

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 037**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2008 PCT/JP2008/064076**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2009 WO09017250**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008 E 08792242 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2170279**

54 Título: **Procedimientos para producir una suspensión de aripiprazol y una formulación liofilizada**

30 Prioridad:

**31.07.2007 JP 2007200088**

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

**27.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HIRAOKA, SHOGO;  
MATSUDA, TAKAKUNI y  
HATANAKA, JUNICHI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 661 037 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

Procedimientos para producir una suspensión de aripiprazol y una formulación liofilizada.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol, y asimismo a un procedimiento para producir formulaciones liofilizadas.

10 **Antecedentes de la técnica**

El aripiprazol es un fármaco comúnmente conocido como un agente antipsicótico atípico. La utilización de una suspensión acuosa de aripiprazol como una formulación inyectable ha sido propuesta para la administración de aripiprazol. En particular, una suspensión obtenida mediante la suspensión del aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  en un vehículo acuoso es conocido que presenta unas excelentes propiedades de liberación continua y biodisponibilidad (documento de patente 3).

En la técnica anterior, la pulverización aséptica del aripiprazol a granel ("bulk") fue difícil al nivel de producción comercial. Por ejemplo, un procedimiento de trituración en molino de bolas, que utiliza esferas de cerámica ampliamente utilizadas en la molienda húmeda, presenta unos problemas: la fricción de las esferas puede causar contaminación; adicionalmente, los molinos de bolas que pueden realizar la esterilización en línea no están generalmente disponibles comercialmente en la actualidad.

Además, el procedimiento de pulverización en molino de bolas puede posiblemente involucrar un problema de pase corto en el que algunas partículas grandes posiblemente se deslicen a través de las esferas. Como se muestra en el documento de patente 4, resulta preferido utilizar el aripiprazol a granel que presenta el tamaño de partícula pequeño deseado, preferentemente que presenta un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o menos, más preferentemente aproximadamente 95% de los cristales presentan un tamaño de partícula inferior a 100  $\mu\text{m}$  con una distribución estrecha de tamaño de partícula. Sin embargo, la producción de dicho aripiprazol a granel que presenta un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o menos requiere unas técnicas de cristalización particulares como un procedimiento de cristalización por incidencia de chorro, como se describe en el documento de patente 4.

Por otra parte, la reducción del tamaño de partícula puede ser llevada a cabo utilizando un homogeneizador de alta presión; sin embargo, cuando una suspensión al 10% del aripiprazol que presenta un tamaño de partícula medio de más de 100  $\mu\text{m}$  es pulverizada con un homogeneizador de alta presión, se produce la obstrucción en la línea, imposibilitando la pulverización. Por lo tanto, se desea utilizar preferentemente el aripiprazol con un tamaño de partícula medio de 100  $\mu\text{m}$  o menos.

Sin embargo, la suspensión de dicho aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o menos en una disolución de vehículo es acompañada por espumado. Por lo tanto, el mezclado al vacío es necesario para la preparación de una suspensión homogénea (ver documento de patente 3, ejemplo 1 y párrafo 0089).

Cuando el mezclado se lleva a cabo al vacío, puede introducirse aire exterior, lo cual requiere de medidas para evitar la contaminación a partir del ambiente externo. Resulta deseada la mejora en este aspecto.

El documento de patente 1 describe un procedimiento para preparar partículas pequeñas que contienen un fármaco poco soluble en agua, que comprende las etapas de:

- 50 (a) mezclar a alto esfuerzo cortante una mezcla de un fármaco poco soluble en agua y una o más sustancias tensioactivas en un portador acuoso en ausencia de un disolvente orgánico dentro de un primer intervalo de temperatura en o por encima del punto de fusión del fármaco poco soluble en agua para formar una suspensión caliente que contenga el fármaco, en el que el fármaco está fundido;
- 55 (b) homogeneizar la suspensión caliente en un primer intervalo de presión y dentro del primer intervalo de temperatura para formar un homogeneizado caliente que contenga el fármaco, en el que el fármaco está fundido;
- 60 (c) enfriar el homogeneizado caliente a un segundo intervalo de temperatura por debajo de la temperatura de fusión del fármaco poco soluble en agua para formar un homogeneizado enfriado, transitoriamente estable, que contenga el fármaco;
- 65 (d) aplicar un proceso energético que estabilice la partícula al homogeneizado enfriado dentro de un segundo intervalo de temperatura por debajo del punto de fusión del fármaco y en un segundo intervalo de presión

para formar una dispersión enfriada de pequeñas partículas estabilizadas que contengan el fármaco; y

- (e) secar la dispersión enfriada para formar partículas pequeñas secas que contengan el fármaco poco soluble en agua.

5 Sin embargo, en el procedimiento del documento de patente 1, la preparación de una emulsión calentada a una temperatura superior al punto de fusión del fármaco es esencial, y existe un problema al mantener la forma de los cristales.

10 El documento de patente 2 describe los medios efectivos de solubilización o dispersión de los compuestos poco solubles añadiendo una combinación de una cantidad predeterminada de un componente aceitoso (grasa), un emulsionador, y ciclodextrina. Esto enseña que un homomezclador es utilizado para un emulsionado grueso, y que un homogeneizador de alta presión o un homogeneizador ultrasónico sean utilizados para un emulsionado fino. Sin embargo, en el documento de patente 2, la composición que contiene un compuesto poco soluble que es solubilizado o dispersado adopta la forma de una emulsión de grasa, y no una suspensión acuosa.

15 El documento de patente 3 describe un procedimiento para preparar una formulación liofilizada estéril que comprende las etapas de:

- 20 (a) preparar un aripiprazol a granel estéril que presenta una distribución de tamaño de partícula deseada;
- (b) preparar un vehículo estéril para el aripiprazol a granel estéril;
- 25 (c) combinar el aripiprazol estéril y el vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril que incluye una mezcla estéril de sólidos;
- (d) reducir el tamaño de partícula medio de la mezcla estéril de sólidos en la suspensión primaria estéril, por ejemplo, mediante una molienda aséptica en húmedo hasta dentro de un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , particularmente 1 a 10  $\mu\text{m}$ , para formar una suspensión final estéril; y
- 30 (e) liofilizar la suspensión final estéril para formar la formulación liofilizada.

35 Enseña que el procedimiento de trituración en molino de bolas en húmedo resulta preferido como el procedimiento de molienda aséptica en húmedo en la etapa (d).

El documento 1 no de patente divulga que los microfluidizadores presentan dos ventajas sobre otros procedimientos para disminuir el tamaño de partícula medio: los productos finales no presentan contaminantes, y la producción es fácilmente ampliada.

40 Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa no examinada nº 2003-531162

Documento de patente 2: Publicación de patente japonesa no examinada nº 2005-22989

45 Documento de patente 3: Publicación de patente japonesa no examinada nº 2007-509148 (que corresponde al documento WO 2005/041937)

Documento de patente 4: Publicación de patente japonesa no examinada nº 2007-509153 (que corresponde al documento WO 2005/041970)

50 Documento de patente 5: Patente japonesa nº 3760264

Documento de patente 6: Patente japonesa nº 3750023

55 Documento 1 no de patente: Kathleen J. Illing, et al., "Use of Microfluidizer Processing for Preparation of Pharmaceutical Suspensions", Pharm. Tech., OCTUBRE 1996, páginas 78 a 88. Documento 2 no de patente: "Study on Crystal Transformation of Aripiprazole" Satoshi Aoki, et al., The Fourth Japan-Korea Symposium on Separation Technology (Octubre 6-8, 1996), p. 937-940.

60 El documento US 2007/148100 se refiere a composiciones y procedimientos que comprenden aripiprazol en nanopartículas, o sales o derivados, que presentan una biodisponibilidad mejorada, velocidades más rápidas de absorción y un comienzo más rápido de efecto terapéutico. Se propone que las composiciones de aripiprazol en nanopartículas presenten un tamaño medio eficaz de partícula inferior a aproximadamente 2000 nm.

**Divulgación de la invención**Problemas que deben resolverse mediante la invención

5 Las suspensiones preparadas al suspender el aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  en un vehículo acuoso son conocidas por presentar unas excelentes propiedades de liberación continua. El procedimiento de trituración en molino de bolas en húmedo del aripiprazol que presenta preferentemente un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o menos, más preferentemente aproximadamente 95% de los cristales que presentan un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o menos, es conocido como un proceso para producir dichas suspensiones de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , como se muestra en los documentos de patente 3 y 4.

10 Sin embargo, la producción de aripiprazol a granel que presenta un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o menor requiere procedimientos especiales, tales como un procedimiento de cristalización de incidencia de chorro, para producir un fármaco a granel. Durante la etapa de suspender el aripiprazol a granel que presente un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o menos en un vehículo, fue necesario mezclarlos al vacío.

15 Por esta razón, se ha deseado un procedimiento de producción que pueda utilizar polvo a granel que contenga partículas de aripiprazol con un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o más en una cantidad de 10% o más, preferentemente polvo a granel con un tamaño de partícula medio de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente aproximadamente 110  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ , producido por una cristalización por lote, sin la necesidad de mezclar al vacío.

