

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 009**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014 PCT/EP2014/001040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14173515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 14722990 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2988727**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un agente antipsicótico atípico y un método para su preparación**

30 Prioridad:

22.04.2013 GR 20130100249

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

13.12.2019

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis , GR**

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
GOTZAMANIS, GEORGE y
KAKOURIS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 735 009 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

Composición farmacéutica que comprende un agente antipsicótico atípico y un método para su preparación

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica dispersable oralmente estable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antipsicótico atípico, el aripiprazol o su sal farmacéuticamente aceptable, y un método para su preparación.

Antecedentes de la invención

10 Los antipsicóticos atípicos (también conocidos como antipsicóticos de segunda generación) son una clase de medicamentos recetados utilizados para el tratamiento de condiciones psiquiátricas. Los médicos encuentran ventajas a dichos medicamentos y poco a poco están reemplazando a los típicos agentes antipsicóticos. Se considera que los antipsicóticos atípicos son ahora la primera opción de tratamiento para la esquizofrenia.

15 Ambas generaciones de medicamentos tienden a bloquear los receptores en las vías de dopamina del cerebro, pero los atípicos difieren de los antipsicóticos típicos en que tiene menos probabilidad de causar discapacidades extrapiramidales en el control motor de los pacientes, incluyendo los típicos movimientos inestables de la enfermedad de Parkinson, rigidez corporal y temblores involuntarios. Estos movimientos corporales anormales pueden volverse permanentes incluso después de que cesa la medicación.

20 El Aripiprazol funciona de una manera ligeramente diferente a otros medicamentos antipsicóticos. Actúa sobre diversos receptores en el cerebro, particularmente los receptores de dopamina y los receptores de serotonina. La dopamina y la serotonina son compuestos naturales denominados neurotransmisores, y están implicadas en la transmisión de mensajes entre las células del cerebro. Se considera que la enfermedad psicótica está causada por alteraciones en la actividad de los neurotransmisores (principalmente dopamina) en el cerebro. Se piensa que el Aripiprazol funciona principalmente estabilizando la actividad de la dopamina en el cerebro. Se considera que es un agonista parcial del receptor D₂ de dopamina. Un agonista parcial del receptor D₂ de dopamina tiene afinidad por el receptor D₂ de dopamina y una actividad intrínseca que es menor que la actividad del agonista de dopamina completo endógeno, es decir, puede unirse al receptor de dopamina D₂ y causar un juego similar de reacciones, pero la magnitud de la reacción es menor. Como consecuencia, el Aripiprazol es más seguro y tolerable en comparación con los antipsicóticos típicos y atípicos existentes.

30 Las personas con esquizofrenia pueden experimentar "síntomas positivos" (como alucinaciones, delirios y hostilidad) y/o "síntomas negativos" (como falta de emoción y aislamiento social). Los síntomas positivos se cree que se deben a la hiperactividad de la dopamina en ciertas áreas del cerebro. El Aripiprazol bloquea los receptores de dopamina en estas áreas y así previene la hiperactividad. Esto ayuda a controlar los síntomas positivos de la enfermedad. Los síntomas negativos, así como los síntomas cognitivos como la pérdida de memoria y la desatención, son considerados debidos a una subactividad de la dopamina en otras áreas del cerebro. En estas áreas, el Aripiprazol estimula los receptores de dopamina, imita la actividad de la dopamina del cerebro y, por lo tanto, mejora su actividad. Por lo tanto, se mejoran los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad.

35 El nombre químico de Aripiprazol es 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-ilbutoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona y su fórmula molecular es C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂ correspondiente a un peso molecular de 448,385. Es un polvo cristalino de blanco a blanquecino cuando está disuelto en N,N-dimetilformamida, diclorometano y es prácticamente insoluble en el agua.

40 El documento WO2008/020820 A1 describe una composición farmacéutica que comprende Aripiprazol, al menos un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, isomaltita y sorbitol, al menos un agente desintegrante seleccionado del grupo formado por crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato de almidón de sodio, un aglutinante farmacéutico aceptable y un lubricante farmacéuticamente aceptable.

