

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 558**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2012 PCT/US2012/029625**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12129156**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2012 E 12712189 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2685979**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas inyectables que comprenden un antipsicótico insoluble en agua, laurato de sorbitán y polisorbato 20**

30 Prioridad:

18.03.2011 US 201161454008 P

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

07.03.2017

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)
Connaught House, 1 Burlington Road
Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

**HICKEY, MAGALI, B.;
PERRY, JASON, M.;
DEAVER, DANIEL, R.;
REMENAR, JULIUS, F. y
VANDIVER, JENNIFER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 604 558 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

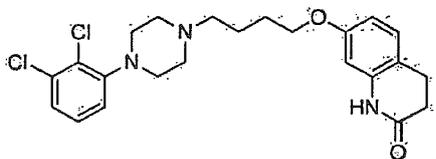
Composiciones farmacéuticas inyectables que comprenden un antipsicótico insoluble en agua, laurato de sorbitán y polisorbato 20

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable que comprende ésteres de sorbitán de ácidos carboxílicos que son útiles para la administración de fármacos antipsicóticos.

Antecedentes de la invención

Las Patentes de Estados Unidos n.º 4.734.416 y 5.006.528 desvelan aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro carboestirilo, como un agente antipsicótico atípico útil en el tratamiento de esquizofrenia, enfermedad bipolar, depresión y otros trastornos del SNC. Aripiprazol tiene la siguiente estructura química:

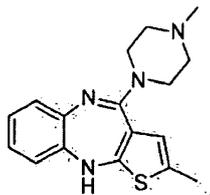


Aripiprazol se vende con el nombre comercial Abilify®. Actúa como un agonista parcial de la dopamina D₂, un agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A} y es un antagonista del receptor de la serotonina 5-HT_{2A}. Abilify® se administra actualmente por vía oral en un régimen de dosificación una vez al día como Abilify® (aripiprazol) Comprimidos, Abilify Discmelt® (aripiprazol) Comprimidos de Desintegración por vía Oral y Abilify® (aripiprazol) Solución Oral. En una realización, Abilify® Inyección para uso intramuscular es un producto en solución de actuación rápida para tratar la agitación asociada a la esquizofrenia y enfermedad bipolar. Se ha notificado un cumplimiento deficiente y variable del paciente con un régimen de dosificación de una vez al día de fármacos psiquiátricos.

Se han hecho esfuerzos por proporcionar formas de dosificación de fármacos que puedan aumentar el cumplimiento de los pacientes y, de este modo, reducir la tasa de recaídas en el tratamiento de la esquizofrenia. La Patente de Estados Unidos n.º 7.807.680 y la Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0032811 describen formulaciones inyectables estériles de aripiprazol de acción prolongada. Los estudios sobre inyecciones de base libre de aripiprazol mostraron un perfil farmacocinético prolongado, pero también se notificaron incidentes de irritación tisular inaceptable (moderada a grave) después de la inyección IM y SC.

La Patente de Estados Unidos n.º 7.115.587 desvela una formulación inyectable que administra una solución de aripiprazol en complejo con una β-ciclodextrina sustituida al sitio muscular con irritación disminuida en comparación con las suspensiones inyectables que contienen aripiprazol sin complejo. La inyección de Abilify® para uso intramuscular es un vial de dosis individual, lista para usar que consiste en 9,75 mg/1,3 ml de aripiprazol y 150 mg/ml de sulfobutiléter β-ciclodextrina. Se han notificado desafíos de la formulación debido a la carga del fármaco y la deficiente solubilidad del aripiprazol en β-ciclodextrina a pH neutro.

Olanzapina (1,2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina) es una segunda generación de fármaco antipsicótico comercializado como Zyprexa®. Es útil para el tratamiento de trastornos tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión psicótica y síndrome de Tourette. Este principio farmacéutico activo actúa como un antagonista sobre los receptores de serotonina 5-HT₂, así como los receptores de dopamina D₁/D₂, mostrando también al mismo tiempo propiedades anticolinérgicas y antimuscarínicas. Olanzapina pertenece a la familia de las benzodiazepinas, y tiene la siguiente estructura:



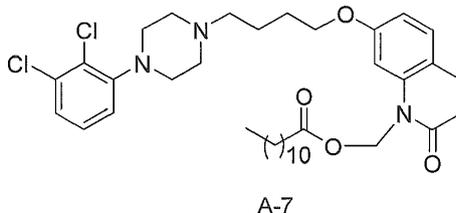
Este compuesto se desvela, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.229.382 y 6.169.084. Un producto para inyección intramuscular de liberación prolongada que contiene la sal insoluble en agua pamoato de olanzapina monohidrato está aprobado para su uso en esquizofrenia. Como aripiprazol, la olanzapina puede causar reacciones secundarias en el sitio al inyectarse en un sujeto.

Sumario de la invención

Existe la necesidad de composiciones farmacéuticas mejoradas de aripiprazol, olanzapina, profármacos de los mismos, y otros agentes antipsicóticos, para su uso en liberación prolongada, mejorando de este modo el cumplimiento del paciente y optimizando el perfil farmacológico del agente activo.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(a) compuesto A-7



(b) laurato de sorbitán;
(c) polisorbato 20; y
(d) un vehículo acuoso;

en la que la composición forma una suspensión acuosa, floculada, inyectable.

Estas composiciones farmacéuticas pueden adoptar una diversidad de formas. Tales formas incluyen, pero sin limitación, sistemas floculados y completamente dispersados.

Como se describe a continuación, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento tienen varias ventajas. Por ejemplo, las composiciones pueden suspenderse de nuevo fácilmente por el usuario, por ejemplo, a través de agitación manual, en un tiempo corto antes de la administración. En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, sistemas floculados, pueden usarse para mejorar la reacción tisular local de fármacos antipsicóticos en formulaciones de liberación prolongada. Mitigando los resultados adversos asociados a la inyección de estos fármacos, el cumplimiento del fármaco se mejorará en gran medida.

La composición que comprende los componentes (a) - (d) pueden tener los componentes en relaciones variables. Por ejemplo, en una realización de la composición que comprende los componentes (a) - (d), la composición comprende los componentes (b) y (c) a una relación que da como resultado flóculos que comprenden el componente (a), en la que los flóculos sedimentan a una altura de lecho de sedimento predeterminada, de tal forma que los componentes (a), (b) y (c) puedan suspenderse de nuevo para su inyección. En una realización, la altura del lecho está compuesta por al menos un aumento del 20 al 80 % de la altura del sedimento en comparación con una suspensión no floculada después de 24 horas de asiento sin interrupción, y, en otra realización, los componentes (a), (b) y (c) pueden suspenderse de nuevo para su inyección en 1-60 segundos de agitación manual. En otra realización, la relación de los componentes (b) con respecto a (c) es tal que la composición puede inyectarse usando una aguja de calibre 20 a 25.

En una realización particular, la relación de los componentes (b) con respecto a (c) es de aproximadamente 5 a 2, en peso.

Cuando el componente (b) es laurato de sorbitán, la composición puede comprender aproximadamente el 0,2 -1 por ciento en peso, aproximadamente el 0,4 - 0,7 por ciento en peso, o aproximadamente el 0,5 por ciento en peso de laurato de sorbitán.

Cuando el componente (c) es polisorbato 20, la composición puede comprender aproximadamente el 0,05 - 0,8 por ciento en peso de polisorbato 20, aproximadamente el 0,1 - 0,3 por ciento en peso de polisorbato 20, o aproximadamente el 0,2 por ciento en peso de polisorbato 20,

En una realización, los flóculos de la composición farmacéutica tienen los siguientes tamaños: Dv[10]: 2-10 μm , Dv[50]: 10-30 μm , y Dv[90]: menos de 80 μm (por ejemplo, aproximadamente 65 μm). En otra realización, los flóculos son Dv[10]: 1-10 μm , Dv[50]: 5-3 μm , y Dv[90]: menos de 65 μm .

Las composiciones pueden tener cantidades variables de agente antipsicótico en la composición farmacéutica. Por ejemplo, la composición puede estar compuesta por el 15-35 por ciento en peso, por ejemplo, el 20-30 por ciento en peso, por ejemplo, el 20 - 26 por ciento en peso del compuesto A-7.

En otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) compuesto A-7:

al tamaño de partícula del fármaco. Los tamaños de partícula de suspensión medidos más grandes, causados por la floculación, facilitan la resuspensión más rápida que los más pequeños.

La figura 7 es una representación de contorno que muestra cantidades de polisorbato 20 y laurato de sorbitán necesarias para una humectación y capacidad de resuspensión adecuadas.

5 Las figuras 8A y 8B demuestran la reducción de la reacción tisular asociada a fármacos antipsicóticos cuando los fármacos se formulan con laurato de sorbitán.

La figura 9 demuestra los resultados de estudios de solubilidad que comprenden relaciones variables de agente activo, el componente (b) y el componente (c).

10 Descripción detallada de la invención

Composiciones farmacéuticas

15 Se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica inyectable que comprende el compuesto A-7 y laurato de sorbitán. Esta composición es particularmente útil para la formulación de un agente antipsicótico insoluble en agua en una composición farmacéutica inyectable. Además del laurato de sorbitán, la composición farmacéutica comprende adicionalmente polisorbato 20. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un vehículo acuoso, tal como solución salina tamponada con fosfato, así como cualquiera de los componentes farmacéuticos descritos en el presente documento.

20 Las composiciones descritas en el presente documento poseen varias ventajas. Por ejemplo, las composiciones ofrecen niveles de excipiente minimizados mientras co-optimizan tanto un resuspendibilidad como una inyectabilidad aceptable, y mantienen buenos atributos fisicoquímicos del agente antipsicótico. Como se describe en la sección experimental, estas propiedades se descubrieron en base a las comparaciones del rendimiento del vehículo basándose en la altura del lecho sedimentado y la facilidad de resuspensión cualitativa. En resumen, la redispersabilidad de las composiciones farmacéuticas se evaluó preparando varias formulaciones diferentes (agente antipsicótico con una diversidad de excipientes), y comparando la altura relativa de los lechos sedimentados. En general, las alturas del lecho sedimentado superiores son indicativas de partículas floculadas, u holgadamente agregadas. Estas suspensiones sedimentan más rápido inicialmente, pero su estado holgadamente agregado permite una redispersión más fácil y mejor estabilidad física ya que las partículas no pueden empaquetarse tan herméticamente como las suspensiones completamente dispersadas, conduciendo así a tiempos de resuspensión reducidos usando, por ejemplo, agitación manual. En una realización, las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, una composición farmacéutica de los componentes (a), (b) y (c), pueden resuspenderse para su inyección en 1-60 segundos de agitación manual.

35 Como se usa en el presente documento, el término "floculación" se refiere a la formación de un agregado holgado de partículas discretas mantenidas juntas en una estructura similar a una red por adsorción física de macromoléculas, que se puentean durante la interacción química (precipitación), o cuando el intervalo más grande de fuerzas de tracción van der Waals excede el intervalo más corto de fuerzas de atracción. (Véase Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems Volumen 2, Editado por Herbert A. Lieberman, Martin M. Rieger, y Gilbert S. Banker. (1996) Pág. 18). La "agregación holgada de partículas discretas" puede denominarse en el presente documento como "flóculos".

40 Como se muestra en la figura 1, las composiciones farmacéuticas que contienen el componente (b) (por ejemplo, laurato de sorbitán) y el componente (c) (por ejemplo, polisorbato 20) tienen alturas del lecho sedimentado significativamente superiores que las composiciones sin el componente (b), independientemente de la presencia de aditivos adicionales (por ejemplo, polímeros) o sales (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato). Además, la floculación inducida es única con respecto al componente (b)/componente (c), como es evidente por la comparación con las composiciones que contienen monopalmitato de sorbitán, docusato sódico, o polisorbato 20 en solitario. Como se describe a continuación, el fenómeno de floculación está únicamente atribuido a la influencia adicional del componente (b), por ejemplo, laurato de sorbitán.

45 Por consiguiente, se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden los componentes (a), (b) y (c) a una relación que da como resultado flóculos que comprenden el componente (a), en las que los flóculos sedimentan más que una altura de lecho de sedimento predeterminada, de tal forma que los componentes (a), (b) y (c) puedan suspenderse de nuevo para su inyección. Los flóculos pueden comprender los componentes (a), (b) y (c). A altura de lecho de sedimento predeterminada se refiere a una altura del lecho que es superior a la altura del lecho de una composición farmacéutica comparativa que no tiene ni el componente (b), ni ninguno de los componentes (b) o (c). En una realización, la altura del lecho está compuesta por al menos un aumento del 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o el 80 % de la altura del sedimento en comparación con una composición farmacéutica no floculada después de 24 horas de asiento sin interrupción. En otra realización, la altura del lecho está compuesta por al menos un aumento del 20 al 80 % de la altura del sedimento en comparación con una composición farmacéutica no floculada después de 24 horas de asiento sin interrupción.