20 Además, el procedimiento de trituración en molino de bolas en húmedo presenta inconvenientes: la fricción de las esferas puede posiblemente causar contaminación, y los molinos de bolas que pueden realizar la esterilización en línea no están actualmente disponibles comercialmente. Por lo tanto, se desea un procedimiento que rara vez induzca contaminación y utilice un aparato de producción que pueda presentar la esterilización en línea.

25 Medios para resolver los problemas

30 En el contexto de la presente invención se descubre que aun cuando se utilice un aripiprazol a granel que contenga 10% o más de partículas de aripiprazol con un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o más y que presente un tamaño de partícula medio de 20 a 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente aripiprazol a granel que presente un tamaño de partícula medio de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente de manera preferida 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ , los problemas anteriores pueden ser resueltos llevando a cabo una primera etapa de pulverización utilizando una máquina de pulverización de alto esfuerzo cortante tal como un homomezclador de alto esfuerzo cortante, una máquina de dispersión que aplica la fuerza de corte a un material que será procesado, un molino coloidal, una máquina de dispersión ultrasónica, o una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión tal como un homogeneizador de alta presión.

35 La presente invención ha sido alcanzada basándose en estos descubrimientos y demás investigaciones, y proporciona el siguiente procedimiento de producción:

40 Punto 1: Un procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol que comprende las etapas de:

- 45
- (a) combinar aripiprazol a granel y un vehículo para formar una suspensión primaria;
  - (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y
  - (c) someter la suspensión secundaria a la segunda pulverización para formar una suspensión final,

50 en el que en la primera pulverización de la etapa (b), la suspensión secundaria se forma pulverizando la suspensión primaria usando una máquina de pulverización de alto esfuerzo cortante o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que se debe procesar, y en la segunda pulverización de la etapa (c), la suspensión final se forma pulverizando la suspensión secundaria usando un homogeneizador de alta presión.

55 Punto 2. El procedimiento según el punto 1, en el que en la etapa (c), el homogeneizador de alta presión es utilizado a una presión de pulverización de 300 a 1000 bar.

60 Punto 3: El procedimiento según el punto 1, en el que en la etapa (c), el homogeneizador de alta presión es utilizado a una temperatura de entrada de 1 a 70°C.

65

Punto 4. Un procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol, que comprende las etapas de:

- (a) combinar aripiprazol a granel y un vehículo para formar una suspensión primaria;
- (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y
- (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final,

en el que en la primera pulverización de la etapa (b), la suspensión secundaria se forma pulverizando la suspensión primaria usando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 50 a 200 bar, y en la segunda pulverización de la etapa (c), la suspensión final se forma pulverizando la suspensión secundaria utilizando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 200 a 1000 bar, en el que la diferencia entre la presión de pulverización en la etapa (b) y la presión de pulverización en la etapa (c) es 100 a 900 bar.

Punto 5: El procedimiento según el punto 4, en el que en la etapa (b), la presión de pulverización del homogeneizador de alta presión está en el intervalo de 50 a 200 bar, y en la etapa (c), la pulverización se lleva a cabo varias veces, y la presión de pulverización se eleva gradualmente en el intervalo de 200 a 1000 bar.

Punto 6: El procedimiento según el punto 4, en el que en las etapas (b) y (c), el homogeneizador de alta presión se utiliza a una temperatura de entrada de 1 a 50°C.

Punto 7: El procedimiento según el punto 1 o 4, en el que el vehículo contiene por lo menos un agente de suspensión seleccionado de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, sales de carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Punto 8: El procedimiento según el punto 1 o 4, en el que el aripiprazol a granel contiene partículas de aripiprazol con un tamaño de partícula de 100 µm o más en una cantidad de 10% o más, y presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 20 µm a 1000 µm, como se mide mediante dispersión de luz láser (LLS).

Punto 9: El procedimiento según el punto 1 o 4, en el que el aripiprazol a granel presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 110 µm a 1000 µm, como se mide mediante LLS.

Punto 10: El procedimiento según el punto 1 o 4, en el que el aripiprazol en la suspensión de aripiprazol presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 1 a 10 µm, como se mide mediante LLS.

Punto 11: El procedimiento según el punto 1 o 4, en el que el aripiprazol en la suspensión de aripiprazol presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 2 a 4 µm, como se mide mediante LLS.

Punto 12: El procedimiento según el punto 1, que comprende las etapas de:

- (I) combinar aripiprazol a granel estéril con un tamaño de partícula medio en volumen de 200 µm a 400 µm, como se mide mediante LLS, y un vehículo estéril, para formar una suspensión primaria estéril;
- (II) someter la suspensión primaria estéril a una primera pulverización utilizando una máquina de pulverización de alto esfuerzo cortante o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que se debe procesar, para formar una suspensión secundaria estéril; y
- (III) someter la suspensión secundaria estéril a una segunda pulverización utilizando un homogeneizador de alta presión para formar una suspensión final estéril;

en el que el aripiprazol en la suspensión final estéril presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 1 a 10 µm, como se mide mediante LLS.

Punto 13: El procedimiento según el punto 1 o 4, en el que el aripiprazol a granel se encuentra en la forma seleccionada de entre el grupo que consiste en monohidrato y cristales B de anhídrido.

Punto 14: Un procedimiento para producir una formulación liofilizada de hidrato A de aripiprazol, comprendiendo el procedimiento las etapas de: enfriar la suspensión producida mediante el procedimiento según la reivindicación 1 o 4 y que contiene hidrato A de aripiprazol hasta -20 a -55°C para liofilizar la suspensión; y llevar a cabo a continuación el secado por debajo de aproximadamente 0°C.

**Efectos de la invención**

La presente invención proporciona unos efectos excelentes como se describe a continuación.

- 5 (a) El procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol según la presente invención, que comprende dos etapas de pulverización del aripiprazol a granel, es particularmente eficaz cuando se utiliza el aripiprazol a granel que contiene por lo menos 10% de las partículas de aripiprazol que presentan un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o más y que presentan un tamaño de partícula medio de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente aripiprazol a granel que presenta un tamaño de partícula medio de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, sin considerar el tamaño de partícula medio, el procedimiento de la presente invención fácilmente produce una suspensión de aripiprazol que presenta un tamaño de partícula medio de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente 2 a 3  $\mu\text{m}$ .
- 10
- 15 (b) Llevando a cabo una pulverización de dos etapas, de acuerdo con la presente invención, es decir, una primera etapa de pulverización utilizando una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, un homomezclador de alto esfuerzo cortante), una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que será procesado, o una máquina de dispersión de tipo chorro de alta presión (por ejemplo, un homogeneizador de alta presión), y una segunda etapa de pulverización que utiliza una máquina de dispersión de tipo chorro de alta presión (por ejemplo, un homogeneizador de alta presión), se puede preparar una suspensión de aripiprazol que presenta un tamaño de partícula medio de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , aun cuando se utiliza polvo a granel con un tamaño de partícula medio grande, particularmente el aripiprazol a granel con un tamaño de partícula medio de más de 100  $\mu\text{m}$  obtenido mediante la cristalización por lote, etc. Por lo tanto, a diferencia del documento de patente 4, las técnicas de cristalización especial como el procedimiento de cristalización con incidencia de chorro son innecesarias para la preparación del aripiprazol a granel.
- 20
- 25 (c) El procedimiento de la invención utiliza, como aripiprazol a granel estéril, el aripiprazol a granel que contiene por lo menos 10% de las partículas de aripiprazol que presentan un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o más y que presentan un tamaño de partícula medio de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente aripiprazol a granel que presenta un tamaño de partícula medio de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ , y por lo tanto la etapa para combinar aripiprazol a granel y un vehículo, la primera etapa de pulverización y la segunda etapa de pulverización pueden ser llevadas a cabo sin adoptar un proceso de mezclado al vacío como se utiliza en el documento de patente 3. Esto elimina la posibilidad de mezclar el aire exterior con la formulación durante la producción de la formulación estéril, proporcionando grandes ventajas para un procedimiento para producir productos estériles.
- 30
- 35 (d) Además, ya que no se produce desgaste como en los molinos de bolas, no existen problemas de contaminación causados por dicho desgaste.
- 40 (e) El pase corto de las partículas de gran tamaño, que es un problema en la trituración en molino de bolas en húmedo, es menos probable que ocurra, y por lo tanto se obtiene una suspensión homogénea libre de partículas gruesas de aripiprazol. Como resultado, la suspensión de aripiprazol puede ser filtrada con un tamaño de poro más pequeño para eliminar sustancias extrañas después de la pulverización, y es ventajoso desde el punto de vista del control de la sustancia extraña.
- 45 (f) En la producción aséptica a escala comercial, la limpieza en el lugar (CIP) y la esterilización en el lugar (SIP) son difíciles con respecto a los aparatos tales como molinos de bolas; sin embargo, los aparatos de producción utilizados en el procedimiento de pulverización (primera etapa de pulverización y segunda etapa de pulverización) de la invención permite CIP y SIP. Por lo tanto, el aparato es fácilmente mantenido estéril por la esterilización en línea.
- 50 (g) Cuando una carboximetil celulosa o una sal de la misma es seleccionada como un agente de suspensión para un vehículo en el procedimiento de producción actual, es posible evitar la pulverización excesiva en la que el tamaño de partícula medio resulta inferior a 1  $\mu\text{m}$ .
- 55

**Mejor modo de poner en práctica la invención**

60 El procedimiento de producción de la presente invención se describe en detalle a continuación.

En la presente invención, el término "tamaño de partícula medio" se refiere al diámetro medio del volumen como se mide por los procedimientos de dispersión de luz láser (LLS). La distribución del tamaño de partícula es medida por los procedimientos LLS, y el tamaño de partícula medio es calculado a partir de la distribución del tamaño de la partícula.

