de retirar el disolvente por filtración, se realizó el secado (secado al aire durante una noche a temperatura ambiente) para obtener un cristal fino de hidrato de aripiprazol (un cristal de hidrato A de aripiprazol).

El tamaño de partícula se ajustó por las condiciones de funcionamiento de la pulverización en húmedo (temperatura de suspensión, velocidad de rotación, forma de las alas para pulverización, etc.) para preparar un cristal de hidrato A de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula deseado.

El tamaño de partícula del polvo finamente molido resultante de cristal de hidrato de aripiprazol se midió usando Dry Unit 2000, que era un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión de difracción láser (Laser Micron Sizer (LMS-2000e)) y se calculó el tamaño de partícula medio a partir de los resultados de medición obtenidos. La tabla 1 muestra los resultados de medición.

Las condiciones de medición usando un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión de difracción láser fueron las siguientes: índice de refracción de partículas: 1,750, parte imaginaria: 0,1 y presión de dispersión: 0,15 mPa.

Ejemplo 1 (comprimido que contiene polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol (3 mg por

comprimido))

El polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol (9,3 g) (3 mg/comprimido calculado en términos de moles de anhídrido de aripiprazol) obtenido en el ejemplo de referencia 1, lactosa directamente comprimible (207,0 g), almidón de maíz (30,0 g), celulosa cristalina (30,0 g) e hidroxipropilcelulosa (6,0 g) se introdujeron en un granulador de alta velocidad (amasadora mini NSK-150, producida por Gokyo Seisakusho) y se mezclaron durante aproximadamente 10 minutos por hojas de rotación a aproximadamente 500 rpm.

La mezcla obtenida anteriormente se introdujo en una mezcladora de tipo rotatorio con recipiente de tambor, después se añadió a la misma estearato de magnesio (3,0 g) y se mezcló. Después de mezclarla, la mezcla se suministró a una máquina de generación de comprimidos (prensa de comprimidos de rotación de alta velocidad, VIRGO, producida por Kikusui Seisakusho Ltd.) y se formó en comprimidos que tienen cada uno un peso de 95,1 mg usando un perforador.

Ejemplos 2 a 5 (comprimido que contiene polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol (3 mg por comprimido))

Se obtuvieron comprimidos de la misma manera que en el método del ejemplo 1, excepto en que se usaron los polvos finamente molidos obtenidos en los ejemplos de referencia 2 a 5 en lugar del polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol del ejemplo 1.

Ejemplo de ensayo 1 (ensayo de estabilidad de comprimidos)

Cada uno de los comprimidos de los ejemplos 1 a 5 se dejaron reposar en condiciones iniciales: 40°C/75% de RH durante una semana, dos semanas o un mes. La tasa de disolución se midió de acuerdo con el siguiente método.

Método de ensayo de disolución

Se usó un tampón de ácido acético (500 ml) con un pH de 5,0 como líquido de ensayo y se introdujo un comprimido en el líquido de ensayo, obteniendo de ese modo una solución de ensayo. Usando la solución de ensayo resultante, se realizó el ensayo a 75 rpm de acuerdo con el segundo método de palas del método de ensayo de disolución. El tampón de ácido acético mencionado anteriormente se preparó como 1000 ml del tampón de ácido acético disolviendo ácido acético (1,97 g) y acetato sódico trihidrato (9,15 g) en agua.

Los líquidos de disolución obtenidos 10, 20, 30, 45 y 60 minutos después de empezar el ensayo se mencionaron respectivamente como solución de ensayo T10, T20, T30, T45 y T60.

Como solución patrón, se pesó de forma precisa un producto patrón de aripiprazol (0,05 g) y se añadió etanol (95%9 y se disolvió en el mismo para obtener exactamente 50 ml de una solución. Se pesaron de forma precisa 6 ml de la solución y se añadió un líquido de ensayo a la misma para obtener exactamente 1000 ml de solución.

Cada una de las soluciones de ensayo y la solución patrón se pasaron a través de un filtro que tiene un tamaño de poro de 10 o 20 µm. Cada uno de los filtrados se introdujo en un espectrofotómetro equipado con una celda de flujo (longitud de celda de 10 mm) y se realizó un ensayo de acuerdo con una espectrometría de absorción de UV visible. As y At10, At20, At30, At45 y At60, que tenían diferencias entre la absorbancia a una longitud de onda de 249 nm y la absorbancia a una longitud de onda de 325 nm, se midieron individualmente.

Cada una de las soluciones de ensayo T10, T20, T30 y T45 después de la medición se colocaron de nuevo en recipientes de ensayo individuales. Se realizó la misma operación para las otras cinco muestras.

Como dispositivo de disolución, puede usarse cualquier dispositivo de ensayo que se pueda aplicar al método de palas armonizado de forma trilateral por EE. UU., la UE y JP; sin embargo, se usó el dispositivo mostrado a continuación. En los ejemplos 1 a 3 y 5, se usó el modelo: NTR-6100, producido por Toyama Sangyo Co., Ltd. En el ejemplo 4, se usó el modelo: NTR-6200A, producido por Toyama Sangyo Co., Ltd.

La tasa de disolución (%) respecto a la cantidad indicada de aripiprazol se determinó por la siguiente fórmula.

Tasa de disolución (%) respecto a la cantidad indicada de aripiprazol = cantidad del producto patrón de aripiprazol (mg) x (At/As) x 2

En este documento, AS indica una diferencia entre las absorbancias de la solución patrón y At indica At10, At20, At30, At45 o At60.

La tabla 1 muestra la tasa de disolución de cada muestra obtenida 60 minutos después del inicio del ensayo de disolución. Una muestra no se dejó reposar (valor inicial) y las otras muestras se dejaron reposar en las condiciones iniciales de 40°C/75% de RH durante una semana, dos semanas o un mes.

