

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 398**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2015 PCT/EP2015/000046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15106963**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2015 E 15707269 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3094315**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende Aripiprazol o sal del mismo**

30 Prioridad:

**16.01.2014 GR 20140100033**

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

**06.10.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 785 398 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 Aripiprazol o sal del mismo

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica estable en forma de un comprimido de liberación inmediata que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**Antecedentes de la invención**

10 Los antipsicóticos atípicos (también conocidos como antipsicóticos de segunda generación) son una clase de medicamentos recetados que se usan para el tratamiento de afecciones psiquiátricas. Dichos fármacos han encontrado el favor de los médicos y gradualmente están reemplazando a los agentes antipsicóticos típicos. Los antipsicóticos atípicos ahora se consideran el tratamiento de primera línea 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 tienen menos probabilidades de causar discapacidades extrapiramidales de control motor en los pacientes, que incluyen movimientos de tipo enfermedad de Parkinson inestables, rigidez corporal y temblores involuntarios. Estos movimientos corporales anormales pueden volverse permanentes incluso después de suspender la medicación.

20 El aripiprazol funciona de manera ligeramente diferente a otros medicamentos antipsicóticos. Actúa sobre varios receptores en el cerebro, particularmente receptores de dopamina y receptores de serotonina. La dopamina y la serotonina son compuestos naturales llamados neurotransmisores, y participan en la transmisión de mensajes entre las células cerebrales. Se considera que la enfermedad psicótica es causada por alteraciones en la actividad de los neurotransmisores (principalmente dopamina) en el cerebro. Se cree que el Aripiprazol funciona principalmente estabilizando la actividad de la dopamina en el cerebro. Se considera un agonista parcial del receptor D<sub>2</sub> de dopamina. Un agonista parcial del receptor D<sub>2</sub> de dopamina tiene afinidad hacia el receptor D<sub>2</sub> de dopamina y una actividad intrínseca que es menor que la actividad del agonista de dopamina completo endógeno, es decir, puede unirse al receptor D<sub>2</sub> de dopamina y causar un conjunto similar de reacción, 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" (tales como alucinaciones, delirios y hostilidad) y/o "síntomas negativos" (tales como falta de emoción y aislamiento social). Se cree que los síntomas positivos se deben a la hiperactividad de la dopamina en ciertas áreas del cerebro. El Aripiprazol bloquea los receptores de dopamina en estas áreas y evita la hiperactividad. Esto ayuda a controlar los síntomas positivos de la enfermedad. Se considera que los síntomas negativos, así como los síntomas cognitivos, tales como la pérdida de memoria y la falta de atención, se deben a la falta de actividad 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-il]butoxi]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona y su fórmula molecular es C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> correspondiente a un peso molecular de 448,385. Es un polvo cristalino blanco a blanquecino libremente soluble en N, N-dimetilformamida, diclorometano y prácticamente insoluble en agua.

40 El documento WO 2008/020820 A1 describe una composición farmacéutica que comprende Aripiprazol, al menos un relleno seleccionada del grupo que consiste en manitol, isomaltita y sorbitol, al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa sódica y almidón glicolato de sodio, un aglutinante farmacéuticamente aceptable y un lubricante farmacéuticamente aceptable.

El documento EP 1 542 668 B1 describe una formulación farmacéutica que comprende Aripiprazol y una beta-ciclodextrina sustituida.

45 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 eficaz promedio de menos de aproximadamente 2000 nm; y b) al menos un estabilizador de superficie.

El documento EP 1 808 164 A1 describe comprimidos de liberación inmediata que comprenden aripiprazol y lactosa o MCC como un diluyente.

50 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar los problemas de estabilidad y solubilidad asociados con las composiciones farmacéuticas que comprenden Aripiprazol, todavía existe la necesidad de una composición farmacéutica estable que evite tales problemas.

