

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 479**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2012 PCT/JP2012/065180**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12169662**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12731189 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2717859**

54 Título: **Formulación de aripiprazol liofilizada**

30 Prioridad:

07.06.2011 US 201161494088 P

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

01.02.2017

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

HIRAOKA, SHOGO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 599 479 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 liofilizada

Campo técnico

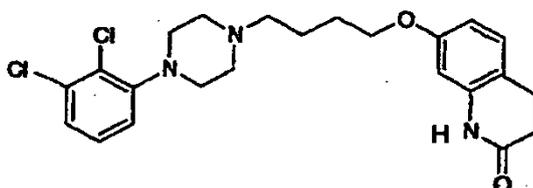
5 La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. N.º de serie 61/494.088 presentada el 7 de junio 2011, titulada "FREEZE-DRIED FORMULATION".

La presente invención se refiere a una formulación liofilizada que contiene aripiprazol.

Técnica anterior

Antecedentes de la invención

10 La patente de EE.UU. N.º 5.006.528 (Oshiro et al.) desvela 7-[(4-fenilpiperazino)-butoxi]carboestirilos, que incluyen aripiprazol, como antagonistas de los neurotransmisores dopaminérgicos. El aripiprazol es un agente antipsicótico atípico útil en el tratamiento de la esquizofrenia y tiene la siguiente estructura.



El aripiprazol es poco soluble en agua (< 1 µg/ml a temperatura ambiente).

15 Una formulación inyectable estéril de aripiprazol de acción prolongada tiene mérito como forma de dosificación de fármaco porque aumenta el cumplimiento de los pacientes y así reduce la tasa de recaída en el tratamiento de la esquizofrenia.

20 Ejemplos de medicamentos de acción prolongada conocidos para el tratamiento de la esquizofrenia incluyen decanoato de haloperidol y decanoato de flufenazina, ambos de los cuales tienen un compuesto de éster de baja solubilidad en agua disuelto en aceite de sésamo. También se conocen microcápsulas que contienen risperidona (documento WO95/13814) y olanzapina (documento WO99/12549).

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

PTL 1: Patente de EE.UU. N.º 5.006.528

PTL 2: WO2005/041937

25 PTL 3: WO1995/13814

PTL 4: WO1999/12549

PTL 5: WO2003/26659

Bibliografía no de patentes

NPL 1: Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 92, N.º 2, 319-332 (2003)

30 El documento WO 2009/017250 describe un método de producción de una suspensión de aripiprazol, en el que el aripiprazol tiene un tamaño de partícula medio de 1 a 10 µm, comprendiendo el método las etapas de: (a) combinar aripiprazol a granel y un vehículo para formar una suspensión primaria; (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización usando, por ejemplo, una máquina de pulverización de alto cizallamiento, una máquina de dispersión que aplica fuerza de cizallamiento a un material que va a procesarse, un molino coloidal, una máquina de dispersión ultrasónica, o una máquina de dispersión de emulsionante tipo chorro a alta presión para formar una suspensión secundaria; y (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización usando, por ejemplo, una máquina de dispersión de emulsionante tipo chorro a alta presión para formar una suspensión final estéril. También se describe un método de producción de una formulación liofilizada a partir de la suspensión de aripiprazol.

40 El documento WO 2005/041970 se refiere a un proceso de preparación de aripiprazol estéril que tiene un tamaño de partícula promedio inferior a 100 micrómetros, pero preferentemente superior a 25 micrómetros, empleando un procedimiento de cristalización de chorro incidente. El aripiprazol a granel resultante de tamaño de partícula deseado puede usarse para formar una formulación de aripiprazol liofilizada estéril, que tras la constitución con agua e

inyección intramuscular libera el aripiprazol durante un periodo de al menos aproximadamente una semana y hasta aproximadamente ocho semanas.

5 T. L. Rogers et al. (Pharmaceutical Research, Marzo de 2003, Volumen 20, Edición 3, pp 485-493) describen la mejora de la disolución acuosa del fármaco poco soluble en agua danazol por congelación por pulverización en líquido (SFL) y liofilización atmosférica (ATMFD).

J. Hu et al. (Pharmaceutical Research, Septiembre de 2002, Volumen 19, Edición 9, pp 1278-1284) investigan las técnicas de congelación por pulverización en líquido (SFL) con el fin de potenciar las tasas de disolución de principios activos poco solubles en agua (APIs) tales como danazol o carbamazepina.

Sumario de invención

10 Problema técnico

Los presentes inventores intentaron desarrollar una jeringa precargada (una jeringa precargada para inyección que va a prepararse inmediatamente antes de uso) que contiene una formulación de aripiprazol liofilizada y agua para inyección, que se mezclan juntos inmediatamente antes de uso para reconstituir una suspensión lista para uso.

15 Para producir una jeringa precargada tal, una formulación de aripiprazol liofilizada debe envasarse en una jeringa. Por comodidad de tal envasado, preferentemente se usa una formulación en polvo de aripiprazol liofilizada. En particular, para pesar eficazmente la cantidad de preparación farmacéutica que va a envasarse, preferentemente se usa un polvo.

20 Para envasar un polvo en una jeringa, generalmente se usan métodos usando el propio polvo a granel o un polvo secado por pulverización. Sin embargo, cuando estos métodos se usan, el aripiprazol o las partículas que contienen aripiprazol presentan mala dispersabilidad, y la formación de una suspensión homogénea en una jeringa era imposible. Por consiguiente, se hizo un intento por envasar en una jeringa un polvo obtenido triturando la formulación de aripiprazol liofilizada en forma de torta desvelada en el documento WO2005/041937. Sin embargo, la formulación en polvo de aripiprazol liofilizada resultante presentó mala dispersabilidad tras la reconstitución con agua; por tanto, la formación de una suspensión homogénea no fue fácil. Este resultado fue inesperado, debido a que la formulación de aripiprazol liofilizada en forma de torta se reconstituye fácilmente en una suspensión homogénea añadiendo agua a la misma (El resultado anterior fue encontrado por los presentes inventores y previamente era desconocido. El detalle se describirá más adelante como ejemplo comparativo.)

30 El término "dispersabilidad", como se usa en el presente documento, se refiere al nivel de dispersión de la formulación en polvo en agua cuando el agua se añade a la formulación en polvo envasada. Por consiguiente, la expresión "presentan mala dispersabilidad" o "mala dispersión", como se usa en el presente documento, se refiere a la propiedad tal que cuando el agua se añade a la formulación en polvo envasada, el agua penetra poco en el polvo, y la formulación en polvo no se dispersa fácilmente en agua. Cuando se dispersa en agua, la formulación en polvo obtenida triturando la formulación de aripiprazol liofilizada en forma de torta tuvo problemas tales como la formación de grumos y una porción que quedaba en un estado de polvo debido a la no penetración de agua.

35 Por tanto, hubo una necesidad de desarrollar una formulación en polvo de aripiprazol liofilizada que presentara buena dispersabilidad y fuera fácilmente dispersada dentro de una suspensión homogénea tras la reconstitución con agua.

Solución al problema

40 La invención de la presente solicitud, por ejemplo, incluye los puntos enumerados a continuación. En lo sucesivo, "% en peso/peso" representa "% (peso/peso)", y "% en peso/volumen" representa "% (peso/volumen)".

Punto 1. Una formulación liofilizada obtenida por un proceso que comprende las etapas de congelar por pulverización una suspensión de aripiprazol que contiene

(I) aripiprazol,

(II) un vehículo para el aripiprazol, y

45 (III) agua para inyección

para formar partículas congeladas por pulverización; y

secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.

50 Punto 2. La formulación liofilizada según el Punto 1, que consiste esencialmente en partículas (partículas liofilizadas por pulverización) con un tamaño de partícula de sustancialmente 30 μm o más (preferentemente 50 μm o más, más preferentemente 70 μm o más, e incluso más preferentemente 75 μm o más).

- Punto 3. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 o 2, que comprende aripiprazol en una cantidad del 50 % en peso/peso o más (preferentemente 60 % en peso/peso o más, y más preferentemente 70 % en peso/peso o más).
- 5 Punto 4. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3, que tiene una densidad aparente de 0,05 a 0,5 g/ml (preferentemente 0,08 a 0,4 g/ml, y más preferentemente 0,1 a 0,3 g/ml).
- Punto 5. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 4, en la que el aripiprazol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros.
- Punto 6. La formulación liofilizada según el Punto 5, en la que el aripiprazol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2,5 micrómetros.
- 10 Punto 7a. La formulación liofilizada según uno cualquiera del Punto 1 a 6, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga y tampones.
- Punto 7b. La formulación liofilizada según uno cualquiera del Punto 1 a 7a, en la que la suspensión de aripiprazol contiene como vehículo al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga y tampones.
- 15 Punto 8a. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 7b, que comprende
- (II-a) uno o más agentes de suspensión,
 - (II-b) uno o más agentes de carga, y
 - (II-c) uno o más tampones.
- Punto 8b. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 8a, en la que la suspensión de aripiprazol contiene como vehículo,
- 20
- (II-a) uno o más agentes de suspensión,
 - (II-b) uno o más agentes de carga, y
 - (II-c) uno o más tampones.
- Punto 9a. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 8b, que comprende
- 25
- (II-a) carboximetilcelulosa o una sal de la misma,
 - (II-b) manitol, y
 - (II-c) fosfato de sodio.
- Punto 9b. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 9a, en la que la suspensión de aripiprazol contiene como vehículo.
- 30
- (II-a) carboximetilcelulosa o una sal de la misma,
 - (II-b) manitol, y
 - (II-c) fosfato de sodio.
- Punto 10a. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 9b, que comprende además (IV) un agente de ajuste del pH.
- 35 Punto 10b. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 10a, en la que la suspensión de aripiprazol comprende además (IV) un agente de ajuste del pH.
- Punto 11. La formulación liofilizada según el Punto 10a o 10b, en la que el agente de ajuste del pH es hidróxido sódico.
- Punto 12. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 11, que comprende
- 40
- (I) aripiprazol,
 - (II-a) carboximetilcelulosa o una sal de sodio de la misma,
 - (II-b) manitol,

(II-c) fosfato de sodio (para ajustar el pH a aproximadamente 7), y opcionalmente

(IV) hidróxido sódico (para ajustar el pH a aproximadamente 7).

