

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 792**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2013 PCT/KR2013/007129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025206**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13828386 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2883540**

54 Título: **Preparación de película oral para disolución rápida que comprende aripiprazol**

30 Prioridad:

08.08.2012 KR 20120086749

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

09.10.2017

73 Titular/es:

**CMG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
B01-ho, 14, Dosan-daero 66-gil Gangnam-gu
Seoul, 135-949, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, YONG SOO y
SHIN, JUN HO**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 636 792 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

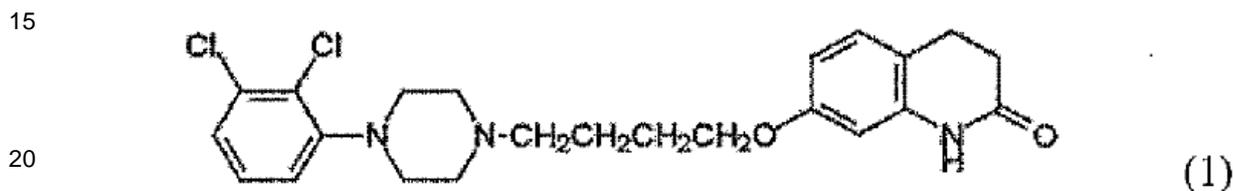
Preparación de película oral para disolución rápida que comprende aripiprazol

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a una formulación de película de disolución rápida por vía oral que incluye aripiprazol.

10 **Técnica anterior**

[0002] El aripiprazol es un compuesto farmacéutico que tiene el nombre IUPAC 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi}-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, que está representado por la Fórmula 1:



25 [0003] El aripiprazol es un antagonista neurotransmisor dopaminérgico. El aripiprazol pertenece a un grupo de derivados de carboestirilo que se pueden utilizar como antipsicóticos atípicos y antidepresivos para la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión clínica, y similares (documentos de patente 1 y 2).

30 [0004] El aripiprazol es ya conocido en la literatura y los mecanismos farmacológicos más detallados, la farmacocinética, procedimientos de síntesis y los efectos secundarios del mismo pueden entenderse a partir de las descripciones de las referencias conocidas, por ejemplo, el documento que no es de patente 1. De este modo, el documento que no es de patente 1 se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad y las siguientes referencias también se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

35 [0005] Las formulaciones de aripiprazol en forma de comprimidos están ampliamente disponibles comercialmente (Abilify®, Otsuka Pharmaceutical Co.). Para un tratamiento más exitoso para la esquizofrenia, se usan formulaciones fáciles de tomar con preferencia a comprimidos para tragar. Es decir, los pacientes prefieren formulaciones de disgregación oral a comprimidos y soluciones orales que sean difíciles de tragar (documento que no es de patente 2).

40 [0006] En vista de esto, los antipsicóticos que incluyen aripiprazol como principio activo, se presentan en forma de formulaciones de disgregación oral, tales como comprimidos masticables y películas para disolución rápida, así como comprimidos para tragar. Las formulaciones de disgregación por vía oral convencionales pueden entenderse, por ejemplo, a partir del documento de patente 3, que describe una formulación de dosificación oral por fusión rápida de aripiprazol.

45 [0007] Las formulaciones de disgregación oral de aripiprazol aumentan la conveniencia de administración para los pacientes, pero hacen que los pacientes sientan la amargura peculiar a aripiprazol, dando lugar a una sensación desfavorable en la ingesta (documento que no es de patente 3).

50 [0008] Para resolver tales problemas, se han desarrollado, por ejemplo, técnicas para la encapsulación de aripiprazol con materiales poliméricos (véase el documento que no es de patente 4) y técnicas para la constitución de sistemas híbridos de aripiprazol con materiales de arcilla en capas para suprimir la disolución del aripiprazol en la cavidad oral (por ejemplo, el documento de patente 4 describe un híbrido de aripiprazol-bentonita-AEA (polivinil acetal-acetato de dietilo) para enmascarar el sabor amargo del aripiprazol). Sin embargo, estas técnicas tienen los problemas de baja velocidad de disolución y baja biodisponibilidad de aripiprazol.