45 El documento EP1542668 B1 describe una formulación farmacéutica que comprende Aripiprazol y una beta-ciclodextrina sustituida.

El documento US2007/148100 A1 describe una composición estable de Aripiprazol en nanopartículas que comprende: a) partículas de Aripiprazol que tienen un tamaño de partícula efectivo promedio de menos de aproximadamente 2000 nm; y b) al menos un estabilizador de superficie.

50 El documento U82009/0208576 describe una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo ácido lábil con un agente de estabilización orgánico en un núcleo, cuyo núcleo está recubierto con una capa intermedia de un estabilizador orgánico y un polímero insoluble en agua y una capa de recubrimiento entérica exterior.

Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar los problemas de estabilidad y solubilidad asociados con las composiciones farmacéuticas que componen el Aripiprazol, existe aún la necesidad de conseguir una composición farmacéutica estable que evite los mencionados problemas.

Compendio de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de dosificación sólida estable dispersable en la cavidad oral que contenga un agente antipsicótico atípico y, en particular, Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo, que supere las deficiencias de la técnica anterior.

- 5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido que se disuelve en la boca que comprende Aripiprazol para mejorar tanto la eficacia del fármaco como el cumplimiento terapéutico del paciente.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación sólida estable para la administración oral que contiene Aripiprazol que supera la baja solubilidad en agua del ingrediente activo y que tiene ciertas propiedades farmacéuticas aceptables.

- 10 Un objeto importante de la presente invención es la selección en la combinación óptima de excipientes farmacéuticos aceptables y un método de preparación con el fin de lograr el perfil adecuado de disolución y la estabilidad para la forma de dosificación terminada. Dicha forma de dosificación ofrece tasas de liberación de medicamentos predecibles y reproducibles para lograr un mejor tratamiento para los pacientes.

- 15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido que se disuelve en la boca que comprende Aripiprazol o una sal farmacéutica aceptable como ingrediente activo, que sea biodisponible y con suficiente vida-media.

- 20 La presente reivindicación I describe una composición farmacéutica que se disuelve en la boca que comprende Aripiprazol o una sal farmacéutica aceptable del mismo como ingrediente activo y una cantidad efectiva de maltosa y celulosa microcristalina en la que la proporción de maltosa a celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:1 a 1:4 en peso.

Otro enfoque de la presente invención es proporcionar una tableta que se disuelve en la boca que comprende Aripiprazol que se fabrica a través de un proceso rápido, sencillo y rentable.

- 25 Según otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un comprimido estable, que se disuelve en la boca y que contiene el agente antipsicótico atípico Aripiprazol, que comprende las siguientes etapas:

-pesar las materias primas y la sustancia activa que formará la fase interna;

-mezclar en seco los ingredientes de la fase interna;

-amasar la mezcla anterior con agua;

-secar la masa húmeda, preferiblemente a 40°C;

- 30 -dimensionar los gránulos obtenidos después del secado;

-mezclar con los excipientes de la fase externa; y

-comprimir la mezcla anterior en comprimidos.

Descripción detallada de la invención

- 35 A los efectos de la presente invención, se considera que una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo es "estable" si dicho ingrediente se degrada menos o más lentamente de lo que lo hace por sí mismo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

Las expresiones "comprimido que se disuelve en la boca" y "comprimido que se dispersa en la boca" se utilizan de forma indistinta, a no ser que se indique de otra manera.

- 40 Como ya se ha mencionado, el objeto principal de la presente invención es proporcionar un comprimido que se disuelve en la boca de Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable que sea fácil de fabricar, esté biodisponible, sea rentable, estable y posea buenas propiedades farmacéuticas.