**Sumario de la invención**

Es, por lo tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar una composición de dosificación sólida estable que comprenda Aripiprazol o sal farmacéuticamente aceptable como principio activo, que supere las deficiencias de la técnica anterior.

- 5 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación de liberación inmediata estable para administración oral que contenga Aripiprazol que supere la baja solubilidad en agua del principio activo y tenga propiedades farmacotécnicas aceptables.

10 Un objetivo principal de la presente invención es la selección de la combinación óptima de excipientes farmacéuticamente aceptables y el método de preparación para lograr el perfil de disolución y la estabilidad apropiados para la forma de dosificación terminada. Dicha forma de dosificación proporciona velocidades de liberación de fármaco predecibles y reproducibles para lograr un mejor tratamiento para un paciente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un comprimido de liberación inmediata que comprenda Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable como principio activo, que esté biodisponible y con suficiente vida útil.

- 15 Un enfoque adicional de la presente invención es proporcionar un comprimido que comprende Aripiprazol que se fabrica a través de un proceso rápido, simple y rentable.

20 La presente reivindicación 1 describe una composición farmacéutica de comprimidos de liberación inmediata que comprende Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, maltosa en una cantidad de 25% a 35% en peso del peso total de la composición y el diluyente de celulosa microcristalina insoluble en agua, en donde la proporción de maltosa a celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:1 a 1:2 en peso, y comprende además almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y al menos un colorante.

25 Según otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un comprimido estable de liberación inmediata que contiene Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como sustancia activa, que comprende las siguientes etapas:

- Pesar el principio activo y los excipientes de las fases internas y externas y tamizar;
- Mezclar Aripiprazol con maltosa, al menos un diluyente insoluble en agua, que es celulosa microcristalina, y el resto de los excipientes de la fase interna hasta la homogeneidad completa;
- Amasar la mezcla anterior con agua y secar la masa humedecida;
- 30 – Tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada los excipientes de la fase externa y mezclar hasta uniformidad;
- Comprimir la mezcla resultante en una forma de dosificación de comprimido.

Otros objetivos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia a la vista de la siguiente descripción detallada.

**35 Descripción detallada de la invención**

Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un principio activo se considera "estable" si dicho principio se degrada menos o más lentamente que por sí solo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

40 Como ya se mencionó, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar un comprimido de liberación inmediata de Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable que sea simple de fabricar, biodisponible, rentable, estable y que posea buenas propiedades farmacotécnicas.

45 Las formas de dosificación de comprimidos de liberación inmediata son una excelente opción de formulación para principios activos que son insensibles a la oxidación o a la hidrólisis en el almacenamiento a largo plazo. El fármaco puede mezclarse con excipientes que mejorarán la disolución y cuando se ingiere el comprimido, se desintegra rápidamente para proporcionar una dispersión del fármaco de alta superficie y buena biodisponibilidad. Pueden añadirse fácilmente diferentes colores y marcas al comprimido, generalmente ayudando en los procesos de identificación para el paciente o los profesionales de la salud. Finalmente, la aceptabilidad del paciente de comprimidos es generalmente alta, y el proceso de deglución es mucho más fácil en comparación con otras formas de dosificación.

50 La fabricación de comprimidos estándar es el proceso de fabricación más fácil que proporciona las grandes ventajas de un bajo costo de producción, ya que solo se utiliza equipo estándar. Los comprimidos generalmente se caracterizan

por una resistencia física satisfactoria, por lo que no hay necesidad de envases especiales como con las otras tecnologías.

5 Debido a la baja carga de API en el comprimido, se eligió el proceso de granulación húmeda para la fabricación con el fin de asegurar una uniformidad de volumen adecuada. Además, la granulación húmeda mejoraría el perfil de disolución del API, que es prácticamente insoluble en agua.

El proceso de granulación húmeda está históricamente integrado en la industria farmacéutica. Se produce en un solo proceso (aunque pueden estar involucradas muchas etapas) los dos requisitos principales para hacer un comprimido reproducible compacto (es decir, fluidez y compresibilidad).