55 [0009] Los problemas de la técnica anterior se explican por el hecho de que el aripiprazol *per se* tiene una solubilidad muy baja en agua (aproximadamente del 0,00001% p/v a 25°C), lo que conduce directamente a una baja biodisponibilidad (véase el documento que no es de patente 5). Otra razón es que cuando la disolución del aripiprazol en la cavidad oral se suprime con el fin de enmascarar el sabor amargo del aripiprazol, la velocidad de disolución del aripiprazol se reduce considerablemente, aumentando finalmente la posibilidad de una baja biodisponibilidad.

60 [0010] La baja solubilidad del aripiprazol afecta a la velocidad de disolución del aripiprazol, lo que conduce a una mala biodisponibilidad. En este sentido, una mejora en la solubilidad del aripiprazol se considera una solución técnica muy importante en formulaciones de aripiprazol, aparte de enmascarar la amargura.

[0011] La solubilidad del aripiprazol es dependiente del pH y disminuye con el aumento de pH. En particular, se encontró que el aripiprazol tiene una mala biodisponibilidad a un pH superior a 5, debido a su baja solubilidad (véase el documento que no es de patente 5).

[0012] De este modo, la mayoría de formulaciones de aripiprazol convencionales se han diseñado para disolverse en medios de pH bajo o tienen valores relativamente bajos de pH.

[0013] A diferencia de un comprimido para tragar o una solución oral cuyo tiempo de retención en la cavidad oral es muy corto, una formulación para disolución oral, particularmente una formulación de película de disolución rápida por vía oral, se queda en la cavidad oral durante un tiempo relativamente largo, ya que el medicamento tiende a disgregarse en la cavidad oral, y por lo tanto, su bajo pH causa graves daños a los tejidos orales.

[0014] En particular, se encontró que los dientes experimentaban una desmineralización del esmalte a un pH de 5,7 o menos, que es una causa de la caries dental (ver el documento que no es de patente 6 y el documento que no es de patente 7). Por esta razón, un pH de 5,7 es un punto crítico en el que los dientes comienzan a picarse y se considera como punto de referencia para determinar qué alimentos provocan caries.

[0015] En particular, el aripiprazol se prescribe principalmente para la esquizofrenia. La esquizofrenia es tratada mediante la administración de un fármaco supresor durante un largo período de tiempo. La administración a largo plazo de una formulación que tiene un pH bajo inevitablemente causa daños en los tejidos orales, tales como dientes.

[0016] En tales circunstancias, existe una necesidad urgente de una formulación de película de disolución rápida por vía oral que no deteriore la velocidad de disolución del aripiprazol, manteniendo su pH a un nivel en el que puede evitarse el riesgo de caries dental en la boca.

[0017] Existe otra necesidad urgente de una formulación de película de disolución rápida por vía oral que puede enmascarar la amargura del aripiprazol sin deteriorar la velocidad de disolución del aripiprazol.

[Documentos de la técnica]

[Documentos de Patentes]

[0018]

(Documento de Patente 0001) US 4734416 B
 (Documento de Patente 0002) US 5006528 B
 (Documento de Patente 0003) EP 1145711 A1
 (Documento de patente 0004) KR 10-1125210 B1

[Documentos que no son de patente]

[0019]

(Documento que no es de patente 0001) Wikipedia, "Aripiprazole", <http://en.wikipedia.org/wiki/Aripiprazole>, visitada el 10 de julio de 2012
 (Documento que no es de patente 0002) Bhosle M, Benner JS, DeKoven M, Shelton J. Patient Preference Adherence 2009;3:161-171
 (Documento que no es de patente 0003) O, Yeon-ji, "Inorganic drug delivery system for poorly water-soluble drug and its bioequivalence study", Research paper for master's degree, Ewha Womans University, 2011, pág. 2-3
 (Documento que no es de patente 0004) Yoshida T, Tasaki H, Maeda A, Katsuma M, Sako K, Uchida T. J Control Release 2008;131.:47-53
 (Documento que no es de patente 0005) U.S. Food and Drug Administration (FDA), 21-436 Abilify Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review, <http://www.fda.gov/default.htm>, visitada el 10 de julio de 2012
 (Documento que no es de patente 0006) Feagen FF, Gray JA: Discussion, Caries Res 11: 79-83, 1977
 (Documento que no es de patente 0007) SEO Dong-gu, "Measurement of intra-oral pH and recovery speed of favorite drinks by telemetry method", Research paper for master's degree, Yonsei University, 2005
 El documento US 2012/149713 A1 da a conocer una película oral que comprende 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (aripiprazol) y un polímero formador de película seleccionado del grupo de polisacáridos, polipéptidos, polímeros sintéticos o mezclas de los mismos.

