



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 721**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04795514 .1**

96 Fecha de presentación : **18.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1675573**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54 Título: **Formulación de aripiprazol inyectable estéril de liberación controlada y procedimiento.**

30 Prioridad: **23.10.2003 US 513618 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
2-9, Kanda Tsukasa-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es: **Kostanski, Janusz W.;**
Matsuda, Takakuni;
Nerurkar, Manoj y
Naringrekar, Vijay H.

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 315 721 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

Formulación de aripiprazol inyectable estéril de liberación controlada y procedimiento.

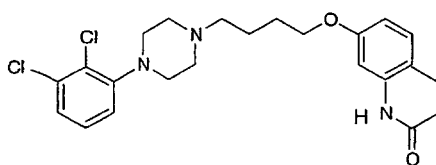
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación de aripiprazol liofilizado estéril de liberación controlada, a una formulación inyectable que contiene el aripiprazol liofilizado estéril y que libera aripiprazol a lo largo de un período, por lo menos, de una semana, a un procedimiento para preparar la formulación anterior, y a un procedimiento para tratar la esquizofrenia y trastornos relacionados utilizando la formulación anterior.

Antecedentes de la invención

La patente US n° 5.006.528, de Oshiro *et al*, da a conocer 7-[(4-fenilpiperazino)-butoxi]carboestirilos, que incluyen aripiprazol, como antagonistas de neurotransmisores dopaminérgicos.

El aripiprazol, que presenta la estructura



es un agente antipsicótico atípico, útil en el tratamiento de la esquizofrenia. Tiene una solubilidad baja en agua (<1 µg/ml a temperatura ambiente).

La patente US n° 6.267.989, de Liversidge *et al*, da a conocer un procedimiento para impedir el crecimiento cristalino y la agregación de partículas en composiciones nanoparticuladas, en el que una composición nanoparticulada se reduce a un tamaño de partícula promedio efectivo óptimo utilizando técnicas de molienda acuosa, incluyendo la molienda de bolas.

La patente US n° 5.314.506, de Midler *et al*, se refiere a un procedimiento para la cristalización directa de una sustancia farmacéutica que presenta partículas con un área de superficie elevada, de pureza y estabilidad elevadas, en el que se utilizan chorros de impacto a efectos de alcanzar micromezclado de alta intensidad de la sustancia farmacéutica, seguido de nucleación y producción directa de pequeños cristales.

Una formulación inyectable estéril de aripiprazol con efecto prolongado supone una forma de dosificación beneficiosa por el hecho de que puede hacer aumentar la aceptación de los pacientes y, en consecuencia, disminuir la proporción de recaídas en el tratamiento de la esquizofrenia. Los ejemplos de productos farmacéuticos conocidos de efecto prolongado para el tratamiento de la esquizofrenia incluyen decanoato de haloperidol y decanoato de flufenazina, presentando los dos un compuesto éster con baja solubilidad en agua disuelto en aceite de sésamo. Asimismo, se conocen microcápsulas que contienen risperidona (WO95/13814) y olanzapina (WO99/12549).

Breve descripción de la invención

Según la presente invención, se da a conocer una formulación de aripiprazol liofilizada estéril que, tras su constitución con agua para su inyección, libera aripiprazol en cantidades terapéuticas a lo largo de un período, por lo menos, de aproximadamente una semana, y preferentemente a lo largo de un período de dos, tres o cuatro semanas y de hasta seis semanas o más. La formulación de aripiprazol liofilizado según la invención incluye:

(a) aripiprazol, y

(b) un vehículo para dicho aripiprazol,

formando dicha formulación, tras su constitución con agua, una suspensión inyectable que, tras la inyección, preferentemente por vía intramuscular, libera cantidades terapéuticas de aripiprazol a lo largo de un período, por lo menos, de una semana, preferentemente dos, tres o cuatro semanas, y de hasta seis semanas o más.

La formulación de aripiprazol liofilizado según la invención incluye preferentemente:

(a) aripiprazol,

(b) uno o más agentes de suspensión,

- (c) opcionalmente, uno o más agentes de carga,
- (d) opcionalmente, uno o más tampones, y
- (e) opcionalmente, uno o más agentes de ajuste del pH.

Un tamaño de partícula promedio de la formulación de aripiprazol liofilizado comprendido dentro del intervalo de 1 a 10 micrones resulta esencial en la formulación de un inyectable que libere aripiprazol a lo largo de un período, por lo menos, de aproximadamente una semana y de hasta seis semanas o más, por ejemplo hasta 8 semanas.

Se ha puesto de manifiesto que, cuanto menor es el tamaño promedio de partícula del aripiprazol liofilizado, más breve es el período de liberación prolongada. De este modo, según la presente invención, cuando el tamaño promedio de partícula es de aproximadamente 1 micrón, el aripiprazol se libera a lo largo de un período menor de tres semanas, preferentemente de aproximadamente dos semanas. Cuando el tamaño promedio de partícula es mayor de aproximadamente 1 micrón, el aripiprazol se libera durante un periodo, por lo menos, de dos semanas, preferentemente de aproximadamente tres a cuatro semanas, y de hasta seis semanas o más. De este modo, según la presente invención, la duración de la liberación de aripiprazol se puede modificar cambiando el tamaño de partícula del aripiprazol en la formación liofilizada.

La expresión “tamaño promedio de partícula” se refiere al diámetro promedio de volumen medido por métodos de dispersión de luz láser (LLS). La distribución de tamaños de partícula se mide mediante métodos de LLS, y el tamaño promedio de partícula se calcula a partir de dicha distribución de tamaños de partícula.

Además, según la presente invención, se da a conocer una formulación de aripiprazol inyectable estéril de liberación controlada en forma de suspensión estéril, es decir, la formulación liofilizada de la invención suspendida en agua para su inyección, la cual, tras la inyección, preferentemente por vía intramuscular, libera cantidades terapéuticas de aripiprazol a lo largo de un periodo, por lo menos, de una semana, y la cual incluye:

- (a) aripiprazol,
- (b) un vehículo para la misma, y
- (c) agua para inyección.

La formulación inyectable estéril de liberación controlada según la invención en forma de suspensión estéril permite cargas elevadas de fármaco por unidad de volumen de la formulación y, en consecuencia, permite el suministro de dosis relativamente elevadas de aripiprazol en un pequeño volumen de inyección (0,1-600 mg de fármaco por 1 ml de suspensión).

Además, según la presente invención, se da a conocer un procedimiento para preparar la formulación de aripiprazol liofilizado estéril descrito anteriormente, que incluye las siguientes etapas:

- (a) preparar aripiprazol de carga estéril, preferentemente con una distribución de tamaños de partícula deseada y un tamaño promedio de partícula comprendido dentro del intervalo entre 5 y aproximadamente 100 micrones,
- (b) preparar un vehículo estéril para el aripiprazol de carga estéril,
- (c) combinar el aripiprazol de carga estéril y el vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril,
- (d) reducir el tamaño promedio de partícula de aripiprazol en la suspensión primaria estéril a un valor comprendido dentro del intervalo comprendido entre 1 y 10 micrones, a efectos de formar una suspensión final estéril, y
- (e) liofilizar dicha suspensión final estéril a efectos de formar una suspensión liofilizada estéril del aripiprazol con la forma polimórfica deseada (anhídrido, monohidrato, o una mezcla de ambos).