Punto 13. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 12, en la que el aripiprazol está en forma de un monohidrato.

5 Punto 14a. Un proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada que comprende las etapas de
(e'-1) congelar por pulverización una suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para obtener partículas congeladas por pulverización; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.

10 Punto 14b. Un proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada que comprende las etapas de
(d') reducir el tamaño de partícula medio del aripiprazol en una suspensión primaria formada mezclando aripiprazol, un vehículo para el aripiprazol, y agua al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para formar una suspensión final;

15 (e'-1) congelar por pulverización la suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para obtener partículas congeladas por pulverización; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.

Punto 14c. Un proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada que comprende las etapas de

(c') mezclar aripiprazol, un vehículo estéril para el aripiprazol, y agua para formar una suspensión primaria;

20 (d') reducir el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión primaria al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para formar una suspensión final;

(e'-1) congelar por pulverización la suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para obtener partículas congeladas por pulverización; y

25 (e'-2) secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.

Los procesos de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada según los Puntos 14a a 14c se prefieren como métodos de producción de la formulación liofilizada de uno cualquiera de los Puntos 1 a 13.

Punto 15. El proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 13 que comprende las etapas de

30 (a) preparar aripiprazol a granel estéril que tiene una distribución del tamaño de partícula deseada;

(b) preparar un vehículo estéril para el aripiprazol a granel estéril;

(c) mezclar el aripiprazol y el vehículo para formar una suspensión primaria estéril que contiene el aripiprazol;

(d) reducir el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión primaria estéril al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para formar una suspensión final estéril; y

35 (e) pulverizar para congelar la suspensión final, y secar.

Punto 16. El proceso según uno cualquiera de los Puntos 14a a 15, en el que la reducción del tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión (primaria estéril) se lleva a cabo por molienda en húmedo.

Punto 17. El proceso según uno cualquiera de los Puntos 14a a 16, en el que la pulverización en la etapa (e) o (e'-1) es tanto pulverización a una baja temperatura para congelar o pulverización a presión reducida para congelar.

40 Punto 18. El proceso según uno cualquiera de los Puntos 14a a 17, que comprende además seleccionar partículas (partículas liofilizadas por pulverización) con un tamaño de partícula de 30 μm o más (preferentemente 50 μm o más, más preferentemente 70 μm o más, e incluso más preferentemente 75 μm o más).

Punto 19. La formulación liofilizada según uno cualquiera de los Puntos 1 a 13 que presenta buena dispersabilidad y forma una suspensión homogénea de aripiprazol tras la reconstitución con agua.

Punto 20. La formulación liofilizada según uno cualquiera del Punto 1 a 13 y 19, que comprende partículas con un tamaño de partícula inferior a 75 μm en una cantidad del 15 % en peso/peso o menos.

Punto 21. Una suspensión de aripiprazol homogénea reconstituida a partir de la formulación liofilizada de uno cualquiera de los Puntos 1 a 13, 19 y 20 añadiendo agua a la misma.

5 Punto 22. Una formulación de aripiprazol, que comprende aripiprazol y un vehículo para el aripiprazol y que está en forma de un polvo (preferentemente que tiene un tamaño de partícula de 1 mm o menos), siendo las partículas del polvo esféricas y porosas.

10 Punto 23. La formulación de aripiprazol según el Punto 22 que comprende partículas liofilizadas (preferentemente partículas liofilizadas por pulverización) que tienen un tamaño de partícula de sustancialmente 30 μm o más (preferentemente 50 μm o más, más preferentemente 70 μm o más, e incluso más preferentemente 75 μm o más).

Punto 24. La formulación de aripiprazol según el Punto 22 o 23, que comprende el aripiprazol en una cantidad del 50 % en peso/peso o más (preferentemente 60 % en peso/peso o más, e incluso más preferentemente 70 % en peso/peso o más).

15 Punto 25. La formulación de aripiprazol según uno cualquiera de los Puntos 22 a 24, que tiene una densidad aparente de 0,05 a 0,5 g/ml, más preferentemente 0,08 a 0,4 g/ml, e incluso más preferentemente 0,1 a 0,3 g/ml.

Punto 26. La formulación de aripiprazol según uno cualquiera de los Puntos 22 a 25, en la que el aripiprazol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros.

Punto 27. La formulación de aripiprazol según el Punto 26, en la que el aripiprazol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2,5 micrómetros.

20 Punto 28. La formulación de aripiprazol según uno cualquiera de los Puntos 22 a 27, que comprende partículas con un tamaño de partícula de 75 μm o menos en una cantidad de 15 % en peso/peso o menos.

Punto 29. La formulación de aripiprazol según uno cualquiera de los Puntos 22 a 28, que es una formulación liofilizada.

Punto 30. La formulación de aripiprazol según el Punto 29, que es una formulación liofilizada por pulverización.

25 Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 10 % y recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la izquierda de la foto a la derecha indica 20 μm .

30 [Fig. 2] La Fig. 2 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 10 % y recogidas entre tamices de 250 μm y 500 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la derecha de la foto a la derecha indica 20 μm .

35 [Fig. 3] La Fig. 3 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 10 % y recogidas entre tamices de 500 μm y 1000 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la derecha de la foto a la derecha indica 20 μm .

40 [Fig. 4] La Fig. 4 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 20 % y recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la derecha de la foto a la derecha indica 20 μm .

45 [Fig. 5] La Fig. 5 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 20 % y recogidas entre tamices de 250 μm y 500 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la derecha de la foto a la derecha indica 20 μm .

[Fig. 6] La Fig. 6 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 20 % y recogidas entre tamices de 500 μm y 1000 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la derecha de la foto a la derecha indica 20 μm .

50 [Fig. 7] La Fig. 7 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 30 % y

recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la izquierda de la foto a la derecha indica 20 μm .

5 [Fig. 8] La Fig. 8 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 30 % y recogidas entre tamices de 250 μm y 500 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la derecha de la foto a la derecha indica 20 μm .

10 [Fig. 9] La Fig. 9 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 30 % y recogidas entre tamices de 500 μm y 1000 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca abajo a la derecha de la foto a la derecha indica 20 μm .

[Fig. 10] La Fig. 10 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización obtenidas liofilizando por pulverización una suspensión al 10 % y recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca abajo a la izquierda de la foto a la derecha indica 4 μm .

15 [Fig. 11] La Fig. 11 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de partículas liofilizadas por pulverización que se obtuvieron liofilizando por pulverización una suspensión al 10 % y que se pasaron a través de un tamiz de 75 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca abajo a la izquierda de la foto a la derecha indica 4 μm .

20 [Fig. 12] La Fig. 12 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) del polvo obtenido triturando un producto liofilizado en un vial ("producto liofilizado en vial") y recogido entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca abajo a la izquierda de la foto a la derecha indica 4 μm .

25 [Fig. 13] La Fig. 13 muestra el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) del polvo que se obtuvo triturando un producto liofilizado en vial y que se pasó a través de un tamiz de 75 μm . La barra blanca abajo a la derecha de la foto a la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca abajo a la izquierda de la foto a la derecha indica 4 μm .

[Fig. 14] La Fig. 14 muestra el aspecto de una suspensión obtenida dispersando un producto liofilizado en vial sin triturar (en forma de torta) en agua.

30 [Fig. 15] La Fig. 15 muestra el aspecto de una suspensión obtenida tamizando un producto liofilizado por pulverización para recoger un polvo obtenido entre tamices de 75 μm y 250 μm y dispensando el polvo en agua.

[Fig. 16] La Fig. 16 muestra el aspecto de una suspensión obtenida tamizando un producto liofilizado por pulverización para recoger un polvo que se pasó a través de un tamiz de 75 μm y dispensando el polvo en agua.

35 [Fig. 17] La Fig. 17 muestra el aspecto de una suspensión obtenida triturando un producto liofilizado en vial en un vial, tamizando el polvo para recoger un polvo que se pasó a través de un tamiz de 75 μm , y dispensando el polvo en agua.

40 [Fig. 18] La Fig. 18 muestra el aspecto de una suspensión obtenida triturando un producto liofilizado en vial en el vial, tamizando el polvo para recoger un polvo obtenido entre tamices de 75 μm y 250 μm , y dispensando el polvo en agua.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describe a continuación en más detalle. Naturalmente, "micrómetro" indica la misma longitud que " μm ".

La presente invención proporciona la siguiente preparación farmacéutica:

45 una formulación de aripiprazol liofilizada obtenida por un proceso que comprende las etapas de pulverizar para congelar una suspensión de aripiprazol que contiene

(I) aripiprazol,

(II) un vehículo para el aripiprazol, y

(III) agua para inyección; y

50 secar.

Esta formulación liofilizada se obtiene produciendo una suspensión de aripiprazol que contiene los componentes (I) a (III) y entonces sometiendo la suspensión a liofilización por pulverización. La "suspensión de aripiprazol" es una suspensión homogénea. La "suspensión de aripiprazol final" obtenida por el proceso de producción descrito más adelante es particularmente preferible.

5 Esta formulación liofilizada está en forma de un polvo, y presenta buena dispersabilidad en agua. Por consiguiente, la formulación liofilizada puede ser fácilmente reconstituida en una suspensión homogénea añadiendo agua. La suspensión obtenida tiene las mismas propiedades que la suspensión antes ser sometida a liofilización por pulverización. En particular, cuando la cantidad de agua añadida para reconstitución es la misma que la cantidad de agua perdida durante la liofilización, la suspensión obtenida tiene la misma constitución y propiedades que la
10 suspensión antes ser sometida a la liofilización por pulverización.