[0020] El documento US 2008/280921 A1 da a conocer formulaciones de comprimidos que contienen aripiprazol amorfo morfológicamente estabilizado que tiene una mejora capacidad de disolución.

Descripcion detallada de la invención

Problemas a resolver por la invención

5 [0021] Un primer objetivo de la presente invención es dar a conocer una formulación de película de disolución rápida por vía oral que tiene una alta velocidad de disolución sin riesgo de daño para los tejidos orales. En relación con este objetivo, los presentes inventores han encontrado que cuando el pH de una formulación oral que incluye aripiprazol se ajusta a un nivel predeterminado mediante la adición de un ácido orgánico, se consigue una velocidad elevada de disolución del aripiprazol sin riesgo de daño para los tejidos orales. Basándose en este descubrimiento, se ha desarrollado la presente invención.

10 [0022] Un segundo objetivo de la presente invención es dar a conocer una formulación de película de disolución rápida por vía oral que tiene una alta velocidad de disolución y puede enmascarar el sabor amargo del aripiprazol, dando una buena sensación en la ingesta. En relación con este objetivo, los presentes inventores han encontrado que cuando se administra una combinación de un ácido orgánico, sucralosa, y acesulfamo de potasio, se puede enmascarar con eficacia el sabor desagradable de aripiprazol. Basándose en este descubrimiento, se ha desarrollado la presente invención.

15 **Medios para resolver los problemas**

20 [0023] Según un aspecto de la presente invención, se da a conocer una formulación de película de disolución rápida por vía oral que incluye aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ácido cítrico, en la que la formulación de película tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 6,0, en el que el cítrico ácido está presente en una cantidad de 0,2 a 1,0 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la formulación de película de disolución rápida por vía oral.

25 [0024] En la presente invención, el ácido orgánico es ácido cítrico.

[0025] En la presente invención, el ácido cítrico está incluido en una cantidad de 0,2 a 1,0 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la formulación de película de disolución rápida por vía oral.

30 [0026] En la presente invención, la formulación de película de disolución rápida por vía oral incluye además un agente edulcorante que incluye sucralosa y acesulfamo de potasio.

35 [0027] En la presente invención, la formulación de película de disolución rápida por vía oral incluye además un polímero base de la película que incluye esencialmente hidroxipropil metilcelulosa y, opcionalmente, alcohol de polivinilo.

[0028] En la presente invención, la formulación de película de disolución rápida por vía oral tiene un pH en el intervalo de 5,7 a 6,8 cuando se disuelve en la cavidad oral.

40 **Efectos de la invención**

[0029] La formulación de película de disolución rápida por vía oral de la presente invención tiene una alta velocidad de disolución, no causa riesgo de daño para tejidos orales y enmascara el sabor amargo del aripiprazol, dando una buena sensación en la ingesta.

45 **Breve descripción de los dibujos**

[0030]

La figura 1 es un gráfico que muestra las velocidades de disolución de formulaciones de película de disolución rápida por vía oral producidas en los Ejemplos 1-8 y los Ejemplos Comparativos 1-3 a un pH de 1,2.

50 La figura 2 es un gráfico que muestra las velocidades de disolución de formulaciones de película de disolución rápida por vía oral producidas en los Ejemplos 1-8 y los Ejemplos Comparativos 1-3 a un pH de 4,0.

Modo de llevar a cabo la invención

55 [0031] La presente invención se describirá ahora en detalle.

60 [0032] En un aspecto, la presente invención da a conocer una formulación de película de disolución rápida por vía oral que incluye aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ácido cítrico, en la que la formulación de película tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 6,0, en el que el ácido cítrico está presente en una cantidad de 0,2 a 1,0 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la formulación de película de disolución rápida por vía oral. El aripiprazol puede estar en forma libre o puede formar una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales ácidos incluyen, pero no se limitan necesariamente a, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido láctico y ácido benzoico.