- 45 Los comprimidos que se disuelven en la boca (ODT) difieren de los comprimidos tradicionales en que están diseñados para disolverse en la lengua en lugar de para ser tragados. Cuando se administran, se crea una suspensión in situ en la cavidad bucal a medida que el comprimido se desintegra, normalmente en cuestión de segundos y, posteriormente, se traga. Los comprimidos que se disuelven en la boca combinan las ventajas de las formas de dosificación sólidas con las de las formas líquidas y son adecuadas para grupos más amplios de pacientes, es decir, para pacientes pediátricos y geriátricos que tienen dificultades para tragar o masticar formas de dosificación sólidas; no están dispuestos a tomar una preparación sólida debido al miedo por asfisia; pacientes con náuseas persistentes o institucionalizados.

El comportamiento de los comprimidos que se disuelven en la boca depende de la tecnología utilizada durante su fabricación. La propiedad necesaria que deben poseer estos comprimidos es la capacidad de desintegrarse rápidamente y dispersarse o disolverse en saliva, prescindiendo así de la necesidad de tomar agua. Un comprimido ideal que se disuelve en la boca no requiere agua para su administración oral pero se desintegra y disuelve en la cavidad oral en pocos segundos; tiene suficiente resistencia para soportar los rigores del proceso de fabricación y su manipulado después de la fabricación; permite una alta carga de fármaco; proporciona una agradable sensación en la boca; es insensible a las condiciones ambientales tales como la humedad y la temperatura; es adaptable y configurable para las máquinas de procesamiento y envasado existentes; es rentable.

Los comprimidos que se disuelven en la boca pueden producirse por la aplicación de diferentes tecnologías, siendo los más comunes los comprimidos liofilizados, moldeados y estándar. La tecnología de liofilización tiene la ventaja de producir la disolución inmediata a los pocos segundos, pero su uso está fuertemente limitado por poseer una resistencia física muy pobre del producto final, que requiere el uso de envases especiales, altos costes de producción y tiempos de procesamiento más pequeños. El moldeo también proporciona formas de dosificación final con una disolución muy rápida, pero con baja resistencia mecánica y altos costes de producción. Por otro lado, el comprimido estándar es el proceso de fabricación más fácil que proporciona ventajas a bajo costo de producción, ya que sólo se utilizan equipos estándar, así como excipientes comunes. Los comprimidos que se disuelven en la boca producidos por este método también se caracterizan por una resistencia física satisfactoria y por lo tanto no se da la necesidad de utilizar envases especiales como con otras tecnologías.

Los polisacáridos de alta compresión como maltosa, sorbitol, trehalosa, maltitol, fructosa y, especialmente, los que tienen alta capacidad de fusión, son particularmente útiles en la tecnología de los comprimidos que se disuelven en la boca con el fin de obtener una formulación de comprimidos con la dureza adecuada; que mantiene las características físicas de la forma de dosificación durante la producción hasta que entra en contacto con la humedad, como la saliva en la boca, y la velocidad de desintegración rápida.

La celulosa microcristalina, aunque es insoluble en agua, absorbe el agua y se hincha debido a la acción capilar y es un excipiente importante y muy eficaz en la preparación de comprimidos que se disuelven en la boca.

Se ha encontrado sorprendentemente que el objeto de la presente invención se logra cuando la celulosa microcristalina y la maltosa se utilizan en una cierta relación. En consecuencia, la relación de maltosa frente a celulosa microcristalina debe estar en el intervalo de 1:1 a 1:4 en peso. Dicha proporción proporciona propiedades de desintegración adecuadas para los comprimidos de la presente invención, pero también estabiliza el ingrediente farmacéutico activo que no degrada a las impurezas indeseadas.

Generalmente, la elección del agente desintegrante tiene un papel importante en la fabricación de comprimidos que se disuelven en la boca ya que tiene cierto impacto tanto en la dureza y como en la sensación bucal de la composición. Por lo tanto, la elección de un agente desintegrador adecuado y un nivel de uso óptimo son fundamentales para garantizar una alta tasa de desintegración. Algunos agentes desintegrantes, también conocidos como super-desintegrantes, son particularmente eficaces en inducir la desintegración rápida de los comprimidos debido al efecto combinado del hinchamiento y la absorción de agua por la formulación. Debido al hinchamiento de los super-desintegrantes, la superficie húmeda del vehículo aumenta por lo tanto la capacidad de humectación y dispersión del sistema y mejora la desintegración y la disolución. Los super-desintegrantes incluyen, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato de almidón de sodio.