Tabla 1

Ejemplo		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5*
Forma del cristal de aripiprazol		Polvo finamente molido de hidrato				
Tamaño de partícula medio de aripiprazol (μm)		Ej. Ref. 1 2,6	Ej. Ref. 2 4,8	Ej. Ref. 3 4,9	Ej. Ref. 4 9,5	Ej. Ref. 5 13,7
Tasa de disolución (%)	60 min	93,9	88,1	93,2	79,91	63,5
Valor inicial						
Tasa de disolución (%)	60 min	92,0	86,4	88,9	76,17	61,8
40°C/75% RH						
Condiciones iniciales						
Almacenado durante una semana						
Tasa de disolución (%)	60 min	93,0	86,1	91,1	76,49	61,4
40°C/75% RH						
Condiciones iniciales						
Almacenado durante dos semanas						
Tasa de disolución (%)	60 min	91,9	87,9	90,3	77,12	64,7
40°C/75% RH						
Condiciones iniciales						
Almacenado durante un mes						

* Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención.

Ejemplos comparativos 1 a 3 (comprimido que contiene polvo finamente molido de cristal de hidrato de aripiprazol (3 mg por comprimido))

De la misma manera que en el ejemplo de referencia 4, se prepararon polvos finamente molidos de cristales de hidrato de aripiprazol por molienda de modo que se obtuvieron los tamaños de partícula medios mostrados en la tabla 2 (ejemplos de referencia 6 a 8). Usando los polvos finamente molidos de cristales de hidrato de aripiprazol obtenidos en los ejemplos de referencia 6 a 8, se prepararon comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1. La tasa de disolución de cada uno de los comprimidos obtenidos de los ejemplos comparativos 1 a 3 se midió de la misma manera que en el ensayo de estabilidad (ensayo de disolución) del ejemplo 4. La tabla 2 muestra la tasa de disolución.

Tabla 2

Ejemplo		Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3
Forma del cristal de aripiprazol		Polvo finamente molido de hidrato		
Tamaño de partícula medio de aripiprazol (μm)		Ej. Ref. 6 15,1	Ej. Ref. 7 20,0	Ej. Ref. 8 29,6
Tasa de disolución (%)	60 min	55,79	49,61	35,97
Valor inicial				
Tasa de disolución (%)	60 min	53,92	49,99	34,21
40°C/75% RH				
Condiciones iniciales				
Almacenado durante una semana				
Tasa de disolución (%)	60 min	52,93	47,85	34,30
40°C/75% RH				
Condiciones iniciales				
Almacenado durante dos semanas				
Tasa de disolución (%)	60 min	53,41	47,17	35,09
40°C/75% RH				
Condiciones iniciales				
Almacenado durante un mes				

Ejemplo 6

Se prepararon comprimidos de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se cambiaron los componentes de los comprimidos a los siguientes. Se realizó un ensayo de estabilidad (incluyendo un ensayo de disolución) de la misma manera que en el ejemplo 4. La tabla 3 muestra los resultados del ensayo de estabilidad (ensayo de disolución).

- 5 El polvo finamente molido de aripiprazol (cristal de hidrato) (9,3 g) obtenido por molino de chorro en el ejemplo de referencia 1, lactosa directamente comprimible (114,0 g), celulosa cristalina (114,0 g), carboximetil almidón sódico (21,0 g), carmelosa de calcio (21,0 g) y ácido silícico anhidro ligero (3,0 g) se introdujeron en un granulador de alta velocidad y se mezclaron. Posteriormente, se añadió al mismo estearato de magnesio (3,0 g) y se mezclaron. La mezcla después se suministró a una máquina de generación de comprimidos y se formó en comprimidos usando un perforador.

Tabla 3

Ejemplo		Ejemplo 6
Cristal de aripiprazol finamente molido (hidrato)		Ejemplo de referencia 1
Tamaño de partícula medio de aripiprazol (μm)		2,6
Tasa de disolución (%) Valor inicial	60 min	90,60
Tasa de disolución (%) 40°C/75% RH Condiciones iniciales Almacenado durante una semana	60 min	90,11
Tasa de disolución (%) 40°C/75% RH Condiciones iniciales Almacenado durante dos semanas	60 min	90,69
Tasa de disolución (%) 40°C/75% RH Condiciones iniciales Almacenado durante un mes	60 min	88,61

REIVINDICACIONES

1. Una preparación sólida oral que comprende, como ingrediente activo, un cristal finamente molido obtenido por molienda de un cristal de hidrato de aripiprazol y un vehículo farmacéuticamente aceptable, teniendo el cristal finamente molido un tamaño de partícula medio de 1 μm a 10 μm , en la que el tamaño de partícula medio es el diámetro medio en volumen calculado a partir de la distribución de tamaños de partícula medida por un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión láser.
2. La preparación sólida oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el cristal finamente molido tiene un tamaño de partícula medio de 1 a 5 μm .
3. La preparación sólida oral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el cristal finamente molido tiene un tamaño de partícula medio de 2,5 μm o más.
4. La preparación sólida oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de un comprimido, píldora, gránulo o cápsula.
5. Un método para producir una preparación sólida oral que comprende las etapas de:
 - (1) moler un cristal de hidrato de aripiprazol en un cristal finamente molido que tiene un tamaño de partícula medio de 1 μm a 10 μm , en el que el tamaño de partícula medio es el diámetro medio en volumen calculado a partir de la distribución de tamaños de partícula medida por un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión láser; y
 - (2) mezclar el cristal finamente molido obtenido con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. El método para producir una preparación sólida oral de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la preparación sólida oral es un comprimido y el método comprende adicionalmente la etapa de (3) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (2) en comprimidos.