5 [0033] El ácido cítrico reduce el pH de la formulación de película de disolución rápida por vía oral para aumentar la solubilidad del aripiprazol, contribuyendo a una mejora en la velocidad de disolución del aripiprazol. Otras funciones del ácido cítrico son promover la secreción de saliva en la boca e impartir un sabor ácido a la formulación la película de disolución rápida por vía oral, permitiendo que un tomador sea menos sensible a la amargura peculiar del aripiprazol. El ácido orgánico es ácido cítrico. El ácido orgánico derivado de alimentos es eficaz en la inducción de la secreción de saliva en la boca de un paciente, lo que permite que el paciente ingiera la película de disolución rápida por vía oral sin agua, y sirve para evitar que el pH intraoral disminuya en exceso, lo que se entenderá a partir de la sección de ejemplos a continuación. Es decir, el pH de la película disminuye gradualmente con el aumento de la cantidad de ácido orgánico añadido, pero el pH intraoral no se reduce en proporción al pH de la película debido al efecto del ácido orgánico de aumentar la secreción de saliva. Más detalles se desprenderán a partir de la siguiente sección de ejemplos, que incluyen ejemplos experimentales.

15 [0034] El ácido cítrico se incluye preferiblemente en una cantidad de 0,2 a 1,0 partes en peso, basado en el peso total de la formulación de película de disolución rápida por vía oral. La presencia del ácido cítrico en una cantidad de menos de 0,2 partes en peso conduce a una reducción en la solubilidad del aripiprazol, dando lugar a una baja velocidad de disolución del aripiprazol y la secreción de saliva no es satisfactoria. Paralelamente, la presencia del ácido cítrico en una cantidad superior a 1,0 partes en peso reduce el pH intraoral a menos de 5,7, causando un daño no deseado para los tejidos orales, tal como la caries dental. Se desprenderán más detalles a partir de la sección de ejemplos a continuación.

20 [0035] La formulación de película de disolución rápida por vía oral de la presente invención puede incluir además un agente edulcorante. El agente edulcorante sirve para enmascarar el sabor amargo.

25 [0036] El agente edulcorante incluye sucralosa y acesulfamo de potasio como ingredientes esenciales.

30 [0037] La respuesta gustativa del agente edulcorante en la cavidad oral varía ligeramente dependiendo de los ingredientes del agente edulcorante. El acesulfamo de potasio se muestra primero debido a su respuesta gustativa más rápida y el efecto de la sucralosa va después, de modo que el agente edulcorante puede enmascarar eficazmente un sabor amargo durante todo el período durante el cual la formulación se disgrega en la boca.

35 [0038] La relación en peso de la sucralosa con respecto al acesulfamo de potasio es preferiblemente de 1:1 a 1:2.

40 [0039] El agente edulcorante se incluye preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 5,0 partes en peso, basado en el peso total de la formulación de película de disolución rápida por vía oral.

45 [0040] El agente edulcorante puede incluir además un edulcorante. Los ejemplos no limitantes de dichos edulcorantes incluyen L-mentol, xilitol, aspartamo, sales de sacarina, neotamo, sales de ciclamato, taumatina, extracto de Luo han guo, extracto de regaliz, azúcar, glucosa, maltosa, oligosacáridos, dextrina, azúcar invertido, fructosa, lactosa, galactosa, jarabe de almidón, sorbitol, maltitol, eritritol, jarabe de almidón hidrogenado, manitol y trehalosa. Estos agentes edulcorantes pueden usarse solos o como una mezcla de los mismos.

50 [0041] La formulación de película de disolución rápida por vía oral de la presente invención incluye además un polímero base de la película.

55 [0042] El polímero base de la película es preferiblemente un polímero soluble en agua debido a que la formulación debe disgregarse por la saliva en la boca.

[0043] El polímero soluble en agua puede seleccionarse entre carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo, copolímeros de bloque de alcohol de polivinilo-polietilenglicol, goma xantana, goma guar, almidón, almidón modificado, almidón gelatinizado, y mezclas de los mismos. El polímero soluble en agua se selecciona preferentemente entre hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo, copolímeros de bloque de alcohol de polivinilo-polietilenglicol y mezclas de los mismos. El polímero soluble en agua se selecciona más preferiblemente entre hidroxipropil metilcelulosa, alcohol de polivinilo, copolímeros de bloque de alcohol de polivinilo-polietilenglicol y mezclas de los mismos.