En la forma de realización del procedimiento anterior, la reducción del tamaño promedio de partícula de la suspensión primaria estéril al tamaño promedio de partícula deseado se lleva a cabo utilizando un procedimiento de molienda aséptico en húmedo, preferentemente molienda aséptica en húmedo de bolas. La molienda aséptica en húmedo resulta esencial para formar una formulación de aripiprazol estéril y homogéneo con la distribución de tamaños promedio de partícula deseada.

Además, según la presente invención, se da a conocer un procedimiento para liofilizar la suspensión estéril final de aripiprazol que produce un aripiprazol liofilizado estéril de la forma polimórfica deseada, es decir anhídrido, monohidrato, o una mezcla de ambos.

Además, según la presente invención, se da a conocer un procedimiento para tratar la esquizofrenia y enfermedades relacionadas que incluye la etapa de administrar a un paciente que necesita tratamiento cantidades terapéuticas de la formulación de aripiprazol inyectable de liberación controlada descrita anteriormente.

Como observación inesperada, se ha descubierto que una suspensión de aripiprazol suspendido en un sistema disolvente acuoso mantiene una concentración en plasma del fármaco aripiprazol sustancialmente constante cuando se administra mediante inyección; preferentemente, como inyección intramuscular. No se observa ningún “fenómeno explosivo” importante, y resulta considerablemente sorprendente que se pueda mantener una concentración en plasma del fármaco aripiprazol constante desde una (1) hasta más de ocho (8) semanas utilizando la suspensión de aripiprazol según la invención. La dosis diaria inicial para una formulación de aripiprazol de administración oral es de quince (15) miligramos. Para administrar una dosis de fármaco equivalente a de una (1) a ocho (8) semanas de administración oral, se requiere la administración de una cantidad muy elevada del fármaco en forma de dosis única. La formulación inyectable acuosa de aripiprazol según la invención se puede administrar para suministrar cantidades elevadas del fármaco sin generar problemas de aceptación por parte del paciente.

La formulación inyectable de aripiprazol según la invención puede incluir las formas cristalinas anhidra o monohidratada de aripiprazol o una mezcla que las contenga a ambas. Si se utiliza el monohidrato, es posible mantener una concentración en plasma de fármaco prolongada.

La formulación inyectable de aripiprazol según la invención se puede administrar como suspensión acuosa lista para el uso; sin embargo, mediante la liofilización de dicha suspensión se puede suministrar un producto farmacéutico más útil.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un gráfico que representa las concentraciones promedio en plasma frente a perfiles de tiempo de la formulación según la invención del ejemplo 1 en ratas;

la figura 2 es un gráfico que representa las concentraciones promedio en plasma frente a perfiles de tiempo de la formulación según la invención del ejemplo 1 en perros; y

la figura 3 es un gráfico que representa las concentraciones promedio en plasma frente a perfiles de tiempo de la formulación según la invención del ejemplo 1 en humanos.

Descripción detallada de la invención

La formulación de aripiprazol inyectable estéril de liberación controlada según la presente invención incluye aripiprazol en una cantidad comprendida dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 40%, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 20%, y más preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 15% en peso, en base al peso de la formulación inyectable estéril.

Tal como se ha indicado, tener el tamaño promedio de partícula deseado del aripiprazol resulta esencial para producir una formulación inyectable con las propiedades de liberación controlada deseadas del aripiprazol. De este modo, para obtener la liberación controlada deseada, el aripiprazol presenta un tamaño de partícula promedio comprendido dentro del intervalo de 1 a 10 micrones.

Cuando el período deseado de liberación controlada es, por lo menos, de aproximadamente dos semanas, y de hasta seis semanas o más, preferentemente de aproximadamente tres a aproximadamente cuatro semanas, el aripiprazol tendrá un tamaño promedio de partícula comprendido dentro del intervalo de 1 a 10 micrones, preferentemente de 2 a 4 micrones, y más preferentemente de aproximadamente 2,5 micrones. El aripiprazol que presente un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 2,5 micrones tendrá una distribución de tamaños de partícula como la siguiente:

Preferido	Más preferido
95% <20 micrones	95% <8 micrones
90% <15 micrones	90% <6 micrones
50% <10 micrones	75% <3 micrones
10% <2 micrones	50% <1,5 micrones
	10% <0,5 micrones

La formulación de aripiprazol según la invención estará formada preferentemente por:

A. aripiprazol,

B. un vehículo para la misma, que incluye:

ES 2 315 721 T3

- (a) uno o más agentes de suspensión,
- (b) uno o más agentes de carga,
- (c) uno o más agentes de tamponación, y
- (d) opcionalmente, uno o más agentes de ajuste del pH.

El agente de suspensión estará presente en una cantidad comprendida dentro del intervalo de 0,2 a 10% en peso, preferentemente de 0,5 a 5% en peso, en base al peso total de la formulación inyectable estéril. Los ejemplos de agentes de suspensión adecuados para dicha utilización incluyen, sin limitarse a los mismos, uno, dos o más de los siguientes: carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona, siendo preferentes carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona. Otros agentes de suspensión adecuados para su utilización en el vehículo para el aripiprazol incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos, incluyendo tensioactivos no iónicos y tensioactivos iónicos, tales como cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), dextrano, glicerol, goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, ésteres de polioxietilentalquilo (por ejemplo, ésteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de polioxietileno aceite de ricino, ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, los comercialmente disponibles Tweens[®], tales como, por ejemplo, Tween 20[®] y Tween 80[®] (ICI Specialty Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3350[®] y 1450[®], y Carbopol 934[®] (Union Carbide)), bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa ti calcio, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superiora y triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68[®] y F108[®], que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908[®], también conocido como Poloxamina 908[®], que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); un fosfolípido cargado, tal como dimiristoil fosfatidil glicerol, dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508[®] (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT[®], que es un dioctiléster de ácido sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid)); Duponol P[®], que es un laurilsulfato de sodio (DuPont); Tritons X-200[®], que es un sulfonato de poliéter de alquilarilo (Rohm and Haas); Crodestas F-110[®], que es una mezcla de estearato de sucrosa y diestearato de sucrosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-10G[®] o Surfactant 10-G[®] (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40[®] (Croda, Inc.); y SA90HCO, que es C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃))-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil-β-D-glucopiranosido; n-decil-β-D-maltopiranosido; n-dodecil-β-D-glucopiranosido; n-dodecilo-β-D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil-β-D-tioglucoósido; n-hexil-β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil-β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octal-β-D-tioglucoósido; y similares.

La mayoría de estos agentes de suspensión son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Los agentes de suspensión están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la técnica.

La carboximetilcelulosa o la sal sódica de la misma resultan particularmente preferentes cuando el tamaño promedio de partícula es de aproximadamente 1 micrón o mayor.