10 Las ventajas del proceso de granulación húmeda están bien establecidas y han hecho que la granulación húmeda sea un proceso más eficiente hoy que hace un cuarto de siglo. Las ventajas incluyen el hecho de que

- a. permite la manipulación mecánica de polvos sin pérdida de calidad de la mezcla;
- b. mejora el flujo de polvos al aumentar el tamaño de partícula y la esfericidad;
- c. aumenta y mejora la uniformidad de la densidad del polvo;
- d. mejora la cohesión durante y después de la compactación;
- 15 e. reduce el atrapamiento de aire;
- f. reduce el nivel de polvo y contaminación cruzada;
- g. permite la adición de una fase líquida a los polvos (solo proceso húmedo); y
- h. hace que las superficies hidrofóbicas sean hidrofílicas.

20 Se conoce que el Aripiprazol es un principio farmacéutico activo que tiene baja solubilidad en agua. La baja solubilidad se asocia con una baja liberación y absorción del fármaco, que resulta en una biodisponibilidad baja y/o inadecuada. Por lo tanto, es crucial abordar este problema y lograr una biodisponibilidad del medicamento que tenga un efecto terapéutico para el paciente.

25 Se conocen varios métodos para mejorar la solubilidad de los principios activos a través de la formulación apropiada, ya sea "cambiando" el principio activo en sí mismo (por ejemplo, formas cristalinas, sales, tamaño de partículas, etc.) o mediante la elección de excipientes. La forma más rentable es la selección de los excipientes apropiados.

30 Los excipientes solubles en agua altamente compresibles, tales como lactosa, manitol, dextrosa, maltosa, sorbitol, trehalosa, maltitol, fructosa y especialmente aquellos que tienen una alta capacidad de moldeo, son particularmente útiles en la tecnología de comprimidos de liberación inmediata para obtener una formulación de comprimidos con una dureza adecuada que mantenga las características físicas de la forma de dosificación y velocidad de desintegración rápida.

Sorprendentemente, según la presente invención, se encontró que la maltosa en una cantidad de 25% a 35% en peso es capaz de estabilizar aún más el Aripiprazol contra la degradación mientras que al mismo tiempo aumenta la solubilidad del fármaco como se esperaba.

35 Al mismo tiempo, el uso de celulosa microcristalina, aunque insoluble en agua, absorbe agua y se hincha debido a la acción capilar y es un excipiente importante y muy eficaz en la preparación de comprimidos de liberación inmediata.

40 Se ha encontrado adicionalmente que el objetivo de la presente invención se logra cuando la celulosa microcristalina y la maltosa se usan en una proporción determinada. Por consiguiente, la proporción de maltosa a celulosa microcristalina debe estar en el intervalo de 1:1 a 1:2 en peso. Dicha proporción proporciona propiedades de desintegración adecuadas para los comprimidos de la presente invención, pero también estabiliza el principio farmacéutico activo que no se degrada a impurezas no deseadas.

45 Generalmente, la elección del desintegrante tiene un papel importante en la fabricación de comprimidos de liberación inmediata ya que tiene un impacto tanto en la dureza como en la desintegración de la composición. Por lo tanto, la elección de un desintegrante adecuado y un nivel de uso óptimo son críticos para garantizar las propiedades fisicoquímicas requeridas. Algunos desintegrantes, también conocidos como superdesintegrantes, son particularmente efectivos para inducir una rápida desintegración del comprimido debido al efecto combinado de hinchazón y absorción de agua por la formulación. Debido al hinchamiento de los superdesintegrantes, la superficie húmeda del portador aumenta, por lo tanto, promueve la humectación y dispersión del sistema y mejora la desintegración y disolución. Los superdesintegrantes incluyen, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato de sodio.