60 [0044] El pH de la formulación de película de disolución rápida por vía oral está preferiblemente en el intervalo de 4,7 a 6,0. Por debajo de pH 4,7, existe el riesgo de que los tejidos orales pueden resultar dañados. Paralelamente, por encima de pH 6,0, la velocidad de disolución del aripiprazol puede deteriorarse indeseablemente. Más detalles se desprenderán a partir de la sección de ejemplos a continuación.

65 [0045] Preferiblemente, el polímero base de la película incluye esencialmente hidroxipropil metilcelulosa y, opcionalmente, alcohol de polivinilo. El pH final de la formulación de película puede variar dependiendo de la clase de polímero base de la película. Más detalles se desprenderán a partir de la sección de ejemplos a continuación.

[0046] No hay ninguna restricción en el procedimiento para producir la película de disolución rápida por vía oral de la presente invención. Por ejemplo, la película de disolución rápida por vía oral de la presente invención puede producirse mediante un procedimiento que incluye las siguientes etapas de procesamiento:

5 (1) Preparación de soluciones

[0047]

a) Preparación de una primera solución: el alcohol de polivinilo (PVA) como polímero soluble en agua se disuelve completamente en agua caliente.

10 b) Preparación de una segunda solución: el aripiprazol como principio activo y el ácido cítrico se mezclan en etanol usando un homogeneizador.

c) Preparación de una tercera solución: la primera solución se mezcla con aditivos, tales como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como polímero soluble en agua, polietilenglicol 400, glicerina, un pigmento, y un sensibilizador.

15 d) Preparación de una cuarta solución: la tercera solución se mezcla con la segunda solución para preparar una cuarta solución.

(2) Moldeo

20 **[0048]** La cuarta solución se filtra, se introduce en una máquina de moldeo y se moldea en una película. La temperatura de la máquina de moldeo es de 50 a 120°C y la película se hace pasar a través de un secador de tambor con correa. La película se produce en forma de un rollo.

(3) Curado

25 **[0049]** La película se cura a una humedad relativa del 30 al 70% durante aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días. Como resultado, la película contiene agua en una cantidad suficiente para rajarse o cortarse. En este momento, el contenido de agua es preferiblemente del 5% o menos. El procedimiento puede incluir además las siguientes etapas de procesamiento.

30 (4) Corte

[0050] La película curada se corta en rollos más pequeños, se corta en tamaños deseados, y se llena en pequeños recipientes o papeles de embalaje de aluminio.

35 (5) Envase

[0051] Para la comercialización, los recipientes o papeles de embalaje llenos se envasan en una caja pequeña o se empaquetan.

40 **[0052]** La formulación de película para disolución producida de este modo se disgrega rápidamente y se disuelve por la saliva en la boca sin necesidad de beber agua. Por lo tanto, la formulación de película se puede administrar fácilmente a los pacientes, particularmente a los ancianos y los niños, que sufren la dificultad de tragar comprimidos y se puede administrar a pacientes con esquizofrenia durante un largo periodo de tiempo.

45 **[0053]** En lo sucesivo, se explicará la presente invención en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

50 **[0054]** Las películas se produjeron con las composiciones mostradas en la Tabla 1. El aripiprazol se utilizó como un ingrediente farmacéuticamente activo. Cada una de las películas tenía una anchura de 22 mm, una longitud de 30 mm, y un grosor de 75 µm. Los valores numéricos en la Tabla 1 son en partes en peso.

55

60

65

[Tabla 1]

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Aripiprazol	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Ácido cítrico	0,50	0,40	0,30	0,20	1,00	-	0,45	0,7	-	-	-
Ácido tartárico	-	-	-	-	-	0,20	-	-	-	-	-
Polietilenglicol 400	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Glicerina	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Sucralosa	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	2,00	-	0,84
Acesulfamo de potasio	1,08	1,08	1,08	1,08	1,08	1,08	1,08	1,08	-	2,00	1,08
Xilitol	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84
L-mentol	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Alcohol de polivinilo	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Hidroxiopropil metilcelulosa-L	38,34	38,34	38,34	38,34	38,34	38,34	38,34	38,34	38,34	38,34	-
Hidroxiopropil metilcelulosa-H	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	-
Goma xantana	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,00
Almidón gelatinizado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38,34

EJEMPLOS EXPERIMENTALES

[0055] Los siguientes experimentos se llevaron a cabo en las películas producidas en los Ejemplos 1-8 (Ejemplo 6 es un ejemplo de referencia) y en los Ejemplos Comparativos 1-3.