El agente de carga (también referido como agente protector criogénico/líofílico) estará presente en una cantidad comprendida dentro del intervalo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en peso, preferentemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8% en peso, más preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5% en peso, en base al peso total de la formulación inyectable estéril. Los ejemplos de agentes de carga adecuados para su utilización en la presente invención incluyen, sin limitarse a los mismos, uno, dos o más de los siguientes: manitol, sucrosa, maltosa, xilitol, glucosa, almidones, sorbitol y similares, siendo preferente el manitol para formulaciones en las que el tamaño promedio de partícula es de aproximadamente 1 micrón o mayor. Se ha puesto de manifiesto que el xilitol y/o el sorbitol aumenta la estabilidad de la formulación de aripiprazol inhibiendo el crecimiento cristalino y la aglomeración de partículas de fármaco, de tal modo que se puede alcanzar y mantener el tamaño de partícula deseado.

El tampón se utilizará en una cantidad adecuada para ajustar el pH de una suspensión acuosa de la formulación de aripiprazol liofilizado desde aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferentemente de aproximadamente 7. Para alcanzar dicho pH, habitualmente el tampón, dependiendo del tipo, se utilizará en una cantidad comprendida dentro del intervalo comprendido entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 2% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 1% en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0,1% en peso, en base al peso total de la formulación inyectable estéril. Los ejemplos de tampones adecuados para su utilización en

la presente invención incluyen, sin limitarse a los mismos, uno, dos o más de los siguientes: fosfato de sodio, fosfato de potasio, o tampón TRIS, siendo preferente el fosfato de sodio.

La formulación liofilizada según la presente invención puede incluir opcionalmente un agente de ajuste del pH que se utiliza en una cantidad adecuada para ajustar el pH de la suspensión acuosa del aripiprazol liofilizado dentro del intervalo comprendido entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7,5, preferentemente de aproximadamente 7, y puede ser un ácido o una base, dependiendo de si el pH de la suspensión acuosa del aripiprazol liofilizado necesita ser aumentado o disminuido a efectos de alcanzar el pH neutro deseado de aproximadamente 7. De este modo, cuando el pH debe ser disminuido, se puede utilizar un agente de ajuste del pH ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido acético, preferentemente ácido clorhídrico. Cuando el pH debe ser aumentado, se utilizará un agente de ajuste del pH básico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio, preferentemente hidróxido de sodio.

Las formulaciones de aripiprazol liofilizadas se pueden constituir con una cantidad de agua para la inyección a efectos de proporcionar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 400 mg de aripiprazol suministrados en un volumen de 2,5 ml o menor, preferentemente de 2 litros para una dosificación de entre dos y seis semanas.

Para llevar a cabo el procedimiento para preparar la formulación de aripiprazol liofilizado según la invención, se requiere que todo sea estéril, de tal modo que se combinan asépticamente aripiprazol estéril y vehículo estéril para formar una suspensión estéril, y se requiere que dicha suspensión estéril se liofilice de tal manera que se forme un polvo o galleta liofilizado estéril. De este modo, se utiliza un procedimiento aséptico para producir aripiprazol de carga estéril con la distribución de tamaños de partícula deseada. El aripiprazol de carga estéril tendrá un tamaño promedio de partícula comprendido dentro del intervalo entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 micrones, preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 90 micrones.

Preferentemente, se utiliza un método de cristalización por chorro de impacto a efectos de producir aripiprazol estéril con un tamaño de partícula deseablemente pequeño y una distribución de tamaños estrecha, una elevada área superficie, una elevada pureza química y una elevada estabilidad, debido a la estructura cristalina mejorada, a la vez que se utiliza procesamiento continuo.

La cristalización por chorro de impacto utiliza dos chorros que chocan entre sí de frente. Uno de los chorros transporta una solución rica en aripiprazol, y el otro transporta un antidisolvente, tal como agua. Los dos chorros impactan entre sí, lo que permite un mezclado rápido y homogéneo y una sobresaturación debido a las elevadas turbulencias y a la elevada intensidad del micromezclado tras el impacto. Este alcance inmediato de la sobresaturación inicia una rápida nucleación. En general, el tamaño cristalino promedio disminuye a medida que aumenta la sobresaturación y disminuye la temperatura del antidisolvente. En consecuencia, a efectos de obtener el menor tamaño de partícula, resulta ventajoso disponer de la concentración más elevada posible de la solución rica y la menor temperatura posible del antidisolvente.

El vehículo para el aripiprazol de carga estéril, que incluye agente de suspensión, agente de carga, tampón, opcionalmente agente de ajuste del pH y agua se prepara y se somete a esterilización. A continuación, el aripiprazol de carga estéril y el vehículo estéril se combinan asépticamente a efectos de formar una suspensión primaria estéril, y el tamaño de partícula del aripiprazol se reduce al nivel deseado. Preferentemente, esto se lleva a cabo utilizando un procedimiento de molienda aséptica en húmedo, en el que las partículas estériles de aripiprazol dispersadas en el vehículo estéril se someten a elementos de trituración en presencia de medios de trituración a efectos de reducir el tamaño de partícula del aripiprazol a un tamaño comprendido dentro del intervalo de 1 a 10 micrones, dependiendo del período de liberación controlada deseado.

El procedimiento de molienda aséptica en húmedo es preferentemente una molienda de bolas en húmedo. Cuando el tamaño promedio de partícula deseado del aripiprazol es mayor de aproximadamente 1 micrón, la suspensión primaria (aripiprazol-vehículo combinados) se hace pasar a través de un molino de bolas en húmedo una sola vez (paso único) a una velocidad comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 l/h, preferentemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 2 l/h, y más preferentemente 10 l/h, a efectos de reducir el tamaño promedio de partícula del aripiprazol a un tamaño comprendido dentro del intervalo deseado, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrones.

Además de los molinos de bolas, tales como los molinos Dyno, se pueden utilizar otros molinos de baja y alta energía, tales como un molino de rodillos, y se pueden utilizar molinos de alta energía tales como molinos Netzsch, molinos DC y molinos Planetary. Sin embargo, resulta esencial que el procedimiento y los equipos de molienda utilizados sean capaces de producir formulación de aripiprazol estéril con el tamaño promedio de partícula deseado.

Otras técnicas para la reducción del tamaño de partícula que se pueden utilizar incluyen cristalización controlada aséptica, homogeneización de alta cizalladura, homogeneización de alta presión y microfluidización, a efectos de producir partículas con un tamaño promedio de partícula comprendido dentro del intervalo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 micrones.

La suspensión final resultante se introduce asépticamente en viales estériles y se carga asépticamente en un liofilizador esterilizado. Resulta esencial que se aplique un ciclo de liofilización cuidadosamente diseñado para formar

ES 2 315 721 T3

y/o mantener la forma cristalina deseada del aripiprazol, de la que se conoce la existencia en forma monohidratada (aripiprazol hidrato A), así como en diversas formas anhidridas, concretamente cristales anhidridos B, cristales anhidridos C, cristales anhidridos D, cristales anhidridos E, cristales anhidridos F y cristales anhidridos G, todas las cuales pueden ser utilizadas en la formulación según la presente invención.

