

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 521**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/EP2013/071348**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13783000 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2908859**

54 Título: **Formulaciones de aripiprazol**

30 Prioridad:

16.10.2012 TR 201211846

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

13.10.2017

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:

**TÜRKYILMAZ, ALI y
SUCUOGLU, ESRA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 637 521 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

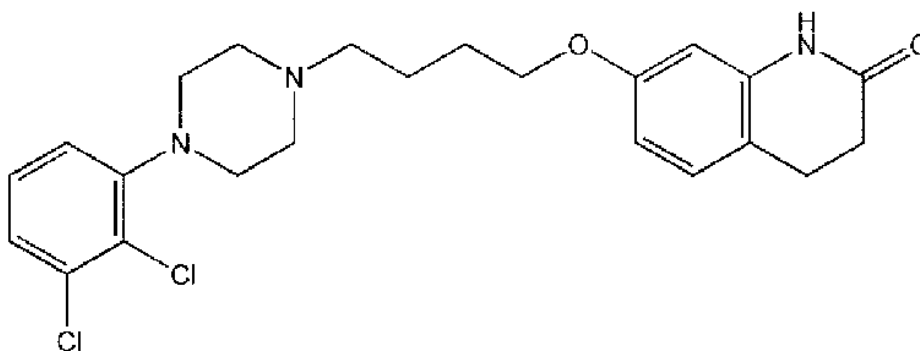
Formulaciones de aripiprazol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Más en particular, la presente invención se refiere a soluciones orales de aripiprazol que tienen una estabilidad mejorada, un sabor potenciado y un riesgo de contaminación reducido.

Antecedentes de la invención

El aripiprazol es un antipsicótico atípico utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar I, el trastorno depresivo mayor y el trastorno autista. Su estructura química se ilustra con la Fórmula I que se proporciona a continuación.



Fórmula 1

El documento EP0367141 desvela derivados de carboestirilo, incluyendo el aripiprazol específicamente.

Los documentos WO2007113846, WO2006053781 y WO2006030446 desvelan procedimientos para la obtención de aripiprazol.

Se conocen formulaciones de aripiprazol que están en forma de una solución por el documento EP 1 381 367 B1. Lo que se desvela en el documento EP 1 381 367 B1 es una solución de aripiprazol que comprende un sistema de disolventes farmacéuticamente adecuado, uno o más agentes potenciadores/enmascaradores del sabor y uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico y ácido cítrico, en el que dicha solución tiene un pH de 2,5 a 4,5.

El aripiprazol se administra principalmente por vía oral en forma de formas de dosificación sólidas. Los pacientes que tienen dificultades para deglutir las formas sólidas tienen necesidad de formas de solución oral de aripiprazol. Además de esto, las soluciones orales proporcionan flexibilidad en las pautas posológicas para pacientes que necesitan dosis especiales del fármaco.

El aripiprazol tiene problemas de estabilidad cuando está presente en soluciones orales, que se presentan con el efecto de las condiciones ambientales y físicas. Los compuestos de carboestirilo en general y específicamente el aripiprazol están influidos por las condiciones de temperatura, aire y humedad. La exposición al aire y la humedad provoca la degradación estructural y cambios de comportamiento químico en el aripiprazol. De este modo, la estabilidad de las soluciones de aripiprazol no está al nivel deseado y el período de caducidad del mismo se acorta. Adicionalmente, el aripiprazol puede reaccionar con los excipientes que se usan juntos en la formulación. Esta situación conduce a impurezas en las formulaciones.

Otra desventaja del aripiprazol es que tiene un sabor amargo. De este modo, existe una necesidad de aumentar la solubilidad en agua del aripiprazol y sus derivados y de enmascarar el sabor amargo de estos compuestos de manera que puedan incorporarse más en las composiciones de base acuosa.

Además de estas desventajas, las soluciones orales tienen el riesgo de contaminación, puesto que contienen altas cantidades de agua. Las bacterias necesitan humedad para crecer y las soluciones orales contienen esta humedad. Así que existe una necesidad de desarrollar una solución oral de aripiprazol que tenga un riesgo de contaminación reducido.

De este modo, todavía existe una necesidad de soluciones orales de aripiprazol con una estabilidad mejorada, un sabor potenciado y un riesgo de contaminación reducido.

Sumario de la invención

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una solución farmacéutica oral de aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tenga una estabilidad mejorada, un sabor potenciado y un riesgo de contaminación reducido.

- 5 Los inventores de la presente invención han descubierto que mediante el uso de ácido clorhídrico la solubilidad del aripiprazol aumenta. El uso de ácido clorhídrico también ayuda a eliminar el riesgo de contaminación. Puesto que es un ácido fuerte inhibe el crecimiento de bacterias. Cuando se han utilizado ácidos débiles el riesgo de contaminación no se redujo a los niveles deseados. Por otra parte, los ácidos fuertes pueden provocar irritación en las superficies mucosas cuando se usan en altas cantidades. Por tanto, otro objeto de la invención es proporcionar una solución farmacéutica oral de aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tenga un riesgo de contaminación reducido y al mismo tiempo no irrite las superficies mucosas.