50 Los flóculos formados pueden ser de cualquier número de tamaños. Los ejemplos no limitantes de tamaños incluyen Dv[10]: 2-10 µm, Dv[50]: 10-30 µm, y Dv[90]: menos de 80 µm (por ejemplo, aproximadamente 65 µm). En otra realización, los flóculos son Dv[10]: 1-10 µm, Dv[50]: 5-30 µm, y Dv[90]: menos de 65 µm.

Además de las ventajas de resuspendibilidad e inyectabilidad que se han descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento dan como resultado reacciones tisulares reducidas. Típicamente, las suspensiones farmacéuticas floculadas tienen una viscosidad aumentada y propiedades de flujo reducidas, que afectan a la capacidad para inyectar o administrar el producto al paciente. Esto a su vez puede afectar negativamente a la respuesta tisular local; por lo tanto es sorprendente que las formulaciones descritas en el presente documento den como resultado una respuesta tisular mejorada.

Por consiguiente, las composiciones descritas en el presente documento son útiles en métodos para modular las reacciones tisulares asociadas a la administración de un agente antipsicótico insoluble en agua en un huésped, que comprenden el agente antipsicótico insoluble en agua, el componente (b) laurato de sorbitán y el componente (c) polisorbato 20.

En otra realización, la composición agente antipsicótico/componente (b)/componente (c) se administra al huésped a través de una aguja.

De manera sorprendente, se ha descubierto que la composición proporcionada en el presente documento da como resultado una reacción tisular reducida normalmente asociada a un agente antipsicótico. Como se demuestra en la sección experimental, una composición inyectable que comprende un agente antipsicótico y un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en la que el ácido carboxílico comprende 8-14 átomos de carbono (por ejemplo, laurato de sorbitán), demostró una mejora inesperada en la reacción tisular en comparación con composiciones similares que comprenden un éster de sorbitán de un ácido carboxílico que está fuera de este intervalo (por ejemplo, monopalmitato de sorbitán). Sin quedar ligado a la teoría, se cree que una interacción de superficie favorable entre el éster de sorbitán de un ácido carboxílico (por ejemplo, laurato de sorbitán) y el fármaco antipsicótico reduce la reacción tisular.

Además, debido a la interacción maximizada entre estos componentes, la composición inyectable proporcionada en el presente documento puede formularse y mantenerse en suspensión con facilidad. De manera sorprendente, se descubrió que fue más fácil formular los fármacos antipsicóticos descritos en el presente documento usando un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en los que el ácido carboxílico comprende 8-14 átomos de carbono (por ejemplo, laurato de sorbitán) en comparación con otros ésteres de sorbitán que están fuera de este intervalo (por ejemplo, monopalmitato de sorbitán). Esto también fue inesperado. Sin quedar ligado a la teoría, se cree que el componente de éster de sorbitán de la composición inyectable proporcionada en el presente documento mejora la hidrofiliidad del fármaco a través de las interacciones de superficie de los diversos componentes. Se observa adicionalmente que los vehículos de formulación que contienen laurato de sorbitán y polisorbato 20 forman emulsiones visibles sin lubricarse con ningún tensioactivo. Por el contrario, las formulaciones que contienen palmitato de sorbitán, no forman emulsiones consistentes, incluso con la adición de un segundo tensioactivo no iónico, con material no disuelto visible en el fondo del material.

Como se usa en el presente documento, la expresión "reacción tisular" (TR) se refiere a respuestas de un cuerpo extraño a un producto de fármaco (agente activo y/o vehículo usado para administración). Por ejemplo, la reacción tisular local al producto de fármaco da como resultado el influjo de células inmunes, la encapsulación posterior del producto de fármaco y normalmente el desarrollo de una cavidad central llena de fluido. La presencia de fibroblastos, neutrófilos, macrófagos y células gigantes se observa a menudo a través de un examen histológico. La expresión "TR excesiva" o "TR inaceptable" se refiere a TR moderada a grave que es inaceptable para el paciente y, por lo tanto, afecta desfavorablemente a la comodidad y cumplimiento del paciente. La expresión "TR reducida" se refiere a una TR en general mínima a leve que es aceptable para el paciente y, por lo tanto, no genera un evento adverso relacionado ni afecta desfavorablemente al cumplimiento del paciente. Como tal, la composición inyectable proporcionada en el presente documento está caracterizada por una TR excesiva reducida y una TR más aceptable tras la inyección del producto de fármaco. Como se usa en el presente documento, "reacción tisular" también puede denominarse como "reacción del sitio de inyección".

La modulación de la respuesta del tejido después de la administración SC se describe por la reducción del peso del sitio de inyección (que comprende el depósito del fármaco y tejido circundante) que proporciona una evaluación cuantitativa de la gravedad de la respuesta. La modulación de la respuesta tisular después de la administración IM se describe por la capacidad de dispersión del fármaco y la morfología del depósito resultante; la dispersión del fármaco a lo largo de los planos fasciales del músculo es deseable en lugar de la formación de una masa concentrada de fármaco en un área pequeña.

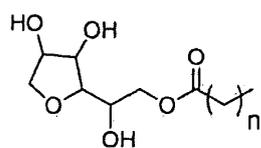
Se ha descrito la morfología del depósito resultante de la inyección IM de aripiprazol y profármacos de aripiprazol. Las inyecciones de formulaciones de fármacos de liberación lenta, que incluyen aripiprazol dan como resultado comúnmente la formación de "estructuras tipo quistes", caracterizadas por una cápsula vascularizada de forma aproximadamente esférica y que comprende diversos tipos de células, con o sin un compartimiento de fluido ceroso central. Las respuestas del tejido a formulaciones de liberación lenta se producen según el cuerpo suma una respuesta inmunitaria para eliminar el material del sitio de inyección; esta reacción se denomina comúnmente como una respuesta de cuerpo extraño. La naturaleza esférica de estas reacciones puede dar como resultado incomodidad localizada y dolor, ya que la FBR aumenta de tamaño comprimiendo en las fibras nerviosas que

inervan el tejido muscular y con la liberación de citocinas pro-inflamatorias del sitio.

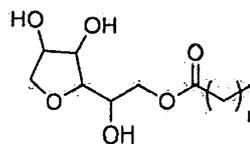
En una realización particular, la modulación de la reacción tisular es la reducción en la reacción tisular en el sitio de inyección. En una realización, la reacción del sitio de inyección se reduce en una cantidad particular, por ejemplo, aproximadamente el 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, etc.

Cuando la composición agente antipsicótico/éster de sorbitán/polisorbato 20 se va a usar como una composición inyectable, incluyendo, pero sin limitación, una inyección a través de una aguja o una inyección sin aguja, puede formularse en un vehículo inyectable convencional. Los vehículos adecuados incluyen soluciones biocompatibles y farmacéuticamente aceptables.

A continuación, se proporcionan dibujos representativos de los ésteres de sorbitán usados en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. El laurato de sorbitán también puede denominarse como "monolaurato de sorbitán":



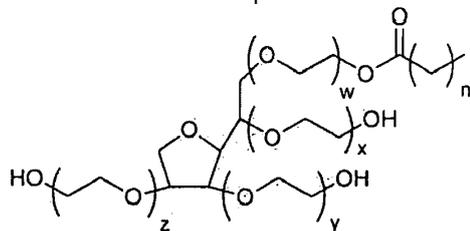
Éster de sorbitán $n = 6-12$



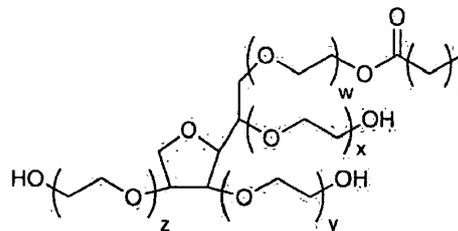
Laurato de sorbitán ($n = 10$)

Como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica que comprende los componentes (a) y (b) comprende adicionalmente el componente (c): un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en la que el ácido carboxílico comprende 8-14 átomos de carbono. En una realización particular, el componente (c) es polisorbato 20, vendido con el nombre comercial TWEEN®. El polisorbato puede añadirse en una cantidad que reduzca la tensión superficial de un producto farmacológico o facilite la estabilidad de la suspensión del producto farmacológico.

A continuación se proporcionan dibujos representativos del derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico usado en las composiciones farmacéuticas:



Derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán
 $w+x+y+z = 20$
 $n = 6-12$



Polisorbato 20
 $w+x+y+z = 20$
 $n = 10$

En las composiciones que comprenden los componentes (a), (b), (c) y (d), las proporciones de (b) y (c) pueden variar. En una realización, la relación de los componentes (b) con respecto a (c) es aproximadamente de 10 a 0,5, por ejemplo, de 10 a 1, por ejemplo, de 8 a 1, por ejemplo, 5:2, en peso. En otra realización, la relación de los componentes (b) con respecto a (c) es de aproximadamente 5 a 2, en peso. Aún en otra realización, la composición comprende el componente (a), laurato de sorbitán, y polisorbato 20, en la que la relación de laurato de sorbitán y polisorbato 20 es de aproximadamente 5 a 2, en peso. Aún en otra realización, la composición comprende el componente (a), laurato de sorbitán, y polisorbato 20, en la que la relación de laurato de sorbitán y polisorbato 20 es aproximadamente de 3 a 1, en peso. En otra realización, la composición comprende el componente (a), laurato de sorbitán, y polisorbato 20, en la que la relación de laurato de sorbitán y polisorbato 20 es aproximadamente de 2 a 1, en peso. En otra realización más, la composición comprende el componente (a), laurato de sorbitán, y polisorbato 20, en la que la relación laurato de sorbitán y polisorbato 20 está dentro del intervalo de aproximadamente 3 a 1 - 2 a 1, en peso.

Como se describe en la Tabla 3, la relación laurato de sorbitán/polisorbato 20 puede ser aproximadamente 0,625, 1, 1,25, 2, 2,5, o 5, que representa un intervalo de r 0,625 - 5.

En las composiciones que comprenden los componentes (a), (b), (c) y (d), el porcentaje en peso de (b) y (c) puede variar. En una realización, la composición comprende aproximadamente el 0,2 - 1 por ciento en peso del componente (b), por ejemplo, laurato de sorbitán. En otra realización, la composición comprende aproximadamente el 0,4 - 0,7 por ciento en peso del componente (b), por ejemplo, laurato de sorbitán. Aún en otra realización, la composición comprende aproximadamente el 0,5 por ciento en peso del componente (b), por ejemplo, laurato de sorbitán.

En otra realización, la composición comprende aproximadamente el 0,05 - 0,8 por ciento en peso del componente (c), por ejemplo, polisorbato 20. En otra realización más, la composición comprende aproximadamente el 0,1 - 0,3 por ciento en peso del componente (c), por ejemplo, polisorbato 20, Aún en otra realización, la composición comprende aproximadamente el 0,2 por ciento en peso de polisorbato 20.

5 En una realización, la relación de los componentes (b) con respecto a (c) es tal que la composición puede inyectarse usando una aguja de calibre 20-25. Por ejemplo, la aguja puede ser una aguja de calibre 20, 21 o 23,5.

10 Las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden tener cantidades variables del agente antipsicótico compuesto A-7. En una realización, la composición comprende aproximadamente el 15 - 35 por ciento en peso del compuesto A-7, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición comprende aproximadamente el 20 - 30 por ciento en peso del compuesto A-7, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. Aún en otra realización, la composición comprende aproximadamente el 20 - 26 por ciento en peso del compuesto A-7, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición comprende aproximadamente el 24-26 por ciento en peso del compuesto A-7, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 El vehículo acuoso de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento puede ser un tampón. El tampón puede seleccionarse entre un tampón fosfato, citrato, tartrato o acetato. En una realización particular, el tampón es un tampón fosfato.

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden comprender componentes adicionales. Por ejemplo, el uso de agentes humectantes adicionales o tensioactivos en una composición farmacéutica puede promover uno o más de los siguientes:

- 25
- (1) Reducción de tensión superficial, que puede facilitar la humectación, puesto que un líquido de "tensión superficial inferior" humectará superficies o partículas más fácilmente que un líquido de "tensión superficial alta". La reducción de la tensión superficial de un líquido también puede disminuir la incidencia de formación de espuma. La tensión superficial de un líquido será inferior según se añada más tensioactivo
 - 30 (2) Formación de micelas (es decir, estructuras tensioactivas esféricas o no esféricas en solución que tienen la capacidad de disolver componentes no solubles); y/o
 - (3) Aumento de la estabilidad física de la suspensión.

35 Las composiciones farmacéuticas también contienen un vehículo acuoso, que es un vehículo que diluye y suspende el fármaco. El diluyente de interés en el presente documento es uno el cual es farmacéuticamente aceptable (seguro y no tóxico para su administración a un ser humano) y es útil para la preparación de una formulación reconstituida. Los diluyentes ejemplares incluyen agua estéril, agua estéril para inyección (WFI), agua bacteriostática para inyección (BWFI), una solución tamponada de pH (por ejemplo, salina tamponada con fosfato), solución salina estéril, solución de Ringer o solución de dextrosa. El tampón puede ser fosfato, citrato, tartrato o acetato. En una realización particular, el diluyente es solución salina tamponada con fosfato, que es una solución de sal a base de agua que contiene cloruro sódico o cloruro potásico, y fosfato sódico o fosfato potásico. En una realización, el tampón fosfato comprende una solución salina isotónica con tampón fosfato 5-50 mM a pH 4,0 - 9,0, por ejemplo, 5,0 - 8,0, por ejemplo, 5,0 - 7,5.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden contener además un tensioactivo adicional que adsorbe preferiblemente a una interfaz entre dos fases inmiscibles, tales como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz de agua/aire o una interfaz de aire/disolvente orgánico. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes grasos, tales como polietilenglicoles (PEG) y alcohol cetílico.