El aripiprazol monohidratado (granos) o hidratado, tal como se designa a continuación en la presente invención, presenta las propiedades fisicoquímicas indicadas en los siguientes puntos (1)-(5). Este aripiprazol hidratado se describe en lo sucesivo como "aripiprazol hidratado A".

- (1) Presenta una curva endotérmica caracterizada por la aparición de un pequeño pico a aproximadamente 71°C y un pico endotérmico gradual alrededor de entre 60°C y 120°C.
- (2) Presenta un espectro ¹H-NMR que presenta picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (brt, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).
- (3) Presenta un espectro de difracción de polvos de rayos X que presenta picos característicos en $2\theta = 12,6^\circ$, $15,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $22,5^\circ$ y $24,8^\circ$.
- (4) Presenta unas bandas claras de absorción de infrarrojos en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).
- (5) Presenta un tamaño promedio de grano de $50\text{ }\mu\text{m}$ o menor.

El aripiprazol hidrato A se produce triturando aripiprazol hidrato convencional.

Se pueden utilizar métodos convencionales de molienda para triturar el aripiprazol hidrato. Por ejemplo, el aripiprazol hidrato se puede triturar en una máquina de molienda. Se puede utilizar una máquina de molienda de amplia utilización, tal como un atomizador, un molino de puntas, un molino de chorro o un molino de bolas. De éstos, resulta preferente el atomizador.

Por lo que respecta a las condiciones específicas de molienda al utilizar un atomizador, se puede aplicar una velocidad rotacional de 5.000 a 15.000 rpm para el eje principal, por ejemplo, con una rotación de alimentación de 10 a 30 rpm y un tamaño de agujero de criba de 1 a 5 mm.

Habitualmente, el tamaño promedio de grano del aripiprazol hidrato A obtenido por molienda debe ser de $50\text{ }\mu\text{m}$ o menor, preferentemente $30\text{ }\mu\text{m}$ o menor. El tamaño promedio de grano se puede determinar mediante el método de medición del tamaño de grano descrito a continuación.

Medición del tamaño de grano: se suspendieron 0,1 g de los granos que se debían medir en 20 ml de una solución en n-hexano de 0,5 g de lecitina de soja, y se midió el tamaño de grano utilizando un medidor de la distribución de tamaños (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

Los cristales de aripiprazol anhidrido utilizados en la presente invención presentan las propiedades fisicoquímicas indicadas a continuación, en los puntos (6)-(10). Estos cristales de aripiprazol anhidrido se denominarán en adelante "Cristales de aripiprazol anhidrido B".

- (6) Presentan un espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) que presenta picos característicos en 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (brt, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).
- (7) presentan un espectro de difracción de polvos de rayos X que presenta picos característicos en $2\theta = 11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.
- (8) Presentan bandas claras de absorción de infrarrojos en 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).
- (9) Muestran un pico endotérmico cerca de aproximadamente 141,5°C en análisis termogravimétrico/diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min).
- (10) Muestran un pico endotérmico cerca de aproximadamente 140,7°C en calorimetría de barrido diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min).

Los cristales de aripiprazol anhídrido B utilizados en la presente invención tienen una baja higroscopía. Por ejemplo, los cristales de aripiprazol anhídrido B utilizados en la presente invención tienen un contenido en agua de 0,4% o menor tras 24 horas dentro de un equipo desecador a una temperatura de 60°C y una humedad de 100%.

5 Se pueden utilizar métodos bien conocidos de medición del contenido en agua, siempre y cuando sean métodos comúnmente utilizados para medir el contenido en agua de cristales. Por ejemplo, se puede utilizar un método tal como el método Karl Fischer.

10 Los cristales de aripiprazol anhídrido B utilizados en la presente invención se preparan, por ejemplo, calentando el aripiprazol hidrato A anteriormente mencionado a 90-125°C. Habitualmente, el tiempo de calentamiento es aproximadamente de 3-50 horas, dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento presentan una relación inversa, de tal modo que, por ejemplo, el tiempo de calentamiento será más prolongado cuanto menor sea la temperatura de calentamiento, y más breve cuanto mayor sea dicha temperatura. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del aripiprazol hidrato A es de 100°C, generalmente el tiempo de calentamiento será de 18 horas o mayor, o preferentemente de aproximadamente 24 horas. En cambio, si la temperatura de calentamiento del aripiprazol hidrato A es de 120°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas. Los cristales de aripiprazol anhídrido B según la presente invención se pueden preparar con certeza calentando aripiprazol hidrato A durante aproximadamente 18 horas a 100°C, y calentándola a continuación durante aproximadamente 3 horas a 120°C.

20 Además, los cristales de aripiprazol anhídrido B utilizados en la presente invención se preparan, por ejemplo, calentando cristales convencionales de aripiprazol anhídrido a 90-125°C. Habitualmente, el tiempo de calentamiento desde aproximadamente 3-50 horas, dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento presentan una relación inversa, tal como se ha descrito anteriormente. Específicamente, si la temperatura de calentamiento de los cristales de aripiprazol anhídrido es de 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 4 horas, y si la temperatura de calentamiento es de 120°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

30 Los cristales de aripiprazol anhídrido, que son la materia prima para preparar los cristales de aripiprazol anhídrido B según la presente invención, se preparan, por ejemplo, mediante los siguientes métodos a o b.

Método a

35 Los cristales de aripiprazol anhídrido B se preparan mediante métodos bien conocidos, como por ejemplo haciendo reaccionar 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo con 1-(2,3-diclorofenil)piperidina y recristalizando los cristales crudos de aripiprazol resultantes con etanol, tal como se describe en el ejemplo 1 de la publicación de patente no examinada japonesa n° 191256/1990.

Método b

40 Los cristales de aripiprazol anhídrido B se preparan calentando aripiprazol hidrato convencional a una temperatura, por lo menos, de 60°C, y menor de 90°C. Habitualmente, el tiempo de calentamiento es de aproximadamente 1-30 horas, dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento presentan una relación inversa, tal como se ha descrito anteriormente. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del aripiprazol hidrato es de aproximadamente 60°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 8 horas, mientras que si la temperatura de calentamiento es de 80°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 4 horas.

50 El método b se describe en las actas del 4° Simposio Coreano-japonés sobre Tecnologías de Separación (6-8 de octubre, 1996).

55 Además, los cristales de aripiprazol anhídrido B utilizados en la presente invención se preparan, por ejemplo, calentando aripiprazol hidrato convencional a 90-125°C. Habitualmente, el tiempo de calentamiento es de aproximadamente 3-50 horas, dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento presentan una relación inversa. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del aripiprazol hidrato desde 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 24 horas, mientras que si la temperatura de calentamiento es de 120°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

60 El aripiprazol hidrato, que es la materia prima para preparar los cristales de aripiprazol anhídrido B utilizados en la presente invención, se prepara, por ejemplo, mediante el siguiente método c.