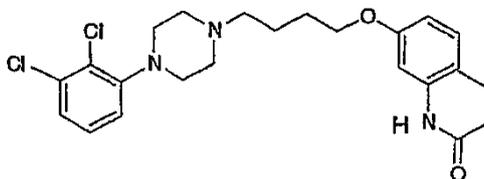
65

Aripiprazol a granel

El aripiprazol presenta la estructura

5

[Fórmula 1]



10 y es un agente antipsicótico atípico útil para tratar la esquizofrenia. Presenta una pobre solubilidad acuosa (< 1 µg/ml a temperatura ambiente).

15 El fármaco a granel o polvo a granel de aripiprazol puede presentar cualquier tamaño de partícula medio y distribución de tamaño de partícula. Generalmente, resulta preferido utilizar aripiprazol a granel que contiene partículas de aripiprazol que presentan un tamaño de partícula de 100 µm o más en una proporción de por lo menos 10% y presentan un tamaño de partícula medio de 20 µm a 1000 µm, preferentemente aripiprazol a granel que presenta un tamaño de partícula medio de más de 100 µm, particularmente 110 µm a 1000 µm, y más preferentemente 200 µm a 400 µm.

20 Además, la forma cristalina de aripiprazol a granel no está limitada, y pueden utilizarse diversas formas. Los ejemplos de las formas de cristal de aripiprazol incluyen el monohidrato descrito en el documento 2 no de patente (en la presente memoria, el término "un monohidrato", como tal, hace referencia al monohidrato descrito en el documento 2 no de patente), hidrato A y cristales B de anhídrido que son descritos en el documento de patente 5, cristales C de anhídrido, cristales D de anhídrido, cristales E de anhídrido, cristales F de anhídrido, y cristales G de anhídrido que son descritos en el documento de patente 6. Entre los mismos, resultan preferidos un monohidrato y los cristales B de anhídrido.

30 En la presente invención, utilizando un cristal de monohidrato (documento 2 no de patente) como aripiprazol a granel, una suspensión de hidrato A (documento de patente 5) es obtenida mediante el procedimiento de la invención. También, utilizando un hidrato A como aripiprazol a granel, puede obtenerse una suspensión de hidrato A mediante el procedimiento de la invención. Los cristales B de anhídrido (documento de patente 5), cristales C de anhídrido, cristales D de anhídrido, cristales E de anhídrido, cristales F de anhídrido, y cristales G de anhídrido (Documento 6 de Patente) pueden también ser utilizados como aripiprazol a granel. Con estos cristales, se obtiene una suspensión de aripiprazol en la que un hidrato A y el aripiprazol anhídrido están mezclados. Adicionalmente, los cristales B de anhídrido, los cristales C de anhídrido, los cristales D de anhídrido, los cristales E de anhídrido, los cristales F de anhídrido, o los cristales G de anhídrido pueden ser recristalizados en etanol y agua, o similares con anticipación para preparar así un monohidrato, y el monohidrato resultante puede ser utilizado como aripiprazol a granel.

40 Vehículo

El vehículo utilizado en la invención generalmente incluye:

- 45 (1) uno o más agentes de suspensión,  
 (2) agua inyectable,  
 (3) opcionalmente uno o más agentes de carga o agentes isotónicos,  
 (4) opcionalmente uno o más agentes amortiguadores, y  
 (5) opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH.

50 El agente de suspensión estará presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10% en peso, preferentemente aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5% en peso, más preferentemente aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,9% en peso, sobre la base del peso total de la formulación inyectable estéril (la suspensión de aripiprazol de la invención). Los ejemplos de los agentes de suspensión adecuados para utilizarse incluyen, pero no están limitados a, uno, dos o más de los siguientes:  
 55 carboximetilcelulosa o una sal de la misma (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), hidroxipropil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, y polivinilpirrolidona, con la carboximetil celulosa o una sal de la misma, particularmente la sal sódica, resultando preferida. Otros agentes de suspensión adecuados para la utilización en el vehículo para el aripiprazol incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales, y tensioactivos, incluyendo tensioactivos no iónicos e iónicos, tales como cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), dextrano, glicerol, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido  
 60

5 esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno (por ejemplo, éteres de macrogol tales como el cetomacrogol 1000), derivados del aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, los Tweens disponibles comercialmente (marcas registradas
 10 comerciales); por ejemplo, Tween 20 (marca registrada) y Tween 80 (marca registrada) (ICI Specialty Chemicals)); glicoles de polietileno (por ejemplo, Carbowax 3350 (marca registrada) y 1450 (marca registrada), y Carbopol 934 (marca registrada) (Union Carbide), bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L) metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de
 15 hidroxipropilmetil celulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol de polivinilo (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superione, y trítón), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68 (marca registrada) y F108 (marca registrada), que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908 (marca registrada), también conocida como Poloxamina 908 (marca registrada), que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); un fosfolípido cargado tal como un dimiristoilfosfatidilglicerol, dioctilsulfosuccinato sódico (DOSS); Tetronic 1508 (marca registrada) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT (marca registrada), que es un éster de dioctilo de ácido sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid); Duponol P (marca
 20 registrada), que es un laurilsulfato de sodio (Dupont); Tritons X-200 (marca registrada), que es un alquil aril poliéter sulfonato (Rohm & Haas); Crodestas F-110 (marca registrada), que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-10G (marca registrada) o Surfactant 10-G (marca registrada) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (Croda, Inc.); y SA9OHCO, que es  $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$  (Eastman Kodak Co.);
 25 decanoil-N-metilglucamida; n-decil  $\beta$ -D-glucopiranosido; n-decil  $\beta$ -D-maltopiranosido; n-dodecil  $\beta$ -D-glucopiranosido; n-dodecil  $\beta$ -D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- $\beta$ -D-glucopiranosido; n-heptil  $\beta$ -D-tiogluósido; n-hexil  $\beta$ -D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil  $\beta$ -D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosido; octil  $\beta$ -D-tiogluopiranosido; y similares.

30 La mayoría de estos agentes de suspensión son conocidos como excipientes farmacéuticos, y son descritos en detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicados conjuntamente por American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Los agentes de suspensión están comercialmente disponibles y/o pueden ser preparados por técnicas conocidas en la técnica.

35 En la invención, resulta preferido utilizar carboximetilcelulosa o una sal de la misma, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, o polivinilpirrolidona como un agente de suspensión para un vehículo. La utilización de la carboximetilcelulosa (a la que se hace referencia en adelante ocasionalmente como "CMC") o una sal de la misma (preferentemente sal de sodio (a la que se hace referencia en adelante ocasionalmente como "CMCNa")) particularmente asegura la prevención de la pulverización excesiva en la que el
 40 tamaño de partícula medio resulta inferior a 1  $\mu$ m, aun cuando la pulverización en la segunda etapa de pulverización se lleve a cabo repetidamente o se lleve a cabo durante un período prolongado.

45 El intervalo de viscosidad de la carboximetilcelulosa o la sal de sodio de la misma puede ser seleccionado adecuadamente a partir de un amplio intervalo. Generalmente, la viscosidad de una disolución acuosa al 4% a 25°C es preferentemente de aproximadamente 20 a 400 cps, particularmente de aproximadamente 50 a 200 cps.

50 Si se desea, el vehículo de la presente invención puede contener un agente de carga (también se refiere a un agente protector criogénico/liofilizado) o un agente isotónico. El agente estará presente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso, preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8% en peso, más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% en peso, sobre la base del peso total de la formulación inyectable estéril (la suspensión de aripirazol de la invención). Los ejemplos de los agentes de carga o de los agentes isotónicos adecuados para su utilización en la presente memoria incluyen de manera no limitativa, uno, dos, o más de los siguientes: manitol, sacarosa, maltosa, xilitol, glucosa, almidones, sorbitol, y similares, con el manitol resultando preferido para las formulaciones en las que el
 55 tamaño de partícula medio es de aproximadamente de 1 micrómetro o superior.

60 Cuando resulte necesario, el vehículo de la presente invención puede contener un agente amortiguador. El agente amortiguador será utilizado en una cantidad para ajustar el pH de una suspensión acuosa de aripirazol desde aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferentemente aproximadamente 7. Para conseguir dicho pH, el agente amortiguador, dependiendo del tipo, generalmente será utilizado en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,1% en peso, sobre la base del peso total de la formulación inyectable estéril (la suspensión de aripirazol de la invención). Los ejemplos de los agentes amortiguadores adecuados para su utilización en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, uno, dos o más de los siguientes: fosfato
 65 de sodio, fosfato de potasio, o agente amortiguador de TRIS, se prefiere fosfato de sodio.

El vehículo de la invención puede incluir opcionalmente un agente de ajuste de pH que es utilizado en una cantidad para ajustar el pH de la suspensión acuosa de aripiprazol dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5, preferentemente aproximadamente 7, y puede ser un ácido o una base dependiendo de si el pH de la suspensión acuosa del aripiprazol liofilizado necesita ser elevado o disminuido para alcanzar el pH neutro deseado de aproximadamente 7. Así, cuando el pH necesita ser disminuido, puede ser utilizado un agente de ajuste del pH ácido tal como el ácido clorhídrico o el ácido acético, preferentemente ácido clorhídrico. Cuando el pH necesita ser elevado, se utiliza un agente de ajuste de pH básico tal como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el óxido de magnesio, o el hidróxido de magnesio, preferentemente el hidróxido de sodio.

#### Procedimiento de producción de la invención

El procedimiento de producción de la invención es descrito a continuación.

Como se describe anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- (a) combinar un aripiprazol a granel y un vehículo para formar una suspensión primaria;
- (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y
- (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final,

en el que en la primera pulverización de la etapa (b), la suspensión secundaria se forma pulverizando la suspensión primaria utilizando una máquina de pulverización de alto esfuerzo cortante o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que se debe procesar, y en la segunda pulverización de la etapa (c), la suspensión final se forma pulverizando la suspensión secundaria utilizando un homogeneizador de alta presión;

o en el que en la primera pulverización de la etapa (b), la suspensión secundaria se forma pulverizando la suspensión primaria utilizando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 50 a 200 bar, y en la segunda pulverización de la etapa (c), la suspensión final se forma pulverizando la suspensión secundaria utilizando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 200 a 1000 bar, en el que la diferencia entre la presión de pulverización en la etapa (b) y la presión de pulverización en la etapa (c) es 100 a 900 bar.

Según una forma de realización preferida de la invención, se proporciona el siguiente procedimiento: Un procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol estéril en el que el aripiprazol presenta un tamaño de partícula medio de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , más preferentemente aproximadamente 2 a 3  $\mu\text{m}$ , comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- (A) combinar un aripiprazol a granel estéril y un vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril;
- (B) someter la suspensión primaria estéril a una primera pulverización utilizando una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante, una máquina de dispersión que aplica la fuerza de corte a un material que será procesado, o una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión, para formar una suspensión secundaria estéril; y
- (C) someter la suspensión secundaria estéril a una segunda pulverización utilizando una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión para formar una suspensión final estéril.

Al llevar a cabo el procedimiento para preparar la suspensión de aripiprazol estéril de la invención, se requiere que todo sea estéril de manera que el aripiprazol estéril y un vehículo estéril se combinen asépticamente para formar una suspensión estéril.

Sin embargo, cuando sea posible llevar a cabo la esterilización después de obtener la suspensión de aripiprazol deseada el aripiprazol estéril y el vehículo estéril no necesitan necesariamente ser utilizados en el procedimiento que incluye las etapas (A), (B) y (C) anteriores.

#### (A) Etapa de combinación de aripiprazol a granel estéril y el vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril

Esta etapa (A) comprende las siguientes etapas (A-1), (A-2) y (A-3).

#### (A-1) Etapa para preparar aripiprazol a granel estéril

Esta etapa típicamente prepara el aripiprazol a granel estéril que contiene 10% o más de partículas de aripiprazol que presentan un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o más y presenta un tamaño de partícula medio de 20  $\mu\text{m}$  a

1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente aripiprazol a granel estéril que presenta un tamaño de partícula medio de más de 100  $\mu\text{m}$ , particularmente preferentemente 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ .

5 El procedimiento para esterilizar el aripiprazol a granel no está limitado, y puede ser seleccionado de entre una serie de procedimientos incluyendo la cristalización aséptica, la esterilización por autoclave, la esterilización por gas, y la esterilización por radiación. Entre los mismos, la cristalización aséptica es la preferida.

10 La cristalización aséptica es un proceso en el que una disolución preparada disolviendo el aripiprazol en un disolvente se esteriliza por esterilización por filtración, etc., y la cristalización es llevada a cabo a continuación. Varios de dichos procesos, tales como un procedimiento de cristalización continuo o un procedimiento de cristalización por lote, pueden ser utilizados de manera no limitativa.

15 La esterilización por autoclave, la esterilización por gas, o la esterilización por radiación pueden ser llevadas a cabo según los procedimientos convencionales que pueden esterilizar el aripiprazol.

20 Es conocido que la forma cristalina del aripiprazol estéril existe en la forma de monohidrato, hidrato A, cristales B de anhídrido, cristales C de anhídrido, cristales D de anhídrido, cristales E de anhídrido, cristales F de anhídrido, y cristales G de anhídrido, etc., que pueden ser utilizados en su totalidad en la formulación de la presente invención. Entre los mismos, los cristales B de anhídrido y monohidrato resultan preferidos.

#### (A-2) Etapa para preparar un vehículo estéril para el aripiprazol a granel estéril

25 Un vehículo para el aripiprazol a granel estéril es preparado disolviendo uniformemente el agente de suspensión mencionado anteriormente, y opcionalmente un agente a granel o un agente isotónico, un amortiguador, y un agente ajustador de pH en agua para inyección, y esterilizando la disolución del vehículo resultante.

El procedimiento para esterilizar la disolución del vehículo no está limitado, pero es una filtración preferida con un filtro. El tamaño del poro del filtro es preferentemente aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$ .

#### (A-3) Etapa para combinar el aripiprazol estéril y el vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril

35 El aripiprazol a granel estéril y el vehículo estéril son asépticamente mezclados para formar una suspensión primaria estéril. El proceso de mezcla aséptico no está limitado siempre y cuando se trate de una técnica de agitación aséptica conocida, tal como un procedimiento de mezclado aséptico utilizando un dispositivo de agitación mecánico con un propulsor. Las condiciones en el momento de la mezcla no se limitan. Por ejemplo, las condiciones de agitación preferidas son tales que las partículas de polvo son mezcladas en un vehículo sin espumado.

40 La concentración del aripiprazol a granel estéril que debe ser dispersado en el vehículo estéril puede ser adecuadamente seleccionada de entre un amplio intervalo, pero generalmente es de aproximadamente 10 a 400 mg/ml, preferentemente 50 a 250 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 100 mg/ml.

45 El procedimiento de mezclado en la etapa (A-3) puede ser llevado a cabo según la presión ordinaria (presión atmosférica) o presión incrementada. A diferencia del documento 3 de patente, no resulta necesario adoptar las condiciones de presión reducidas o al vacío. Bajo presión incrementada, generalmente, el procedimiento de mezclado es preferentemente llevado a cabo con una presión manométrica de aproximadamente 0 a 0,3 MPa. Las condiciones de temperatura preferidas en la etapa (A-3) son de aproximadamente 5 a 80°C, particularmente aproximadamente 10 a 40°C. A diferencia del documento 1 de patente, no resulta necesario utilizar unas temperaturas a o por encima del punto de fusión del aripiprazol a granel.

#### (B) Etapa para someter la suspensión primaria estéril a una primera pulverización utilizando una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, un homomezclador de alto esfuerzo cortante), una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que debe ser procesado, o una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión (por ejemplo, un homogeneizador de alta presión) para formar una suspensión secundaria estéril

55 El tamaño de partícula del aripiprazol es reducido a un nivel deseado mediante una primera etapa de pulverización. Los ejemplos de las máquinas pulverizadoras utilizadas en la primera etapa de pulverización incluyen los que pueden producir adecuadamente partículas que presenten un tamaño de partícula diana, tal como una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante, una máquina de dispersión que aplica la fuerza de corte al material que debe ser procesado, o una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión (por ejemplo, un homogeneizador de alta presión). Una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante o una máquina de dispersión que aplica la fuerza de corte a un material que debe ser procesado, son preferentemente utilizadas. Como tal, las máquinas de pulverización de alto esfuerzo cortante, por ejemplo, un homomezclador de alto esfuerzo cortante, varios productos comerciales están disponibles, tales como "Clearmix" (marca comercial, producida por M-Technique Co., Ltd.). Sin embargo, no están limitadas en tanto que sean

máquinas de pulverizaciones de alto esfuerzo cortante que son herméticas y libres de espuma.

5 Las condiciones bajo las que la pulverización es llevada a cabo utilizando un homomezclador de alto esfuerzo cortante pueden ser tales que un tamaño de partícula diana pueda ser obtenido adecuadamente. El tamaño de la partícula diana puede ser tal que la trayectoria de flujo de un homogeneizador utilizado en la segunda etapa de pulverización subsiguiente no se obstruya. Las condiciones típicas pueden ser tales que el tamaño de partícula medio sea reducido a aproximadamente 5 a 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente 5 a 50  $\mu\text{m}$ .

10 En la primera etapa de pulverización, la pulverización es preferentemente llevada a cabo utilizando el aparato mencionado anteriormente a una velocidad circunferencial de la cuchilla giratoria (rotor) de típicamente 5 a 50 m/s, preferentemente 10 a 40 m/s, y más preferentemente aproximadamente 15 a 35 m/s. Es particularmente eficaz el funcionamiento de una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante, tal como un homomezclador de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, los disponibles de la marca comercial Clearmix), a una velocidad circunferencial. Por ejemplo, las suspensiones secundarias con un tamaño de partícula medio de 10 a 20  $\mu\text{m}$  fueron obtenidas a partir de una suspensión primaria (4 l, escala del laboratorio) sometida a una primera pulverización utilizando un Clearmix CLM-1.5S a una velocidad circunferencial de 28,3 m/s, así como de las suspensiones primarias (40 l, hacia arriba) sometidas a una primera pulverización utilizando un Clearmix CLM-9S o Clearmix CLM-15S a una velocidad circunferencial de 28,3 m/s.

20 Las condiciones de temperatura en la etapa (B) son de aproximadamente 5 a 80°C, particularmente de aproximadamente 10 a 40°C.

25 En lugar del homomezclador de alto esfuerzo cortante, una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte al material que debe ser dispersado, a saber, un aparato de dispersión que ejerce una fuerza de corte a las partículas de aripiprazol durante el procesamiento, puede utilizarse. Varios productos comerciales están disponibles en dichas máquinas de dispersión, incluyendo una máquina de dispersión que aplique la fuerza de corte a un material que será procesado (marca comercial: "T-50 Basic" producida por IKA Japan, Inc.). Las condiciones para la pulverización por estas máquinas de dispersión pueden ser tales que pueda ser obtenido adecuadamente un tamaño de partícula diana. El tamaño de partícula diana puede ser tal que la trayectoria de flujo de un homogeneizador utilizado en la segunda etapa de pulverización subsiguiente no se obture. Las condiciones típicas pueden ser aquellas en las que el tamaño de partícula medio se reduzca a aproximadamente 5 a 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente 5 a 50  $\mu\text{m}$ .

35 Las máquinas de dispersión emulsionantes de tipo chorro de alta presión (homogeneizadores de alta presión) se pueden utilizar asimismo en las condiciones descritas a continuación (etapa BB y CC).

40 La pulverización en la etapa (B) puede ser llevada a cabo de acuerdo con una presión ordinaria (presión atmosférica) o presión incrementada. A diferencia del documento 3 de patente, no resulta necesario adoptar unas condiciones de presión reducidas o al vacío. Bajo una presión incrementada, generalmente, el procedimiento de mezclado es preferentemente llevado a cabo a una presión manométrica de aproximadamente 0 a 0,3 MPa.

45 (C) Etapa para someter la suspensión secundaria estéril a la segunda pulverización utilizando una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión (por ejemplo, homogeneizador de alta presión) para formar una suspensión final estéril

50 El tamaño de partícula del aripiprazol es reducido a un nivel deseado mediante una segunda etapa de pulverización. Los ejemplos de las máquinas de pulverización utilizadas en la segunda etapa de pulverización incluyen una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión que trata los líquidos del proceso bajo una presión elevada. Una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión preferida es un homogeneizador de alta presión en el que el líquido del proceso a presión de una bomba se expulsa como chorro a alta presión ajustando una válvula especialmente diseñada en una sección de expulsión. Los modelos típicos de este tipo incluyen EmulsiFlex (producido por Avestin) y homogeneizadores de alta presión producidos por APV, NIRO SOAVI, o Sanwa Machine Co., Inc. Pueden utilizarse asimismo otras máquinas de dispersión en las que los líquidos del proceso se hacen pasar a alta presión a través de los orificios de varias formas dispuestos en una dirección tal que los líquidos del proceso chocan entre sí. Los modelos típicos de este tipo incluyen un Microfluidizer (producido por Microfluidics), Starbust (Sugino Machine Ltd), y Nanomizer (Yoshida Kikai Co., Ltd.), etc.

60 La presión de pulverización del homogeneizador de alta presión es preferentemente aproximadamente 300 a 1000 bar, más preferentemente aproximadamente 300 a 600 bar. La temperatura de entrada del homogeneizador de alta presión puede ser adecuadamente seleccionada de entre un amplio intervalo, pero es generalmente aproximadamente 1 a 70°C, preferentemente aproximadamente 5 a 40°C.

65 Al llevar a cabo la segunda etapa de pulverización bajo las condiciones anteriores, el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión final es preferentemente ajustado a aproximadamente 1 a 10  $\mu\text{m}$ ,

preferentemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 2 a 3  $\mu\text{m}$ . La suspensión de aripiprazol que presenta un tamaño de partícula medio de 2 a 3  $\mu\text{m}$  es útil porque presenta un perfil de absorción excelente y no experimenta sedimentación durante el proceso de fabricación.

5 La segunda etapa de pulverización de la etapa (c) puede ser llevada a cabo pasando la suspensión a través de un homogeneizador de alta presión varias veces. En dicho caso, pueden utilizarse el procedimiento de pase discreto y el procedimiento de reciclado, proporcionando unos resultados similares (ver los ejemplos 1-5 y el ejemplo 6 descritos a continuación). Ambos sistemas pueden ser asimismo combinados (ver el ejemplo 7, descrito a continuación).

10 El procedimiento de pase discreto se refiere específicamente a un procedimiento en el que una suspensión es procesada pasando las porciones de la suspensión a través, por ejemplo, de un homogeneizador de alta presión hasta que todas las porciones de la misma sean procesadas mientras se recupera la suspensión procesada. Cuando la suspensión es procesada varias veces mediante el procedimiento de pase discreto, la suspensión recuperada es procesada pasando las porciones de la suspensión recuperada a través de un homogeneizador de alta presión hasta que todas las porciones de la misma sean procesadas mientras se recupera la suspensión procesada, y este procedimiento se repite.

20 El procedimiento de recirculación específicamente se refiere a un procedimiento en el que un tanque o recipiente contiene una suspensión, conectado a la entrada de, por ejemplo, un homogeneizador de alta presión, está asimismo conectado a la salida del homogeneizador a través de una línea de reciclaje, y la suspensión en el tanque o recipiente es continuamente procesada mediante el homogeneizador, sin ser recuperada, de tal modo que la suspensión procesada es reciclada a través de la línea de reciclaje al tanque o recipiente donde se mezcla con una suspensión no procesada, y se hace pasar la mezcla continuamente a través del homogeneizador, y así la suspensión es procesada con recirculación.

25 La pulverización en la etapa (C) no requiere unas condiciones de presión reducida o al vacío, a diferencia del documento 3 de patente.

30 Cuando un homogeneizador de alta presión es utilizado en las primera y segunda etapas de pulverización, las etapas (B) y (C) del procedimiento de producción que comprende las etapas mencionadas anteriormente (A) a (C) de la invención se llevan a cabo como se muestra en las siguientes etapas (BB) y (CC), respectivamente.

#### 35 Etapas (BB)

La etapa (BB) de la invención es una primera etapa de pulverización en la que la suspensión primaria estéril obtenida en la etapa (A) es pulverizada utilizando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 50 a 200 bar, preferentemente 70 a 150 bar, para obtener una suspensión secundaria. Se descubre que esta etapa, cuando se adopta, resuelve el problema de obstrucción mencionado anteriormente.

40 En otras palabras, la utilización del homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización dentro del intervalo de 50 a 200 bar, preferentemente 70 a 150 bar, evita la obstrucción de la trayectoria de flujo del homogeneizador de alta presión.

45 La temperatura de entrada del homogeneizador de alta presión puede ser adecuadamente seleccionada de entre un amplio intervalo, pero generalmente es de aproximadamente 1 a 50°C, preferentemente aproximadamente 5 a 40°C.

50 Una suspensión secundaria estéril es obtenida de esta manera.

#### Etapas (CC)

55 La etapa (CC) de la invención es una segunda etapa de pulverización en la que la suspensión secundaria estéril obtenida en la etapa (BB) es pulverizada utilizando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 200 a 1000 bar para obtener una suspensión final estéril. Esta etapa proporciona una suspensión de aripiprazol que presenta el tamaño de partícula medio deseado de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 2 a 4  $\mu\text{m}$ , más preferentemente aproximadamente 2,5  $\mu\text{m}$ .

60 En la etapa (CC), la presión de pulverización del homogeneizador de alta presión debe ser aumentada, en comparación con la presión de pulverización en la etapa (BB). Generalmente, la presión de pulverización en la etapa (CC) es ajustada preferentemente superior a la de la etapa (BB) en aproximadamente 100 a 900 bar, particularmente aproximadamente 200 a 500 bar.

65 La presión de pulverización preferida del homogeneizador de alta presión en la etapa (CC) es de 200 a 1000 bar, particularmente aproximadamente 300 a 600 bar.

Asimismo, cuando la pulverización es llevada a cabo varias veces en la etapa (CC), la presión de pulverización puede ser aumentada gradualmente dentro del intervalo de 200 a 1000 bar. En este caso, la presión final es preferentemente aproximadamente 300 a 1000 bar, más preferentemente aproximadamente 300 a 600 bar.

5 La temperatura de entrada del homogeneizador de alta presión es adecuadamente seleccionada de entre un amplio intervalo, pero es generalmente aproximadamente 1 a 50°C, preferentemente aproximadamente 5 a 40°C.

La segunda etapa de pulverización de la etapa (CC) puede ser llevada a cabo haciendo pasar la suspensión a través de un homogeneizador de alta presión varias veces. Pueden utilizarse un procedimiento de pase discreto y un procedimiento de recirculación mencionados anteriormente, proporcionando unos resultados similares. Ambos procedimientos pueden ser combinados asimismo.

La pulverización en la etapa (CC) no requiere de condiciones de presión reducida o al vacío, a diferencia del documento 3 de patente.

15 En la invención, es posible llevar a cabo la limpieza y la esterilización de las superficies que son expuestas a líquidos, de las máquinas utilizadas en la invención, tales como una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante, una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que debe ser procesado, un molino coloidal, una máquina de dispersión ultrasónica, y una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión, llevando a cabo una limpieza en el sitio (CIP) y la esterilización en el sitio (SIP). Resulta asimismo posible la esterilización en línea. La CIP puede ser llevada a cabo utilizando agua, agua caliente, agua alcalina, agua ácida, o un disolvente orgánico, con una adición opcional de uno o más agentes de limpieza convencionalmente utilizados, tales como los detergentes alcalinos, los detergentes neutros y los detergentes ácidos. La SIP puede ser llevada a cabo utilizando vapor puro, agua a alta temperatura y a alta presión, etc.

20 Así, una suspensión de aripiprazol estéril en la que el aripiprazol presenta un tamaño de partícula medio de 1 a 10  $\mu\text{m}$  es obtenida al pulverizar asépticamente, en la etapa (b), una suspensión de aripiprazol primaria estéril producida en la etapa (a) utilizando una máquina pulverizadora de alto esfuerzo cortante (tal como un homomezclador de alto esfuerzo cortante), una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que debe ser procesado, un molino coloidal, una máquina de dispersión ultrasónica, o una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión (tal como un homogeneizador de alta presión), cuyas superficies expuestas a líquidos han sido esterilizadas, para formar una suspensión secundaria estéril, y pulverizando asépticamente la suspensión secundaria estéril resultante en la etapa (c) utilizando una máquina de dispersión emulsionante de tipo chorro de alta presión (tal como un homogeneizador de alta presión), cuyas superficies expuestas a líquidos han sido esterilizadas.

#### Suspensión acuosa de aripiprazol

40 El aripiprazol en la suspensión acuosa de aripiprazol producida mediante el procedimiento de producción de la invención presenta un tamaño de partícula medio de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 1 a 5  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 2 a 4  $\mu\text{m}$ , más preferentemente aproximadamente 2 a 3  $\mu\text{m}$ .

45 Según el procedimiento de producción de la invención, no importa cuán grande sea el tamaño de partícula medio del aripiprazol a granel, el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la suspensión finalmente obtenido es controlado dentro del intervalo anterior. Por lo tanto, el procedimiento presenta grandes ventajas: existen pocas restricciones en la producción del polvo a granel estéril; cuando se utiliza el polvo a granel con un tamaño de partícula grande, el arrastre de burbuja de aire rara vez ocurre durante la preparación de la suspensión, y el proceso antiespumante es fácil; no resulta necesario reducir la presión, y la posibilidad de contaminación del aire exterior es disminuida significativamente.

50 Según el procedimiento de producción de la invención, una suspensión final homogénea libre de partículas gruesas de aripiprazol puede producirse y por lo tanto, la suspensión final obtenida (a saber, la suspensión de aripiprazol deseada) puede ser filtrada para extraer las sustancias extrañas, si así se desea. El filtro que debe ser utilizado presenta un tamaño de poro de manera que el filtro presente un índice de filtración nominal de 10 a 225  $\mu\text{m}$ , preferentemente 20 a 70  $\mu\text{m}$ . Por lo tanto, el procedimiento de producción de la invención puede comprender además la etapa de filtrar la suspensión final obtenida en la etapa (c) con un filtro que presenta un índice de filtración nominal de 10 a 225  $\mu\text{m}$ .

60 La suspensión final resultante (a saber, la suspensión de aripiprazol deseada) presenta preferentemente una concentración de aripiprazol de aproximadamente 10 a 400 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 50 a 250 mg/ml, más preferentemente 100 mg/ml.

65 La suspensión de aripiprazol estéril obtenida mediante el procedimiento de producción de la invención es administrada, por ejemplo, intramuscular y subcutáneamente, como formulación para la inyección.

Procedimiento para producir la formulación liofilizada

La suspensión de aripiprazol estéril obtenida mediante el procedimiento mencionado anteriormente puede ser liofilizada para producir una formulación liofilizada.

Más específicamente, la suspensión final de aripiprazol puede ser liofilizada en una formulación liofilizada de una forma polimórfica deseada (un anhidro, hidrato A, o una mezcla de los mismos). Para obtener una formulación liofilizada de un hidrato A de aripiprazol, un monohidrato o hidrato A es utilizado como aripiprazol a granel, y la suspensión del hidrato A obtenida mediante el procedimiento de la invención es sometida al siguiente ciclo de liofilización.

El ciclo de liofilización comprende enfriar la suspensión de -20°C a -55°C a una velocidad de enfriamiento adecuada para congelar la suspensión, y llevar a cabo una etapa de secado a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C (preferentemente aproximadamente 0°C a -15°C) en virtud de un vacío adecuado (por ejemplo aproximadamente 1 a 100 Pa) y durante una duración adecuada (por ejemplo hasta que se obtenga la formulación liofilizada; típicamente durante aproximadamente 10 a 100 horas).

Si se desea una formulación liofilizada que contiene aripiprazol en su forma anhidra, el aripiprazol en forma de monohidrato o de cristales anhidros es utilizado como aripiprazol a granel, y la suspensión obtenida mediante el procedimiento de la invención es sometida al siguiente ciclo de liofilización. El ciclo de liofilización comprende las tres etapas (congelación, secado primario, secado secundario). Específicamente, el ciclo de liofilización comprende enfriar la suspensión de -20°C a -55°C a una velocidad de enfriamiento adecuada para congelar la suspensión; llevar a cabo el secado primario a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C (preferentemente aproximadamente 0°C a -20°C) con un vacío adecuado (por ejemplo aproximadamente 1 a 100 Pa) y durante una duración adecuada (típicamente durante aproximadamente 10 a 100 horas); y llevar a cabo un secado secundario a una temperatura superior a aproximadamente 0°C (preferentemente 0°C a 60°C) con un vacío adecuado (por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 20 Pa) y durante una duración adecuada (por ejemplo hasta que se obtenga la formulación liofilizada; típicamente durante aproximadamente 10 a 100 horas).

La formulación liofilizada así producida puede ser fácilmente reconstituida en una suspensión de aripiprazol deseada utilizando agua para una inyección inmediatamente antes de la administración. Por lo tanto, la formulación liofilizada es útil como una formulación inmediatamente preparada antes de su utilización. Incluso mediante un procedimiento de reconstitución tan simple como añadir agua para inyección a la formulación y agitar la mezcla manualmente, puede obtenerse un aripiprazol homogéneo.

**Ejemplos**

Los ejemplos se proporcionan a continuación para describir la presente invención con mayor detalle.

En cada ejemplo, el tamaño de partícula medio es el volumen del diámetro medio medido con un analizador de tamaño de partícula por difracción mediante dispersión de luz láser (LLS) (analizador de tamaño de partícula de difracción por láser SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los términos "10% de diámetro", "50% de diámetro", y "90% de diámetro" se refieren, en la distribución de tamaño de partícula, al diámetro de partícula del punto en el que la curva de distribución de integración (%) interseca con 10% del valor del valor integrado, el diámetro de la partícula del punto en la intersección con 50% del valor, y el diámetro de la partícula del punto en la intersección con 90% del valor, respectivamente. Las condiciones de medida son las siguientes. Medio: agua; índice de refracción: 2,00 a 0,20i; celda: celda de flujo.

En cada ejemplo, ambas etapas para preparar un vehículo y combinar el aripiprazol a granel y el vehículo para formar una suspensión primaria son llevadas a cabo a temperatura ambiente (20 a 30°C), a menos que se especifique lo contrario. La primera etapa de pulverización para pulverizar la suspensión primaria es llevada a cabo de 20 a 45°C, a menos que se especifique lo contrario.

El homogeneizador de alta presión utilizado en cada ejemplo es un homogeneizador de alta presión disponible comercialmente (nombre comercial "PANDA 2K Type", fabricado por NIRO SOAVI).

**Ejemplo 1**

(a) Carboximetilcelulosa sódica (18,30 g), 91,52 g de manitol, y 1,63 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio son disueltos en agua purificada. El peso total fue de 2059,2 g. La disolución es ajustada a un pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 mol/l, y es filtrada a través de un filtro de 0,2 µm.

En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización en lote (208 g; tamaño medio de la partícula del polvo a granel = 258 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 280 µm; 90% de diámetro = 609 µm) es dispersado para formar una suspensión primaria.

El procedimiento de dispersión para preparar la suspensión primaria es llevado a cabo utilizando un Three-One Motor (producido por HEIDON) para la agitación con cuchillas de 100 mm de diámetro a aproximadamente 200 a 400 rpm. (Lo mismo se aplica para los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario).

5 (b) La suspensión primaria es pulverizada con un homomezclador de alto esfuerzo cortante (nombre comercial: "Clearmix (CLM-1.5S)", producido por M Technique Co., Ltd.) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

10 (c) La suspensión secundaria obtenida es enfriada o calentada para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 10°C, aproximadamente 20°C, aproximadamente 40°C, y aproximadamente 60°C. La suspensión es pulverizada mediante el pase 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar mediante el procedimiento de pase discreto.

15 El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

20 Tabla 1

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula (µm) |      |      |      |
|-----------------------------|--------------------------------|------|------|------|
|                             | 10°C                           | 20°C | 40°C | 60°C |
| 1                           | 5,1                            | 5,0  | 4,5  | 4,9  |
| 10                          | 1,8                            | 1,9  | 2,3  | 3,9  |

La Tabla 1 revela lo siguiente:

25 (i) Aun cuando es utilizado el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización de lote, el pase de la suspensión una vez a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar a una temperatura de entrada de 10 a 60°C en la segunda pulverización (etapa (c)) permite la preparación de una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de 1 a 10 µm.

30 (ii) El pase de la suspensión 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar a una temperatura de entrada de 10 a 60°C en la segunda pulverización (etapa (C)) permite la preparación de una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2 a 4 µm.

35 (iii) El pase de la suspensión 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar a una temperatura de entrada de 10 a 40°C en la segunda pulverización (etapa (c)) permite la preparación de una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2 a 3 µm.

Esto demuestra que una suspensión con el tamaño de partícula medio deseado (1-10 µm, preferentemente 1-5 µm, más preferentemente 2 a 4 µm) es obtenida incluso mediante la utilización de un polvo a granel con un gran tamaño de partícula medio, que es uno de los efectos de la presente invención.

Los mismos resultados anteriores son obtenidos incluso utilizando aripiprazol a granel estéril y un vehículo estéril. Lo mismo se aplica a los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 2**

45 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (45,76 g), 228,80 g de manitol, y 4,07 g de monohidrato de dihidrógenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 5148 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l, y es filtrada a través de un filtro de 0,2 µm.

50 En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización en lote (208 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 239 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 276 µm; 90% de diámetro = 632 µm) es dispersado para formar una suspensión primaria.

55 La suspensión primaria es pulverizada con Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, es obtenida una suspensión secundaria.

60 La suspensión secundaria obtenida es enfriada para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C, y es pulverizada mediante su pase 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 300 bar, 600 bar, y 1000 bar mediante un procedimiento de pase discreto. El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución del tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 2

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula (µm) |         |          |
|-----------------------------|--------------------------------|---------|----------|
|                             | 300 bar                        | 600 bar | 1000 bar |
| 1                           | 5,7                            | 4,5     | 4,3      |
| 10                          | 2,6                            | 1,9     | 2,5      |

5 La Tabla 2 indica lo siguiente:

- 10 (i) Aun cuando es utilizado el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización en lote, el pase de la suspensión una vez a través de un homogeneizador de alta presión de 300 a 1000 bar permite la preparación de una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de 1 a 10 µm.
- 15 (ii) El pase de la suspensión 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión de 300 a 1000 bar permite la preparación de una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de 2 a 3 µm.
- (iii) La preparación de una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de 2 a 3 µm es también posible a 1000 bar. Sin embargo, la suspensión de aripiprazol deseada puede ser eficientemente obtenida de 300 a 600 bar.

### Ejemplo 3

20 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (45,76 g), 228,80 g de manitol, y 4,07 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 5148 g. La disolución es ajustada a un pH de 7,0 con una disolución de hidróxido de sodio de 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro de 0,2 µm. Son utilizadas dos clases de carboximetilcelulosa sódica con una viscosidad de 93 cps (4% de disolución acuosa, 25°C) y 187 cps (4% de disolución acuosa, 25°C).

25 En el filtrado resultante (1872 g), es dispersado el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización en lote (208 g; el tamaño de partícula medio del polvo a granel utilizado para estudiar la carboximetilcelulosa sódica con una viscosidad de 93 cps = 258 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 280 µm; 90% de diámetro = 609 µm; tamaño de partícula medio del polvo a granel utilizado para estudiar la carboximetilcelulosa sódica con una viscosidad de 187 cps = 239 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 276 µm; 90% de diámetro = 632 µm) para formar las suspensiones primarias.

30 Cada una de las suspensiones primarias es pulverizada con Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtienen las suspensiones secundarias.

35 Las suspensiones secundarias obtenidas son enfriadas para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C, y pulverizadas mediante el pase 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar mediante un procedimiento de pase discreto. El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 3

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula (µm)               |         |
|-----------------------------|--|---------|
|                             | Viscosidad de la carboximetilcelulosa sódica |         |
|                             | 93 cps                                       | 187 cps |
| 1                           | 5,0  | 4,5     |
| 10                          | 1,9  | 1,9     |

45 La tabla 3 indica que la diferencia en cuanto a viscosidad del CMCNa no influye en la pulverización.

### Ejemplo 4

50 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (33,28 g), 166,40 g de manitol, y 2,96 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 3744 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro de 0,2 µm.

55 En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización en lote (208 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 386 µm; 10% de diámetro = 118 µm; 50% de diámetro = 356 µm; 90% de diámetro = 1640 µm) es dispersado para formar una suspensión primaria. El procedimiento de

dispersión para preparar la suspensión primaria es llevado a cabo utilizando un Three-One Motor (producido por HEIDON) para agitar con cuchillas de un diámetro de 50 mm a aproximadamente 700 a 800 rpm.

5 La suspensión primaria es pulverizada con Clearmix (CLM-1.5S) a 18.000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

10 Sin el control de temperatura, la suspensión secundaria obtenida es pulverizada mediante su pase 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar mediante un procedimiento de pase discreto. El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 4

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula (µm) |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1                           | 5,0                            |
| 10                          | 3,0                            |

15 La tabla 4 muestra que incluso sin controlar la temperatura de entrada, una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 3 a 5 µm puede ser preparada. Cuando se controla la temperatura de entrada, puede obtenerse una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio inferior a 3 micrómetros (ver los ejemplos 1 y 2).

**Ejemplo 5**

25 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (45,76 g), 228,80 g de manitol y 4,07 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 5148 g. La carboximetilcelulosa sódica con una viscosidad de 93 cps (4% de disolución acuosa, 25°C) y 187 cps (4% de disolución acuosa, 25°C) es utilizada para la preparación. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución de hidróxido de sodio 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro de 0,2 µm.

30 En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización de lote (208 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 239 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 276 µm; 90% de diámetro = 632 µm) es dispersado para formar unas suspensiones primarias.

35 Las suspensiones primarias son pulverizadas con Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, son obtenidas unas suspensiones secundarias.

Las suspensiones secundarias obtenidas son enfriadas para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C, y pulverizadas mediante el pase 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 300 bar mediante el procedimiento de pase discreto.

40 El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 5

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula (µm)               |         |
|-----------------------------|--|---------|
|                             | Viscosidad de la carboximetilcelulosa sódica |         |
|                             | 93 cps                                       | 187 cps |
| 1                           | 5,3  | 5,7     |
| 10                          | 2,5  | 2,6     |

50 La Tabla 5 revela que en la segunda etapa de pulverización, aunque la presión de pulverización del homogeneizador de alta presión es de 300 bar, la diferencia en la viscosidad de CMCNa no afecta la pulverización, como en el ejemplo 3.

**Ejemplo 6**

55 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (183 g), 915 g de manitol, y 16,3 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 20 592 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro de 0,2 µm.

En el filtrado resultante (18 720 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por la cristalización de lote (2080 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 246  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 103  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 260  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 548  $\mu\text{m}$ ) es dispersado para formar una suspensión primaria.

5 La suspensión primaria es pulverizada con Clearmix (CLM-9S) a 5700 rpm durante 2,1 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

10 Se hace recircular la suspensión secundaria obtenida (500 ml) a través de un homogeneizador de alta presión, y es enfriada en la salida del homogeneizador de alta presión para ajustar la temperatura de entrada a aproximadamente 15°C a 25°C. La suspensión es pulverizada durante 32,5 minutos a una presión de pulverización de 500 bar, mientras es descargada a partir del homogeneizador de alta presión a un caudal de 155 ml/min.

15 El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas durante 3,25 minutos y 32,5 minutos es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 6

| Tiempo de pulverización (minutos) | Tamaño medio de partícula ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------------|---|
| 3,25                              | 3,5   |
| 32,5                              | 1,7   |

20 La Tabla 6 muestra que la pulverización deseada es también posible mediante el procedimiento de recirculación, como la pulverización mediante el procedimiento de pase discreto como se utiliza en los ejemplos 1 a 5. Además, se observa que aun cuando la pulverización mediante el procedimiento de recirculación es repetidamente llevada a cabo durante un largo tiempo, el tamaño de partícula medio no resulta inferior a 1  $\mu\text{m}$ .

25 **Ejemplo 7**

30 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (45,76 g), 228,80 g de manitol, y 4,07 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 5148 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y es filtrada a través del filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ .

35 En el filtrado resultante (1872 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por la cristalización de lote (208 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 256  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 109  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 272  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 566  $\mu\text{m}$ ) es dispersado para formar una suspensión primaria.

La suspensión primaria es pulverizada utilizando Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

40 La suspensión secundaria obtenida (500 ml) es enfriada para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C, y pulverizada haciéndola pasar cuatro veces a través de un homogeneizador de alta presión a 500 bar. De manera subsiguiente, se hace circular la suspensión a través de un homogeneizador de alta presión, y es enfriada en la salida del homogeneizador de alta presión para ajustar la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C. La suspensión es además pulverizada mediante el procedimiento de recirculación durante 42 minutos a una presión de pulverización de 500 bar, mientras es descargada a un caudal de 155 ml/min.