50 Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden además comprender un dispersante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa cálcica, y silicato de aluminio y magnesio de hidroxipropilcelulosa sustituido bajo, o una mezcla de los mismos. En una modalidad particular, la composición farmacéutica comprende carboximetilcelulosa.

55 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender opcionalmente un antioxidante para inhibir la oxidación de los ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 terciario-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, iso-ascorbato de sodio, ácido dihidroguarético, sorbato de potasio, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, ácido sórbico, ascorbato de potasio, vitamina E, butilfenol 4-cloro-2,6-diterciario, alfa-tocoferol, y propilgalato.

60 Las composiciones farmacéuticas pueden además incluir un lípido, por ejemplo, un lípido neutro. Los lípidos neutros incluyen cualquier lípido que permanece neutralmente cargado a un pH entre aproximadamente 4 y 9. Los lípidos neutros incluyen, sin limitación, colesterol, otros esteroides y derivados de los mismos, fosfolípidos, y combinaciones de los mismos y otros lípidos neutros. Los fosfolípidos incluyen cualquier fosfolípido o combinación de fosfolípidos capaces de formar liposomas. Estos incluyen fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, lecitina y fracciones de los mismos, ácido fosfatídico, fosfatidilgliceroles, fosfatidilinositoles, fosfatidilserinas, plasmalógenos y esfingomielinas.

Las fosfatidilcolinas incluyen, sin limitación, las obtenidas de huevo, soja u otras fuentes vegetales u aquellas que son parcialmente o completamente sintéticas o de longitud de cadena lipídica variable e insaturación, POPC, OPPC, PC de soja hidrogenada o natural, PC de huevo hidrogenado o natural, DMPC, DPPC, DSPC, DOPC, y derivados de los mismos. En una realización, las fosfatidilcolinas son POPC, PC de soja no hidrogenada y PC de huevo no hidrogenado. Las fosfatidiletanolaminas incluyen, sin limitación, DOPE, DMPE y DPPE y derivados de los mismos. Los fosfatidilgliceroles incluyen, sin limitación, DMPG, DLPG, DPPG y DSPG. Los ácidos fosfatídicos incluyen, sin limitación, DSPA, DMPA, DLPA y DPPA.

Las composiciones farmacéuticas también pueden emplear ventajosamente un agente potenciador de la densidad, tal como un azúcar, por ejemplo, manitol, o sorbitol y/o un agente de ajuste de la tonicidad, tal como cloruro de sodio o glicerol.

Otros portadores farmacéuticos que podrían usarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento 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 como se conocen en la técnica.

La expresión "composición farmacéutica", "formulación", "composición inyectable", etc. se usa de manera sinónima a lo largo de toda la solicitud.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar en la forma de una emulsión. El término "emulsión" como se usa en esta memoria descriptiva representa un sistema de dos fases en el que una fase se dispersa finamente en la otra fase. Puede usarse un emulsionante en las composiciones farmacéuticas para formar la emulsión. El término emulsionante, como se usa por esta invención, representa un agente que puede reducir y/o eliminar la superficie y la tensión interfacial en un sistema de dos fases. Tal agente posee grupos tanto hidrófilos como lipófilos en el agente emulsionante.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar forma de una dispersión. Como se usa en el presente documento, el término "dispersión" se entenderá como una mezcla en la que se diseminan partículas finas de una sustancia (por ejemplo, un fármaco) a través de otra sustancia (por ejemplo, un líquido). Las dispersiones incluyen suspensiones y coloides.

Los métodos descritos en el presente documento incluyen administrar las composiciones descritas en el presente documento, obteniendo de este modo un perfil de liberación sostenida o liberación prolongada en el paciente. "Liberación extendida" o "liberación sostenida" incluyen formas de dosificación cuyas características de liberación de fármaco de curso de tiempo y/o ubicación se escogen para realizar los objetivos de conveniencia o terapéuticos no ofrecidos por las formas de dosificación convencionales, tales como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata. Un perfil de liberación prolongada incluye administraciones que logran que una cantidad terapéuticamente eficaz del agente antipsicótico, Compuesto A-7, esté presente 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 como mucho tres meses.

En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse como una dosis única o sola (no dividida). Sin embargo, la composición es también útil para aquellos individuos que requieren terapia constante o crónica, tal como aquellos que reciben dosis repetidas durante varias horas, días, semanas, meses, o más. En tales regímenes de dosificación, el método puede comprender una primera administración de una primera composición de liberación prolongada y una segunda administración de una segunda composición de liberación prolongada. La segunda composición puede ser la misma, sustancialmente la misma o diferente de la primera, y puede incluir el mismo agente activo o un agente activo diferente. Por ejemplo, la segunda composición puede administrarse en 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 da como resultado 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.

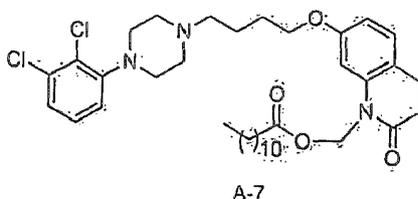
Las composiciones farmacéuticas inyectables descritas en el presente documento pueden inyectarse en un paciente en cualquier número de formas. El término "inyectable" como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que es adecuada para administrarse a un individuo en una inyección, tal como con un dispositivo de inyección, que incluye uno que emplea una jeringa o un cartucho, que puede alojarse en un dispositivo de inyección manual o un dispositivo de auto-inyección, por ejemplo. Específicamente, la composición inyectable es adecuada para administración parenteral. Como se usa en el presente documento, la expresión "administración parenteral" se refiere a la administración a través de inyección o infusión. La administración parenteral incluye, pero sin limitación, administración intravenosa, administración intradérmica, administración subcutánea o administración intramuscular. La expresión "administración intravenosa" significa administración en una vena. La "administración intradérmica" es una inyección en la capa superior de la piel (es decir, la dermis), justo por detrás de la epidermis. La "administración subcutánea" se refiere a la administración justo por debajo de la piel. La "administración intramuscular" es la inyección directamente en un músculo.

Agentes antipsicóticos

Como se ha analizado anteriormente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son útiles para la administración de un fármaco antipsicótico a un sujeto. Como se usa en el presente documento, el término "antipsicótico" se refiere a todos los fármacos usados para tratar la psicosis. Las afecciones comunes para las cuales los antipsicóticos se prescriben incluyen esquizofrenia, manía y trastorno delirante, aunque los antipsicóticos también se usan para contrarrestar la psicosis asociada a un amplio intervalo de otros diagnósticos. Los antipsicóticos también actúan como estabilizadores del estado de ánimo haciéndolos adecuados para el tratamiento de trastorno bipolar (incluso cuando no se presenta ningún síntoma de psicosis). Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son particularmente útiles para formular un antipsicótico insoluble en agua en una composición inyectable.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles para la administración de un agente antipsicótico insoluble en agua. Como se usa en el presente documento, un agente antipsicótico insoluble en agua es uno que se disuelve en una cantidad de agua en una medida de menos del 100 %. La expresión "insoluble en agua" no necesariamente se refiere a una insolubilidad en agua completa o al 100 %. En ciertas realizaciones, el material insoluble en agua se disuelve en una cantidad de menos del 50 %. En otras realizaciones, el material insoluble en agua se disuelve en una cantidad de menos del 10 %. En una modalidad particular, el material insoluble en agua se disuelve en una cantidad de menos del 1 %. La expresión "insoluble en agua" puede referirse a la solubilidad como se prescribe en la Farmacopea de Estados Unidos.

Se representa el Compuesto A-7



Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de una diversidad de trastornos en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, las composiciones desveladas pueden usarse para tratar afecciones seleccionadas entre: trastornos tales como déficit cerebral posterior a cirugía de derivación cardíaca e injerto, ictus, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, déficits cerebrales secundarios a epilépticos de estado prolongado, migraña (incluyendo cefaleas por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés post-traumático (PTSD)), trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo cardíaco (incluyendo jet lag (desfase horario) y trabajo por turnos), neuralgia trigeminal, pérdida de audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, dolor inflamatorio, y dolor post-traumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), déficit de atención/trastorno de hiperactividad, y trastorno de conducta.

En otra realización, la presente invención describe un método para tratar trastornos cardiovasculares y cardíacos tales como angina, arritmia, e hipertensión, en un paciente que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención describe además el tratamiento de fiebre, diabetes, alergia, asma, infección, inflamación y úlceras en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención describe además el tratamiento de la modulación del sueño que comprende la administración de una composición de la invención. La modulación del sueño incluye disminuir el tiempo del comienzo del sueño, aumentar la duración del periodo de sueño promedio, y aumentar la duración del periodo de sueño máximo.

En una realización particular, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar la ansiedad, depresión, trastorno bipolar, irritabilidad relacionada con autismo, y afecciones psicóticas, incluyendo manía aguda, esquizofrenia y enfermedades esquizofreniformes en un sujeto.

5 El término "tratado," "tratar" o "tratamiento" incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado a psicosis o un trastorno del SNC relacionado. El término "tratado," "tratar" o "tratamiento" como se usa con referencia a una enfermedad o afección significará intervenir en tal enfermedad o afección para prevenir o ralentizar el desarrollo de, prevenir o ralentizar el avance de, detener el avance de, o eliminar la enfermedad o afección.

10 Como se usa en el presente documento, el término "modular" o "modula" se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada a una reacción del sitio de inyección.

El término "sujeto" pretende incluir animales, que sean capaces de padecer o estar afligidos con demencia asociada a psicosis o un trastorno del SNC relacionado, incluyendo, sin limitación, afecciones psicóticas, incluyendo manía aguda, esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes, trastorno bipolar, ansiedad y depresión. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, en riesgo de padecer, o potencialmente capaz de padecer cualquiera de las enfermedades descritas en el presente documento.

20 El término "aproximadamente" significa normalmente dentro del 20 %, más preferiblemente dentro del 10 %, y mucho más preferiblemente aun dentro del 5 % de un valor o intervalo dado. Como alternativa, especialmente en sistemas biológicos, el término "aproximadamente" significa dentro de aproximadamente un logaritmo (es decir, un orden de magnitud), preferiblemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

25 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz del agente se da a un sujeto usando las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa además definir una cantidad que da como resultado la mejora de cualquiera de los parámetros o síntomas clínicos. La dosis actual puede variar con cada paciente y no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad. En el caso de antipsicóticos, el manejo de exacerbaciones y el mantenimiento de la remisión de los síntomas psiquiátricos son objetivos principales de la terapia, y la selección del fármaco y dosificación apropiados en una enfermedad particular equilibra estas metas con la minimización de eventos adversos atribuibles al fármaco.

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto usado en el tratamiento descrito en el presente documento puede determinarse fácilmente por el especialista responsable, como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la dosis terapéuticamente eficaz, se consideran varios factores por el especialista responsable, incluyendo, pero sin limitación: las especies de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de o 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 dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

45 Las dosificaciones adecuadas preferidas para el compuesto usado en el tratamiento descrito en el presente documento estén en el orden de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, preferiblemente aproximadamente 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 95, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580 a aproximadamente 600 mg totales de agente activo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, la administración puede ser de una a tres veces al día durante un curso de tiempo de un día a varios días, semanas, meses, e incluso años, e incluso pueden ser durante toda la vida del paciente. Hablando de manera práctica, una dosis unitaria de cualquier composición dada usada en el tratamiento descrito en el presente documento puede administrarse en una diversidad de regímenes de dosificación, dependiendo del criterio del especialista, necesidades del paciente, y así sucesivamente. El régimen de dosificación específico será conocido por los expertos en la técnica o puede determinarse experimentalmente usando métodos rutinarios. Los regímenes de dosificación ejemplares incluyen, sin limitación, administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces diariamente, una vez al día, cada tercer día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, y así sucesivamente. Las preparaciones de dosis unitaria proporcionadas en el presente documento pueden contener el compuesto A-7 en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 900, por ejemplo, de 60 a aproximadamente 800, mg.

60 Las cantidades preferidas de acuerdo con el modo de administración seleccionado pueden determinarse por un experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse utilizando técnicas conocidas en la técnica. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto se mezclará con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

ILUSTRACIÓN DE LA INVENCION

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes adicionalmente.