Más específicamente, la formulación liofilizada tras la reconstitución con agua pueden formar una suspensión inyectable que puede liberar aripiprazol en una cantidad terapéutica durante un periodo de al menos 1 semana, preferentemente 2, 3 o 4 semanas, y hasta 6 semanas o más, cuando se inyecta (preferentemente por vía intramuscular). La suspensión inyectable puede liberar aripiprazol en una cantidad terapéutica durante al menos 1
15 semana, preferentemente al menos 2 semanas, más preferentemente al menos 3 semanas, e incluso más preferentemente al menos 4 semanas.

Esta formulación liofilizada está en forma de un polvo. Este polvo consiste esencialmente en partículas que comprenden (I) aripiprazol y (II) un vehículo para el aripiprazol. Debido a que la formulación liofilizada de la presente invención se obtiene liofilizando por pulverización la suspensión, las partículas obtenidas tienen normalmente un
20 tamaño de partícula de 1 mm o menos. En la presente memoria descriptiva, las partículas se denominan algunas veces "partículas liofilizadas por pulverización".

Aunque el motivo no está claro, dichas partículas liofilizadas por pulverización con un tamaño de partícula excesivamente pequeño tienden inesperadamente a presentar mala dispersabilidad, cuando se añade agua a las mismas para la reconstitución. La formulación en polvo obtenida liofilizando por pulverización normalmente no
25 contiene partículas con pequeños tamaños de partícula en una cantidad tal como para producir mala dispersabilidad, y por tanto, el eliminar las partículas con pequeños tamaños de partícula no es particularmente requerido, pero es preferible.

Es decir, la formulación liofilizada consiste preferentemente en partículas con un tamaño de partícula mayor de un valor específico. Más específicamente, la formulación liofilizada consiste preferentemente en partículas con un
30 tamaño de partícula de sustancialmente 30 μm o más, más preferentemente un tamaño de partícula de sustancialmente 50 μm o más, incluso más preferentemente un tamaño de partícula de sustancialmente 70 μm o más, y particularmente preferentemente un tamaño de partícula de 75 μm o más. Una formulación liofilizada tal puede obtenerse, por ejemplo, tamizando la formulación liofilizada por pulverización usando un tamiz que tiene un tamaño de abertura específico. Más específicamente, por ejemplo, la formulación liofilizada obtenida liofilizando por
35 pulverización la suspensión se tamiza usando un tamiz que tiene un tamaño de abertura de 30 μm , y el polvo que quedó sobre el tamiz se recogió para obtener una formulación liofilizada con un tamaño de partícula de "sustancialmente 30 μm o más". La expresión "sustancialmente 30 μm o más" significa "obtenido mediante un procedimiento para seleccionar partículas de 30 μm o más (por ejemplo, tamizando) y no significa que no contenga partículas con un tamaño de partícula inferior a 30 μm .

Además, aunque no es una "formulación liofilizada que consiste en partículas con tamaños de partícula mayores de un valor específico", puede usarse preferentemente cualquier formulación liofilizada que no contenga partículas con
40 pequeños tamaños de partícula en una cantidad tal como para producir mala dispersabilidad. Como se ha descrito anteriormente, debido a que la formulación en polvo obtenida liofilizando por pulverización normalmente no contiene partículas con pequeños tamaños de partícula en una cantidad tal como para producir mala dispersabilidad, es
45 preferible una formulación liofilizada por pulverización tal. Ejemplos específicos de tales formulaciones incluyen una formulación liofilizada que comprende partículas con un tamaño de partícula inferior a 75 μm en una cantidad de preferentemente el 15 % en peso/peso o menos, más preferentemente el 10 % en peso/peso o menos, e incluso más preferentemente el 8 % en peso/peso o menos. La proporción de las partículas en la formulación puede determinarse tamizando usando un tamiz que tiene un tamaño de abertura de 75 μm , recogiendo una porción del
50 polvo que pasa a través del tamiz, midiendo el peso de la porción recogida, y calculando la proporción de la porción, basándose en el peso total de la formulación liofilizada.

El tamaño de partícula de las partículas liofilizadas por pulverización depende de la finura de la niebla (tamaño de las gotitas de niebla) durante la pulverización, y así puede ajustarse adecuadamente ajustando la presión para
55 pulverizar, orificio de la boquilla de pulverización, etc., en el momento de pulverizar. Además, debido a que las partículas se producen por liofilización por pulverización, las partículas pueden ser aproximadamente esféricas.

La formulación liofilizada (las partículas liofilizadas por pulverización) de la presente invención contiene preferentemente aripiprazol en una cantidad del 50 % en peso/peso o más, más preferentemente 60 % en peso/peso o más, e incluso más preferentemente 70 % en peso/peso o más.

La densidad aparente de la formulación liofilizada de la presente invención (es decir, las partículas liofilizadas por pulverización) es preferentemente 0,05 a 0,5 g/ml, más preferentemente 0,08 a 0,4 g/ml, e incluso más preferentemente 0,1 a 0,3 g/ml. La densidad aparente en el presente documento se refiere a un valor obtenido vertiendo la formulación liofilizada (polvo) en una probeta graduada y midiendo el volumen y peso de la formulación, y dividiendo el peso entre el volumen.

El vehículo puede incluir uno o más agentes de suspensión, uno o más agentes de carga, y uno o más tampones. Más específicamente, el vehículo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga y tampones.

El agente de suspensión está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 10 % en peso/volumen, y preferentemente aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 % en peso/volumen, basado en la formulación inyectable estéril. La "formulación inyectable estéril", como se usa en el presente documento, se refiere a una suspensión de aripiprazol homogénea estéril que contiene los componentes (I) a (III) anteriores (incluyendo la suspensión antes de la liofilización por pulverización y la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua). Ejemplos de agentes de suspensión adecuados para su uso incluyen, pero no se limitan a, uno, dos, o más de los siguientes: carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Entre estos, se prefieren carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona.

Otros agentes de suspensión adecuados para su uso en el vehículo para el aripiprazol incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos (incluyendo tensioactivos no iónicos e iónicos), tales como cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatida), dextrano, glicerol, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, polioxietilén alquil éteres (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino polioxietilénicos, ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietilénicos (por ejemplo, los Tweens comercialmente disponibles (marca registrada), tales como Tween 20 (marca registrada) y Tween 80 (marca registrada) (ICI Specialty Chemicals); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3350 (marca registrada) y 1450 (marca registrada); y Carbopol 934 (Union Carbide)), bromuro de dodeciltrimetilamonio, poli(estearatos de oxietileno), dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como Tyloxapol, Superione y Triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68 (marca registrada) y F108 (marca registrada), que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908 (marca registrada), también conocidas como Poloxamine 908 (marca registrada), 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.)); fosfolípidos cargados tales como dimiristoil fosfatidil glicerol, dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508 (marca registrada) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT (marca registrada), que es un éster dioctílico de ácido sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid)); Duponol P (marca registrada), que es un laurilsulfato de sodio (DuPont); Tritons X-200 (marca registrada), que es un alquil aril poliéter sulfonato (Rohm and Haas); Crodestas F-110, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-10G (marca registrada) o Surfactant 10-G (marca registrada) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-400 (Croda, Inc.); y SA90HCO, que es $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_2CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil- β -D-glucopiranosido; n-decil- β -D-maltopiranosido; n-dodecil- β -D-glucopiranosido; n-dodecil- 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; octil- β -D-tioglucoósido; y similares.

La mayoría de estos agentes de suspensión son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en the Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986), incorporado específicamente por referencia. Los agentes de suspensión están comercialmente disponibles y/o pueden prepararse por técnicas conocidas en la técnica. Los agentes de suspensión pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

Cuando el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión es aproximadamente 1 micrómetro o más, la carboximetilcelulosa o sales de sodio de la misma son particularmente preferibles.

El agente de carga (también llamado "criogénico/lioprotector") puede usarse en una cantidad tal como para hacer la formulación inyectable estéril aproximadamente isotónica con la sangre en el momento de la administración. Más específicamente, el agente de carga está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 % en peso/volumen, preferentemente aproximadamente el 3 a aproximadamente el 8 % en peso/volumen, y más preferentemente aproximadamente el 4 a aproximadamente el 5 % en peso/volumen, basado en la formulación inyectable estéril. La "formulación inyectable estéril", como se usa en el presente documento, se refiere a una

suspensión de aripiprazol homogénea estéril que contiene los componentes (I) a (III) anteriores (incluyendo la suspensión antes de la liofilización por pulverización y la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua). Ejemplos de agentes de carga adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, uno, dos o más de los siguientes: manitol, sacarosa, maltosa, xilitol, glucosa, almidones, sorbital y similares. Cuando el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión es aproximadamente 1 micrómetro o más, se usa preferentemente manitol.

El tampón se usa en una cantidad para ajustar el pH de la suspensión acuosa de la formulación de aripiprazol liofilizada a aproximadamente 6 a aproximadamente 8, y preferentemente aproximadamente 7. Para lograr un pH tal, el tampón, dependiendo del tipo, se usa normalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 2 % en peso/volumen, preferentemente aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 1 % en peso/volumen, y más preferentemente aproximadamente el 0,1 % en peso/volumen, basado en el peso total de la formulación inyectable estéril. La "formulación inyectable estéril", como se usa en el presente documento, se refiere a una suspensión de aripiprazol homogénea estéril que contiene los componentes (I) a (III) anteriores (incluyendo la suspensión antes de la liofilización por pulverización y la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua). Ejemplos de tampones adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, uno, dos, o más de los siguientes: fosfato de sodio, fosfato de potasio y tampón Tris. Entre éstos, el fosfato de sodio es preferible.

La formulación liofilizada de la invención puede contener opcionalmente un agente de ajuste del pH, que se usa en una cantidad para ajustar el pH de la suspensión antes de la liofilización por pulverización y la suspensión acuosa del aripiprazol liofilizado (suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua) al intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5, y preferentemente aproximadamente 7, y puede ser un ácido o base que depende de si el pH de la suspensión acuosa del aripiprazol liofilizado necesita ser elevado o reducido para alcanzar el pH neutro deseado de aproximadamente 7. Así, cuando el pH necesita ser reducido, puede usarse un agente de ajuste del pH ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido acético, preferentemente ácido clorhídrico. Cuando el pH necesita ser elevado, se usa un agente de ajuste del pH básico, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato cálcico, magnesio óxido, o hidróxido de magnesio, preferentemente hidróxido sódico. Tales agentes de ajuste del pH pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La formulación liofilizada de la presente invención se obtiene congelando por pulverización la suspensión de aripiprazol que contiene los componentes (I) a (III) anteriores para obtener partículas de aripiprazol congeladas por pulverización, y secando las partículas congeladas por pulverización.