La crospovidona se ha utilizado para la mejora a la velocidad de disolución del ingrediente activo. Su acción se basa en una combinación de hinchamiento y absorción de líquidos en el comprimido para generar una rápida desintegración. Las partículas de crospovidona son granulares y porosas en comparación con los super-desintegrantes y en combinación con su pequeño tamaño proporcionan una gran superficie. La gran superficie combinada con la química única da como resultado una alta actividad interfacial y mejora la mala disolución de fármacos poco solubles, como el Aripiprazol, de una manera que no es posible con otras tecnologías desintegrantes.

El silicio coloidal tiene un efecto beneficioso sobre las características de erosión de la formulación promoviendo la desintegración de comprimidos cuando se combina con otro desintegrante. Por otra parte, el dióxido de silicio coloidal contribuye a la gelificación, emulsión y, por tanto, en la mejora de la disolución de los ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se caracterizan por sus excelentes propiedades farmacéuticas, como buena capacidad de fluidificación, de compresibilidad y homogeneidad. Con más detalle, las formas de dosificación sólida de la presente invención exhiben excelentes características farmacéuticas incluyendo tiempos de desintegración, tasas de disolución, dureza, friabilidad, así como estabilidad.

Se llevaron a cabo estudios de disolución in vitro de acuerdo con los métodos de disolución recomendados por la FDA. Los comprimidos de la presente invención fueron probados según la disolución del Aripiprazol en 1000 ml de tampón como medios de disolución en el aparato USP II y fueron centrifugados a 75 rpm.

La prueba de desintegración determina si los comprimidos o cápsulas se desintegran en el tiempo prescrito cuando se les coloca en un medio líquido. La prueba de desintegración se realizó de acuerdo con las directrices europeas

(Farmacopea Europea 5.0; 01/2005:20901). Los comprimidos de la presente invención se desintegran en menos de 2 minutos y, más preferiblemente, en menos de 1 minuto en la boca antes de tragar.

5 La prueba de dureza está destinada a determinar, en condiciones definidas, la resistencia al aplastamiento de comprimidos, medida por la fuerza necesaria para romperlos aplastándolos. El ensayo se realizó de acuerdo con las directrices europeas (Farmacopea Europea 5.0; 01/2005:20908). Los comprimidos fabricados de acuerdo con la presente invención tienen una dureza inferior a 100 N.

10 La prueba de friabilidad está destinada a determinar, en condiciones definidas, la friabilidad de los comprimidos sin recubrimiento, por medio de cuyo fenómeno las superficies de los comprimidos se dañan y muestran signos de laminación o rotura cuando se someten a esfuerzos mecánicos o desgastes. La prueba de friabilidad se realizó de acuerdo con las directrices europeas (Farmacopea Europea 5.0; 01/2005:20907).

15 Además, la composición farmacéutica de la presente invención también puede contener uno o más excipientes de formulación adicionales como diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, colorantes y agentes aromatizantes, siempre que sean compatibles con el ingrediente activo de la composición para que no interfieran con ella en la composición y con el fin de aumentar la estabilidad del fármaco y de la semivida del producto farmacéutico.

Los diluyentes pueden ser, por ejemplo, celulosa microcristalina, dextranos, dextrosa, fructosa, manitol sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, maltosa, maltodextrina o maltitol.

20 Los agentes desintegrantes se pueden seleccionar de ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sodio, goma guar, metilcelulosa, polacrilina de potasio, poloxámero, alginato de sodio, crospovidona.