La croscarmelosa sódica se usó para mejorar la velocidad de disolución del principio activo. Su acción se basa en una combinación de hinchazón y absorción de líquido en el comprimido para generar una desintegración rápida. La gran área superficial combinada con una química única da como resultado una alta actividad interfacial y mejora la disolución de fármacos poco solubles, como el Aripiprazol, de una manera que no es posible con otros desintegrantes.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se caracterizan por excelentes propiedades farmacotécnicas, tales como fluidez, compresibilidad y homogeneidad. Con más detalle, las formas de dosificación sólidas de la presente invención presentan excelentes características farmacotécnicas que incluyen tiempos de desintegración, velocidades de disolución, dureza, friabilidad, así como estabilidad.

10 Los comprimidos de la presente invención se ensayaron para determinar la disolución de Aripiprazol en 900 mL de tampón con pH 1,2 como medio de disolución en un aparato USP II y se rotaron a 60 rpm.

El ensayo de desintegración determina si los comprimidos o cápsulas se desintegran dentro del tiempo prescrito cuando se colocan en un medio líquido. El ensayo de desintegración se realizó según las directrices europeas (Farmacopea Europea 5.0; 01/2005:20901). Los comprimidos de la presente invención se desintegran en menos de 2 minutos y lo más preferiblemente en menos de 1 minuto en la boca antes de tragar.

15 El objetivo del ensayo de dureza es determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia al aplastamiento de los comprimidos, medida por la fuerza necesaria para interrumpirla al aplastarlas. El ensayo se realizó de acuerdo con las directrices europeas (Farmacopea Europea 5.0; 01/2005:20908). Los comprimidos fabricados según la presente invención tienen una dureza de aproximadamente 100N.

20 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también contienen excipientes de formulación adicionales tales como diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, colorantes y agentes aromatizantes, siempre que sean compatibles con el principio activo de la composición, para que no interfieran con él en la composición y para aumentar la estabilidad del fármaco y la vida útil del producto farmacéutico.

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

25 Los desintegrantes pueden seleccionarse entre ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, goma guar, metilcelulosa, polacrilina de potasio, poloxámero, alginato de sodio, crospovidona.

Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, carbómero, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, povidona, óxido de polietileno.

30 Además, se incorpora al menos un lubricante en la formulación para evitar que el polvo se adhiera a los troqueles de tabletas durante el procedimiento de compresión. Los lubricantes pueden ser, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril behenato, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio.

35 Los deslizantes se usan para promover el flujo de polvo al reducir la fricción y la cohesión entre partículas. Estos se usan en combinación con lubricantes ya que no tienen la capacidad de reducir la fricción de la pared del troquel. Los deslizantes pueden ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, fosfato de calcio tribásico.

Los agentes aromatizantes y edulcorantes se utilizan para enmascarar principios activos de sabor desagradable potencial y mejorar la probabilidad de que el paciente complete un ciclo de medicación. Los agentes aromatizantes pueden ser, por ejemplo, polvo de menta, mentol, sabor a cereza, xilitol, vainillina, aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarina.

40 Los colorantes pueden incluir pigmentos, colorantes alimentarios naturales y colorantes adecuados para aplicaciones alimentarias, farmacéuticas y cosméticas. Los colorantes pueden ser, por ejemplo, óxidos de hierro, índigo carmín, amarillo ocaso FCF.

Las composiciones de la presente invención comprenden almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y al menos un colorante.

45 Se ensayaron varios comprimidos de liberación inmediata que comprenden diferentes excipientes como se presenta en los siguientes ejemplos para lograr las propiedades óptimas con respecto a los objetivos de la presente invención.