Método c

65 El aripiprazol hidrato se obtiene disolviendo los cristales de aripiprazol anhídrido obtenidos mediante el método a en un disolvente acuoso, y calentando y a continuación enfriando la solución resultante. Utilizando este método, el aripiprazol hidrato precipita en forma de cristales en el disolvente acuoso.

ES 2 315 721 T3

Generalmente, se utiliza un disolvente orgánico que contiene agua como disolvente acuoso. Dicho disolvente orgánico debe ser un disolvente miscible con agua, tal como, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, una cetona tal como acetona, un éter tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, siendo particularmente deseable el etanol. La cantidad de agua presente en el disolvente acuoso puede ser 10-25% en peso del disolvente, o preferentemente cerca del 20% en peso.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los cristales de aripiprazol anhídrido B utilizados en la presente invención se preparan calentando a entre 90 y 125°C aripiprazol hidrato A, cristales de aripiprazol anhídrido convencional, o aripiprazol hidrato convencional, y dichos aripiprazol hidrato A, cristales de aripiprazol anhídrido convencional o aripiprazol hidrato convencional se pueden utilizar individualmente o en combinación.

Las formas cristalinas anteriores y otras formas cristalinas del aripiprazol, y los métodos para preparar dichas formas cristalinas, que se pueden utilizar en la presente invención, incluyen cristales de hidrato A y cristales anhídridos B, así como cristales anhídridos C, cristales anhídridos D, cristales anhídridos E, cristales anhídridos F y cristales anhídridos G, tal como se da a conocer en el documento PCT WO 03/26659, publicado el 4 de abril de 2003.

Si se desea la forma monohidratada del aripiprazol en la formulación liofilizada, el ciclo de liofilización debe incluir el enfriamiento de la formulación hasta aproximadamente -40°C a una velocidad de enfriamiento adecuada. El secado primario se debe llevar a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C, bajo un vacío adecuado y con una duración adecuada.

Si se desea la forma anhídrida del aripiprazol en la formulación liofilizada, el ciclo de liofilización debe incluir tres fases: congelación, secado primario y secado secundario. La fase de congelación debe incluir el enfriamiento de la formulación a aproximadamente -40°C con una velocidad de enfriamiento adecuada. El secado primario se debe llevar a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C, bajo un vacío adecuado y con una duración adecuada. El secado secundario se debe llevar a cabo a una temperatura superior a 0°C y con un vacío y una duración adecuados.

Los viales que contienen la suspensión resultante de aripiprazol liofilizado se tapan asépticamente a presión atmosférica o con un vacío parcial y se cierran herméticamente.

A continuación se indican formulaciones inyectables preferentes en forma de suspensiones acuosas:

Tamaño de partícula preferente de aproximadamente 1-10 micrones (preferentemente de aproximadamente 2,5 micrones)

Tamaño preferido de partícula comprendido entre aproximadamente 1 y 10 micrones (preferentemente aproximadamente 2,5 micrones)

	Intervalo de % p/v	Intervalo preferente de % p/v
(1) Aripiprazol estéril - (tamaño promedio de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrones)	1 a 40	8 a 15
(2) Agente de suspensión (preferentemente sal sódica de carboximetilcelulosa)	0,2 a 10	0,5 a 5
(3) Agente de carga (preferentemente manitol)	1 a 10	4 a 5
(4) Tampón (preferentemente fosfato de sodio) (ajuste de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5)	0,02 a 2	0,03 a 1
(5) Agente de ajuste de pH (preferentemente hidróxido de sodio) (ajuste de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5)	Según demanda	Según demanda
(6) Agua para inyección	Según demanda	Según demanda

El aripiprazol estará presente en la formulación inyectable acuosa en una cantidad comprendida dentro del intervalo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40% (p/v), preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20% (p/v), y más preferentemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 15% (p/v), en base a la formulación inyectable total.

En las formas de realización preferidas, el aripiprazol estará presente en la formulación inyectable acuosa a efectos de suministrar entre aproximadamente 50 y aproximadamente 400 mg/2 ml de formulación, preferentemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 mg/ml de formulación.

ES 2 315 721 T3

Las formulaciones inyectables de dosis individual preferentes de acuerdo con la presente invención son las siguientes:

aripiprazol	100 mg	200 mg	400 mg
carboximetilcelulosa	9 mg	9 mg	9 mg
manitol	45 mg	45 mg	45 mg
fosfato de sodio	0,8 mg	0,8 mg	0,8 mg
hidróxido de sodio	qs hasta ajustar el pH a 7	qs hasta ajustar el pH a 7	qs hasta ajustar el pH a 7
agua para inyección	qs para 1 ml	qs para 1 ml	qs para 1 ml

Las formulaciones de aripiprazol según la presente invención se utilizan para tratar la esquizofrenia y los trastornos relacionados con la misma, tales como el trastorno bipolar y la demencia en pacientes humanos. La dosificación preferida utilizada para las formulaciones inyectables según la presente invención serán una inyección individual o múltiples inyecciones que contienen de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de aripiprazol/ml, suministradas una o dos veces al mes. La formulación inyectable se administra preferentemente por vía intramuscular, aunque también resultan aceptables las inyecciones subcutáneas.

Los ejemplos siguientes representan formas de realización preferidas de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una suspensión acuosa inyectable de aripiprazol (depot I.M.) (200 mg de aripiprazol/2 ml, 200 mg/vial) tal como sigue.

Microsuspensión de aripiprazol preparado por molienda en medio

Se preparó una dispersión microparticulada de aripiprazol utilizando un molino DYNO®-MILL (modelo KDL A, fabricado por Willy A. Bachoffen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza).

Se añadieron los siguientes ingredientes a un recipiente de vidrio de 3 l con camisa mantenido a 15°C ($\pm$ 5°C) a efectos de formar una suspensión primaria estéril:

Aripiprazol	100 g
Carboximetilcelulosa, sal sódica 7L2P	9,0 g
Manitol	45 g
Fosfato de sodio, monobásico	0,8 g
Solución de hidróxido de sodio, 1N	hasta ajustar el pH a 7,0
Agua para inyección, USP	qs para 1.040 g

La suspensión primaria se mezcló a 500-1.000 rpm durante aproximadamente 0,5 horas y a continuación a 300-500 rpm durante 1 hora adicional bajo un vacío de 20" Hg ($\pm$ 5" Hg).

El medio de molienda se preparó de acuerdo con el procedimiento de molienda en medio. El recipiente de trituration se llenó parcialmente con perlas de óxido de zirconio, y la dispersión se hizo pasar a través del molino en las siguientes condiciones:

Recipiente de trituration:	Recipiente de acero inoxidable de 0,6 l con camisa de agua
Temperatura de refrigerante	15°C ($\pm$ 5°C)
Velocidad de agitación:	2.500 rpm

ES 2 315 721 T3

Medio de trituración:	500 ml de perlas de óxido de zirconio de muy alta densidad (VHD)
Velocidad de flujo de la suspensión:	10 l/h
5 Tiempo de trituración:	6 minutos

Tras una trituración de un único paso, se extrajo una muestra de la suspensión procesada y se midió la distribución de tamaños de partícula utilizando un analizador de distribución de tamaños de partícula Horiba LA-910 Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer. Se determinó que las partículas presentaban un tamaño promedio de partícula de 2,5 micrones (μ) y la siguiente distribución de tamaños de partícula: 10% <0,4 μ , 50% <1,6 μ , 75% <3,3 μ , 90% <5,9 μ y 95% <7,6 μ .