Ejemplo Experimental 1: mediciones de pH

[Medición de pH de las películas]

[0056] Se disolvieron 15 mg de cada una de las películas producidas en los Ejemplos 1-8 y Ejemplos Comparativos 1-3 en 10 ml de agua purificada y se midió el pH de la solución usando un medidor de pH (827 pH lab, Metrohm).

[Medición del pH intraoral]

[0057] Aproximadamente 3 min después de que los pacientes fueron instruidos a tomar las películas producidas en los Ejemplos 1-8 y Ejemplos Comparativos 1-3, se midieron los valores de pH intraorales.

[0058] Los valores de pH intraorales se midieron usando papeles de pH. Los papeles de prueba BTB (pH 6,2 a 7,8) y los papeles de prueba CPR (pH 5,0-6,6) disponibles de Advantec se utilizaron como los papeles de pH para la medición precisa del pH. Los papeles de prueba de BTB y CPR pueden medir minuciosamente los valores de pH a intervalos de 0,2 en los respectivos intervalos de pH. Se dejó que cada papel de prueba absorbiera saliva en la lengua y su color se comparó a continuación con los colores de referencia. El valor de pH se determinó a partir del color de referencia más cercano al color del papel de prueba. Cuando los colores de los dos papeles eran diferentes entre sí, se promediaron los dos valores. Un valor de pH intraoral más bajo indica una mayor acidez. De esta manera, se midieron los valores de pH intraorales de las películas que contenían diferentes cantidades de ácido cítrico.

[0059] Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2	Ej. Comp. 3
pH de la película	5,14	5,21	5,35	5,50	4,71	5,42	5,18	4,95	6,44	6,48	6,73
pH intraoral	6,4	6,4	6,5	6,8	5,8	6,6	6,3	6,2	7,3	7,3	7,8

[0060] Como puede observarse a partir de los resultados de la Tabla 2, el pH intraoral tendió a disminuir con la disminución del pH de las películas. Sin embargo, el pH de las películas no siempre estaba en proporción lineal con el pH intraoral. Estos resultados se cree que son así porque las formulaciones se diluyeron con saliva secretada en las bocas. Es decir, cuando el efecto del ácido cítrico para secretar saliva es significativo, el pH intraoral de cada película no aumenta mucho a pesar del bajo pH de la película. Los valores de pH relativamente altos de la película del Ejemplo Comparativo 3 también se cree que son debidos a la utilización de los diferentes polímeros de base de la película.

Ejemplo Experimental 2: Experimento de disolución

[0061] De acuerdo con el Procedimiento 2 (procedimiento de paletas) para las pruebas de disolución descritas en los procedimientos generales de ensayo de la Farmacopea de Corea, cada una de las películas de los Ejemplos 1-8 y Ejemplos Comparativos 1-3 se disolvió bajo las siguientes condiciones: $37 \pm 5^\circ\text{C}$, 50 rpm, pH 1,2, 900 ml de tampón a pH 4,0. La solución se filtró y se tomaron muestras precisas de 5 ml del filtrado. Los valores de absorbancia de la solución de muestra y la solución de referencia se midieron a alrededor de 249 nm y 325 nm de acuerdo con el procedimiento para la medición de la absorbancia descrita en los procedimientos generales de ensayo de la Farmacopea de Corea. Los valores de absorbancia se compararon para calcular la velocidad de disolución de la película. Se utilizó 708-DS, VK8000 (Agilent) como un sistema de prueba de la disolución y se utilizó Libra S70 (Biochrom) para medir los valores de absorbancia.

[0062] Los resultados experimentales se muestran en las figuras 1 y 2. A partir de los resultados, se confirmó que las películas de los Ejemplos 1-8 tenían velocidades de disolución más altas que las películas de los Ejemplos Comparativos 1-3. En particular, las velocidades de disolución de las películas comparativas en la solución ácida a pH 4,0 no superaron el 70% durante 30 min. La película del Ejemplo Comparativo 3, que se produjo usando polímeros base de película diferentes de los utilizados en las películas de los Ejemplos 1-8, tenía las velocidades de disolución más bajas. Por lo tanto, se cree que la hidroxipropil metilcelulosa es ventajosa en términos de velocidad de disolución.