25 Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, carbómero, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietil-celulosa, metil-celulosa, polidextrosa, óxido de polietileno. Además, se incorpora al menos un lubricante en la formulación para evitar que el polvo se adhiera a los agujeros durante el procedimiento de comprimido. Los lubricantes pueden ser, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, glicerilbehenato, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico, lauril sulfato sódico.

Los agentes deslizantes se utilizan para promover el flujo de polvo reduciendo la fricción y la cohesión entre las partículas. Estos se utilizan en combinación con lubricantes, ya que no tienen capacidad para reducir la fricción de las paredes. Los agentes deslizantes pueden ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, fosfato de calcio tribásico.

30 Los agentes aromatizantes y edulcorantes se utilizan para enmascarar posibles ingredientes activos de sabor desagradable y mejorar la probabilidad de que el paciente complete el curso de medicación. Agentes aromatizantes pueden ser, por ejemplo, polvo de menta, mentol, sabor a cereza, xilitol, vainilla, aspartamo, acesulfamo potasio, sacarina.

35 Los colorantes pueden incluir pigmentos, colorantes alimentarios naturales y colorantes adecuados para aplicaciones de alimentación, medicamentos y cosméticas. Los colorantes pueden ser, por ejemplo, óxidos de hierro, carmín índigo, FCF amarillo anaranjado.

Se han probado varios comprimidos dispersables en la boca que comprendían diferentes excipientes en los siguientes ejemplos para lograr las propiedades óptimas con respecto a los objetivos de la presente invención.

Ejemplos

40 Ejemplo 1:

Tabla 1: Formulaciones del ejemplo 1 (las formulaciones 2-4 no se encuentran dentro del ámbito de las reivindicaciones)

Ingredientes	Formulación			
	1	2	3	4
Fase interna	% de contenido de comprimido			
Aripiprazol	10,00	10,00	10,00	10,00
Maltosa	21,60	-	-	-
Manitol	-	21,60	-	-

Glucosa	-	-	21,60	-
Dextranos	-	-	-	21,60
Crospovidona	4,00	4,00	4,00	4,00
Celulosa microcristalina	52,15	52,15	52,15	52,15
Dióxido de silicio coloidal	2,00	2,00	2,00	2,00
Fase externa				
Croscarmelosa de sodio	3,00	3,00	3,00	3,00
Xilitol 200	2,00	2,00	2,00	2,00
Aspartamo	2,00	2,00	2,00	2,00
Sabor a cereza	0,15	0,15	0,15	0,15
Acesulfamo K	2,00	2,00	2,00	2,00
Óxido de hierro rojo	0,10	0,10	0,10	0,10
Estearato de Mg	1,00	1,00	1,00	1,00
Total para comprimidos sin recubrimiento	100,00	100,00	100,00	100,00

Se prepararon cuatro formulaciones diferentes para identificar la influencia del excipiente soluble en agua en la disolución de los comprimidos de desintegración orales de la presente invención.

El procedimiento de fabricación de cada comprimido de las formulaciones 1 a 4 fue:

5 -Los materiales de la fase interna y externa se pesan y tamizan.

-Los ingredientes de la fase interna se mezclan en mezcladora. La mezcla se realiza hasta que se uniformice el polvo.

-El líquido de granulación, el agua, se añade a la mezcla obtenida a partir del paso anterior.

-La masa húmeda se seca a 40°C.

10 -Los gránulos son tamizados a través de un tamiz.

-La mezcla resultante del paso anterior se mezcla con los excipientes de la fase externa.

-La mezcla de polvo se vuelve a comprimir en comprimidos.

Se estudió la velocidad de disolución del fármaco de las cuatro formulaciones utilizando aparatos USP (palas) a 75 rpm y una solución tampón de 1000 ml con pH 4.

15 Tabla 2: Resultados de la disolución de las formulaciones del ejemplo 1

Tiempo (min)	% de liberación			
	Formulación			
	1	2	3	4
5	59,15	64,89	64,86	66,58
10	77,05	80,98	79,61	81,67
15	84,08	88,33	84,03	87,41
30	92,82	93,07	87,51	91,58
45	95,43	94,89	89,08	92,30

Se observa que el perfil de disolución no varía mucho entre las formulaciones al cambiar el excipiente soluble en agua.