Las partículas congeladas por pulverización contienen los componentes (I) a (III) (sin embargo, el agua para inyección (III) está en forma de hielo). Cuando las partículas congeladas por pulverización se someten adicionalmente a secado, el agua para inyección (III) se elimina de las partículas para obtener partículas que contienen los componentes (I) y (II) (partículas liofilizadas por pulverización). Las partículas liofilizadas por pulverización son porosas (y también puede describirse como que están en forma de espumas). Esto es supuestamente debido a que cuando las partículas se secan, solo se pierden las porciones de hielo derivadas del componente (III) en las partículas congeladas por pulverización.

La formulación liofilizada por pulverización está en forma de partículas que comprenden los componentes (I) y (II) como se ha descrito anteriormente. La relación del componente (II) con respecto al componente (I) en las partículas es la misma que aquella en la suspensión liofilizada.

Más específicamente, la cantidad del agente de suspensión es preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 partes en peso por 100 partes en peso de aripiprazol, la cantidad del agente de carga es preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 25 partes en peso por 100 partes en peso de aripiprazol, y la cantidad del tampón es preferentemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 partes en peso por 100 partes en peso de aripiprazol.

La porosidad puede ser supuestamente uno de los motivos por los que las partículas liofilizadas por pulverización tienen excelente dispersabilidad en agua. Sin embargo, independientemente del tamaño de partícula de las partículas liofilizadas por pulverización, hay poca diferencia en el tamaño de poro de las partículas, etc., mientras que las partículas liofilizadas por pulverización con un tamaño de partícula excesivamente pequeño tienden a tener mala dispersabilidad en agua, como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, es difícil explicar la dispersabilidad en agua solo desde el punto de vista de la porosidad de las partículas.

La presente invención proporciona además un proceso de producción de una formulación liofilizada que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar aripiprazol a granel que tiene una distribución del tamaño de partícula deseada;
- (b) preparar un vehículo para el aripiprazol a granel;
- (c) mezclar el aripiprazol, el vehículo estéril y el agua para formar una suspensión primaria;

(d) reducir el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión primaria al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para formar una suspensión final; y

(e) pulverizar para congelar la suspensión final, y secar para formar una formulación liofilizada.

5 La etapa (e) es una etapa de liofilización por pulverización de la suspensión de aripiprazol. Más específicamente, la etapa (e) puede subdividirse en las siguientes etapas:

(e'-1) congelar por pulverización una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (correspondiente a la suspensión final) para obtener partículas congeladas por pulverización; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.

10 Como se ha descrito anteriormente, en el proceso de producción, después de producirse la "suspensión de aripiprazol primaria" (etapa (c)), el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión primaria se reduce para obtener una "suspensión de aripiprazol final" (etapa (d)), y la suspensión final se congela por pulverización y se seca (etapa (e)) para obtener una formulación liofilizada.

15 La suspensión de aripiprazol primaria, como se usa en el presente documento, significa simplemente una suspensión obtenida mezclando aripiprazol a granel con el vehículo y agua. La suspensión de aripiprazol final se refiere a una suspensión obtenida moliendo el aripiprazol para ajustar el tamaño de partícula medio de las partículas de aripiprazol. El aripiprazol en la suspensión final tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 μm . La suspensión final es una suspensión homogénea. La suspensión homogénea, como se usa en el presente documento, se refiere a una "suspensión desfloculada", que es un término usado en el campo de las suspensiones; no se refiere a una "suspensión floculada".

20 En el método anterior, la reducción del tamaño de partícula medio de la suspensión primaria a un tamaño de partícula medio deseado se lleva a cabo usando un procedimiento de molienda en húmedo aséptica, que preferentemente es molienda con bolas en húmedo aséptica. La molienda en húmedo aséptica es particularmente preferible para formar una formulación de aripiprazol estéril homogénea de una distribución del tamaño de partícula media deseada.

25 El término "tamaño de partícula medio" se refiere al diámetro medio volumétrico como se mide por métodos de dispersión de la luz del láser (LLS). La distribución del tamaño de partícula se mide por métodos de LLS, y el tamaño de partícula medio se calcula a partir de la distribución del tamaño de partícula. El método de LLS es sinónimo al método de dispersión por difracción del láser.

30 La presente invención engloba adicionalmente un proceso de producción de una formulación liofilizada que comprende la etapa (e), y un proceso de producción de una formulación liofilizada que comprende las etapas (d) y (e), y un proceso de producción de una formulación liofilizada que comprende las etapas (c) a (e).

El "proceso de producción de una formulación liofilizada que comprende la etapa (e)" puede parafrasearse del siguiente modo:

35 un proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada que comprende las etapas de

(e'-1) congelar por pulverización una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para obtener partículas congeladas por pulverización; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.

40 El "proceso de producción de la formulación liofilizada que comprende las etapas (d) y (e)" puede parafrasearse del siguiente modo:

un proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada que comprende

45 la etapa (d') de reducir el tamaño de partícula medio del aripiprazol en una suspensión primaria obtenida mezclando aripiprazol, un vehículo estéril para el aripiprazol y agua al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para obtener una suspensión final; y las etapas (e'-1) y (e'-2) anteriores.

El "proceso de producción de una formulación liofilizada que comprende las etapas (c) a (e)" puede parafrasearse del siguiente modo:

un proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada que comprende

la etapa (c') de mezclar aripiprazol, un vehículo estéril para el aripiprazol y agua; y

50 las etapas (d'), (e'-1) y (e'-2) anteriores.

La formulación de aripiprazol liofilizada de la presente invención contiene preferentemente aripiprazol en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40 % en peso/peso, más preferentemente aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35 % en peso/peso, e incluso más preferentemente aproximadamente el 8 a aproximadamente el 30 % en peso/peso, basado en el peso de la formulación en suspensión obtenida por reconstitución con agua. Es decir, la cantidad de agua usada para la reconstitución se ajusta preferentemente para lograr un contenido de aripiprazol en el intervalo anteriormente mencionado.

El aripiprazol tiene preferentemente un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 micrómetros, más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micrómetros, e incluso más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros. Como se ha descrito anteriormente, el "tamaño de partícula medio" se refiere al diámetro medio volumétrico como se mide por métodos de dispersión por difracción del láser. La suspensión homogénea de aripiprazol que contiene los componentes (I) a (III) (incluyendo la suspensión antes de la liofilización por pulverización y la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua) se mide por un método de dispersión por difracción del láser para determinar el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión.

Cuando el periodo de liberación controlada deseado es al menos aproximadamente 2 semanas, y preferentemente aproximadamente 3 a aproximadamente 4 semanas, el tamaño de partícula medio del aripiprazol está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micrómetros, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 micrómetros, y lo más preferentemente aproximadamente 2,5 micrómetros. Es decir, cuando una formulación inyectable se reconstituye a partir de la formulación liofilizada de la presente invención que tiene un tamaño de partícula medio del aripiprazol dentro del intervalo específico añadiendo agua a la misma, y se administra, el periodo de liberación controlada del aripiprazol es al menos 2 semanas, y puede durar durante 6 semanas o más. El periodo de liberación controlada es preferentemente 2 a 4 semanas, y más preferentemente 3 a 4 semanas. El aripiprazol contenido en la formulación liofilizada de la presente invención que presenta el periodo de liberación controlada anteriormente mencionado tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micrómetros, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros, y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 micrómetros, e incluso más preferentemente aproximadamente 2,5 micrómetros.

El aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2,5 micrómetros tiene, por ejemplo, una distribución del tamaño de partícula del siguiente modo:

[Tabla 1]

Preferido	Más preferido
95 % < 50 micrómetros	95 % < 30 micrómetros
90 % < 20 micrómetros	90 % < 15 micrómetros
50 % < 10 micrómetros	75 % < 10 micrómetros
10 % < 2 micrómetros	50 % < 4 micrómetros
	10 % < 1 micrómetro

El método de producción de la formulación de aripiprazol liofilizada de la invención se lleva a cabo preferentemente con cualquier cosa que sea estéril. Por consiguiente, se usa un procedimiento aséptico para producir el aripiprazol a granel estéril de una distribución del tamaño de partícula deseada. El aripiprazol a granel estéril tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 micrómetros, y preferentemente aproximadamente 110 a aproximadamente 500 micrómetros.

Se usan el método de cristalización de chorro incidente y el método de cristalización aséptica preferentemente para producir aripiprazol estéril a granel.

El vehículo para el aripiprazol a granel estéril, que contiene un agente de suspensión, un agente de carga, un tampón y agua, y puede contener opcionalmente un agente de ajuste del pH, se prepara y se esteriliza. El aripiprazol a granel estéril y el vehículo estéril se mezclan entonces asépticamente para formar una suspensión primaria estéril. El tamaño de partícula del aripiprazol se reduce a un nivel deseado por molienda en húmedo. Esto se lleva a cabo preferentemente por un procedimiento de molienda en húmedo aséptica en el que partículas de aripiprazol estériles dispersadas en el vehículo estéril se someten a medios de molienda en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula del aripiprazol al intervalo de preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros, incluso más preferentemente aproximadamente 2 a 4 micrómetros, y particularmente preferentemente aproximadamente 2,5 micrómetros, dependiendo del periodo de liberación controlada deseado.

El procedimiento de molienda en húmedo aséptica es preferentemente un método en homogeneizador a alta presión o molienda con bolas en húmedo. Un método en homogeneizador a alta presión es más preferible. El tamaño de partícula medio deseado del aripiprazol se consigue preferentemente reduciendo el tamaño de partícula medio en una etapa de pre-molienda de alto cizallamiento antes de la molienda en húmedo usando un homogeneizador de alta presión, y entonces reduciendo el tamaño de partícula medio por un homogeneizador de alta presión a un tamaño de partícula deseado.

Además de los molinos de bolas (tal como molinos Dyno) y el método del homogeneizador de alta presión, pueden usarse otros molinos de baja energía y de alta energía (tales como un molino de rodillos), y molinos de alta energía (tales como molinos Netzsch, molinos DC y molinos planetarios). Sin embargo, se requieren que el procedimiento de molienda y el equipo usado sean capaces de producir una formulación de aripiprazol estéril de un tamaño de partícula medio deseado.

Otras técnicas para la reducción del tamaño de partícula que pueden usarse incluyen cristalización controlada aséptica, homogenización de alto cizallamiento y microfluidización para producir partículas que tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros (preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros, incluso más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 micrómetros, y particularmente preferentemente aproximadamente 2,5 micrómetros).

La etapa de congelación por pulverización de la presente invención (es decir, pulverización para congelar) puede realizarse según métodos conocidos. Ejemplos de métodos usables incluyen, pero no se limitan a, un método de pulverización en nitrógeno líquido, un método de pulverización a bajas temperaturas para congelar, y un método de pulverización a presión reducida para congelar debido al calor de vaporización del líquido.

La etapa de secar las partículas congeladas por pulverización obtenidas por la etapa de congelación por pulverización también puede realizarse según métodos conocidos. Sin embargo, el secado se realiza preferentemente mientras que las partículas se mantienen en un estado congelado. Por consiguiente, la etapa de secado se realiza preferentemente a bajas temperaturas (la temperatura a la que el hielo sublima: por ejemplo, a aproximadamente -5 °C o menos). Además, el reducir la presión en la secadora puede promover el secado y así es preferible. Por ejemplo, es preferible ajustar la presión del aire a 50 Pa o menos, preferentemente 20 Pa o menos. Más específicamente, por ejemplo, las partículas congeladas por pulverización se disponen en un liofilizador y se mantienen a -5 °C a 20 Pa o menos durante al menos 24 horas para lograr el secado. Antes del secado, puede realizarse una etapa de mantenimiento en un estado congelado. Por ejemplo, antes del secado, las partículas congeladas por pulverización pueden mantenerse a una baja temperatura (por ejemplo, aproximadamente -40 °C) durante aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, y luego secarse. Manteniendo el estado congelado, incluso el interior de las partículas congeladas puede congelarse firmemente (las partículas liofilizadas por pulverización, que incluyen el interior de las mismas, se ultra-congelan cuando se secan por pulverización, pero solo para ser prudentes, puede incluirse una etapa de mantenimiento del estado congelado).

El aripiprazol puede usarse en una forma cristalina deseada. Ejemplos de la misma incluyen una forma de monohidrato (hidrato A de aripiprazol) y varias formas anhidras, concretamente, cristales B de anhídrido, cristales C de anhídrido, cristales D de anhídrido, cristales E de anhídrido, cristales F de anhídrido y cristales G de anhídrido. Las formas cristalinas anteriores y otras formas cristalinas de aripiprazol y métodos de preparación de tales formas cristalinas se desvelan en el documento WO 2003/26659, publicado el 4 de abril de 2003.

Como se ha descrito anteriormente, el aripiprazol está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40 % en peso/volumen, preferentemente aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35 % en peso/volumen, y más preferentemente aproximadamente el 8 a aproximadamente el 30 % en peso/volumen, en la formulación inyectable acuosa, es decir, suspensión. En realizaciones preferidas, la formulación de aripiprazol liofilizada se constituye con agua para inyección en una cantidad para proporcionar aproximadamente 10 a aproximadamente 800 mg, preferentemente aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg, de aripiprazol en un volumen de 2,5 ml o menos, preferentemente 2 ml de formulación. Más específicamente, el aripiprazol está preferentemente presente en la formulación inyectable acuosa, es decir, suspensión, en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 800 mg/2 ml de formulación, más preferentemente aproximadamente 100 a aproximadamente 700 mg/2 ml de formulación, incluso más preferentemente aproximadamente 160 a aproximadamente 600 mg/2 ml de formulación, y todavía incluso más preferentemente aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg/2 ml de formulación. Una suspensión tal se administra una vez cada 2 a 6 semanas (es decir, una vez cada 2, 3, 4, 5 o 6 semanas), como se ha descrito anteriormente. La suspensión como se usa en el presente documento incluye la suspensión antes de la liofilización por pulverización y la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, la concentración de la suspensión reconstituida varía dependiendo de la cantidad de agua usada para la reconstitución. Por consiguiente, la suspensión antes de la liofilización por pulverización, y la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua, no tienen necesariamente la misma concentración, y pueden tener concentraciones diferentes.

En el proceso de producción anterior de la formulación liofilizada se describe el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión de aripiprazol. Debido a que la formulación liofilizada de la presente invención se obtiene liofilizando por pulverización la suspensión de aripiprazol como se ha descrito anteriormente, el tamaño de partícula medio del aripiprazol contenido en la formulación liofilizada es el mismo que el del aripiprazol contenido en la suspensión usada para la producción de la formulación.

Por consiguiente, el tamaño de partícula medio del aripiprazol contenido en la formulación liofilizada (partículas liofilizadas por pulverización) de la presente invención es preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 20 micrómetros, más preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros, incluso más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 micrómetros, y particularmente preferentemente aproximadamente 2,5 micrómetros.

En la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada de la presente invención con agua, el vehículo se disuelve en agua. Por tanto, el tamaño de partícula medio del aripiprazol contenido en la formulación liofilizada puede obtenerse fácilmente midiendo el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión por un método de dispersión por difracción del láser. El tamaño de partícula medio del aripiprazol contenido en la formulación liofilizada de la presente invención se mide de este modo.

Ejemplos preferibles de formulaciones en suspensión reconstituidas obtenidas por la presente invención son las siguientes:

[Tabla 2]

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 sódico	c.s.p. para ajustar el pH a 7	c.s.p. para ajustar el pH a 7	c.s.p. para ajustar el pH a 7
Agua para inyección	c.s.p. hasta 1 ml	c.s.p. hasta 1 ml	c.s.p. hasta 1 ml

Después de la reconstitución de la formulación en suspensión con agua, la formulación de aripiprazol de la invención se usa para tratar esquizofrenia y trastornos relacionados (tales como trastorno bipolar y demencia) en pacientes humanos. Una dosificación preferible para la formulación inyectable de la invención es aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de aripiprazol por dosis. Esta cantidad de aripiprazol se administra por una única inyección o múltiples inyecciones. La formulación puede administrarse una vez o dos veces mensualmente. Más específicamente, una dosificación preferible es una única inyección o múltiples inyecciones que contienen aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg de aripiprazol/ml administrada una vez o dos veces mensualmente. La formulación inyectable se administra preferentemente por vía intramuscular, aunque la inyección subcutánea también es aceptable.

Los siguientes ejemplos representan realizaciones preferidas de la invención. La unidad "%" para la concentración de la suspensión significa "% en peso/volumen".

Ejemplos

Preparación de suspensiones al 10 %, 20 % y 30 % de aripiprazol

Primero, se preparó una suspensión al 30 %. Más específicamente, cada componente se disolvió o suspendió en agua para preparar una suspensión (suspensión primaria) que finalmente contenía 12,48 mg de carboximetilcelulosa, 62,4 mg de manitol y 1,11 mg de dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, y 312,0 mg de aripiprazol hidratado, por ml de la suspensión. El pH de la suspensión primaria se ajustó a aproximadamente 7 con hidróxido sódico. La suspensión primaria se pre-molió con un homogeneizador giratorio con cizallamiento (Clearmix, un producto de M Technique Co., Ltd.), y luego se sometió repetidamente a molienda en húmedo a aproximadamente 550 bar usando un homogeneizador de alta presión (un producto de Niro) para lograr un tamaño de partícula medio del aripiprazol de 3 µm o menos, proporcionando así una suspensión (suspensión final) de aproximadamente el 30 % de aripiprazol. La suspensión al 30 % de aripiprazol se diluyó con agua para preparar una suspensión al 10 % y una suspensión al 20 %.

Liofilización por pulverización de las suspensiones

Se dispusieron aproximadamente 100 ml de cada suspensión de estas concentraciones diferentes en un frasco pulverizador (número de producto: 4-5002-01, un producto de AS ONE Corporation, tipo que pulveriza apretando un

gatillo a mano). Se dispuso nitrógeno líquido sobre una bandeja de aluminio de aproximadamente 250 mm x aproximadamente 300 mm a una profundidad de aproximadamente 10 mm. Cada suspensión se pulverizó sobre la superficie de nitrógeno líquido desde una altura de aproximadamente 200 mm hasta que se vació cada frasco pulverizador. Como resultado, cada una de las suspensiones pulverizadas en el nitrógeno líquido se congeló en forma de granos para formar partículas congeladas por pulverización. Después de pulverizar y antes de haberse volatilizado el nitrógeno líquido de la bandeja de aluminio, la bandeja sobre la que se pulverizó cada suspensión de las diferentes concentraciones se transfirió a un estante de un liofilizador previamente enfriado a -40 °C para empezar la liofilización. Las condiciones de liofilización fueron las siguientes:

- (a) Mantenimiento del estado congelado: el producto se mantuvo a -40 °C durante al menos 3 horas.
- (b) Secado: la presión de la cámara se ajustó a aproximadamente 20 Pa o menos, la temperatura del estante se subió a aproximadamente 5 °C, y el secado continuó bajo estas condiciones durante al menos 24 horas.

En este ejemplo, la etapa de congelación se realizó pulverizando en nitrógeno líquido. Sin embargo, en tanto que pueda realizarse la congelación por pulverización, el método no se limita a esto. Por ejemplo, puede usarse un método que comprende pulverizar a una baja temperatura para la congelación, y un método que comprende pulverizar a presión reducida para congelar debido al calor de vaporización del líquido.

Tamizado de los productos liofilizados obtenidos

Después de la liofilización, cada uno de los productos liofilizados obtenidos se dispuso sobre un tamiz con un diámetro de 80 mm y con un tamaño de malla (es decir, un tamaño de abertura) de 1000 µm. Los tamices con tamaños de malla de 500 µm, 250 µm y 75 µm se apilaron juntos debajo del tamiz con un tamaño de malla de 1000 µm, y se realizó el tamizado. Se recogieron los productos liofilizados que quedaron entre los tamices de 75 µm y 250 µm, aquellos que quedaron entre los tamices de 250 µm y 500 µm, y aquellos que quedaron entre los tamices de 500 µm y 1000 µm. En lo sucesivo, el producto liofilizado (partículas) que quedó entre los tamices de tamaños de malla específicos y se recogió de los mismos también pueden describirse como "partículas recogidas entre tamices de un tamaño de malla más pequeño y un tamaño de malla más grande". Por ejemplo, el producto liofilizado que quedó entre los tamices de 75 µm y 250 µm y se recogió de los mismos se describe como "partículas recogidas entre los tamices de 75 µm y 250 µm".

Los tamices usados en el presente documento son tamices de Japanese Pharmacopoeia 16ª Edición, Tamiz N.º 200 (tamaño de abertura: 75 µm), N.º 60 (tamaño de abertura: 250 µm), N.º 30 (tamaño de abertura: 500 µm) y N.º 16 (tamaño de abertura 1000 µm).

Evaluación 1 de los productos liofilizados obtenidos

Los productos liofilizados obtenidos se observaron con un microscopio electrónico de barrido. Las Figs. 1 a 9 muestran los resultados. Las Figs. 1 a 3 muestran los resultados de productos liofilizados obtenidos usando la suspensión al 10 %. Las Figs. 4 a 6 muestran los resultados de productos liofilizados obtenidos usando la suspensión al 20 %. Las Figs. 7 a 9 muestran los resultados de productos liofilizados obtenidos usando la suspensión al 30 %. Las Figs. 1, 4 y 7 muestran el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de 75 µm y 250 µm. Las Figs. 2, 5 y 8 muestran el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de 250 µm y 500 µm. Las Figs. 3, 6 y 9 muestran el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de 500 µm y 1000 µm. Todos los productos liofilizados parecieron ser aproximadamente esféricos y porosos. Las Figs. 1 a 9 ilustran aumentos de 50x del aspecto (foto a la izquierda) y aumentos de 2500x de la condición superficial (foto a la derecha).

Se midió la densidad aparente de los productos liofilizados obtenidos. Más específicamente, el producto liofilizado (polvo) se insertó en una probeta graduada de 25 ml hasta la marca de 5 ml, y se midió el peso del polvo insertado para calcular la densidad aparente. Como resultado, la densidad aparente fue aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 g/ml.

Se pesaron aproximadamente 325 mg de cada polvo (aproximadamente 250 mg en términos de aripiprazol) y se dispusieron en viales de vidrio. Se añadió agua para inyección a los mismos en una cantidad para preparar una suspensión de aripiprazol de aproximadamente el 20 %. Cada vial se tapó con un tapón de goma y se agitó a mano para obtener una resuspensión (es decir, una suspensión reconstituida añadiendo agua para inyección). El polvo se resuspendió fácilmente como el producto liofilizado en vial (correspondiente a la formulación de aripiprazol liofilizada en forma de torta desvelada en el documento WO2005/041937) sin observación de aglomerados de polvo debido a la mala dispersión.

La resuspensión en el vial se aspiró del vial usando una jeringa de plástico sin aguja que tenía una porción de orificio con un diámetro interno de aproximadamente 1,7 mm a la que iba a unirse una aguja. No se observó que quedara polvo debido a la mala dispersión en el vial después de la aspiración. Se unió una aguja de 27G (diámetro interno: 0,22 mm) a esta jeringa para expulsar la suspensión. La suspensión se expulsó sin obstruir la aguja. Los resultados confirmaron que la resuspensión obtenida del producto liofilizado no contuvo aglomerados de polvo con un tamaño

de 1,7 mm o más, y no se formaron agregados que pudieran causar la obstrucción de una aguja con un diámetro interno de 0,22 mm.

El tamaño de partícula medio después de la resuspensión se midió por un analizador de la distribución del tamaño de partícula de difracción del láser SALD 3100, producido por Shimadzu Corporation. La medición se realizó usando una celda de circulación con un índice de refracción de 2,00-0,20i usando agua como medio para la medición. Más específicamente, se hicieron circular 330 ml de agua a través de una estación de detección dentro de un aparato de medición, y se añadieron a la misma aproximadamente 0,05 ml de la suspensión que iba a medirse y se midieron. La suspensión se trató por ultrasonidos durante 1 minuto usando un generador ultrasónico que acompaña al analizador de la distribución del tamaño de partícula de la suspensión. El tamaño de partícula medio de la suspensión después de la ultrasonificación se midió del mismo modo que antes. Cuando se observó una reducción en el tamaño de partícula medio de 0,5 μm o más en la medición con tratamiento ultrasónico, se evaluó como "agregado". En la presente invención, el término "tamaño de partícula medio" se refiere a un diámetro medio volumétrico como se mide por un método de dispersión de la luz del láser (LLS), es decir, un método de dispersión por difracción del láser. La distribución del tamaño de partícula se midió por este método, y el tamaño de partícula medio se calculó a partir de la distribución del tamaño de partícula. La Tabla 3 muestra los resultados de la medición. Los resultados de la medición indican que no se observó agregación en ningún caso, y que todos los productos liofilizados se resuspendieron con buena redispersabilidad.

[Tabla 3]

Suspensión	Tamaños de malla de los tamices usados para la recogida	Densidad aparente (g/ml)	Tamaño de partícula medio después de la re-dispersión (μm)	
			Medido sin tratamiento ultrasónico	Medido con tratamiento ultrasónico
10 %	75 μm y 250 μm	0,131	1,92	1,98
	250 μm y 500 μm	0,123	No medido	No medido
	500 μm y 1000 μm	0,107	No medido	No medido
20 %	75 μm y 250 μm	0,178	1,97	1,96
	250 μm y 500 μm	0,170	No medido	No medido
	500 μm y 1000 μm	0,147	No medido	No medido
30 %	75 μm y 250 μm	0,266	1,98	1,98
	250 μm y 500 μm	0,238	No medido	No medido
	500 μm y 1000 μm	0,200	2,06	2,06

20 Evaluación 2 de los productos liofilizados obtenidos

Se liofilizó por pulverización una suspensión al 10 % de aripiprazol del mismo modo que antes para obtener un producto liofilizado. El producto liofilizado se transfirió sobre un tamiz con un tamaño de malla de 250 μm y un diámetro de 80 mm. Se dispuso un tamiz con un tamaño de malla de 75 μm debajo del tamiz con un tamaño de malla de 250 μm , y se proporcionó una bandeja debajo del tamiz con un tamaño de malla de 75 μm . Así se tamizó el producto liofilizado. Se recogieron el producto liofilizado que quedó entre los tamices de 75 μm y 250 μm , y el producto liofilizado que pasó a través del tamiz de 75 μm y que quedó sobre la bandeja.

Como un ejemplo comparativo, se preparó un producto liofilizado liofilizando una suspensión en un vial (producto liofilizado en vial). Más específicamente, el producto liofilizado se produjo del siguiente modo.

Primero, se preparó una suspensión al 10 % del siguiente modo. Más específicamente, cada componente se disolvió o suspendió en agua para preparar una suspensión (suspensión primaria) que finalmente contenía 4,16 mg de carboximetilcelulosa, 20,8 mg de manitol y 0,37 mg de dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, y 104,0 mg de aripiprazol hidratado, por ml de la suspensión. El pH de la suspensión primaria se ajustó a aproximadamente 7 con hidróxido sódico. La suspensión primaria se pre-molió con un homogeneizador giratorio con cizallamiento (Clearmix, un producto de M Technique Co., Ltd.), y luego se sometió repetidamente a molienda en húmedo a aproximadamente 550 bar usando un homogeneizador de alta presión (un producto de Niro) para lograr un tamaño de partícula medio del aripiprazol de 3 μm o menos. Así se obtuvo una suspensión (suspensión final) de aproximadamente 10 % de aripiprazol. La suspensión final fue la misma que la suspensión al 10 % obtenida en la "preparación de las suspensiones al 10 %, 20 % y 30 % de aripiprazol" anterior.

Se dispuso una cantidad de 4,75 ml de esta suspensión en un vial de vidrio con un diámetro de 23 mm y una altura de 43 mm y se liofilizó bajo las siguientes condiciones:

(a) Mantenimiento del estado congelado: el producto se mantuvo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante al menos 3 horas.

5 (b) Secado: la presión de la cámara se ajustó a aproximadamente 20 Pa o menos, la temperatura del estante se subió a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el secado continuó bajo estas condiciones durante al menos 24 horas.

Después de la liofilización, se obtuvo un producto liofilizado en vial. El producto liofilizado en vial se corresponde con la formulación de aripiprazol liofilizada en forma de torta desvelada en el documento WO2005/041937.

10 El producto liofilizado en vial se trituró en un polvo en el vial con una espátula. El polvo obtenido se sacó del vial y se transfirió sobre un tamiz con un tamaño de malla de $250\text{ }\mu\text{m}$ y un diámetro de 80 mm. Se dispuso un tamiz con un tamaño de malla de $75\text{ }\mu\text{m}$ debajo del tamiz con un tamaño de malla de $250\text{ }\mu\text{m}$, y se proporcionó una bandeja debajo del tamiz con un tamaño de malla de $75\text{ }\mu\text{m}$. Así se tamizó el producto liofilizado. Se recogieron el producto liofilizado que quedó entre los tamices de $75\text{ }\mu\text{m}$ y $250\text{ }\mu\text{m}$, y el producto liofilizado que pasó a través del tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ y que quedó sobre la bandeja.

<Observación microscópica>

15 Se observó cada uno de los productos liofilizados recogidos con un microscopio electrónico de barrido. Las Figs. 10 a 13 muestran los resultados. Las Figs. 10 y 11 muestran los resultados del producto liofilizado por pulverización. Las Figs. 12 y 13 muestran los resultados del polvo obtenido a partir del producto liofilizado en vial. Las Figs. 10 y 12 muestran el aspecto (foto a la izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de $75\text{ }\mu\text{m}$ y $250\text{ }\mu\text{m}$. Las Figs. 11 y 13 muestran el aspecto (izquierda) y la condición superficial (foto a la derecha) de las partículas que pasaron a través del tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$. Las Figs. 10 a 13 ilustran aumentos de 200x del aspecto (foto a la izquierda) y aumentos de 2500x de la condición superficial (foto a la derecha).

20 Las partículas del producto liofilizado por pulverización que pasaron a través del tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ y aquellas que quedaron sobre el tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ fueron ambas esféricas y porosas. No hubo diferencia entre ellas en la condición superficial.

25 Con respecto a las partículas del polvo obtenido triturando el producto liofilizado en vial, las partículas que pasaron a través del tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ y aquellas que quedaron sobre el tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ fueron ambas de forma irregular. No hubo diferencia entre ellas en la condición superficial.

<Evaluación de la dispersabilidad en agua>

30 Los polvos obtenidos tamizando se dispusieron en viales con un diámetro de 23 mm y una altura de 43 mm en una cantidad tal que cada vial contuviera aproximadamente 475 mg de aripiprazol. Cada vial se tapó con un tapón de goma. El producto liofilizado obtenido liofilizando por pulverización solo contuvo una cantidad muy pequeña de las partículas que pasaron a través del tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$. Por consiguiente, el tamizado se repitió muchas veces para recoger las partículas en una cantidad de aproximadamente 475 mg en términos de aripiprazol.

35 Suponiendo que se produciría vibración debido al transporte, el fondo de cada vial se golpeó ligeramente 5 veces. A partir de aquí, se quitó el tapón de goma y se añadieron 1,9 ml de agua al vial. Después de taparse otra vez el vial con el tapón de goma, el vial se agitó suavemente a mano 5 veces. Después de agitar, se quitó el tapón de goma y el vial se invirtió para sacar el contenido del vial. Se sopló ligeramente aire sobre el contenido y se observó la dispersabilidad en agua. También se investigó el producto liofilizado en vial antes de ser triturado con una espátula (es decir, producto liofilizado en forma de torta) del mismo modo que antes. Las Figs. 14 a 17 muestran los resultados de observación.

40 El producto liofilizado en vial (en forma de torta) se redispersó fácilmente sin problemas, y no se observaron aglomerados en la suspensión sacada del vial (Fig. 14).

45 El polvo obtenido tamizando el producto liofilizado por pulverización y recogido entre los tamices de $75\text{ }\mu\text{m}$ y $250\text{ }\mu\text{m}$ también se redispersó fácilmente sin problemas, y no se observaron aglomerados en la suspensión sacada del vial (Fig. 15). Sin embargo, el polvo que pasó a través del tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ no se redispersó completamente y quedó algo en un estado de polvo (Fig. 16).

50 El polvo obtenido triturando el producto liofilizado en vial en el vial y tamizando no se redispersó fácilmente y algo del polvo quedó en un estado de polvo, tanto si las partículas de polvo pasaron a través del tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ como si se recogieron entre el tamiz de $75\text{ }\mu\text{m}$ y $250\text{ }\mu\text{m}$ (Fig. 17: polvo de menos de $75\text{ }\mu\text{m}$, Fig. 18: polvo de $75\text{ }\mu\text{m}$ a $250\text{ }\mu\text{m}$).

Los resultados anteriores indicaron que el polvo obtenido triturando un producto liofilizado en vial presenta mala dispersabilidad en agua, independientemente del tamaño de partícula, y que el polvo obtenido liofilizando por pulverización la suspensión presenta buena dispersabilidad en agua cuando las partículas tienen un diámetro mayor de un cierto nivel. En el campo de la liofilización, se cree que a medida que aumenta la velocidad de congelación y

5 disminuye el volumen de líquido que va a congelarse, se forman cristales de hielo más pequeños, que inhibe la aglomeración de partículas (véase, por ejemplo, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 92, N.º 2, 319-332 (2003)). Por tanto, en la liofilización por pulverización que permite la rápida liofilización de gotitas pequeñas, se predice que a medida que el tamaño de las partículas obtenidas es más pequeño, la aglomeración de partículas se inhibe más eficazmente. Por tanto, los resultados obtenidos fueron inesperados.

10 En el polvo obtenido liofilizando por pulverización apenas estuvieron presentes partículas pequeñas. Por tanto, el tamizado para eliminar las partículas con un pequeño tamaño de partícula no es particularmente necesario, y el polvo obtenido presentó dispersabilidad práctica incluso sin tamizado (es decir, el polvo presentó buena dispersabilidad y se obtuvo una suspensión homogénea).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de aripiprazol liofilizada obtenida por un proceso que comprende las etapas de congelar por pulverización una suspensión de aripiprazol que contiene
 - (I) aripiprazol,
 - 5 (II) un vehículo para el aripiprazol, y
 - (III) agua para inyección; y
 secar las partículas congeladas por pulverización.
2. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que consiste esencialmente en partículas con un tamaño de partícula de sustancialmente 30 μm o más.
- 10 3. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que comprende aripiprazol en una cantidad del 50 % en peso/peso o más.
4. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 g/ml.
- 15 5. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, en la que el aripiprazol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros.
6. La formulación liofilizada según la reivindicación 5, en la que el aripiprazol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2,5 micrómetros.
7. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga y tampones.
- 20 8. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que comprende
 - (II-a) uno o más agentes de suspensión,
 - (II-b) uno o más agentes de carga, y
 - (II-c) uno o más tampones.
9. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que comprende
 - 25 (II-a) carboximetilcelulosa o una sal de la misma,
 - (II-b) manitol, y
 - (II-c) fosfato de sodio.
10. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que comprende además (IV) un agente de ajuste del pH.
11. La formulación liofilizada según la reivindicación 10, en la que el agente de ajuste del pH es hidróxido sódico.
- 30 12. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que comprende.
 - (I) aripiprazol,
 - (II-a) carboximetilcelulosa o una sal de sodio de la misma,
 - (II-b) manitol,
 - (II-c) fosfato de sodio, y opcionalmente
 - 35 (IV) hidróxido sódico.
13. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, en la que el aripiprazol está en forma de un monohidrato.
14. Un proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada que comprende las etapas de
 - (e¹-1) congelar por pulverización una suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para obtener partículas congeladas por pulverización; y
 - 40 (e¹-2) secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.

15. El proceso de producción de una formulación de aripiprazol liofilizada según la reivindicación 14, que comprende las etapas de
- 5 (d') reducir el tamaño de partícula medio del aripiprazol en una suspensión primaria formada mezclando aripiprazol, un vehículo para el aripiprazol y agua al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para formar una suspensión final;
- (e'-1) congelar por pulverización la suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros para obtener partículas congeladas por pulverización; y
- (e'-2) secar las partículas congeladas por pulverización para obtener partículas liofilizadas por pulverización.
- 10 16. El proceso según la reivindicación 15, en el que la reducción del tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión primaria estéril se lleva a cabo por molienda en húmedo.
17. El proceso según la reivindicación 14, en la que la pulverización en la etapa (e'-1) es tanto pulverización a una baja temperatura para congelar como pulverización a presión reducida para congelar.
- 15 18. El proceso según la reivindicación 14, que comprende además seleccionar partículas con un tamaño de partícula de sustancialmente 30 μm o más.
19. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que presenta buena dispersabilidad y forma una suspensión homogénea de aripiprazol tras la reconstitución con agua.
20. La formulación liofilizada según la reivindicación 1, que comprende partículas con un tamaño de partícula de inferior a 75 μm en una cantidad del 15 % en peso/peso o menos.

Fig. 1

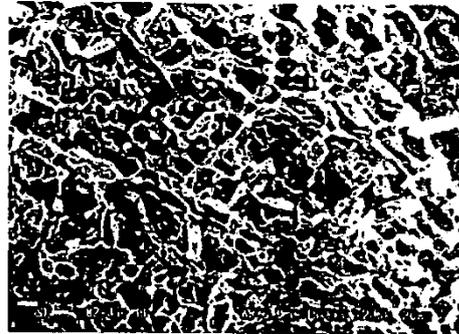
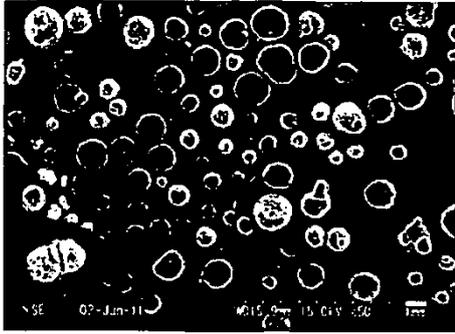


Fig. 2

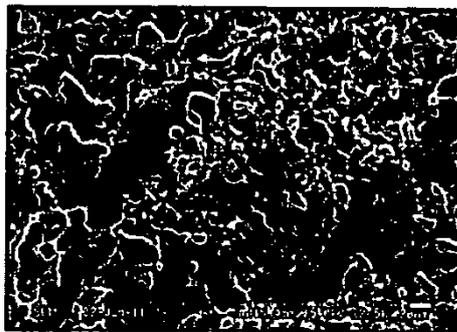
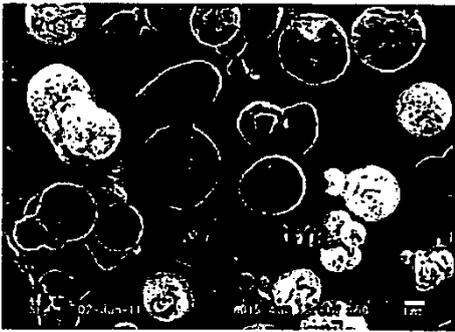


Fig. 3

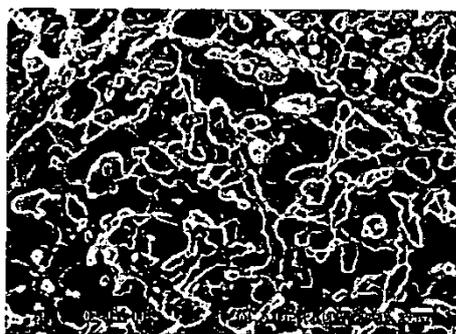
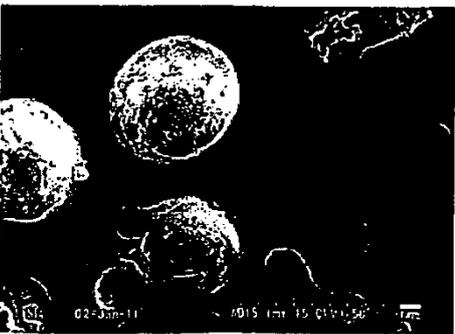


Fig. 4

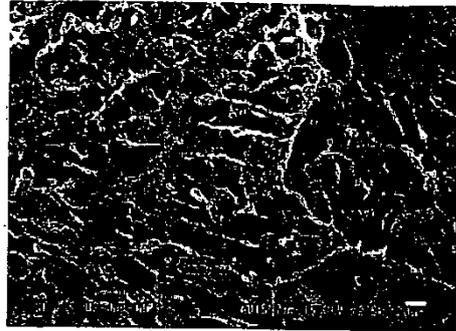
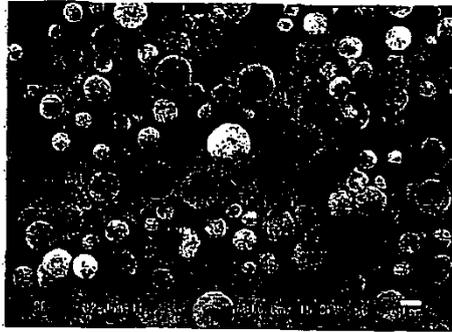


Fig. 5

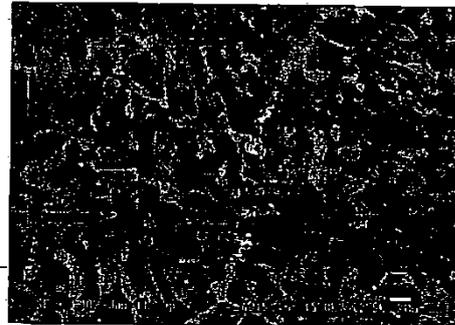
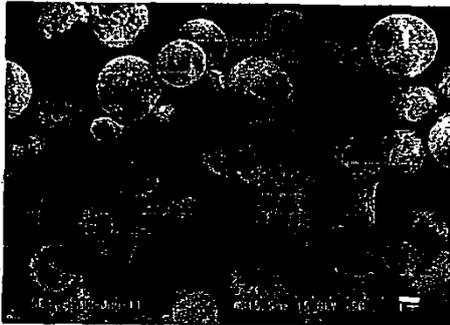


Fig. 6

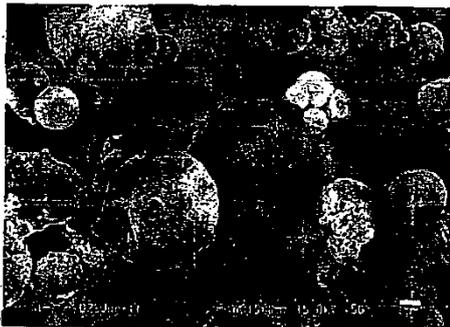


Fig. 7

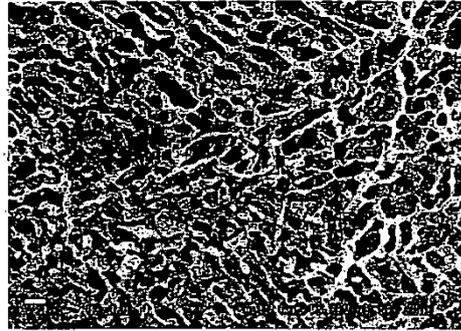
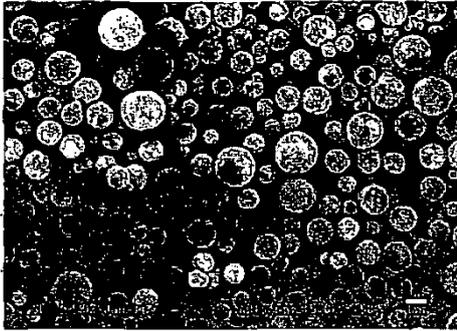


Fig. 8

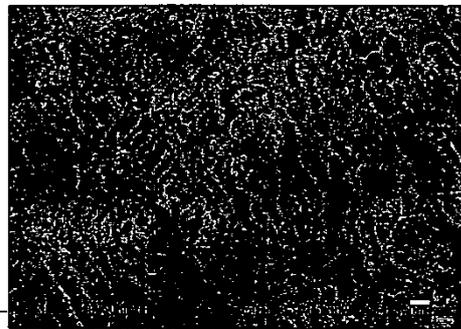
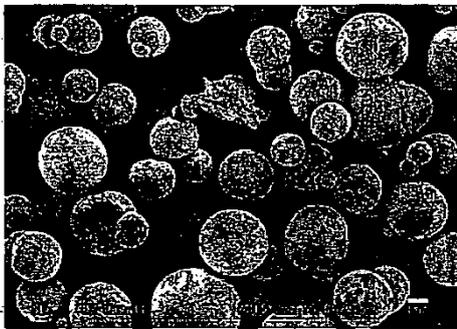


Fig. 9

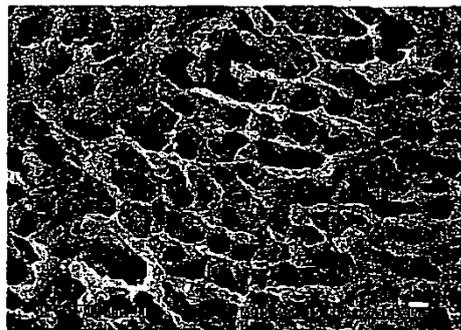


Fig. 10

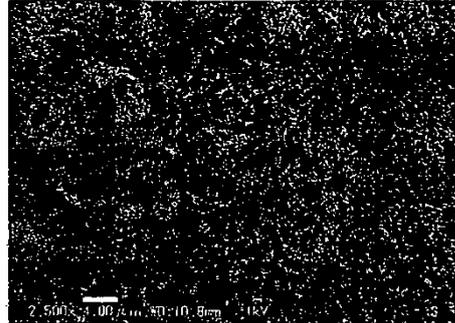
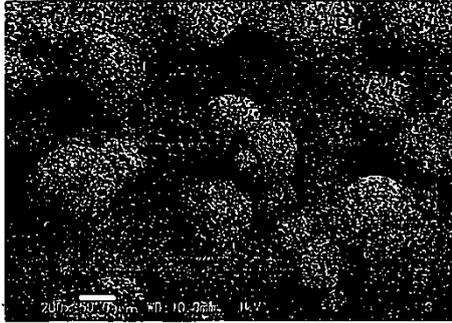


Fig. 11

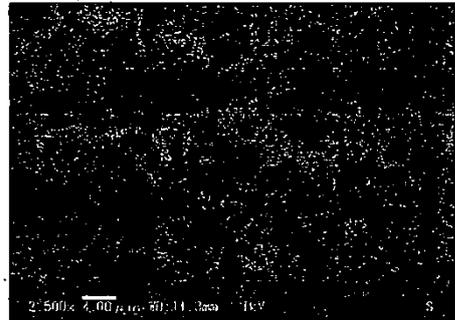
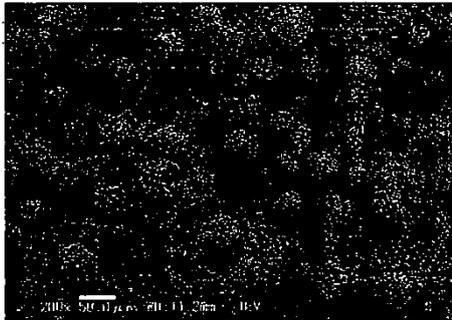


Fig. 12



Fig.13.

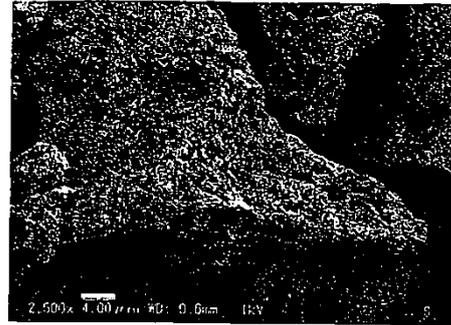
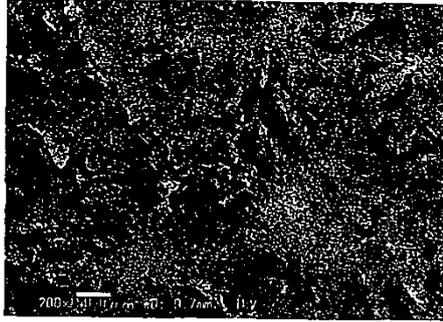


Fig.14

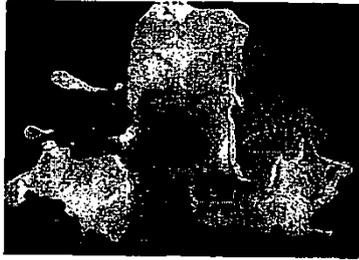


Fig.15

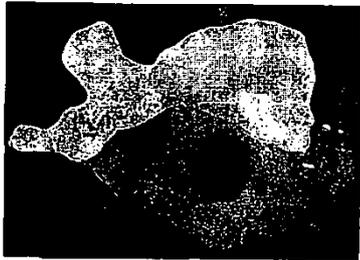


Fig.16

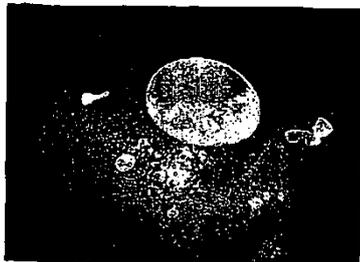


Fig.17



Fig.18