Se introdujeron 2,5 ml de la suspensión anterior en viales esterilizados que a continuación se taparon parcialmente de forma aséptica con tapones esterilizados. Dichos viales se transfirieron asépticamente a un liofilizador y se liofilizaron de acuerdo con el siguiente ciclo:

- (a) tratamiento térmico: congelar el producto a -40°C a lo largo de 0,1-1 h y mantener a -40°C durante, por lo menos, 3 h,
- (b) enfriar el condensador a -50°C o temperatura inferior,
- (c) secado primario: reducir la presión de la cámara a aproximadamente 100 micrones Hg y aumentar la temperatura del producto a -5°C a lo largo de aproximadamente 2 h; continuar el secado primario a -5°C y 100 micrones Hg durante, por lo menos, 48 h,
- (d) tapar los viales bajo presión atmosférica o vacío parcial utilizando nitrógeno estéril o aire y extraer del liofilizador,
- (e) cerrar herméticamente los viales con los cierres apropiados y etiquetar

Ejemplo 2

Se preparó una suspensión acuosa inyectable de aripiprazol (depot I.M.) (200 mg de aripiprazol/2 ml, 200 mg/vial) tal como sigue.

Microsuspensión de aripiprazol preparado por cristalización por chorro de impacto

Se preparó una dispersión microparticulada de aripiprazol utilizando cristalización por chorro de impacto.

Se utilizó el siguiente procedimiento para formar un aripiprazol de carga estéril:

1. Suspender 100 g de aripiprazol en 2.000 ml de etanol 95%. Calentar la suspensión a 80°C, hasta que se convierte en una solución nítida.
2. Filtrar la solución de aripiprazol en un recipiente y mantener a 80°C.
3. Filtrar 2.000 ml de agua en otro recipiente y calentar a 80°C.
4. Bombear la solución de aripiprazol a través de una boquilla de 0,02 pulgadas de diámetro a 0,25 kg/min y hacerla impactar con el agua a 30°C bombeada a 0,25 kg/min a través de una boquilla de 0,02 pulgadas de diámetro a efectos de formar una suspensión de cristales que se recoge en un recipiente de impacto.
5. Agitar la suspensión de cristales recién formada en el recipiente de impacto a la vez que se transfiere continuamente a un receptor para mantener un volumen constante en dicho recipiente de impacto.
6. Al final del procedimiento de impacto, enfriar la suspensión en el receptor a temperatura ambiente.
7. Filtrar la suspensión.
8. Secar la galleta húmeda a 35°C bajo vacío a efectos de obtener 100 g (96% de recuperación) de aripiprazol con un tamaño de partícula reducido (90% <100 μ m).

ES 2 315 721 T3

Se añadieron los siguientes ingredientes a un recipiente de vidrio de 3 l con camisa mantenido a 15°C ($\pm$ 5°C) a efectos de formar una suspensión primaria estéril:

5	Aripiprazol (preparado por cristalización por chorro de impacto):	100 g
	Carboximetilcelulosa, sal sódica 7L2P	9,0 g
	Manitol	45 g
10	Fosfato de sodio, monobásico	0,8 g
	Solución de hidróxido de sodio, 1N	hasta ajustar el pH a 7,0
15	Agua, USP	qs para 1.040 g

20 La suspensión estéril se mezcló a 500-1.000 rpm durante aproximadamente 0,5 horas y a continuación a 300-500 rpm durante 1 hora adicional bajo vacío de 20" Hg ($\pm$ 5" Hg).

Se puso de manifiesto que la suspensión estéril contenía partículas con un tamaño promedio de partícula de 2,5 micrones y la siguiente distribución de tamaños de partícula:

25	10% < 0,4 μ
	50% < 1,6 μ
	75% < 3,3 μ
30	90% < 5,9 μ
	95% < 7,5 μ

35 Se introdujeron asépticamente 2,5 ml de la suspensión anterior en viales esterilizados que a continuación se taparon parcialmente de forma aséptica con tapones esterilizados. Dichos viales se transfirieron asépticamente a un liofilizador y se liofilizaron de acuerdo con el siguiente ciclo:

- | | |
|----|--|
| 40 | (a) tratamiento térmico: congelar el producto a -40°C a lo largo de 0,1-1 h y mantener a -40°C durante, por lo menos, 6 h, |
| | (b) enfriar el condensador a -50°C o temperatura inferior, |
| 45 | (c) secado primario: reducir la presión de la cámara a aproximadamente 100 micrones Hg y aumentar la temperatura del producto a -5°C a lo largo de aproximadamente 2 h; continuar el secado primario a -5°C y 100 micrones Hg durante, por lo menos, 48 h, |
| | (d) tapar los viales bajo presión atmosférica o vacío parcial utilizando nitrógeno estéril o aire y extraer del liofilizador, |
| 50 | (e) cerrar herméticamente los viales con los cierres apropiados y etiquetar |

Ejemplo 3

55 *Datos farmacocinéticos en animales*

A. Estudio de depot I.M. de dosis individual en ratas

60 La formulación depot I.M. de aripiprazol preparado en el ejemplo 1 se inyectó en el músculo del muslo de quince ratas (M-machos, F-hembras) en dosis de 12,5, 25 y 50 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre para la evaluación de la exposición sistémica tras la administración de depot I.M. de aripiprazol en los días 1 (6 h tras la administración de la dosis), 2, 4, 7, 10, 15, 22, 28, 36, y 43, y se analizó en las mismas el aripiprazol. La figura 1 muestra las concentraciones promedio en plasma frente a perfiles de tiempo del aripiprazol en ratas.

65

B. Estudio de depot I.M. de dosis individual en perros

La formulación depot I.M. de aripiprazol preparado en el ejemplo 1 se inyectó en el músculo del muslo de cinco perros (M-machos, F-hembras) en dosis de 100, 200 y 400 mg. Se extrajeron muestras de sangre para la evaluación de la exposición sistémica tras la administración de depot I.M. de aripiprazol en los días 1 (10 y 30 minutos, y 1, 3 y 8 h tras la administración de la dosis), 2, 4, 7, 10, 15, 22, 28, 36, y 42, y se analizó en las mismas el aripiprazol. La figura 2 muestra las concentraciones promedio en plasma frente a perfiles de tiempo del aripiprazol en perros.

Perfiles farmacocinéticos

En la figura 1, se muestran gráficamente las concentraciones promedio de aripiprazol en suero de ratas-perfiles de tiempo. Las suspensiones acuosas de aripiprazol mostraron una concentración en suero constante durante, por lo menos, 4 semanas en el modelo de ratas.

En la figura 2, se muestran gráficamente las concentraciones promedio de aripiprazol en suero de perros-perfiles de tiempo.

Las suspensiones acuosas de aripiprazol mostraron una concentración en suero constante durante un periodo de 3 a 4 semanas en el modelo de perros.

Ejemplo 4

Datos farmacocinéticos en humanos

Estudio de depot I.M. de dosis individual en pacientes

La formulación depot I.M. de aripiprazol preparado en el ejemplo 1 se administró por vía intramuscular a pacientes diagnosticados con esquizofrenia crónica y estable o trastorno esquizoafectivo. El diseño del estudio incluía la administración de una dosis de 5 mg de solución de aripiprazol a todos los sujetos, seguido de una dosis individual de depot I.M. a 15, 50 y 100 mg por paciente. Se extrajeron muestras para el análisis farmacocinético hasta que las concentraciones en plasma de aripiprazol eran menores que el límite inferior de cuantificación (LLQ) para 2 visitas consecutivas.

La figura 3 muestra las concentraciones promedio en plasma frente a perfiles de tiempo del aripiprazol en los sujetos 2 y 3 con 15 mg de depot I.M., y de los sujetos 4 y 5, que recibieron 50 mg de depot I.M. En todos los casos, los niveles de aripiprazol en plasma mostraron un rápido inicio de la liberación y una liberación sostenida durante, por lo menos, 30 días.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación inyectable de aripiprazol estéril de liberación controlada que, tras la inyección, libera aripiprazol a lo largo de un período, por lo menos, de una semana, la cual comprende:
- 10 (a) aripiprazol con un tamaño promedio de partícula comprendido entre 1 y 10 micrones;
- (b) un vehículo para la misma, y
- 10 (c) agua para inyección.
- 15 2. Formulación según la reivindicación 1, en la que dicho vehículo comprende uno o más agentes de suspensión.
- 15 3. Formulación según la reivindicación 1, en la que dicho vehículo comprende:
- (1) uno o más agentes de suspensión,
- 20 (2) opcionalmente, uno o más agentes de carga, y
- (3) opcionalmente, uno o más agentes de tamponación.
- 25 4. Formulación según la reivindicación 3, que incluye asimismo un agente de ajuste del pH.
5. Formulación según la reivindicación 3, en forma de suspensión estéril.
- 30 6. Formulación según la reivindicación 3, diseñada para liberar aripiprazol a una velocidad controlada a lo largo de un periodo comprendido entre dos y cuatro semanas.
7. Formulación según la reivindicación 3, en forma de suspensión en la que:
- 35 (a) el aripiprazol está presente en una cantidad comprendida entre 1 y 40%,
- (b) el agente de suspensión está presente en una cantidad comprendida entre 0,2 y 10%,
- (c) el agente de carga está presente en una cantidad comprendida entre 2 y 10%,
- 40 (d) el tampón está presente en una cantidad comprendida entre 0,02 y 2% para ajustar el pH de la suspensión dentro del intervalo comprendido entre 6 y 7,5,
- estando expresados todos los % anteriores en % en peso/volumen en base al volumen de suspensión.
- 45 8. Formulación según la reivindicación 3, en la que el agente de suspensión es carboximetilcelulosa o su sal sódica, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o polivinilpirrolidona, siendo el agente de carga manitol, sucrosa, maltosa, lactosa, xilitol o sorbitol, y siendo el tampón fosfato de sodio, fosfato de potasio o tampón TRIS.
- 50 9. Formulación según la reivindicación 3, que, tras la inyección, libera aripiprazol a lo largo de un período de dos a cuatro semanas, que comprende:
- 55 (a) aripiprazol,
- (b) carboximetilcelulosa o su sal de sodio,
- (c) manitol,
- 60 (d) fosfato de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 7,
- (e) opcionalmente, hidróxido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 7, y
- 65 (f) agua para inyección.

ES 2 315 721 T3

10. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 9, que comprende:

aripiprazol	100 mg	200 mg	400 mg
carboximetilcelulosa	9 mg	9 mg	9 mg
manitol	45 mg	45 mg	45 mg
fosfato de sodio	0,8 mg	0,8 mg	0,8 mg
hidr3xido de sodio	qs hasta ajustar el pH a 7	qs hasta ajustar el pH a 7	qs hasta ajustar el pH a 7
agua para inyecci3n	qs para 1 ml	qs para 1 ml	qs para 1 ml

11. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 4, que permite el suministro de entre 0,1 y 600 mg de aripiprazol por 1 ml de suspensi3n.

12. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el aripiprazol se encuentra en forma anh3drida o en forma de monohidrato.

13. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 12, en la que el aripiprazol se encuentra en forma de cristales de aripiprazol anh3drido B o en forma de aripiprazol hidrato A.

14. Formulaci3n de aripiprazol de liberaci3n controlada liofilizada que comprende:

- (a) aripiprazol con un tama1o promedio de part3cula comprendido entre 1 y 10 micrones; y
- (b) un veh3culo para la misma,

formando dicha formulaci3n, tras su constituci3n con agua, una formulaci3n inyectable est3ril que, tras la inyecci3n, libera aripiprazol a lo largo de un per3odo, por lo menos, de aproximadamente dos semanas.

15. Formulaci3n liofilizada seg3n la reivindicaci3n 14, que, tras su constituci3n con agua y su inyecci3n, libera aripiprazol a lo largo de un per3odo, por lo menos, de aproximadamente tres semanas.

16. Formulaci3n liofilizada seg3n la reivindicaci3n 15, que presenta un tama1o promedio de part3cula de aproximadamente 2,5 micrones.

17. Formulaci3n liofilizada seg3n la reivindicaci3n 14, en la que dicho veh3culo comprende:

- (a) uno o m3s agentes de suspensi3n,
- (b) uno o m3s agentes de carga, y
- (c) uno o m3s agentes de tamponaci3n.

18. Formulaci3n liofilizada seg3n la reivindicaci3n 17, que incluye asimismo un agente de ajuste del pH.

19. Formulaci3n liofilizada seg3n la reivindicaci3n 17, que, tras su constituci3n con agua y su inyecci3n, libera aripiprazol a lo largo de un per3odo, por lo menos, de aproximadamente tres semanas, la cual comprende:

- (a) aripiprazol,
- (b) carboximetilcelulosa o su sal s3dica,
- (c) manitol,
- (d) fosfato de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 7, y
- (e) opcionalmente, hidr3xido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 7.

20. Formulaci3n liofilizada seg3n la reivindicaci3n 19, que, tras su reconstituci3n con agua y su inyecci3n, libera aripiprazol a lo largo de un per3odo de aproximadamente cuatro semanas.

21. Formulaci3n liofilizada seg3n la reivindicaci3n 20, en la que el aripiprazol se encuentra en forma de cristales anh3dridos o en forma de monohidrato.