- 5 Los comprimidos de las Formulaciones 1 a 4 como antes se cargaron en cámaras de estabilidad y se monitorearon, con el fin de comparar su estabilidad química. Los datos de estabilidad después de 6 meses en condiciones a largo plazo, medio y condiciones aceleradas se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 3: Datos de estabilidad de las formulaciones de Aripiprazol ODT del ejemplo 1

Datos de estabilidad después de 6 meses

Impurezas/Límites	Datos de estabilidad después de 6 meses											
	25°C/60% HR				30°C/60% HR				40°C/75% HR			
	'Formulación'				'Formulación'				'Formulación'			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Imp A (NMT 0,5%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,02	0,02	0,04
Imp B (NMT 0,5%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,03
Imp C (NMT 0,5%)	0,05	0,12	0,12	0,17	0,06	0,13	0,16	0,22	0,16	0,27	0,48	0,36
Imp D (NMT 0,5%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,07	ND	ND	ND	ND	ND
Imp E (NMT 0,5%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Imp F (NMT 0,5%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Imp G (NMT 0,5%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,06	0,02
Desconocido (NMT 0,2%)	0,14	0,08	0,08	0,12	0,14	0,09	0,08	0,10	0,14	0,13	0,39	0,70
Total (NMT 2,0%)	0,19	0,20	0,20	0,29	0,20	0,22	0,24	0,32	0,37	0,42	0,89	1,15

- 10 Teniendo en cuenta los datos de estabilidad anteriores está claro que las composiciones que contienen maltosa y manitol son las más estables en todas las condiciones probadas (especialmente la formulación I con maltosa como excipiente soluble en agua).

Ejemplo 2:

- 15 Con el fin de investigar cómo la relación maltosa/celulosa microcristalina influye en la disolución y las propiedades fisicoquímicas de los comprimidos, se prepararon dos nuevas formulaciones, una por aumento y otra por disminución de esta relación, comparado con la Formulación I del ejemplo I.

Tabla 4: Formulación del ejemplo 2

Ingredientes	Formulación		
	1	2	3
Fase Interna	% de contenido/comprimido		
Aripiprazol	10,00	10,00	10,00
Maltosa	21,60	11,60	31,60
Crospovidona	4,00	4,00	4,00
Celulosa microcristalina	52,15	62,15	42,15
Dióxido de silicio coloidal	2,00	2,00	2,00
Fase externa			

Croscarmelosa de sodio	3,00	3,00	3,00
Xilitol 200	2,00	2,00	2,00
Aspartamo	2,00	2,00	2,00
Sabor cereza	0,15	0,15	0,15
Acesulfamo K	2,00	2,00	2,00
Óxido de hierro rojo	0,10	0,10	0,10
Estearato de Mg	1,00	1,00	1,00
Total para comprimidos no recubiertos	100,00	100,00	100,00

Los comprimidos se prepararon con el mismo procedimiento de fabricación; como en el ejemplo 1.

Se estudió la velocidad de solución del fármaco, utilizando aparatos USP II (palas) a 75 rpm y 1000 ml de solución de tampón a pH 4.

5 Tabla 5: Resultados de la disolución de las formulaciones del ejemplo 2

Tiempo (min)	% de liberación		
	Formulaciones		
	1	2	3
5	59,15	26,41	61,71
10	77,05	43,80	81,89
15	84,08	57,33	87,87
30	92,82	65,86	94,92
45	95,43	74,98	95,92

10 Al comparar el tanto por ciento de liberación del fármaco de las Formulaciones 2 y 3 del ejemplo 2 con la formulación 1 del ejemplo 1 se puede concluir que la formulación 3 del ejemplo 2 tiene un perfil de disolución comparable con la formulación 1 del Ejemplo 1. Esto indica que el perfil de disolución objetivo se alcanza cuando la relación entre maltosa y celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:1 a 1:4 en peso.