[0063] En particular, las velocidades de disolución más altas de las películas de los Ejemplos 1-8 a valores de pH de 1,2 y 4,0 demuestran indirectamente una disolución y absorción rápidas de las películas en el estómago.

5 Ejemplo Experimental 3: Experimento enmascaramiento de la amargura

[0064] Las películas se evaluaron organolépticamente para el gusto. Se pidió a 20 panelistas que degustaran las películas y se evaluó el sabor amargo usando una escala de 5 puntos. Las puntuaciones se redondearon a dos decimales.

10 **[0065]** El sabor amargo se evaluó en el momento en el que los panelistas percibieron un sabor amargo en la boca. El sabor se calificó como "5" cuando el panelista sintió un sabor muy amargo y como "1" cuando el sabor amargo desapareció. En concreto, el sabor se puntuó en base a los siguientes criterios: 1 - excelente, 2 - bueno, 3 – neutro, 4 - malo, 5 - muy malo.

15 **[0066]** Los resultados se muestran en la Tabla 3.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

[Tabla 3]

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Gusto	2,2 (bueno)	2,5 (bueno)	2,5 (bueno)	2,5 (bueno)	2,2 (bueno)	2,8 (bueno)	2,5 (bueno)	2,5 (bueno)	4,1 (malo)	4,3 (malo)	3,0 (neutro)

[0067] En particular, la película del Ejemplo Comparativo 1 era amarga en el anticipo y la película del Ejemplo Comparativo 2 era amargo en el regusto. El sabor amargo de la película del Ejemplo Comparativo 3 no fue enmascarado de manera eficaz por un sabor ácido y se sintió más fuerte porque la secreción de saliva no fue suficiente, que es responsable de los resultados de evaluación inferior en comparación con las películas de los Ejemplos 1-8.

Ejemplo Experimental 4: Experimento de estabilidad

[0068] Las películas de los Ejemplos 1-8 y Ejemplos Comparativos 1-3 se ensayaron para determinar la estabilidad del contenido y el contenido de sustancias relacionadas en condiciones extremas (60°C, 75% HR) y condiciones aceleradas (40°C, 75% RH). Se estableció que la película no presentaba problemas en la estabilidad cuando los resultados de medición de la película estaban dentro del intervalo permisible (95,0-105,0%). Las películas de los Ejemplos 1-8 y Ejemplos Comparativos 1-3 no tuvieron problemas en la estabilidad del contenido. Los resultados se muestran en las Tablas 3 y 4.

[Resultados de Prueba para la estabilidad del contenido]

[0069]

[Tabla 4]

Contenido de referencia	Inicial	1 semana en condiciones extremas	2 semanas en condiciones extremas	4 semanas en condiciones extremas	1 mes en condiciones aceleradas
95,0-105,0%					
Ejemplo 1	101,1	100,7	100,2	102,0	102,0
Ejemplo 2	100,8	99,9	100,5	100,0	100,5
Ejemplo 3	100,4	101,2	100,7	101,4	100,0
Ejemplo 4	100,3	101,1	101,7	100,6	101,2
Ejemplo 5	99,9	100,2	98,8	99,4	100,6
Ejemplo 6	98,7	99,6	98,3	100,6	99,0
Ejemplo 7	100,5	99,6	100,2	99,7	99,7
Ejemplo 8	100,4	101,2	100,8	101,0	100,5
Ejemplo comparativo 1	99,1	100,9	100,2	98,8	98,1
Ejemplo comparativo 2	102,1	100,4	101,9	102,6	101,8
Ejemplo comparativo 3	101,5	101,7	100,0	102,9	100,6

[Resultados de la prueba para el contenido de sustancia relacionada]

[0070]

[Tabla 5]

Referencia	Inicial	1 semana en condiciones extremas	2 semanas en condiciones extremas	4 semanas en condiciones extremas	1 mes en condiciones aceleradas
Cantidad total de sustancias relacionadas: < 1,0%					
Ejemplo 1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo 2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo 3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo 4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo 5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo 6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo 7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo 8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ejemplo comparativo 1	N.D.	0,03	0,06	0,10	0,05
Ejemplo comparativo 2	N.D.	0,04	0,08	0,13	0,04
Ejemplo comparativo 3	N.D.	0,06	0,13	0,20	0,08

5 **[0071]** Los datos mostrados en la Tabla 4 indican que no se detectaron sustancias relacionadas en las películas de los Ejemplos 1-8 en las etapas iniciales, 4 semanas en condiciones extremas, y 1 mes en condiciones aceleradas. Los resultados de la prueba de estabilidad muestran que no aumentaron las sustancias relacionadas en las películas de los Ejemplos 1-8. En cambio, se observó un ligero aumento en la cantidad total de sustancias relacionadas en las películas de los ejemplos comparativos 1-3 con el paso del tiempo. Por lo tanto, se puede concluir que las películas para disolución rápida de los Ejemplos 1-8 presentan una estabilidad excelente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación de película de disolución rápida por vía oral que comprende aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ácido cítrico, en la que la formulación de película tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 6,0, en el que el cítrico ácido está presente en una cantidad de 0,2 a 1,0 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la formulación de película de disolución rápida por vía oral.
- 10 2. Formulación de película de disolución rápida por vía oral, según la reivindicación 1, que comprende además un agente edulcorante que comprende sucralosa y acesulfamo de potasio.
3. Formulación de película de disolución rápida por vía oral, según la reivindicación 1, que comprende además un polímero base de la película que comprende esencialmente hidroxipropil metilcelulosa y, opcionalmente, alcohol de polivinilo.
- 15 4. Formulación de película de disolución rápida por vía oral, según la reivindicación 3, en la que la formulación de película de disolución rápida por vía oral tiene un pH en el intervalo de 5,7 a 6,8 cuando se disuelve en la cavidad oral.

20

Figura 1

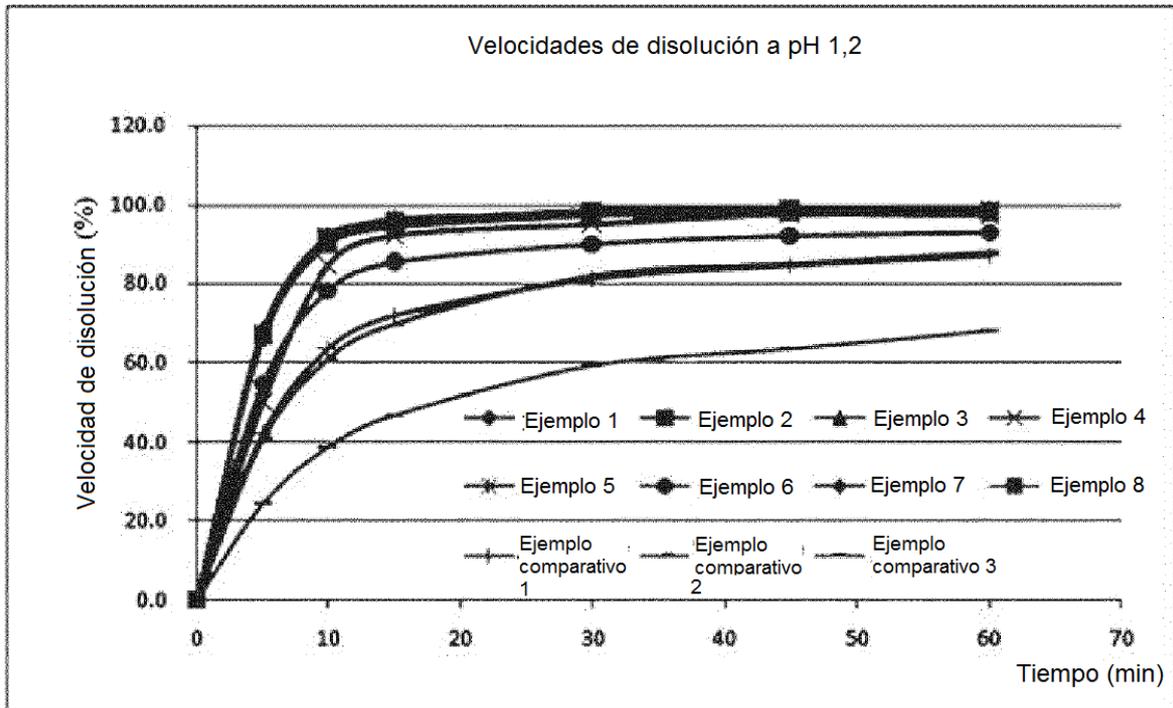


Figura 2