45 El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez, pulverizadas cuatro veces mediante el procedimiento de pase discreto, y pulverizadas cuatro veces mediante el procedimiento de pase discreto y además pulverizadas durante 42 minutos mediante el procedimiento de recirculación es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 7

| Número de veces pulverizada, o tiempo de pulverización               | Tamaño medio de partícula ( $\mu\text{m}$ ) |
|--|---|
| 1  | 4,0   |
| 4  | 2,6   |
| 42 minutos después de la pulverización de cuatro veces <sup>1)</sup> | 1,6   |

<sup>1)</sup> La suspensión es pulverizada cuatro veces mediante el procedimiento de pase discreto y es pulverizada además durante 42 minutos mediante el procedimiento de recirculación.

55

La Tabla 7 muestra que el procedimiento de pase discreto puede ser combinado con el procedimiento de recirculación. Además, aun cuando la pulverización de la recirculación se lleve a cabo repetidamente durante un largo tiempo, el tamaño de partícula medio no resulta inferior a 1  $\mu\text{m}$ .

### 5 Ejemplo 8

10 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (450 g), 2250 g de manitol, 40 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio, y 160 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l en agua purificada. El peso total es de 50 625 g. La disolución es filtrada a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ . En el filtrado (748,8 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización de lote (83,2 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 256  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 109  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 272  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 566  $\mu\text{m}$ ) es dispersado para formar una suspensión primaria.

15 La suspensión primaria es pulverizada con una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que debe ser procesado (nombre comercial: "T-50 Basic", producido por IKA Japan, Inc.) utilizando un eje disponible según el nombre genérico de un generador eje (nombre comercial: "S50N-G45G", producido por IKA Japan, Inc.) a 6400 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

20 La suspensión secundaria obtenida es enfriada para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C, y pulverizada cinco veces en total pasando a través del homogeneizador de alta temperatura una vez a 300 bar y cuatro veces a 500 bar mediante un procedimiento de pase discreto. El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas cinco veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

25 Tabla 8

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------|---|
| 1                           | 6,4   |
| 5                           | 2,7   |

30 La Tabla 8 indica que cualquier máquina de pulverización puede ser utilizada para la primera pulverización siempre que presente algún grado de fuerza de corte para pulverizar el polvo a granel. No únicamente pueden utilizarse los homomezcladores de alto esfuerzo cortante mencionados anteriormente (por ejemplo, Clearmix) sino también las máquinas de dispersión (por ejemplo, "T-50 Basic", producida por IKA Japan, Inc.).

### 35 Ejemplo 9

40 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (450 g), 2250 g de manitol, 40 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio, y 160 g de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l en agua purificada. El peso total es de 50 625 g. La disolución es filtrada a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ . En el filtrado (748,8 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por la cristalización de lote (83,2 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 256  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 109  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 272  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 566  $\mu\text{m}$ ) es dispersado para formar una suspensión primaria.

45 La suspensión primaria es enfriada para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C, y es pulverizada seis veces en total mediante un procedimiento de pase discreto pasando a través de un homogeneizador de alta presión una vez a 100 bar (primera etapa de pulverización), y una vez a 300 bar y cuatro veces a 500 bar (segunda etapa de pulverización). El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez, pulverizadas dos veces, y pulverizadas seis veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados.

50 Tabla 9

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------|---|
| 1                           | 18,6  |
| 2                           | 4,7   |
| 6                           | 2,4   |

55 La Tabla 9 muestra que incluso un homogeneizador de alta presión puede ser utilizado para la primera etapa de pulverización sin inducir obstrucción en la línea, si se utiliza una presión de pulverización más baja.

### Ejemplo 10

Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (16,64 g), 83,20 g de manitol, y 1,48 g de monohidrato de

dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 3704 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ .

5 En el filtrado resultante (1852 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por una cristalización de lote (208 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 238  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 72  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 274  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 811  $\mu\text{m}$ ) es dispersado para formar una suspensión primaria.

10 La suspensión primaria es pulverizada con Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

15 Sin control de temperatura, la suspensión secundaria obtenida es pulverizada pasando 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar mediante un procedimiento de pase discreto. El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 10

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------|---|
| 1                           | 4,5   |
| 10                          | 3,4   |

20 La tabla 10 indica que incluso sin controlar la temperatura de entrada, puede prepararse una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 3 a 5  $\mu\text{m}$ . Cuando se controla la temperatura de entrada, puede obtenerse una suspensión de aripiprazol con un tamaño de partícula medio menor a 3 micrómetros (ver el ejemplo 11 a continuación).

### 25 **Ejemplo 11**

Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (16,64 g), 83,20 g de manitol, y 1,48 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total fue de 3704 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ .

30 En el filtrado resultante (1852 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por la cristalización de lote (208 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 238  $\mu\text{m}$ ; 10% de diámetro = 72  $\mu\text{m}$ ; 50% de diámetro = 274  $\mu\text{m}$ ; 90% de diámetro = 811  $\mu\text{m}$ ) es dispersado para formar una suspensión primaria.

35 La suspensión primaria es pulverizada con Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

40 La suspensión secundaria obtenida es enfriada para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C, y es pulverizada pasando 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar mediante el procedimiento de pase discreto.

45 El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

Tabla 11

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----------------------------|---|
| 1                           | 4,6   |
| 10                          | 1,9   |

50 La tabla 11 indica que aun cuando la concentración de CMCNa como agente de suspensión sea baja, el primer pase permite que la preparación de una suspensión con un tamaño de partícula medio de 1 a 5  $\mu\text{m}$ , y que pasa 10 veces, permite la preparación de una suspensión con un tamaño de partícula medio de 2  $\mu\text{m}$ .

### **Ejemplo 12**

55 Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (16,64 g), 83,20 g de manitol, y 1,48 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 3704 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$ .

En el filtrado resultante (1852 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por la cristalización de lote

(208 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 258 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 280 µm; 90% de diámetro = 609 µm) es dispersado para formar una suspensión primaria.

5 La suspensión primaria es pulverizada con Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

10 La suspensión secundaria obtenida es enfriada o calentada para mantener la temperatura de entrada a aproximadamente 10°C, aproximadamente 20°C, aproximadamente 40°C, y aproximadamente 60°C y es pulverizada pasando 10 veces a través de un homogeneizador de alta presión a 600 bar mediante el procedimiento de pase discreto. El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas una vez y pulverizadas 10 veces es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

15 Tabla 12

| Número de veces pulverizada | Tamaño medio de partícula (µm) |      |      |      |
|-----------------------------|--------------------------------|------|------|------|
|                             | 10°C                           | 20°C | 40°C | 60°C |
| 1                           | 4,6                            | 4,4  | 4,5  | 4,7  |
| 10                          | 1,8                            | 2,1  | 2,3  | 4,2  |

La Tabla 12 indica lo siguiente:

20 (i) Aun cuando la concentración de CMCNa es baja, una suspensión con un tamaño de partícula medio de 1 a 5 µm puede ser preparada como en el Ejemplo 1.

(ii) Aun cuando la concentración de CMCNa es baja, una suspensión con un tamaño de partícula medio de 2 a 3 µm puede ser preparada como en el Ejemplo 1, ajustando la temperatura de entrada a 40°C o menos.

25 **Ejemplo 13**

Son disueltos carboximetilcelulosa sódica (8,32 g), 41,60 g de manitol, y 0,74 g de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio en agua purificada. El peso total es de 1852 g. La disolución es ajustada a pH 7,0 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l y es filtrada a través de un filtro 0,2 µm.

30 En el filtrado obtenido (740,8 g), el monohidrato de aripiprazol a granel producido por la cristalización de lote (83,2 g; tamaño de partícula medio del polvo a granel = 256 µm; 10% de diámetro = 99 µm; 50% de diámetro = 280 µm; 90% de diámetro = 609 µm) es dispersado para formar una suspensión primaria. El procedimiento de dispersión para preparar la suspensión primaria es llevado a cabo utilizando un Three One Motor (producido por HEIDON) para la agitación con cuchillas de 50 mm de diámetro a aproximadamente 300 a 500 rpm.

La suspensión primaria es pulverizada con Clearmix (CLM-1.5S) a 18 000 rpm durante 7,5 minutos por litro. Como resultado, se obtiene una suspensión secundaria.

40 Se hace circular la suspensión secundaria obtenida (450 ml) a través de un homogeneizador de alta presión, y es enfriada en la salida del homogeneizador de alta presión para ajustar la temperatura de entrada a aproximadamente 20°C.

45 La suspensión es pulverizada mediante el procedimiento de recirculación durante 72,5 minutos a una presión de pulverización de 500 bar, mientras descarga del homogeneizador de alta presión a un caudal de 155 ml/min. El tamaño de partícula medio de las suspensiones pulverizadas durante 14,5 minutos y pulverizadas por 72,5 minutos es medido con un analizador de distribución de tamaño de partícula (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Los resultados son presentados a continuación.

50 Tabla 13

| Tiempo de pulverización (Minutos) | