

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 893**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04779411 .0**

96 Fecha de presentación: **29.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1660037**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **SUSPENSIÓN INYECTABLE DE ARIPIRAZOL.**

30 Prioridad:  
**06.08.2003 US 635221**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2011**

73 Titular/es:  
**ALKERMES, INC.  
88 SIDNEY STREET  
CAMBRIDGE MA 02139, US**

72 Inventor/es:  
**BROWN, Josiah**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 893 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

Suspensión inyectable de aripiprazol

### Antecedentes de la invención

5 El aripiprazol, comercializado con la marca Abilify®, es un agonista del receptor de dopamina D<sub>2</sub> y serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y antagonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. El aripiprazol se usa para tratar la esquizofrenia y otros trastornos sicóticos y del SNC. Véase la patente de Estados Unidos 5.006.528, por ejemplo. El Abilify se vende actualmente en forma de un comprimido para administración oral. Sin embargo, se ha informado de un pobre acatamiento por parte del paciente con antipsicóticos orales. Por tanto, existe la necesidad de procedimientos mejorados para suministrar antipsicóticos, tales como el aripiprazol, mejorando de este modo el acatamiento por parte del paciente y maximizando el perfil farmacológico del agente activo.

### Sumario de la invención

15 La presente invención se refiere, en parte, al descubrimiento de que una composición farmacéutica que comprende aripiprazol y un vehículo administrada en una inyección en embolada provocaba un perfil de liberación prolongada similar al obtenido por la inyección de una formulación de microesferas de poli(lactida-co-glicolida) que contenga el agente activo. Este sorprendente resultado sugiere que pueden conseguirse formulaciones de liberación prolongada farmacológicamente beneficiosas sin las complejidades y los gastos asociados con la fabricación de microesferas poliméricas.

20 Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición inyectable para la liberación prolongada de aripiprazol que comprende una suspensión de aripiprazol en un vehículo de inyección en una cantidad de al menos 10 mg/ml que comprende un agente potenciador de la viscosidad opcional, donde la composición está libre de matrices de liberación sostenida. Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para su administración por inyección. Preferiblemente, el aripiprazol está presente en el suero del mamífero durante al menos aproximadamente 7 días, preferiblemente al menos aproximadamente 14 días, más preferiblemente al menos aproximadamente 21 días, tal como aproximadamente tres meses. En una realización preferida, la composición comprende una suspensión de una sustancia de fármaco de aripiprazol en un vehículo de inyección. La sustancia de fármaco de aripiprazol puede comprender, constar esencialmente de o constar de aripiprazol (en una forma cristalina, no cristalina o amorfa), una sal de aripiprazol, un solvato de aripiprazol (incluyendo hidratos), u otros polimorfos de aripiprazol. El aripiprazol, o sustancia de fármaco de aripiprazol, puede añadirse después de micronizarse e un diámetro medio másico de menos de aproximadamente 100 micrómetros, preferiblemente entre aproximadamente 30 y 80 micrómetros, determinado por un contador Coulter.

35 En una realización, el aripiprazol o sustancia de fármaco de aripiprazol se inyecta en forma de una suspensión de al menos aproximadamente 50 mg de aripiprazol en un vehículo de inyección, tal como al menos de aproximadamente 70 a 210 mg o como mucho de aproximadamente 900 a 2700 mg, por ejemplo, menos de 5400 mg. El aripiprazol está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 10 mg/ml, preferiblemente al menos aproximadamente 20 mg/ml o al menos aproximadamente 30 mg/ml.

### Breve descripción de los dibujos

40 La Figura compara los perfiles de liberación de inyecciones subcutáneas (bolo SC) de acuerdo con la invención con inyecciones de microesferas que contienen aripiprazol.

### Descripción detallada de la invención

45 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición inyectable para la liberación prolongada de aripiprazol que comprende una suspensión de aripiprazol en un vehículo inyectable en una cantidad de al menos 10 mg/ml que comprende un agente potenciador de la viscosidad opcional, donde la composición está libre de matrices de liberación sostenida. El aripiprazol está presente preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 20 mg/ml o al menos aproximadamente 30 mg/ml.

50 El aripiprazol se suspende en el vehículo de inyección. En una realización, el aripiprazol se suministra en un polvo de flujo libre, sustancialmente libre de cantidades mayoritarias de excipientes farmacéuticos u otros compuestos. Por ejemplo, el aripiprazol puede suministrarse en un estado micronizado, que consta de o consta esencialmente de aripiprazol. Puede decirse que una sustancia de fármaco de aripiprazol consta esencialmente de aripiprazol si contiene, por ejemplo, un 90% en peso o más aripiprazol y cantidades minoritarias (por ejemplo, menos del 10% en peso) de otros materiales que son, por ejemplo, residuales a su procedimiento para la fabricación. Los compuestos que pueden encontrarse en una sustancia de fármaco de aripiprazol sustancialmente pura pueden incluir agentes humectantes usados, por ejemplo, para facilitar la micronización, molienda o conminución, disolventes residuales, subproductos de reacción o materiales de partida.

Las composiciones de la presente invención están libres de matrices de liberación sostenida. Las matrices de liberación sostenida son polímeros y otras macromoléculas (albúmina), presentes en cantidades mayoritarias (por ejemplo, el 50% en peso o más de los sólidos totales), que cuando el agente activo se dispersa en las mismas, se usan para ralentizar la exposición o biodisponibilidad del agente activo en el paciente. Una matriz polimérica frecuentemente usada es polímeros de poli(lactida-co-glicolida). Por tanto, la sustancia de fármaco de aripiprazol y/o las composiciones inyectables de la invención generalmente no contienen cantidades mayoritarias de matrices poliméricas de PLGA.

Por supuesto, los polímeros a menudo se encuentran en composiciones farmacéuticas donde la actividad en absoluto está relacionada con la prolongación del perfil de liberación del fármaco. Por ejemplo, se añaden cantidades minoritarias de polisorbatos, poliaminas, poli(alcohol vinílico) y polietilenglicoles para facilitar la capacidad de dispersión de los agentes activos en sus vehículos. Está permitida la inclusión de dichos polímeros en cantidades pretendidas para conseguir estas funciones, y en cantidades que no permiten la formación de matrices sustanciales.

La sustancia de fármaco de aripiprazol se añade a un vehículo de inyección. El vehículo es preferiblemente un vehículo acuoso que suspende la sustancia de fármaco. Preferiblemente, el vehículo contiene un agente potenciador de la viscosidad.

Los vehículos viscosos pueden tener, por ejemplo, una viscosidad de al menos 0,02 Pa·s (20 cp) a 20°C. En otras realizaciones, la fase fluida de la suspensión tiene una viscosidad a 20°C de al menos aproximadamente 0,03 Pa·s (30 cp), 0,04 Pa·s (40 cp), 0,05 (50 cp), y 0,06 Pa·s (60 cp) que son preferidas. La viscosidad puede conseguirse añadiendo un agente potenciador de la viscosidad, tal como una carboximetilcelulosa, tal como carboximetilcelulosa sódica. En una realización, el vehículo de inyección comprende al menos aproximadamente el 1% en volumen de carboximetilcelulosa sódica, preferiblemente aproximadamente el 3% en volumen de carboximetilcelulosa.

El vehículo de inyección puede contener ventajosamente un agente humectante, tal como un polisorbato. Los polisorbatos adecuados incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, y polisorbato 80, vendidos con el nombre comercial Tween®. El agente humectante puede añadirse en una cantidad que potencie la dispersabilidad del agente activo. Un ejemplo de una cantidad adecuada incluye del aproximadamente el 0,1 al 2% en peso de polisorbato 20.

El vehículo de inyección también puede emplear ventajosamente un agente potenciador de la densidad, tal como azúcares, por ejemplo, manitol, o sorbitol y/o un agente de ajuste de la tonicidad, tal como cloruro sódico. En una realización, el agente de ajuste de la tonicidad es de aproximadamente el 1% en peso, incluyendo el 0,9% en peso.

En una realización, la composición consta de la sustancia de fármaco de aripiprazol y el vehículo de inyección, proporcionando de este modo una formulación sorprendentemente simple y elegante para obtener un perfil de liberación prolongada o sostenida.

La sustancia de fármaco de aripiprazol puede comprender, constar esencialmente de o constar de aripiprazol (en una forma cristalina, no cristalina o amorfa), una sal de aripiprazol, un solvato de aripiprazol (incluyendo etanolatos e hidratos), u otros polimorfos de aripiprazol. Las sales preferidas incluyen aquellas sales insolubles en un vehículo acuoso. Las sales farmacéuticas tales como las sales clorhidrato y bromhidrato son adecuadas.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para su administración por inyección. La administración de la composición de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención preferiblemente proporciona un perfil de liberación prolongada o liberación sostenida en el paciente. Un perfil de liberación prolongada incluye administraciones que consiguen que esté presente una cantidad terapéuticamente eficaz del aripiprazol en el plasma del individuo durante al menos aproximadamente 7 días, preferiblemente al menos aproximadamente 14 días, o más preferiblemente al menos aproximadamente 21 días, como alternativa durante al menos 2, 3, 4, 6 u 8 semanas o tanto como tres meses.

En una realización, las formulaciones pueden administrarse en forma de una dosis sencilla o única. Sin embargo, la invención es particularmente beneficiosa para aquellos individuos que requieren terapia constante o crónica, tales como aquellos que reciben dosis repetidas durante varias semanas o meses o más. En dichos regímenes de dosificación, el procedimiento puede comprender una primera administración de una primera formulación de liberación prolongada y una segunda administración de una segunda formulación de liberación prolongada. La segunda formulación puede ser igual, sustancialmente igual o diferente a la primera y puede incluir el mismo agente activo o un agente activo diferente. Por ejemplo, la segunda formulación puede administrarse aproximadamente 7 días, o más, tal como al menos aproximadamente 14 días, o al menos aproximadamente 17 días, después de la primera administración, donde la primera administración provoca la liberación del agente durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 días, o más.

Adicionalmente se entiende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" define una cantidad que provoca la mejora de cualquier parámetro o síntoma clínico. La dosis real puede variar con cada paciente y no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad.

Como se usa en este documento, el término "individuo", "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal de sangre

caliente incluyendo, aunque sin limitación, seres humanos, tal como un mamífero que está afectado por una patología particular.

Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto usado en el tratamiento descrito en este documento puede determinarla fácilmente el diagnosta de asistencia, como un especialista en la técnica, por el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la dosis terapéuticamente eficaz, el diagnosta de asistencia considera varios factores incluyendo, aunque sin limitación: la especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la característica de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

El modo de administración será por inyección, tal como por vía intramuscular o subcutánea.

Las cantidades preferidas de acuerdo con el modo seleccionado de administración las puede determinar un especialista en la técnica. Las composiciones farmacéuticas puede fabricarse utilizando técnicas conocidas en la técnica. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto se mezclará con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para inyección, los compuestos pueden estar en un vehículo farmacéutico fisiológicamente aceptable y administrarse en forma de suspensión. Los vehículos farmacéuticos ilustrativos también incluyen agua, soluciones acuosas de metilcelulosa, solución salina, soluciones de dextrosa, soluciones de fructosa, etanol, o aceites de origen animal, vegetal, o sintético. El vehículo farmacéutico también puede contener conservantes, y tampones que son conocidos en la técnica.

Cuando la composición tiene que usarse en forma de material inyectable incluyendo, aunque sin limitación, inyección sin aguja, puede formularse en un vehiculo inyectable convencional. Los vehículos adecuados incluyen soluciones biocompatibles y farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, puede controlarse el tamaño de la partícula de fármaco. A menudo, el diámetro medio másico de las partículas de fármaco es de menos de 100 micrómetros, tal como entre aproximadamente 1 y 100 micrómetros, preferiblemente aproximadamente 10 y 100 micrómetros, o aproximadamente 20 y 60 micrómetros.

En una realización, la forma de dosificación unitaria puede almacenarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, a mezclar para inyección antes de su uso, o en forma de una suspensión estable lisa para su uso. En este documento también se contemplan otros procedimientos para el almacenamiento o administración usando procedimientos reconocidos en la técnica.

**Parte experimental: Evaluación farmacocinética de aripiprazol en ratas después de la administración de dosis subcutáneas sencillas de formulaciones de aripiprazol.**

Especie y cepa: ratas Sprague-Dawley. Macho; 450 +/-50 gramos.

Grupos de estudio: 5 grupos, 15 sujetos

Grupo A: tres ratas inyectadas una vez SC con 10 mg de aripiprazol.

Grupo B: tres ratas inyectadas una vez SC con 20 mg de aripiprazol.

Grupo C: tres ratas inyectadas una vez SC con 30 mg de aripiprazol.

Grupo D: tres ratas inyectadas una vez SC con ~67 mg de micropartículas.

Grupo E: tres ratas inyectadas una vez SC con ~40 mg de micropartículas.

Tabla de condiciones de grupo:

| Grupos de ratas | Nº lote    | Polímero | Notas                            | % de carga |
|-----------------|------------|----------|----------------------------------|------------|
| A               |            | N/A      | Fármaco a granel                 | 100%       |
| B               |            | N/A      | Fármaco a granel                 | 100%       |
| C               |            | N/A      | Fármaco a granel                 | 100%       |
| D               | 03-10-66-B | 4A       | Fármaco a granel en microesferas | 30%        |
| E               | 03-10-66-C | 4A       | Fármaco a granel en microesferas | 50%        |

Vía de inyección: inyección subcutánea (SC) en la región interescapular.

Vehículo de inyección: diluyente acuoso que contiene CMC al 3% (baja viscosidad), Tween 20 al 0,1%, en NaCl al 0,9% y agua.

Volúmenes de dosis: las suspensiones se formularon del siguiente modo:

- 5
- |          |   |
|----------|---|
| Grupo A: | 10 mg de polvo en 0,75 ml de diluyente            |
| Grupo B: | 20 mg de polvo en 0,75 ml de diluyente            |
| Grupo C: | 30 mg de polvo en 0,75 ml de diluyente            |
| Grupo D: | -67 mg de micropartículas en 0,75 ml de diluyente |
| Grupo E: | 40 mg de micropartículas en 0,75 ml de diluyente  |

- 10 Recogida de sangre: las muestras de sangre se recogieron mediante la vena de la cola lateral después de anestesia con halotano. Se usó una jeringa sin anticoagulante para la recogida de sangre, después la sangre completa se transfirió a tubos que contenían K2 EDTA y perlas de mezcla (Microtainer®; MFG nº BD365974). Las muestras de sangre se procesaron (los tubos se invirtieron 15-20 veces y se centrifugaron durante 2 minutos a >14.000 g) para separar el plasma. Las muestras de plasma preparadas de este modo se transfirieron a tubos simples marcados (Microtainer®; MFG nº BD5962) y se almacenaron congeladas a < -70°C.
- 15

Volúmenes de sangre: se recogieron al menos 250 µl de sangre para cada momento puntual durante las primeras 24 horas y 400 µl para cada momento puntual después de ello.

Momentos puntuales para obtener plasma:

|     |      |     |      |      |
|-----|------|-----|------|------|
| 2 h | 24 h | 3 d | 10 d | 21 d |
| 4 h | 32 h | 4 d | 14 d | 24 d |
| 8 h | 2 d  | 7 d | 17 d | 28 d |

---

Nota: cuando la concentración de plasma era inferior al Límite de cuantificación, se terminó ese grupo de ats.

---

- 20 Los resultados obtenidos se presentan en la Figura. Sorprendentemente, las ratas que recibieron inyecciones en embolada de aripiprazol y vehículo de inyección solo estuvieron sustancialmente igual que las que recibieron el aripiprazol dispersado dentro de una microesfera de PLGA.

- 25 Serán obvias modificaciones y variaciones de la invención para los especialistas en la técnica a partir de la anterior descripción detallada de la invención. Se pretende que dichas modificaciones y variaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una composición inyectable para la liberación prolongada de aripiprazol que comprende una suspensión de aripiprazol en un vehículo de inyección en una cantidad de al menos 10 mg/ml que comprende un agente potenciador de la viscosidad opcional, estando la composición libre de matrices de liberación sostenida.
- 5 2.- La composición de la reivindicación 1, en la que la liberación de aripiprazol es durante al menos 7 días.
- 3.- La composición de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el agente potenciador de la viscosidad comprende carboximetilcelulosa.
- 4.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho vehículo de inyección comprende al menos un 1% en volumen de carboximetilcelulosa sódica.
- 10 5.- La composición de la reivindicación 4, en la que dicho vehículo de inyección comprende un 3% en volumen de carboximetilcelulosa.
- 6.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el vehículo de inyección comprende adicionalmente un agente humectante.
- 15 7.- La composición de la reivindicación 6, en la que el tensioactivo se selecciona entre el grupo que consta de polisorbato 20, polisorbato 40, y polisorbato 80.
- 8.- La composición de la reivindicación 7, en la que el vehículo de inyección comprende un 0,1% en peso de polisorbato 20.
- 9.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho vehículo de inyección comprende un agente potenciador de la densidad.
- 20 10.- La composición de la reivindicación 9, en la que dicho agente potenciador de la densidad comprende sorbitol.
- 11.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicho vehículo de inyección comprende un agente de ajuste de la tonicidad.
- 12.- La composición de la reivindicación 11, en la que dicho agente de ajuste de la tonicidad comprende cloruro sódico.
- 25 13.- La composición de la reivindicación 12, en la que dicho vehículo de inyección comprende un 1% en peso de cloruro sódico.
- 14.- La composición inyectable de la reivindicación 1 que comprende al menos 10 mg de aripiprazol, en la que dicho vehículo de inyección es un vehículo de inyección acuoso que comprende agua, un agente potenciador de la viscosidad, un agente humectante y un agente de ajuste de la tonicidad.
- 30 15.- La composición inyectable de la reivindicación 1 que comprende al menos 10 mg de aripiprazol, en la que dicho vehículo de inyección es un vehículo de inyección acuoso que comprende agua, un 3% en volumen de carboximetilcelulosa, un 0,1% de polisorbato 20 y un 1% en peso de cloruro sódico.
- 35 16.- La composición inyectable de la reivindicación 1 que comprende al menos 10 mg de aripiprazol, en la que dicho vehículo de inyección es un vehículo de inyección acuoso que consta esencialmente de agua, un 3% en volumen de carboximetilcelulosa, un 0,1% en peso de polisorbato 20 y un 0,9% en peso de cloruro sódico.
- 17.- El uso de la composición definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para su administración por inyección.
- 18.- El uso de la reivindicación 17, en el que la composición se administra por vía intramuscular o subcutánea.
- 40 19.- El uso de las reivindicaciones 17 ó 18 que comprende adicionalmente una segunda administración de la composición al menos aproximadamente 7 días después de la primera administración.
- 20.- El uso de las reivindicaciones 17 ó 18 que comprende adicionalmente una segunda administración de la composición al menos aproximadamente 14 días después de la primera administración.
- 21.- El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que el aripiprazol está presente en una cantidad de al menos 20 mg/ml.
- 45 22.- El uso de las reivindicaciones 17 ó 18, en el que está presente una cantidad terapéuticamente eficaz del aripiprazol en el plasma del individuo durante al menos 7 días.
- 23.- El uso de las reivindicaciones 17 ó 18, en el que está presente una cantidad terapéuticamente eficaz del

aripirazol en el plasma del individuo durante al menos 14 días.

24.- El uso de las reivindicaciones 17 ó 18, en el que está presente una cantidad terapéuticamente eficaz del aripirazol en el plasma del individuo durante al menos 21 días.