**EJEMPLOS (las formulaciones "2" de los ejemplos 2 y 3 en las Tablas 4 y 6, respectivamente, están de acuerdo con la invención)**

Ejemplo 1:

**Tabla 1:** Formulaciones del ejemplo 1

Principios	Formulación			
	1	2	3	4
<b>Fase interna</b>	<b>contenido/comprimido (mg)</b>			
Aripiprazol	10,00	10,00	10,00	10,00
Lactosa	90,00	-	-	-
Manitol	-	90,00	-	-
Dextrosa	-	-	90,00	-
Maltosa	-	-	-	90,00
Celulosa microcristalina	60,16	60,16	60,16	60,16
Almidón de maíz, Pregelatinizado	27,80	27,80	27,80	27,80
<b>Fase externa</b>				
Hidroxipropil Celulosa	10,00	10,00	10,00	10,00
Óxido de hierro rojo	0,04	0,04	0,04	0,04
Estearato de Mg	2,00	2,00	2,00	2,00
<b>Total</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>

Se prepararon cuatro formulaciones diferentes que tienen diferentes diluyentes solubles en agua para mejorar la solubilidad de Aripiprazol.

- 5 El proceso de fabricación para cada una de las formulaciones 1 a 4 fue:
- Los materiales de las fases interna y externa se pesan y tamizan.
  - Los ingredientes de la fase interna se mezclan en la mezcladora. La mezcla se realiza hasta la uniformidad del polvo.
  - El líquido de granulación, agua, se añade a la mezcla obtenida del paso anterior.
- 10
- La masa húmeda se seca a 40 °C.
  - Los gránulos se tamizan a través del tamiz.
  - La mezcla resultante de la etapa anterior se mezcla con los excipientes de la fase externa.
  - La mezcla en polvo se comprime en comprimidos.

15 Los comprimidos de las formulaciones 1 a 4 como anteriormente se cargaron en las cámaras de estabilidad y se monitorizaron, para comparar su estabilidad química. Los datos de estabilidad después de 6 meses en condiciones a largo plazo, intermedias y aceleradas se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla 2:** Datos de estabilidad de las formulaciones de Aripiprazol del ejemplo 1

Impurezas/Límites	Datos de estabilidad después de 6 meses.											
	25 °C/60% HR				30 °C/65% HR				40 °C/75% HR			
	'Formulación'				'Formulación'				'Formulación'			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Total (NMT 2,0%)	0,13	0,15	0,11	0,12	0,16	0,13	0,13	0,14	0,32	0,23	0,26	0,14

20 Teniendo en cuenta los datos de estabilidad anteriores, está claro que la composición que contiene maltosa es la más estable en todas las condiciones analizadas. También se midió el tiempo de desintegración y la dureza de los comprimidos de las formulaciones 1 a 4 (tabla 3).

**Tabla 3:** Datos de dureza y tiempo de desintegración de formulaciones de Aripiprazol del ejemplo 1

'Formulación'				
	1	2	3	4
<b>Desintegración</b>	30 seg	50 seg	1 min 59 seg	1 min 07 seg
<b>Dureza</b>	122 N	146 N	89 N	68 N

Ejemplo 2

5 Aunque los resultados de estabilidad para la formulación 4 del ejemplo 1 fueron mejores, el tiempo de desintegración fue alto y la dureza fue baja. El uso de un "super" desintegrante como la croscarmelosa de sodio se investigó junto con cantidades variables de maltosa.

**Tabla 4:** Formulaciones del ejemplo 2

Principios	Formulación		
	contenido/comprimido (mg)		
Fase interna	1	2	3
Aripiprazol	10,00	10,00	10,00
Maltosa	90,00	54,00	42,00
Celulosa microcristalina	58,16	94,16	106,16
Almidón de maíz, Pregelatinizado	27,80	27,80	27,80
Fase externa			
Hidroxipropil Celulosa	6,00	6,00	6,00
Croscarmelosa de sodio	6,00	6,00	6,00
Óxido de hierro rojo	0,04	0,04	0,04
Estearato de Mg	2,00	2,00	2,00
<b>Total para comprimidos no recubiertos</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>

Los comprimidos se prepararon con el mismo proceso de fabricación que en el ejemplo 1.