ES 2 315 721 T3

22. Procedimiento para preparar la formulación liofilizada estéril según la reivindicación 14, que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar aripiprazol de carga estéril con la distribución de tamaños de partícula deseada,
- (b) preparar un vehículo estéril para el aripiprazol de carga estéril,
- (c) combinar dicho aripiprazol estéril y dicho vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril que incluye una mezcla estéril de sólidos,
- (d) reducir el tamaño promedio de partícula de dicha mezcla estéril de sólidos en dicha suspensión primaria estéril a un valor dentro del intervalo comprendido entre 1 y 10 micrones, para formar una suspensión final estéril, y
- (e) liofilizar dicha suspensión final estéril para formar la formulación liofilizada.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que la etapa de reducir el tamaño promedio de partícula de la mezcla estéril de sólidos en dicha suspensión primaria estéril se lleva a cabo utilizando molienda en húmedo.

24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la molienda en húmedo comprende molienda de bolas en húmedo.

25. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que dicha etapa de liofilización se lleva a cabo enfriando la suspensión final estéril a aproximadamente -40°C y secando dicha suspensión final estéril enfriada a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C, para obtener aripiprazol liofilizado en forma de su monohidrato.

26. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que la etapa de liofilización de la suspensión final estéril se lleva a cabo en tres fases: (1) fase de congelación, que incluye el enfriamiento de la suspensión final estéril a aproximadamente -40°C, (2) una fase de secado primario que se lleva a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C, y (3) una fase de secado secundario que se lleva a cabo a una temperatura superior a aproximadamente 0°C, para obtener aripiprazol en forma anhidrida.

27. Utilización de la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la esquizofrenia.

28. Utilización según la reivindicación 27, en la que la formulación se administra por vía intramuscular o subcutánea.

FIG. 1

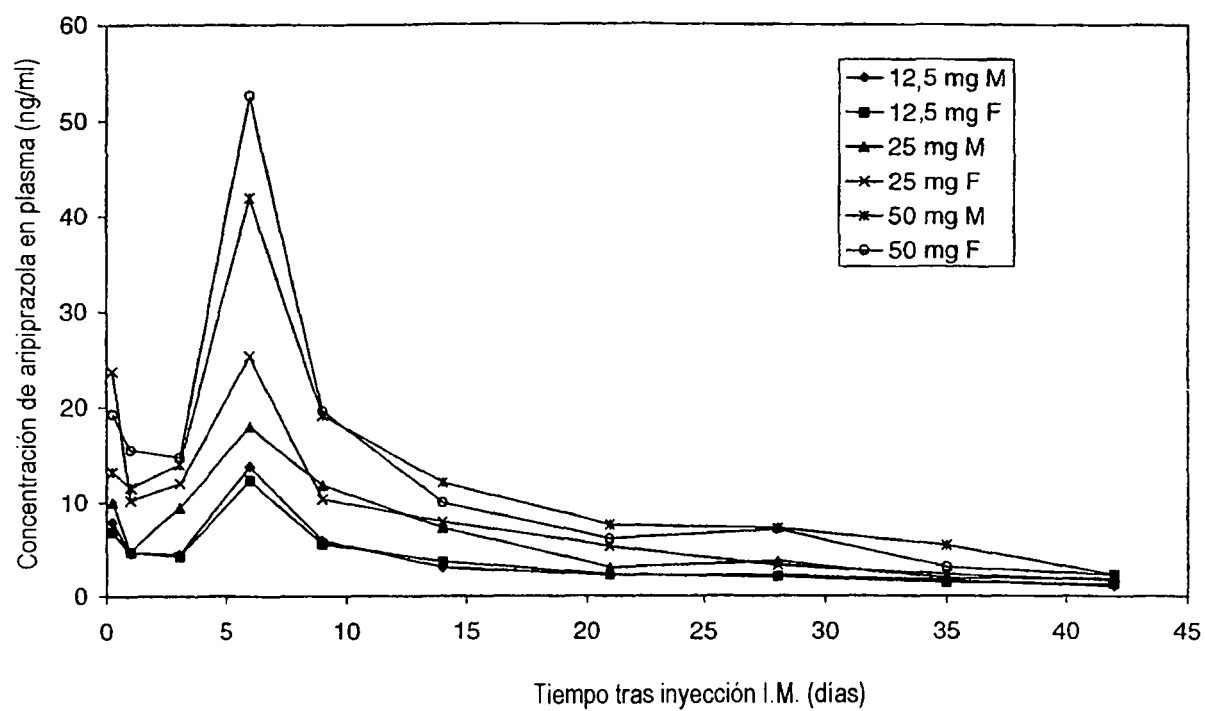


FIG. 2

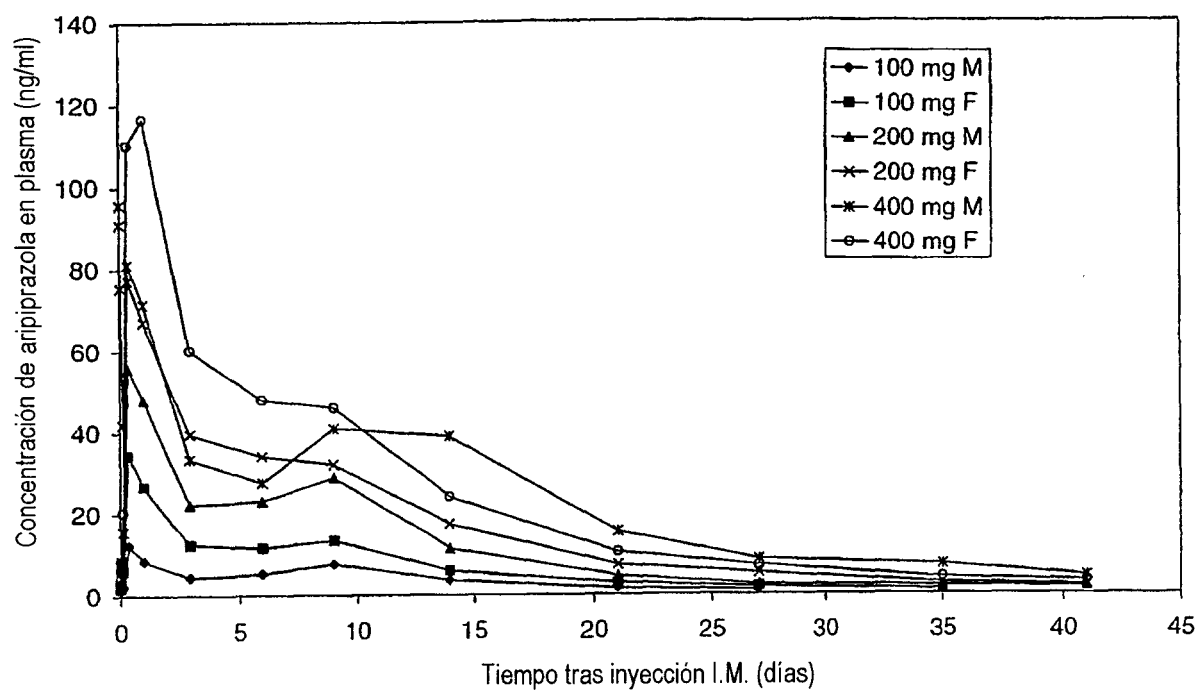


FIG. 3

Resultados farmacocinéticos preliminares en
humanos para depot I.M. de aripiprazola