Ejemplo 3

15 Con el fin de mejorar las propiedades farmacéuticas de los comprimidos de la Formulación 1 según los Ejemplos 1 y 2, el contenido del dióxido de silicio coloidal se incrementó a expensas de maltosa y celulosa microcristalina. Esto tuvo como resultado que el tiempo de desintegración se acortara, incluso cuando se sometía a una compresión con mayor fuerza de compactación.

La composición de comprimidos que se disuelven en la boca preferidos según la presente invención se ilustra en la siguiente Tabla 6:

Tabla 6: Formulación del ejemplo 3

Ingredientes	% contenido/comprimido
Fase interna	
Aripiprazol	10,00
Maltosa	16,60
Crospovidona	4,00

Celulosa microcristalina	40,23
Dióxido de sílice coloidal	5,00
Fase externa	
Croscarmelosa de sodio	6,50
Crospovidona	6,50
Xilitol 200	1,00
Aspartamo	2,00
Sabor a cereza	0,15
Acesulfamo K	2,00
Óxido de hierro rojo/Amarillo	0,02
Talco	4,00
Estearil fumarato de sodio	2,00
Total para comprimidos no deseados	100,00

El procedimiento de fabricación de los comprimidos del ejemplo 3 según la presente invención comprende los siguientes pasos:

-Los materiales de la fase interna y externa se pesan y tamizan.

5 -Los ingredientes de la fase interna se mezclan en una mezcladora. La mezcla se realiza hasta obtener cierta uniformidad del polvo.

-El líquido de granulación, el agua, se añade a la mezcla obtenida del paso anterior.

-La masa húmeda se seca a 40°C.

-Los gránulos se tamizan a través del tamiz.

10 -La mezcla resultante del paso anterior se mezcla con los excipientes de la fase externa.

-La mezcla en polvo se comprime en comprimidos.

La tasa de disolución del fármaco fue estudiada mediante el uso de aparatos USP II (palas) a 75 rpm y 1000 ml de solución tampón a pH 4.

Tabla 7: Resultados de la disolución del ejemplo 3

Tiempo (min)	% Liberación
	Ejemplo 3
5	57,73
10	69,83
15	75,65
30	85,05
45	90,44

15

El perfil de disolución dado a partir de la prueba de disolución de los comprimidos dispersables en la boca del ejemplo 3 fue el deseable. Los datos de estabilidad se realizaron de acuerdo con las directrices ICH en todas las condiciones de almacenamiento y los resultados se encontraban dentro de las especificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica por vía oral dispersa que comprende Aripiprazol o una sal farmacéutica aceptable del mismo como ingrediente activo y una cantidad efectiva de maltosa y celulosa microcristalina en la que la proporción entre maltosa y celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:1 a 1:4 en peso.
- 5 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que comprende además crospovidona como agente desintegrante.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la crospovidona se añade extragranularmente e intragranularmente.
- 10 4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de glicanos, lubricantes y agentes aromatizantes.
5. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica dispersable por vía oral que comprende Aripiprazol o una sal farmacéutica aceptable del mismo como ingrediente activo y una cantidad efectiva de maltosa y celulosa microcristalina en la que la proporción entre maltosa y celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:1 a 1:4 en peso, que comprende:
 - 15 -Pesar el ingrediente activo y los excipientes de fase interna y externa y tamizarlos;
 - Mezclar del ingrediente activo con al menos maltosa, celulosa microcristalina, una parte de crospovidona y el resto de los excipientes de la fase interna hasta su completa homogeneidad.
 - Amasar la mezcla anterior con agua y secar la masa húmeda.
 - Tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada crospovidona y el resto de los excipientes de la fase externa y
 - 20 mezclar hasta la uniformidad.
 - Comprimir la mezcla resultante en una forma de dosificación en comprimidos.