10 Se midió el tiempo de desintegración y la dureza de los comprimidos de las formulaciones 1 a 3 (tabla 5).

**Tabla 5:** Datos de dureza y tiempo de desintegración de formulaciones de Aripiprazol del ejemplo 2

'Formulación'			
	1	2	3
<b>Desintegración</b>	54 seg	2 min 11 seg	1 min 24 seg
<b>Dureza</b>	56 N	120 N	112 N

15 La adición de croscarmelosa de sodio mejoró el tiempo de desintegración, pero redujo aún más la dureza de los comprimidos (véase el ejemplo 2, formulación 1). La reducción de la cantidad de maltosa provocó un aumento de la dureza, pero también un aumento del tiempo de desintegración.

Ejemplo 3

La eliminación de la hidroxipropilmetilcelulosa, conocida por sus capacidades de unión, se decidió e investigó a continuación.

**Tabla 6:** Formulaciones del ejemplo 3

Principios	Formulación		
	contenido/comprimido (mg)		
	1	2	3
<b>Fase interna</b>			
Aripiprazol	10,00	10,00	10,00
Maltosa	92,00	56,00	44,00
Celulosa microcristalina	60,16	96,16	108,16
Almidón de maíz, Pregelatinizado	29,80	29,80	29,80
<b>Fase externa</b>			
Croscarmelosa de sodio	6,00	6,00	6,00
Óxido de hierro rojo	0,04	0,04	0,04
Estearato de Mg	2,00	2,00	2,00
<b>Total para comprimidos no recubiertos</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>	<b>200,00</b>

Los comprimidos se prepararon con el mismo proceso de fabricación que en el ejemplo 1.

Se midió el tiempo de desintegración y la dureza de los comprimidos de las formulaciones 1 a 3 (tabla 7).

5 **Tabla 7:** Datos de dureza y tiempo de desintegración de formulaciones de aripiprazol del ejemplo 3

	'Formulación'		
	1	2	3
<b>Desintegración</b>	15 seg	38 seg	55 seg
<b>Dureza</b>	45 N	95 N	102 N

10 De hecho, la eliminación de hidroxipropilcelulosa redujo tanto el tiempo de desintegración como la dureza de los comprimidos. De hecho, la formulación 2 del ejemplo 3 tuvo los resultados más apropiados. Se estudió la velocidad de disolución del fármaco de dicha formulación, utilizando un aparato USP II (paletas) a 60 rpm y una solución tampón de 900 mL con pH 1,2.

**Tabla 8:** Resultados de disolución de la formulación 2 del ejemplo 3

Tiempo (min)	% Liberación
5	84,28
10	92,38
15	91,73
30	94,37
45	95,15

15 El resultado indica que el perfil de disolución objetivo se logró cuando la proporción de maltosa a celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:2 a 1:3 en peso. La estabilidad de la formulación todavía estaba dentro de los valores aceptables para un producto farmacéutico.

**REIVINDICACIONES**

5 1. Una composición farmacéutica de comprimidos de liberación inmediata que comprende Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, al menos un colorante, maltosa en una cantidad de 25% a 35% en peso con respecto al peso total de la composición, y el diluyente de celulosa microcristalina insoluble en agua, en donde la proporción de maltosa a celulosa microcristalina está en el intervalo de 1:1 a 1:2 en peso.

2. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de comprimidos de liberación inmediata que comprende Aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo según la reivindicación 1, que comprende:

- 10
- Pesar el principio activo y los excipientes de fases internas y externas y tamizar;
  - Mezclar Aripiprazol con maltosa, al menos un diluyente insoluble en agua, que es celulosa microcristalina, y el resto de los excipientes de la fase interna hasta la homogeneidad completa;
  - Amasar la mezcla anterior con agua y secar la masa húmeda;
- 15
- Tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada los excipientes de la fase externa y mezclar hasta uniformidad;
  - Comprimir la mezcla resultante en una forma de dosificación de comprimido.