- Además de esto, los inventores de la presente invención han descubierto que mediante el uso de glicerina y alcohol etílico en una relación 4:1 en peso, aumenta la solubilidad del aripiprazol y mejora la transparencia de la solución. Por tanto, otro objeto de la invención es proporcionar una solución farmacéutica oral de aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprenda ácido clorhídrico, glicerina y alcohol etílico en la que la relación de glicerina a alcohol etílico sea 4:1.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una solución oral de aripiprazol con un sabor potenciado. El aripiprazol tiene un sabor amargo y existe una necesidad de enmascarar su sabor en una solución oral para aumentar el cumplimiento del paciente. Se usan agentes aromatizantes y edulcorantes para este fin.

- 20 Resultarán evidentes ventajas y realizaciones adicionales de la presente invención a partir de la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

- De acuerdo con la presente invención, se obtiene, sorprendentemente, una nueva solución farmacéutica oral de aripiprazol, que tiene una estabilidad mejorada, un sabor potenciado y un riesgo reducido de contaminación. Además, esta formulación no provoca irritación de las superficies mucosas, que es un efecto no deseado de los ácidos fuertes en las soluciones orales.

- El aripiprazol útil de acuerdo con la presente invención incluye las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de aripiprazol, e incluye adicionalmente las formas polimórficas del mismo utilizadas convencionalmente. La solución farmacéutica oral de la invención comprende de 0,05 mg/ml a 3 mg/ml de aripiprazol, preferentemente de 0,75 mg/ml a 2 mg/ml, más preferentemente 1 mg/ml.

La solución farmacéutica oral de la invención comprende ácido clorhídrico de 0,10 mg/ml a 0,60 mg/ml, preferentemente de 0,15 mg/ml a 0,50 mg/ml, más preferentemente de 0,20 mg/ml a 0,40 mg/ml. El ácido clorhídrico utilizado en la presente invención está en una concentración del 37 %.

- El ácido clorhídrico es un ácido fuerte, por tanto, inhibe el crecimiento de bacterias y, como resultado de esto, elimina el riesgo de contaminación. Cuando se han utilizado ácidos débiles el riesgo de contaminación no se redujo a los niveles deseados. Por otra parte, los ácidos fuertes pueden provocar irritación en las superficies mucosas cuando se usan en altas cantidades. La presente invención proporciona una solución farmacéutica oral de aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tiene un riesgo de contaminación reducido y al mismo tiempo no irrita las superficies mucosas. De acuerdo con la presente invención, la solución no comprende ácidos débiles, tales como ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico y ácido cítrico.

- La solución farmacéutica oral de la invención comprende glicerina y alcohol etílico en la que la relación en peso de la glicerina al alcohol etílico es 4:1. Los inventores de presente invención han descubierto que, mediante el uso de glicerina y alcohol etílico en esta relación muy específica, aumentó la solubilidad del aripiprazol y mejoró la transparencia de la solución. La cantidad preferida de glicerina es de 100 mg/ml a 300 mg/ml, más preferentemente de 150 mg/ml a 250 mg/ml, mucho más preferentemente de 180 mg/ml a 220 mg/ml. La cantidad preferida de alcohol etílico es de 25 mg/ml a 75 mg/ml, más preferentemente de 40 mg/ml a 60 mg/ml, mucho más preferentemente de 45 mg/ml a 55 mg/ml.

- La solución farmacéutica oral de la invención comprende adicionalmente agentes aromatizantes y edulcorantes para enmascarar el sabor amargo del aripiprazol. Los agentes edulcorantes se seleccionan entre fructosa, sacarosa, glucosa, maltosa, sorbitol, manitol y xilitol. Son agentes edulcorantes preferidos fructosa y sacarosa y la relación preferida de fructosa a sacarosa es 1:2 en peso. Preferentemente, la fructosa está en la cantidad de entre 100 mg/ml y 300 mg/ml, más preferentemente entre 150 mg/ml y 250 mg/ml. La sacarosa está preferentemente en la cantidad de entre 200 mg/ml y 600 mg/ml, más preferentemente entre 300 mg/ml y 500 mg/ml. Los agentes aromatizantes se seleccionan entre naranja, menta y cereza. El agente aromatizante preferido es naranja. La cantidad de agente saborizante es preferentemente de 1 mg/ml a 6 mg/ml en peso de la solución total.

La solución farmacéutica oral de acuerdo con la presente invención comprende, preferentemente, en base al peso:

- 5 (i) aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo entre 0,75 mg/ml y 2 mg/ml;
 (ii) ácido clorhídrico entre 0,10 mg/ml y 0,60 mg/ml;
 (iii) glicerina entre 100 mg/ml y 300 mg/ml;
 (iv) alcohol etílico entre 25 mg/ml y 75 mg/ml;
 (v) fructosa entre 100 mg/ml y 300 mg/ml;
 (vi) sacarosa entre 200 mg/ml y 600 mg/ml;
 (vii) aroma a naranja entre 1 mg/ml y 6 mg/ml;

10 La solución farmacéutica oral de acuerdo con la presente invención comprende mucho más preferentemente, en base al peso:

- 15 (i) aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo 1 mg/ml;
 (ii) ácido clorhídrico entre 0,20 mg/ml y 0,40 mg/ml;
 (iii) glicerina entre 180 mg/ml y 220 mg/ml;
 (iv) alcohol etílico entre 45 mg/ml y 55 mg/ml;
 (v) fructosa entre 150 mg/ml y 250 mg/ml;
 (vi) sacarosa entre 300 mg/ml y 500 mg/ml;
 (vii) aroma a naranja entre 1 mg/ml y 6 mg/ml;

La invención se define adicionalmente por referencia al siguiente ejemplo. Aunque el ejemplo no tiene por objeto limitar el ámbito de la presente invención, debe considerarse a la luz de la descripción detallada anteriormente.

20 **Ejemplo 1**

Preparación de la solución acuosa tópica oral

25 Se mezclaron glicerina y agua en un recipiente. Se mezclaron monohidrato de aripiprazol y alcohol etílico en otro recipiente y se agitaron hasta que se disolvieron. Después se añadió una mezcla de aripiprazol y alcohol etílico a la mezcla de glicerina y agua. Se calentaron a 50 °C. Se añadieron fructosa y sacarosa a la mezcla y se agitaron hasta que se disolvieron, después, se enfriaron a 30 °C. Se añadió aroma de naranja a la mezcla. Se añadió ácido clorhídrico. Por último se añadió agua purificada. La mezcla se filtró dos veces.

Composición final:

Aripiprazol	1 mg/ml
Fructosa	200 mg/ml
Sacarosa	400 mg/ml
Glicerina	200 mg/ml
Aroma a naranja	3 mg/ml
Alcohol etílico	50 mg/ml
Ácido clorhídrico (al 37 %)	0,25 m/ml,
Agua purificada, suficiente para	1 ml

REIVINDICACIONES

1. Una solución farmacéutica oral que comprende:
 - (i) aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 - (ii) ácido clorhídrico,
 - (iii) glicerina y alcohol etílico,en la que la relación en peso de glicerina a alcohol etílico es 4:1 y el ácido clorhídrico está en una cantidad de 0,10 mg/ml a 0,60 mg/ml.
2. La solución de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la glicerina está en una cantidad de 100 mg/ml a 300 mg/ml.
3. La solución de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, que comprende en base al peso,
 - (i) aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo entre 0,75 mg/ml y 2 mg/ml;
 - (ii) ácido clorhídrico entre 0,10 mg/ml y 0,60 mg/ml;
 - (iii) glicerina entre 100 mg/ml y 300 mg/ml;
 - (iv) alcohol etílico entre 45 mg/ml y 55 mg/ml.
4. La solución de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente al menos dos agentes edulcorantes seleccionados entre fructosa, sacarosa, glucosa, maltosa, sorbitol, manitol y xilitol.
5. La solución de acuerdo con la reivindicación 4, en la que los agentes edulcorantes son fructosa y sacarosa.
6. La solución de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5, en la que la relación de fructosa a sacarosa es 1:2 en peso.
7. La solución de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, que comprende en base al peso,
 - (i) aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo entre 0,75 mg/ml y 2 mg/ml;
 - (ii) ácido clorhídrico entre 0,10 mg/ml y 0,60 mg/ml;
 - (iii) glicerina entre 100 mg/ml y 300 mg/ml;
 - (iv) alcohol etílico entre 25 mg/ml y 75 mg/ml;
 - (v) fructosa entre 100 mg/ml y 300 mg/ml;
 - (vi) sacarosa entre 200 mg/ml y 600 mg/ml;
 - (vii) aroma a naranja entre 1 mg/ml y 6 mg/ml.
8. La solución de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente al menos un agente aromatizante en una cantidad de 1 mg/ml a 6 mg/ml en peso de la solución total.
9. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende en base al peso:
 - (i) aripiprazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo 1 mg/ml;
 - (ii) ácido clorhídrico entre 0,20 mg/ml y 0,40 mg/ml;
 - (iii) glicerina entre 180 mg/ml y 220 mg/ml;
 - (iv) alcohol etílico entre 45 mg/ml y 55 mg/ml;
 - (v) fructosa entre 150 mg/ml y 250 mg/ml;
 - (vi) sacarosa entre 300 mg/ml y 500 mg/ml;
 - (vii) aroma a naranja entre 1 mg/ml y 6 mg/ml.