- 5 EJEMPLO I - Optimización de la formulación del producto de fármaco antipsicótico
- Este estudio describe el desarrollo de formulación del producto de fármaco del Compuesto A-7 para su uso en estudios adicionales. El desarrollo se centró en la mejora de las características de humectabilidad y redispersibilidad del vehículo de inyección, con el intento final de aumentar la estabilidad física de la suspensión. Los experimentos de optimización identifican una formulación que comprende la sustancia de fármaco en volumen recristalizado del Compuesto A-7 (256 mg/ml) suspendida en un vehículo de inyección de tampón fosfato 10 mM que contiene laurato de sorbitán (0,5 % en peso), polisorbato 20 (0,2 % en peso), y cloruro sódico, (0,8 % en peso).
- 15 Mientras la formulación clínica anterior fue considerada aceptable para un estudio a corto plazo, hubo un deseo por mejorar las propiedades físicas de la suspensión del producto de fármaco (concretamente, la facilidad de fabricación, y la resuspendibilidad con un aumento de las cargas de fármaco) para un uso a largo plazo. La optimización de estas propiedades también mejorará la probabilidad de éxito en una jeringa pre-llenada, en caso de que tal sistema se convierta en una configuración de cierre de recipiente deseado. La estrategia para el desarrollo de formulación consiste en un procedimiento de dos niveles diseñado para seleccionar un amplio conjunto de vehículos de inyección e identificar candidatos prometedores para optimización adicional. La primera ronda de experimentos evaluó las características de humectabilidad, específicamente la energía de inmersión libre y el coeficiente de dispersión, de diversos vehículos con el Compuesto A-7. La inmersión de un sólido en un líquido (humectante) comienza con el desplazamiento de la interfaz de sólido-aire con una interfaz de sólido-líquido. La energía libre de inmersión en este sistema de sólido/líquido/aire describe cómo es el intercambio termodinámicamente favorable (o no favorable) de estas interfaces. El coeficiente de dispersión predice si este intercambio se producirá espontáneamente, o requerirá la entrada de energía adicional. Por lo tanto, estos parámetros se seleccionaron para el estudio ya que serán buenos indicadores de la favorabilidad de los vehículos para humedecer la sustancia de fármaco hidrófoba, y la dificultad relativa de hacerlo. Los excipientes seleccionados se limitaron principalmente a materiales que han sido usados en productos de fármaco aprobados (aunque no necesariamente limitados a rutas de administración parenterales) con perfiles de seguridad aceptables [Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, y Paul J. Weller. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª Ed. Nueva York, Pharmaceutical Press. 2003]. Los excipientes seleccionados representan varias funcionalidades en la formación de suspensiones estables, incluyendo agentes de suspensión, tensioactivos/agentes humectantes, modificadores de la viscosidad, co-disolventes y floculantes. Los vehículos de inyección que se descubrió que tenían características de humectación favorables con el Compuesto A-7 se adelantaron entonces al segundo nivel de experimentos.

Descripción de los excipientes utilizados

MATERIAL	ABREVIATURA	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE
Carboximetilcelulosa sódica	CMC	N/A	Spectrum
Poloxámero 188	P188	Pluronic® F68	Spectrum
Polivinilpirrolidona K15	PVP, Povidona	Plasdone® K-15	
Polivinilpirrolidona K30	N/A	Plasdone® K-30	Sigma USP
Polietilenglicol 3350	PEG3350	N/A	Sigma
Polietilenglicol 300	PEG 300	N/A	Emerald Bio
Polisorbato 20	PS 20	Tween® 20	Sigma
Polisorbato 80	PS 80	Tween® 80	EMD
Monolaurato de sorbitán	SML	Span® 20, Montane® 20	Sigma-Aldrich
Monopalmitato de sorbitán	SMP	Span® 40	Aldrich
Cloruro sódico	NaCl	N/A	EMD
Manitol	N/A	N/A	Merck
Dextrosa	N/A	N/A	Sigma-Aldrich
Fosfato sódico monobásico (dihidrato)	N/A	N/A	EMD
Fosfato sódico dibásico (anhidro)	N/A	N/A	J.T. Baker
Comprimidos de solución salina tamponada con fosfato*	PBS	N/A	Sigma
Docusato sódico	N/A	N/A	Sigma

*Un comprimido disuelto en 200 ml de agua desionizada produce tampón fosfato 0,01 M, cloruro potásico 0,0027 M y cloruro sódico 0,137 M, pH 7,4, a 25 °C.

5.2 MÉTODOS

5.2.2 Formulación de vehículo de inyección

5 Los vehículos de inyección se fabricaron pesando la masa apropiada de excipiente en un volumen medido de agua para inyección (WFI) para dar el porcentaje en peso deseado en volumen. Puesto que las cantidades de excipiente fueron típicamente bajas (<1 %), el cambio de volumen de la adición se consideró insignificante. En los casos donde se añadieron múltiples tensioactivos, el tensioactivo más soluble en agua se añadió en primer lugar para facilitar dispersión del tensioactivo menos soluble. Después, las formulaciones del vehículo se agitaron con una
10 placa agitadora magnética hasta que todos los sólidos se disolvieron y el vehículo pareció visualmente homogéneo.

5.2.3 Formación de compuesto del fármaco del Compuesto A-7

15 La suspensión se formó añadiendo el Compuesto A-7 recristalizado al vehículo de inyección formulado con mezcla para lograr la concentración de fármaco diana. A pequeña escala, esto se hizo en una base vial por vial. La masa apropiada del Compuesto A-7 se pesó en un vial de vidrio siliconizado de 5 ml y el volumen apropiado del vehículo se añadió para lograr la concentración de la suspensión deseada. Después, el vial se tapó/selló y se mezcló alternando entre un mezclador vorticial y un baño de sonicación de 60 segundos. Este procedimiento se repitió típicamente 7 veces (un total de 7 minutos). Después de la formación del compuesto, la ausencia de agregados o
20 polvo no incorporado se confirmó visualmente.

5.2.5 Caracterización de la humectabilidad

25 Se desarrolló una metodología de medición de energía superficial que permitirá una selección fácil de candidatos de formulación con un mínimo uso de sustancia de fármaco. Estos experimentos utilizan la tensión superficial del vehículo de inyección y la energía superficial del sólido para predecir la energía libre de inmersión y dispersar el coeficiente entre el líquido y el sólido.

5.2.6 Análisis de la tensión superficial del líquido

30 Un tensiómetro de compensación de fuerza (Attension Sigma® 701) con una placa de platino Wilhelmy se usó para medir la energía superficial (tensión) del vehículo de interés. Esto se hizo usando una muestra de 30 ml del vehículo de interés y tomando 8 mediciones de tensión superficial. Las primeras 3 mediciones se descartaron por ser no representativas de las condiciones de equilibrio, y las mediciones restantes se promediaron para dar el valor de la
35 tensión superficial. La muestra del vehículo contenía una pequeña barra agitadora (aprox. 10 mm) y la placa agitadora magnética en el tensiómetro se cambió al ajuste más bajo para permitir la mezcla sin una alteración significativa de la medición. Todas las mediciones se tomaron a condiciones ambientales. Para obtener entonces los componentes polares y no polares (dispersivos) de la tensión superficial, un estándar de ángulo de contacto de politetrafluoroetileno (PTFE) (Rame-Hart) se fijó al tensiómetro y se midió el ángulo de contacto dinámico. Puesto
40 que la medición deseada fue el ángulo de contacto estático, se usó una velocidad de medición muy lenta (0,001 m/min) que permitió la aproximación de la condición $t \rightarrow \infty$ (tiempo infinito). Esto se hizo usando una muestra de 30 ml del vehículo de interés y tomando el promedio de 3 mediciones de ángulo de contacto. La muestra del vehículo contenía una barra agitadora pequeña (aprox. 10 mm) y la placa agitadora magnética en el tensiómetro se cambió al ajuste más bajo para permitir la mezcla sin una alteración significativa de la medición. Todas las
45 mediciones se tomaron a condiciones ambientales.

Con la tensión superficial del líquido, y el ángulo de contacto del líquido en una superficie no polar con atributos de energía superficial conocidos, se calcularon los componentes polares y dispersivos de la tensión superficial.

50 5.2.7 Análisis de energía superficial del sólido

Se usó un tensiómetro de compensación de fuerza (Kruss K100) con un aparato de medición de polvo tipo Washburn (Kruss FL12) para obtener los componentes de energía superficial dispersiva y polar de la muestra del
55 Compuesto A-7. Esto se hizo usando líquidos de sonda con tensiones superficiales caracterizadas con precisión (diyodometano y etilenglicol) y midiendo la velocidad en la que los líquidos de sonda se absorben en un lecho de 125 mg empaquetado del polvo por acción capilar. Los experimentos del ángulo de contacto se realizaron en las muestras de acuerdo con el método Washburn para la determinación de los ángulos de contacto para los materiales porosos humectantes líquidos. Los datos del ángulo de contacto con yodometano y etilenglicol se usaron junto con la teoría de Fowkes para obtener los datos de energía superficial.

60 5.2.8 Caracterización de la redispersabilidad/altura del lecho sedimentado

La redispersibilidad de los productos del fármaco se evaluó creando suspensiones de baja concentración y comparando la altura relativa de los lechos sedimentados. Las alturas de lecho sedimentado superiores son
65 indicativas de partículas floculadas, u holgadamente agregadas. Estas suspensiones sedimentan inicialmente más rápido, pero su estado holgadamente agregado permite una redispersión más fácil y mejor estabilidad física ya que

las partículas no pueden empaquetarse tan herméticamente como las suspensiones completamente dispersadas.

5 Los experimentos se fabricaron usando una concentración de 220 ± 22 mg del Compuesto A-7 en 3 ml del vehículo de interés (73,3 mg/ml). La concentración inferior se usó para permitir una ordenación de clasificación más fácil de alturas de lecho sedimentado, así como para la conservación del material. Una presunción clave fue que esta ordenación de clasificación será la misma a una concentración completa. Esta suspensión se compuso en un vial de 5 ml, se extrajo en una jeringa de plástico de 3 ml BD usando una aguja 18G, se tapó, se puso en vertical y se dejó sedimentar. Los primeros experimentos mostraron que las suspensiones se sedimentaron completamente después de aproximadamente 10 horas, y que el tiempo posterior no dio como resultado ninguna cantidad discernible de empaquetamiento de lecho adicional. Como tal, todas las suspensiones ensayadas se dejaron sedimentar durante un mínimo de 16 h y un máximo de 48 h antes de caracterizarse.

15 Las alturas del lecho sedimentado se evaluaron cualitativamente registrando la altura del lecho no alterado y la altura total del líquido usando las graduaciones en las jeringas de 3 ml. Las formulaciones que parecían prometedoras (alturas de lecho más altas) a concentraciones inferiores también se examinaron a concentración completa (810 mg en 3 ml - equivalente a 270 mg por ml de vehículo) para evaluar cualitativamente la redispersabilidad.

20 6.0 RESULTADOS Y ANÁLISIS

Tabla 1: Energía libre de inmersión y coeficiente de dispersión del Compuesto A-7 en diversas formulaciones

FORMULACIÓN	ENERGÍA LIBRE DE INMERSIÓN (mN/m)	COEFICIENTE DE DISPERSIÓN (mN/m)
CMC al 2 % - PS 20 al 0,2 %	-30	-0,6
PEG3350 al 2 % - PS 20 al 0,2 % - Et. al 2 %	-30	-3,8
Docusato sódico al 0,2 %	-30	1,2
PEG3350 al 4 % - SML al 0,8 % - PS 20 al 0,5 %	-29	2,6
SML al 0,8 % - PS 20 al 0,5 %	-29	2,3
PEG 3350 al 4 % - PS 20 al 0,2 %	-29	-6,1
PEG 3350 al 2 % - PS 20 al 0,2 %	-28	-5,6
PEG3350 al 2 % - PS 20 al 0,2 % - Et. al 1 %	-29	-6,1
CMC al 2 % - PS 20 al 0,2 % - PBS - (SAD)	-28	-5,5
PEG3350 al 6 % - PS 20 al 0,2 %	-28	-6,6
CMC al 2 % - PS 80 al 0,2 %	-28	-6,7
PEG 3350 al 4 % - PS 20 al 0,5 %	-27	-6,5
CMC al 1 % - SML al 0,8 % - PS 20 al 0,5 %	-27	0,8
CMC al 2 % - PS 20 al 0,5 %	-26	-7,3
PEG 300 al 40 %	-23	-19,6
PEG 3350 al 4 %	-23	-37,5
PEG 3350 al 2 %	-22	-34,8
CMC al 2 % - Poloxámero 188 al 0,2 %	-21	-25,2
SMP al 0,8 % - PS 20 al 0,5 %	-19	-13,1
CMC al 1 % - SMP al 0,8 % - PS 20 al 0,5 %	-17	-14,6
PVP K30 al 2 %	-12	-47,5
PVP K15 al 2 %	-8	-60,0
Agua	10	-83,3

25 Como se muestra en la Tabla 1, la energía libre de inmersión para todas las formulaciones ensayadas frente a todas las muestras del Compuesto A-7 recristalizadas se descubrió que era negativa, con la excepción del agua pura. La energía libre de inmersión describe la energía ganada o perdida cuando al desplazar la interfaz de aire-sólido con una interfaz de líquido-sólido. Si el signo es negativo, la interfaz de líquido-sólido (creada por humectación) es más energéticamente favorable, y si el signo es positivo, la interfaz aire-sólido es más energéticamente favorable. El examen de los datos muestra que las formulaciones que contienen laurato de sorbitán, polisorbato 20 y polisorbato 80 son las más favorecidas (más energía libre negativa del valor de inmersión).

30 Aunque todas las formulaciones de vehículo ensayadas tienen energías libres de inmersión termodinámicamente favorables, los datos en la Tabla 1 ilustran que las formulaciones se diferencian por sus coeficientes de dispersión. El valor del coeficiente de dispersión indica si el reemplazo de la interfaz aire-sólido por la interfaz líquido-sólido se

producirá espontáneamente. Los resultados muestran que las formulaciones de vehículo que contienen combinaciones de docusato sódico y laurato de sorbitán/polisorbato 20 tienen coeficientes de dispersión positivos, lo que significa que reemplazarán la interfaz sólido-aire con la interfaz sólido-líquido sin la adición de trabajo (es decir, la dispersión se produce espontáneamente). Es deseable un coeficiente de dispersión positivo debido a una probabilidad aumentada de desagregación/humectación completa del polvo durante la formación del compuesto de suspensión que conduce a una facilidad total de procesamiento.

En resumen, mientras el análisis de los datos de humectación muestra que se predice que prácticamente todas las formulaciones humectan, conteniendo las formulaciones más favorecidas un tensioactivo tal como polisorbato 20, polisorbato 80, laurato de sorbitán o docusato sódico, la revisión de los datos del coeficiente de dispersión identificó formulaciones que son humectantes espontáneamente. Esto último tiene complicaciones positivas para la facilidad y robustez del procesamiento. Como tal, estos materiales se seleccionaron como el área de enfoque en los estudios de redispersibilidad posteriores analizados en la Sección 6.4.

6.4 Redispersabilidad/altura de lecho sedimentado

Los resultados de las evaluaciones de la altura del lecho sedimentado se presentan en la figura 1. Los datos indican las formulaciones que contienen laurato de sorbitán y polisorbato 20 tienen alturas del lecho sedimentado significativamente superiores que las formulaciones sin laurato de sorbitán, independientemente de la presencia de polímeros adicionales (CMC, PEG 3350) o sales (tampón fosfato, solución salina). Adicionalmente, la floculación inducida es única para el laurato de sorbitán/polisorbato 20, como es evidente por comparación con formulaciones que contienen monopalmitato de sorbitán, docusato sódico, o polisorbato 20 en solitario.

Los experimentos también se realizaron para evaluar si la floculación inducida podría ser únicamente atribuida a la presencia de laurato de sorbitán, o si fue el resultado de un aumento en la carga de tensioactivo total. Las suspensiones se fabricaron con una carga de masa equivalente de polisorbato 20 y polisorbato 80 (1,3 % en peso) y una carga de contenido molar equivalente de polisorbato 20 (3,1 % en peso) con respecto a la carga de tensioactivo total de una suspensión de laurato de sorbitán al 0,5 %/polisorbato 20 al 0,2 %. Se descubrió que las suspensiones con polisorbato 20 aumentado tenían alturas del lecho sedimentado similares con respecto a formulaciones de polisorbato al 0,2 % en peso, mostrando el fenómeno de floculación que se atribuye únicamente a la influencia adicional del laurato de sorbitán.

En comparación con otras formulaciones, las formulaciones de laurato de sorbitán/polisorbato 20 se resuspenden más fácilmente después de sedimentar, y como tal, estas suspensiones se fabricaron a la concentración completa del 21 % en peso. A una concentración completa, las alturas del lecho sedimentado no pudieron medirse, ya que el lecho floculado llenó la totalidad del volumen de la jeringa. La evaluación cualitativa de la redispersabilidad mostró que el lecho sedimentado se altera fácilmente con una agitación manual moderada de los viales.

En un esfuerzo por optimizar la relación entre laurato de sorbitán y polisorbato 20, se fabricaron suspensiones en polisorbato 20 al 0,2 % con una solución salina tamponada con fosfato y la cantidad de laurato de sorbitán varió entre el 0,2 % y el 0,6 % (representando relaciones de laurato de sorbitán:polisorbato 20 de 1:1 a 3:1). Los resultados se muestran en la figura 2. La altura de lecho sedimentado aumenta hasta un máximo en una relación 2:1, después de lo cual, el aumento de la concentración de laurato de sorbitán no tiene ningún efecto adicional sobre la altura del lecho. Con el fin de seleccionar una formulación en un espacio de formulación fuerte, el vehículo de inyección de tampón fosfato 10 mM que contenía laurato de sorbitán (0,5 % en peso), polisorbato 20 (0,2 % en peso), y cloruro sódico, (0,8 % en peso) se seleccionó como el candidato principal y se usó en estudios adicionales.

7.0 Conclusión del Ejemplo I

Se descubrió que el producto de fármaco del Compuesto A-7 optimizado (sustancia de fármaco en volumen recristalizada del Compuesto A-7 suspendida en un vehículo de inyección de tampón fosfato 10 mM que contenía laurato de sorbitán (0,5 % en peso), polisorbato 20 (0,2 % en peso), y cloruro sódico, (0,8 % en peso)) cumplía todos los criterios objetivo y muestra mejores atributos físicos (redispersabilidad, facilidad de humectación) en comparación con la sustancia de fármaco en volumen recristalizada del Compuesto A-7 (21 % en peso) suspendida en un vehículo de inyección de tampón fosfato 5 mM que contenía carboximetil celulosa sódica (2 % en peso), polisorbato 20 (0,2 % en peso), y cloruro sódico, (0,7 % en peso). La formulación optimizada es física y químicamente estable al componerse como una suspensión al 21 % en peso (aproximadamente 221 mg/ml) y como una suspensión al 25,6 % en peso (aproximadamente 270 mg/ml).

EJEMPLO II - Evaluación del rendimiento de las suspensiones del Compuesto A-7 que contienen cantidades variables de laurato de sorbitán y Polisorbato 20: Optimización de concentraciones de excipiente y relaciones de laurato de sorbitán con respecto a Polisorbato 20

El objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento de la formulación de suspensiones del Compuesto A-7 que contenían cantidades variables y relaciones de laurato de sorbitán y polisorbato 20 en un esfuerzo por establecer una región fuerte para el producto farmacológico que cumple todos los atributos del producto diana.

Se evaluó una disposición de formulaciones de vehículo y se identificó un candidato de producto farmacológico principal que consistía en sustancia de fármaco recristalizada en volumen del Compuesto A-7 (25,6 % en peso) suspendida en un vehículo de inyección de tampón fosfato 10 mM que contenía laurato de sorbitán (0,5 % en peso), polisorbato 20 (0,2 % en peso), y cloruro sódico, (0,8 % en peso).

Durante el desarrollo, la altura del lecho sedimentado y la facilidad cualitativa de resuspensión se evaluaron y se utilizaron para identificar una formulación principal. El aumento de estas propiedades está asociado a la floculación, un mecanismo común usado para aumentar la estabilidad física de las suspensiones farmacéuticas [Akers, M., Fites, A. y Robison, R. Formulation Design and Development of Parenteral Suspensions. Journal of Parenteral Science and Technology Vol. 41, n.º 3 (págs. 88-96), 1987; y Lieberman, Herbert A., Martin M. Reiger y Gilbert S. Banker. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Volumen 2, (págs. 18-22, 285-301) 2ª Ed. Nueva York: Marcel Dekker, 1996]. La floculación se refiere a la formación de agregados holgados mantenidos juntos por fuerzas interparticulares. La capa de sedimento en una suspensión floculada se empaqueta holgadamente y se redispersa más fácilmente en comparación con las formulaciones no floculadas en las que se puede formar una torta densa. Se diseñaron, se ejecutaron y se analizaron experimentos adicionales para cuantificar la floculación y el rendimiento de la floculación con vehículos que contienen cantidades variables de laurato de sorbitán y polisorbato 20. Estos experimentos de seguimiento se detallan a continuación.

5.2 MÉTODOS

Tabla 2: Cantidades y proporciones de componentes tensioactivos en los vehículos examinados

Vehículo	Monolaurato de Sorbitán (g/100 ml)	Polisorbato 20 (g/100 ml)	Relación de Masa Nominal SML/PS20
A	0	0,1	0
B	0	0,2	0
C	0	0,5	0
D	0	0,8	0
E	0,5	0,1	5
F	0,5	0,2	2,5
G	0,5	0,5	1
H	0,5	0,8	0,625
I	1	0,2	5
J	1	0,5	0,625
K	1	0,8	1,25

5.2.2 Formación de compuestos del producto de fármaco del Compuesto A-7

Las suspensiones del Compuesto A-7 (265 mg/ml \pm 10 %) se prepararon añadiendo 3 ml de vehículos de inyección enumerados en la Tabla 1 a 1032 mg de la sustancia de fármaco recristalizado en volumen del Compuesto A-7 en un vial de vidrio silicizado de 5 ml. Cada vial se cerró herméticamente con un tapón de caucho y un sello de aluminio. Los viales de suspensión se mezclaron rigurosamente vorticialmente y se taparon para facilitar la humectación inicial de los sólidos. Cada vial se sonicó entonces en un sonicador de baño durante 10 minutos, con vórtices de ~5 segundos cada minuto.

5.2.4 Medición del tamaño de partícula de la suspensión

La distribución del tamaño de partícula de la suspensión formulada se midió en un analizador de tamaño de partícula de difracción láser Horiba LA910 equipado con un flujo a través de una celda de muestra usando una solución al 0,1 % de polisorbato 20 como medio de medición. Las muestras de suspensión se prepararon para la medición resuspendiendo el vial que contenía el producto farmacológico y después añadiendo 0,1 ml de suspensión a 10 ml de una solución al 0,1 % de polisorbato 20. Después, se añadió gota a gota una muestra por goteo al flujo de Horiba a través de la celda de muestra hasta que la transmitancia por dispersión descendió por debajo del 95 %. Las métricas del tamaño de partícula examinadas fueron de diámetro en volumen, donde el 10 %, 50 %, y el 90 % de la distribución del tamaño de partícula fue menor que el del diámetro (Dv[10], Dv[50], y Dv[90]).

5.2.5 Mediciones de la altura del sedimento

La altura del sedimento se midió después de dejar los viales asentarse sin alterar durante al menos 24 horas. Se tomó una imagen ampliada de todos los viales juntos usando una cámara digital, con iluminación de tal forma que la capa de sedimento pudo observarse claramente en la fotografía. La distancia desde el fondo del vial a la superficie de la capa del líquido y a la superficie de la capa de sedimento se midió en cada fotografía. La relación de longitudes de línea de cada vial se calculó y se indicó como la altura del sedimento en porcentaje, como se muestra en la figura

3. Una altura del sedimento del 100 % indicará que no es visible ninguna capa de sedimento.

Inyectabilidad

5 La inyectabilidad se realizó para evaluar la capacidad de la suspensión de pasar a través de una aguja 20G o mayor sin atascarse, con una resistencia mínima aplicada a través del uso de una pantalla de malla.

5.2.7 Tiempo de resuspensión

10 El tiempo de resuspensión se midió usando un agitador de muñeca Burrel. Los viales se agitaron a una amplitud máxima en el agitador de muñeca en una orientación invertida (tapón hacia abajo) durante intervalos de 5 segundos. El tiempo de resuspensión se registró cuando no se observó ningún cúmulo visual o material en torta en el fondo del vial.

15 *5.2.8 Microscopía*

Para análisis microscópicos, se pusieron 5 µl de suspensión en un portaobjetos de vidrio y después se diluyeron con 20 µl del mismo vehículo usado para hacer la suspensión. La muestra se cubrió con un cubreobjetos y se examinó a 10 aumentos usando un microscopio Olympus BX60. Las fotografías se tomaron usando una cámara AxioCam MRc.

5.3 DISEÑO DEL EXPERIMENTO

25 Usando el software JMP 9, un diseño compuesto central del experimento (DOE) se inició con los factores de concentraciones de SML (0 - 1 % p/v) y polisorbato 20 (0,1 - 0,8 % p/v). Los experimentos anteriores mostraron que se requiere al menos polisorbato 20 al 0,1 % para humectar adecuadamente una carga de sólidos al 25,6 % en peso de la sustancia de fármaco recristalizada en volumen del Compuesto A-7, por lo tanto, el límite inferior del 0,1 % se considera como el nivel más bajo posible del tensioactivo requerido para conseguir la humectación de los cristales del Compuesto A-7 altamente hidrófobos. Los factores DOE finales se resumen en la Tabla 3.

30 Tabla 3: Diseño de factores de experimento para analizar a concentraciones variables de SML y polisorbato 20

Muestra	% de SML	% de Polisorbato 20	Relación SML/Polisorbato 20
1	0	0,8	0
2	0	0,5	0
3	1	0,8	1,25
4	0	0,2	0
5	0,5	0,5	1
6	0,5	0,5	1
7	0,5	0,2	2,5
8	0,5	0,5	1
9	1	0,5	2
10	0,5	0,8	0,625
11	1	0,2	5
12	0,5	0,1	5
13	0	0,1	0

Las respuestas medidas fueron: altura del sedimento, tiempo de resuspensión, distribución de tamaño de partícula (Dv[10], Dv[50], y Dv[90]), e inyectabilidad. También se realizó microscopía en cada muestra.

6.0 RESULTADOS Y ANÁLISIS

6.1 Microscopía y observaciones visuales

40 La microscopía de tres suspensiones hecha con un vehículo que contiene polisorbato 20 al 0,2 % y cantidades en aumento de SML se muestra en la figura 4. Es visualmente evidente que la floculación se produce según el contenido de SML en el vehículo aumenta. La PSD de suspensión medida, enumerada debajo de cada imagen en unidades de micrómetros, aumenta con respecto a la variabilidad del método PSD (aprox. 2-3 micrómetros) con un aumento del grado de floculación. Esta observación sostiene el uso de mediciones de tamaño de partícula de la suspensión para cuantificar la floculación ya que la preparación del método mantiene la floculación inducida por el vehículo. Las metodologías establecidas por este tipo de experimento piloto facilitaron el inicio de la experimentación DOE.

6.2 Respuestas DOE

Los atributos de formulación del producto de fármaco del Compuesto A-7 deseado incluyen facilidad máxima de resuspensión e inyectabilidad, la capacidad de la suspensión de pasar a través de una aguja de calibre 20 o mayor sin obstrucción con una resistencia mínima aplicada a través del uso de un tamiz de malla. El tiempo de resuspensión, la altura del sedimento y la distribución del tamaño de partícula de la suspensión son todas mediciones físicas de la suspensión formulada que se usan para evaluar la facilidad de la resuspensión. Estas respuestas están relacionadas, ya que el tamaño de partícula de la suspensión puede ser una medición de floculación, que aumenta la altura del sedimento y disminuye el tiempo de resuspensión. Un resumen de todas las respuestas medidas se enumera en la Tabla 4.

Tabla 4

	% de SML	Polisorbato 20 %	Altura del Sedimento	Inyectable (aguja calibre 20-25)	Dv[10] (µm)	Dv[50] (µm)	Dv[90] (µm)	Tiempo de resuspensión (s)
1	0	0,8	39 %	Sí	8,7	25,2	53,8	15
2	0	0,5	34 %	Sí	8,6	24,5	51,2	20
3	1	0,8	68 %	Sí	10,9	28,3	57	10
4	0	0,2	34 %	Sí	8,5	24	51,3	20
5	0,5	0,5	50 %	Sí	10,3	29,4	62,1	10
6	0,5	0,5	48 %	Sí	11	31,9	65,9	5
7	0,5	0,2	80 %	Sí	14,4	33,6	61,6	5
8	0,5	0,5	48 %	Sí	10,4	30,4	62,7	10
9	1	0,5	73 %	No	15,9	36,3	66,2	5
10	0,5	0,8	34 %	Sí	8,7	24,8	55,8	20
11	1	0,2	84 %	No	20,1	41	70,8	5
12	0,5	0,1	88 %	No	8,7	24	51,8	5
13	0	0,1	38 %	Sí	14,5	34,7	66,7	20

6.3 Tiempo de resuspensión, altura del sedimento y respuestas del tamaño de partícula

En la figura 5 se muestra una fotografía de viales que contienen suspensión después de la sedimentación con cálculos de altura de sedimento. En los dos paneles de la figura 6 se representan el tiempo de resuspensión observado frente a los valores Dv[10] y Dv[50] para cada suspensión. El tiempo de resuspensión medido y las métricas del tamaño de partícula muestran una relación inversa para las suspensiones con menor tamaño de partícula medido (por debajo de 11 y 32 micrómetros para Dv[10] y Dv[50], respectivamente). Los tamaños de partícula de la suspensión medidos más grandes, probablemente a causa de la floculación, facilitan una resuspensión más rápida que los más pequeños.

La tendencia del tamaño de partícula (Dv[10] y Dv[50]) con la composición vehículo se modela dando como resultado representaciones superficiales (no mostradas). Según aumentó la concentración de SML y disminuyó la concentración de polisorbato 20, aumentó el tamaño de partícula de la suspensión reflejado por Dv[10] y Dv[50]. Las Dv[10] y Dv[50] más pequeñas se midieron a partir de suspensiones que contenían polisorbato 20 sin adición de SML. Para suspensiones que contenían polisorbato 20 al 0,1 %, Dv[10] y Dv[50] aumentaron rápidamente sin el aumento de SML. Estos datos son consistentes con el entendimiento de que se requiere SML para la floculación del producto farmacológico, que da como resultado un aumento del tamaño de partícula de suspensión aparente y, por lo tanto, una disminución del tiempo de resuspensión.

6.5 Espacio de formulación

El producto de fármaco del Compuesto A-7 deseado está compuesto por un vehículo de inyección que facilita la resuspensión con una facilidad óptima sin disminuir la inyectabilidad de la suspensión a un nivel inaceptable. El aumento de los parámetros de tamaño de partícula de suspensión medido se correlaciona directamente con la facilidad de la resuspensión pero correlaciona inversamente con la inyectabilidad. Por lo tanto, una formulación con alto % de SML en peso y bajo % de polisorbato 20 n peso tendrá el tiempo de resuspensión más corto pero podría también tener la peor inyectabilidad. La composición de vehículo óptima es una en la que se consigue un equilibrio entre la facilidad de suspensión y la inyectabilidad a través de un equilibrio en las cantidades y proporciones de SML y polisorbato 20. Los perfiles en la figura 6 muestran que, cuando la suspensión medida Dv[10] es mayor que 11 µm, o la suspensión medida Dv[50] es mayor de 32 micrómetros, se consigue un tiempo de resuspensión óptimo. Los valores de 11 y 32 micrómetros para Dv[10] y Dv[50], respectivamente, se usaron para ajustar los límites dentro de los datos modelados con el fin de definir el espacio de formulación aceptable.

Los experimentos anteriores mostraron que se requiere al menos el 0,1 % de polisorbato 20 para humectar adecuadamente una concentración del 25,6 % en peso de 256 mg/ml \pm 10 % de la sustancia de fármaco recristalizada en volumen del Compuesto A-7. Con el fin de explicar pequeños cambios en el área superficial de la sustancia de fármaco recristalizada en volumen del Compuesto A-7, así como también la pérdida potencial de polisorbato 20 sobre la estabilidad, se recomienda al menos el 0,2 % de polisorbato 20 para la composición del vehículo. A esta concentración de polisorbato 20, una concentración al 0,5 % de SML minimiza los niveles de excipiente mientras aún maximiza la resuspendibilidad con una inyectabilidad aceptable. Esta combinación de tensioactivo se indica en la figura 7 por la intersección de las líneas verticales y horizontales.

7.0 Conclusión del Ejemplo II

El rendimiento de la formulación de las suspensiones del Compuesto A-7 que contenían cantidades y relaciones variables de SML y polisorbato 20 se evaluó y se estableció una región robusta para el producto farmacológico que cumple todos los atributos del producto diana. El producto farmacológico de la suspensión del Compuesto A-7 formulado en un vehículo de inyección que contenía SML al 0,5 % y polisorbato 20 al 0,2 % está dentro de la región robusta del espacio de formulación, como se deriva del análisis del DOE ejecutado. Esta composición de vehículo minimiza los niveles de excipiente mientras que co-optimiza la resuspendibilidad y la inyectabilidad aceptable.

EJEMPLO COMPARATIVO III - MODULACIÓN DE LA REACCIÓN DEL SITIO DE INYECCIÓN

Protocolo y datos del modelo de reacción del sitio de inyección subcutánea

El siguiente protocolo experimental y los datos se refieren al efecto del vehículo sobre las ISR causadas por la administración subcutánea (SC) de base libre de aripiprazol (ARP) a ratas.

Descripción del diseño experimental:

Resumen del diseño experimental: Había 7 grupos (n = 6) en este estudio que evaluaban las ISR causadas por ARP formulado en 7 vehículos diferentes; se usó un vehículo convencional como control con el que se compararon otras composiciones de vehículo. Todos los grupos recibieron una única inyección SC de ARP a una dosis de 30 mg en un volumen de dosis de 1 ml. Se usó una aguja de calibre 21 de 1 pulgada fijada a una jeringa de 1 cc para administrar el fármaco. Diez días después de la inyección con ARP, los animales se sacrificaron por asfixia con CO₂, y la ISR se extirpó y se pesó. El peso de las ISR se representó frente a la dosis administrada.

Materiales y métodos:

Dosis de Aripiprazol (ARP): 30 mg;

Vehículo de control: Polisorbato 20 al 0,1 % (Tween® 20)/, CMC al 3 %, NaCl al 0,9 % en agua

Vehículo A: Polisorbato 20 al 0,2 % (Tween® 20)/laurato de sorbitán al 0,5 % (Span® 20) en tampón PBS (10 mM, pH ~7)

Vehículo F: Polisorbato 40 al 0,2 % (Tween® 40)/monopalmitato de sorbitán al 0,5 % (Span® 40) en tampón PBS (10 mM, pH ~7)

Vehículo RELPREVV®: CMC, manitol, polisorbato 80, hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico para ajuste del pH, y agua para inyección.

Número de animales de estudio: 42; Edad: al menos 6 - 8 semanas; Intervalo de peso corporal: 300-350 gramos tras recepción del proveedor.

Descripción del experimento, asignación de animales y procedimientos:

Procedimientos del periodo de prueba: A los animales se les administró una dosis de ARP el Día 0. El Día del Estudio 10, todos los animales se sacrificaron, y el tejido/material de reacción del sitio de inyección se retiró quirúrgicamente y se pesó inmediatamente.

Las figuras 8A y 8B demuestran que las formulaciones que comprenden laurato de sorbitán demostraron una reducción significativa de reacción en el sitio de inyección en comparación con formulaciones sin laurato de sorbitán. La figura 8A muestra los resultados de experimentos con aripiprazol (base libre), y la figura 8B muestra los resultados de experimentos con pamoato de olanzapina.

EJEMPLO IV - SOLUBILIDAD DEL COMPUESTO A-7 EN VEHÍCULOS QUE CONTIENEN CANTIDADES VARIABLES DE MONOLAURATO DE SORBITÁN.

Preparación de la muestra:

a. Se prepararon vehículos de inyección compuestos por tampón fosfato aprox. 10 mM, polisorbato 20 al 0,2 %, solución salina y diversas cantidades de laurato de sorbitán (0 %-0,75 %). Los vehículos de inyección se agitaron

durante 4 horas antes de preparar la preparación de suspensión.

b. Se añadieron aproximadamente $1,25 \pm 0,05$ g del Compuesto A-7 a 15 ml de vehículos de inyección en un vial de centelleo de vidrio de 20 ml con una barra de agitación de 7/8" x 5/16". La suspensión se agitó vigorosamente sobre una placa caliente Chemglass CG-1990-T-50 a 25 °C que se controló usando un sensor térmico.

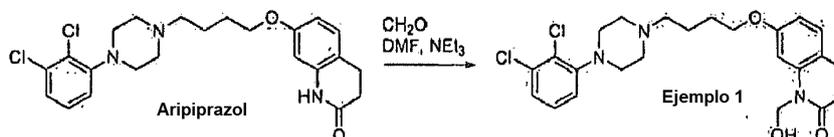
c. En cada punto temporal, se transfirieron un total de 3 ml de suspensión mixta en dos tubos de centrifuga de 1,5 ml usando una pipeta de plástico. Los tubos se centrifugaron a 14.000 rpm durante 4 minutos. El sobrenadante de ambos tubos se combinó y se centrifugó de nuevo a 14.000 rpm durante 4 minutos. Después, la muestra de HPLC se preparó con un sobrenadante centrifugado (2°) final diluyendo 0,4 ml de sobrenadante con 0,6 ml de THF.

d. La concentración del Compuesto A-7 disuelto se determinó usando HPLC.

Los datos ilustrados en la figura 9 destacan las tendencias de la concentración del Compuesto A-7 en solución en función del contenido de SML en el vehículo de inyección. Sorprendentemente, la adición de un segundo tensioactivo, SML, disminuye la solubilidad hasta el 0,5 % en peso de SML con un aumento de la solubilidad de nuevo por encima del 0,5 % en peso (por ejemplo, 0,75 % en peso) (línea central).

EJEMPLO V - SÍNTESIS DEL COMPUESTO A-7

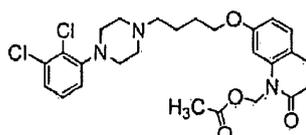
Síntesis de profármacos de Aripiprazol



Compuesto A-1: Preparación de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinotín-2(1H)-ona - Proporcionado por referencia

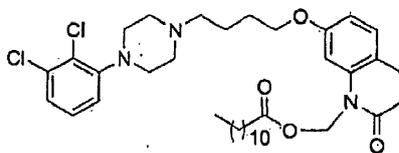
Una mezcla de Aripiprazol (20 g, 45 mmol), trietilamina (1 ml, 7,1 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37 %, 70 ml) y dimetilformamida (200 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua/salmuera (1:1, 3 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío para dar hemi-aminal A-1 en forma de un sólido de color blanco (18,6 g, que contenía Aripiprazol al 25 %, rendimiento del 65 % basado en A-1).

Compuesto 1: Acetato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo - Proporcionado por referencia



Una solución del Compuesto A-1 (50,63 g, 0,105 mol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 80 ml) se trató con anhídrido acético (15,3 ml, 0,16 mol) y se calentó durante 2,0 horas a 60 °C (baño de aceite). A la solución anterior se le añadió trietilamina (2,0 ml, 0,014 mol) y se agitó durante 16 horas a 60 °C. El disolvente se retiró usando un evaporador rotatorio. A la mezcla en bruto resultante se le añadieron acetato de etilo (150 ml) y heptano (50 ml). La solución se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa al 5 %, 250 ml). Después de la separación de las dos capas, el pH de la capa acuosa se ajustó por encima de 7. La capa acuosa se extrajo adicionalmente usando la mezcla orgánica. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución al 5 % de $NaHCO_3$ seguido de agua desionizada y salmuera. La solución se secó usando $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El producto resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice usando etanol:acetato de etilo (5:95) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se añadió ácido d-tartárico (12,5 g disueltos en 60:5 de etanol:agua), dando como resultado la precipitación del producto deseado (48,78 g, rendimiento del 89 %). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,73 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,87 (dd, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H).

Compuesto A-7: Dodecanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo



5

El Compuesto A-7 se preparó de una forma análoga al Compuesto 1. El producto deseado se aisló en forma de un sólido cristalino (0,3 g, rendimiento del 21 %). El peso molecular se confirmó por un análisis con espectrómetro de masas. La figura 2-6 muestra el espectro de PXRD, IR, Raman, TGA del producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,87 (t, 3H), 1,24 (m, 16H), 1,62 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,86 (dd, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,14 (m, 2H).

10

Figura 1: Efecto de la formulación sobre la altura del lecho depositado de la suspensión del Compuesto A-7

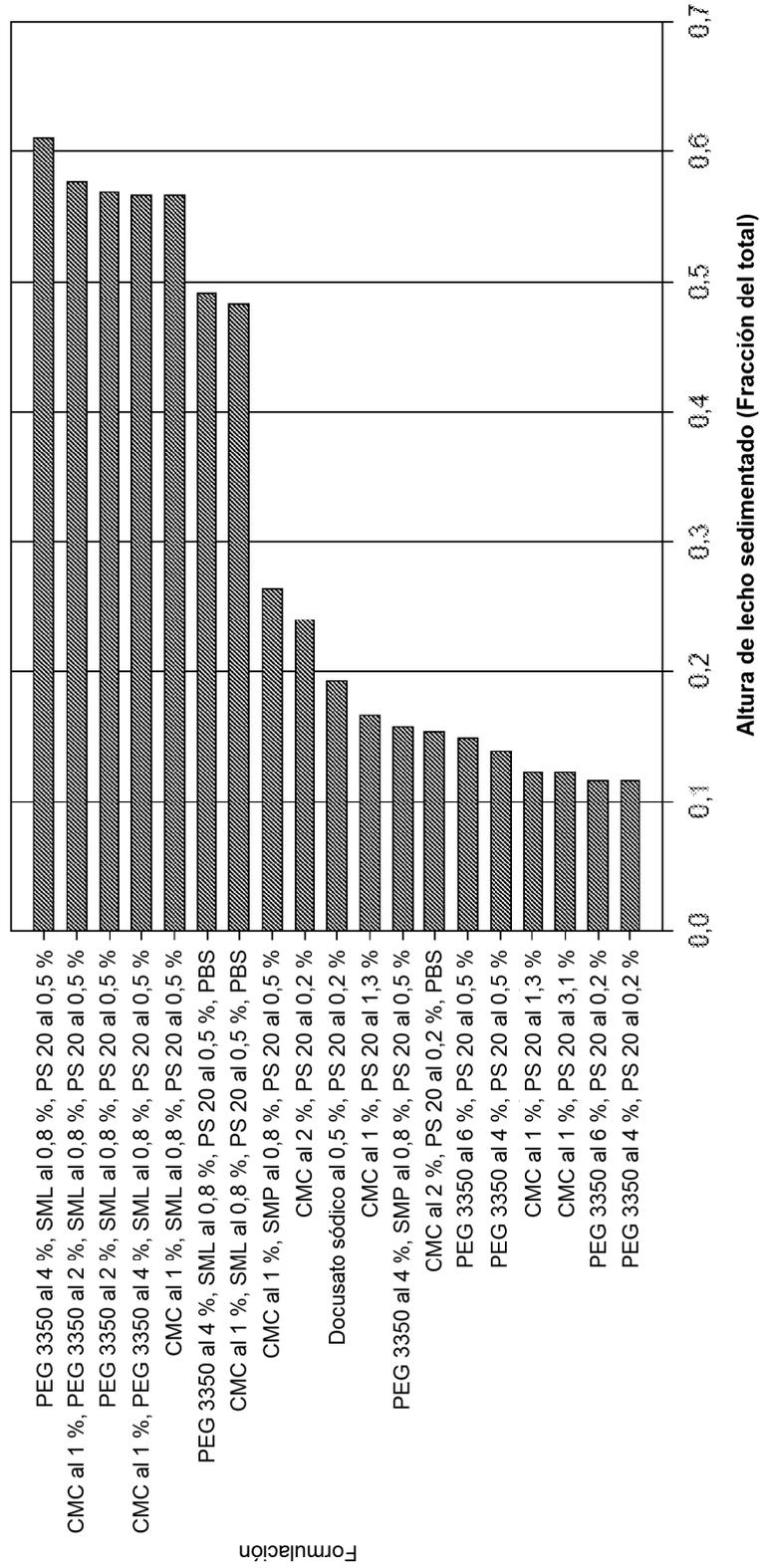


Figura 2: Efecto del aumento de la relación monolaurato de sorbitán (SML):polisorbato 20 (PS 20) sobre la altura del lecho sedimentado de la suspensión

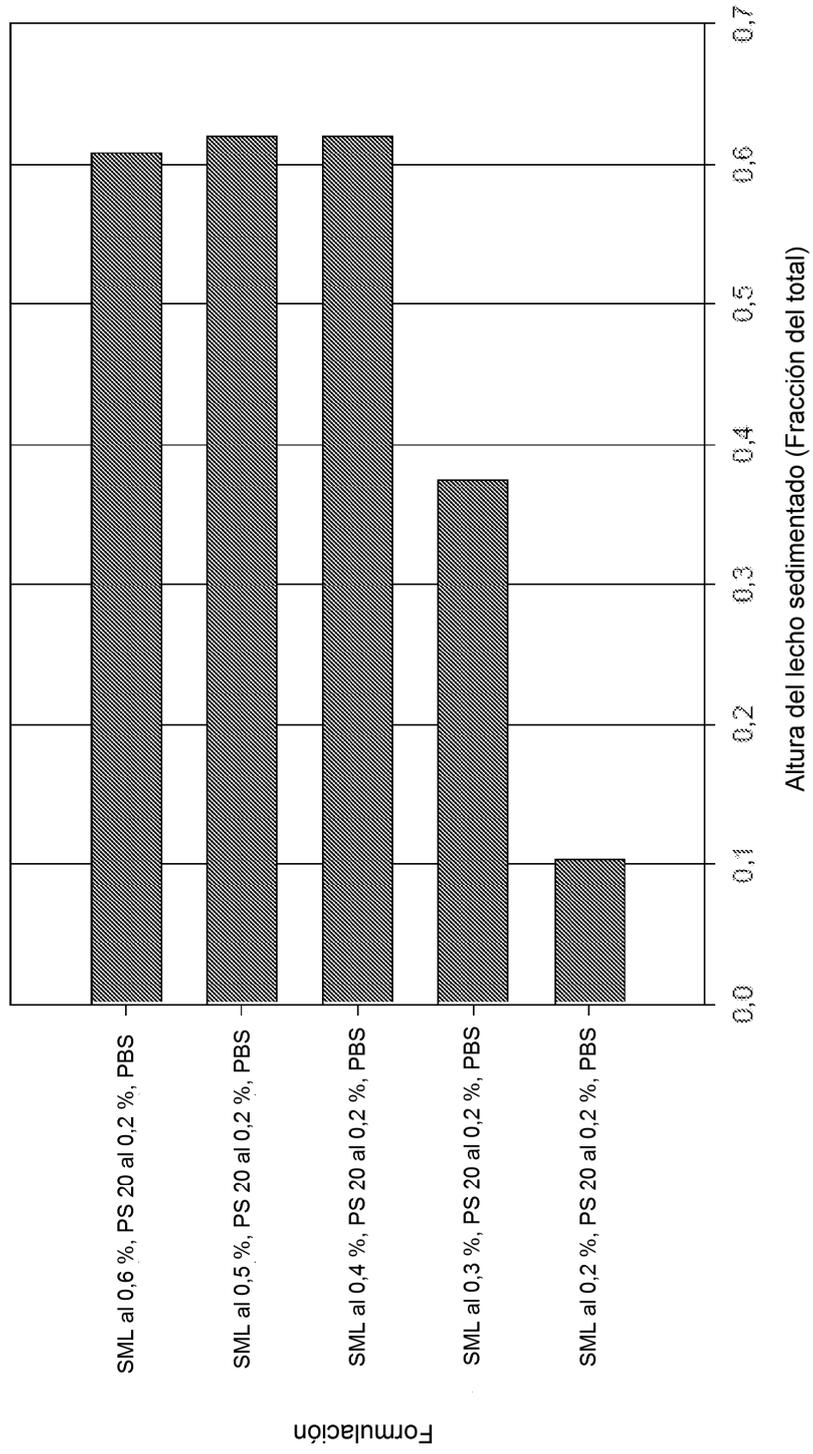


Figura 3: Fotografía de ejemplo que ilustra la medición de la altura del sedimento en un vial

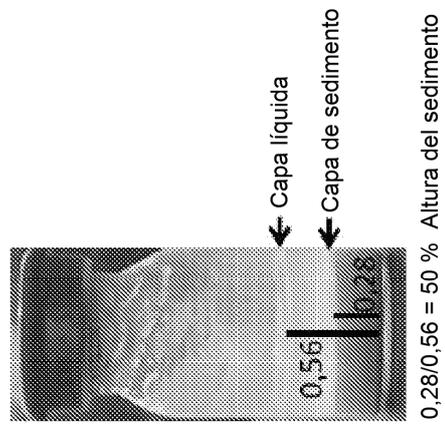


Figura 4: Microscopía de tres suspensiones hechas con vehículo que contiene polisorbato 20 al 0,2 % y cantidades en aumento de SML del 0 % (extremo izquierdo) a SML al 1 % (extremo derecho)

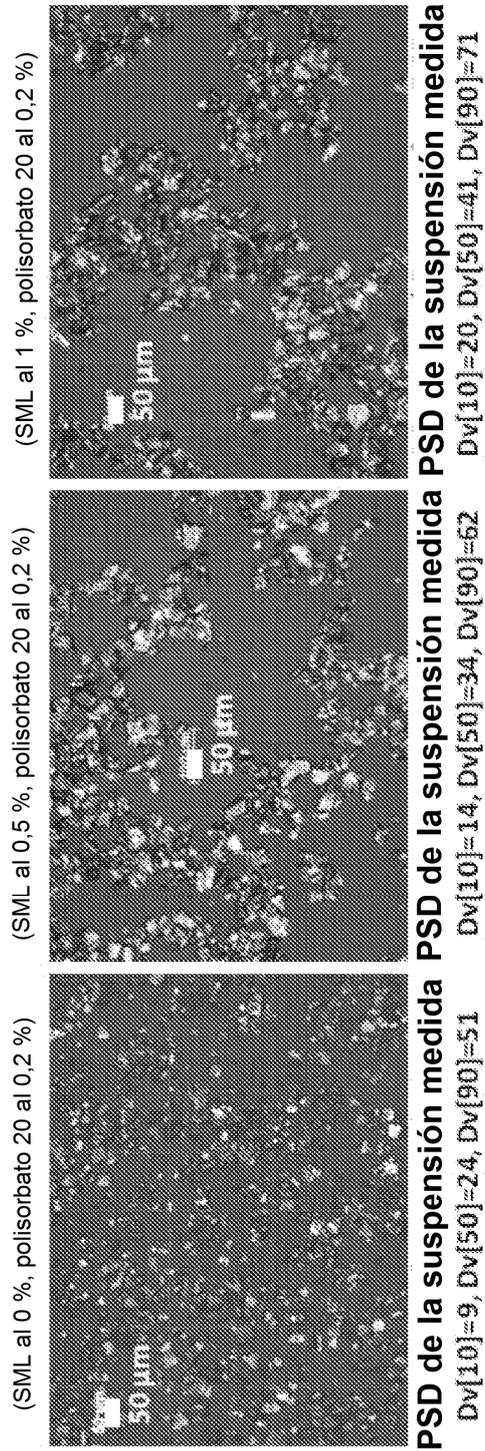


Figura 5: Cálculos de altura del sedimento para viales que contienen suspensiones del Compuesto A-7 que tienen concentraciones variables de SML y polisorbato 20

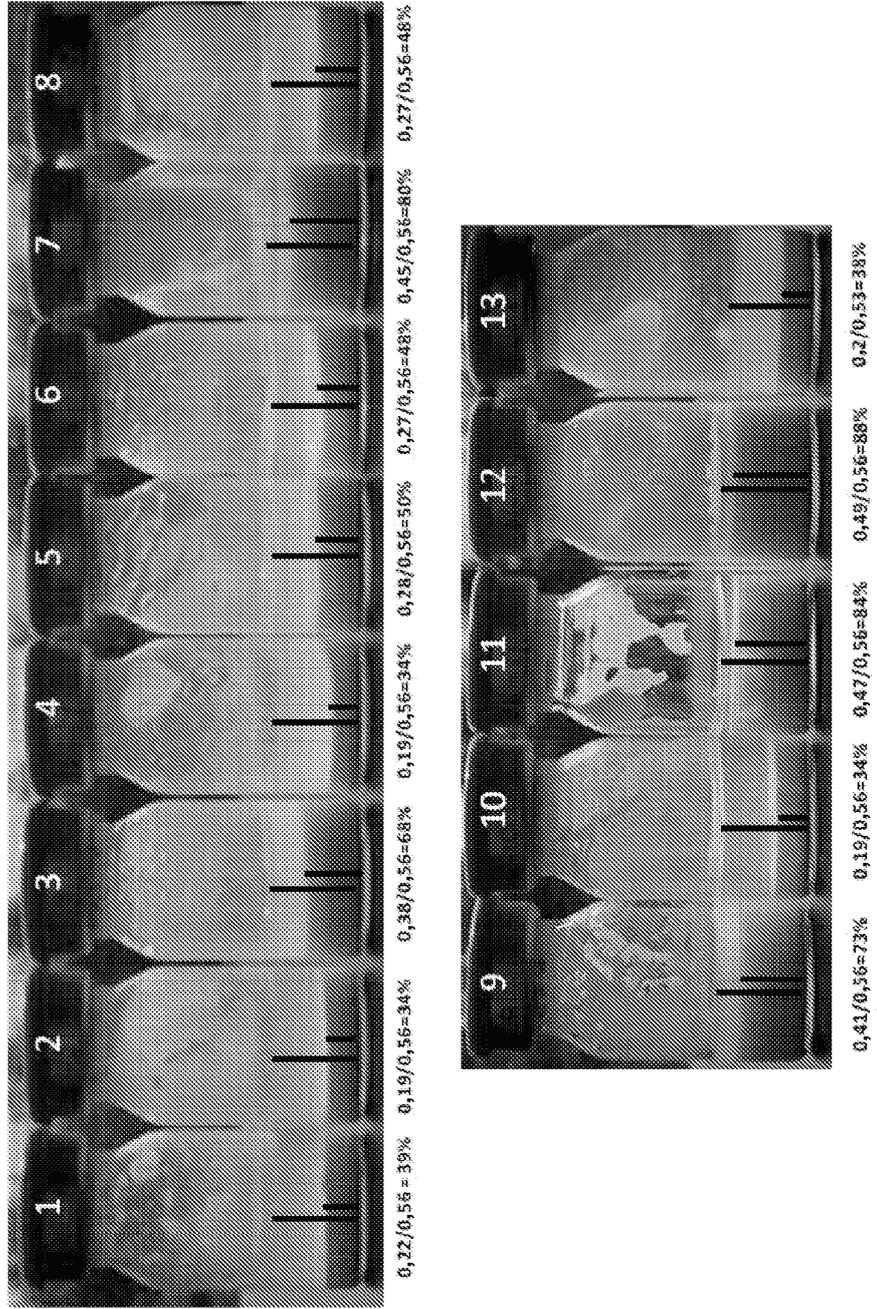


Figura 6: Gráficas del tiempo de resuspensión en función de $Dv[10]$ (izquierda) y $Dv[50]$ (derecha) en micrómetros

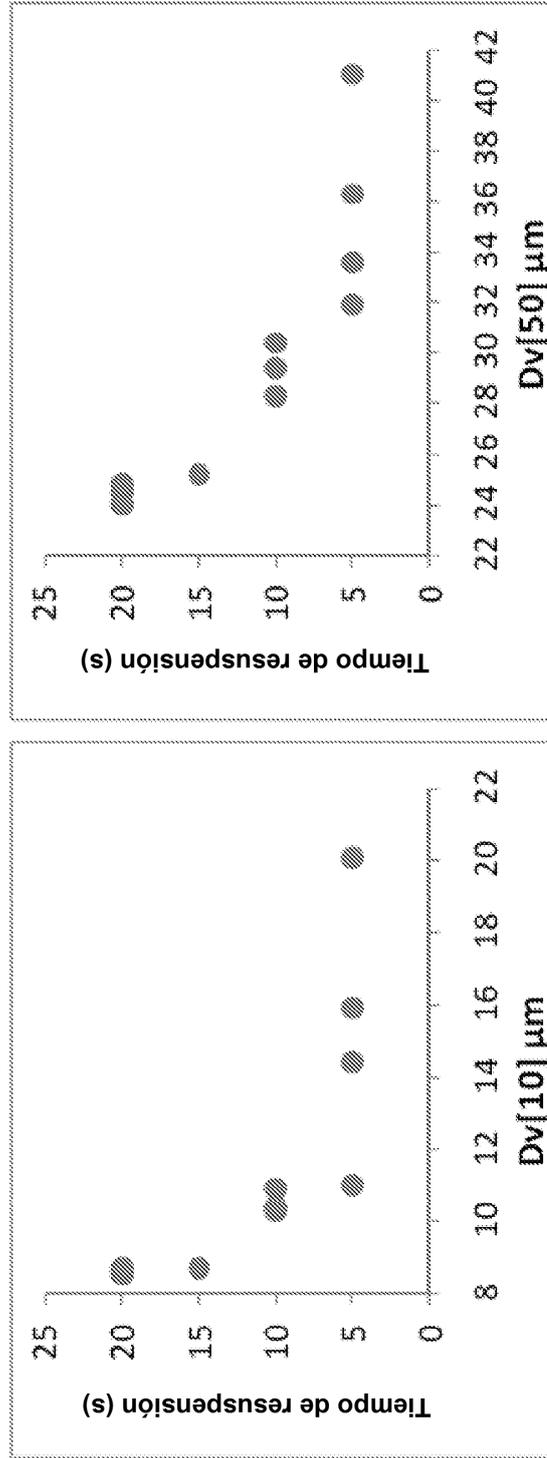


Figura 7: Gráfica de contorno de los límites que incluyen el espacio de formulación

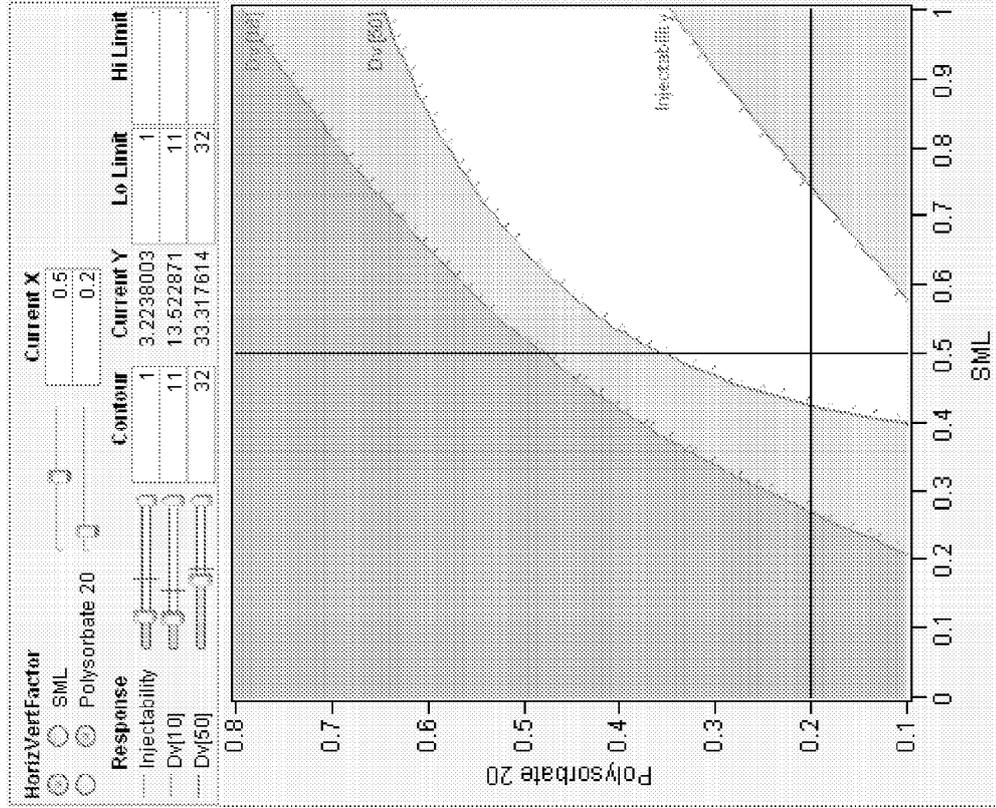


Figura 8B

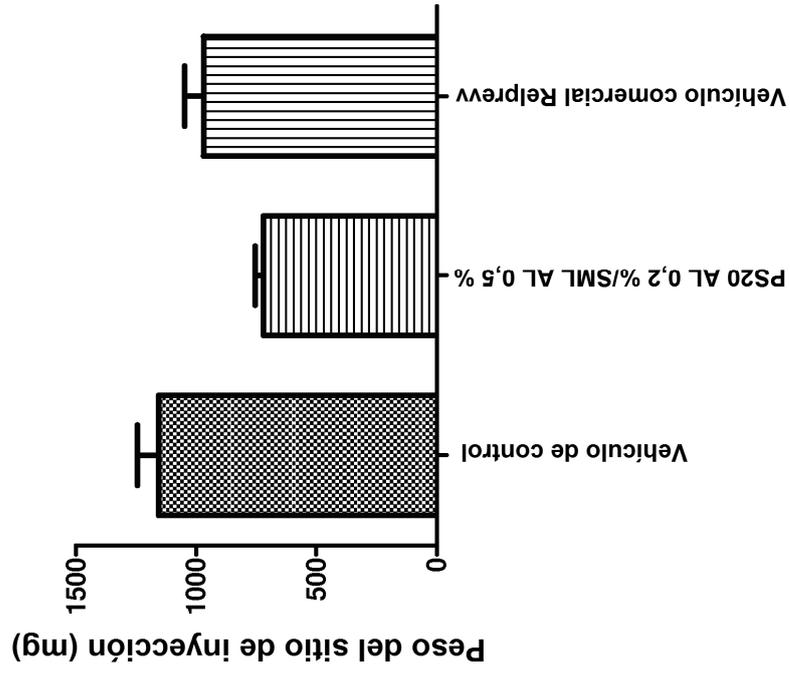


Figura 8A

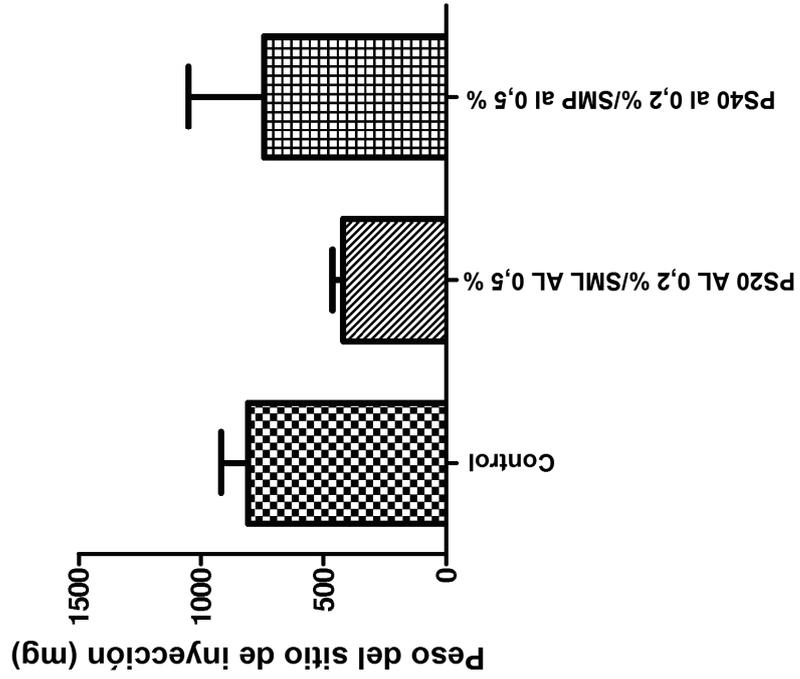


Figura 9

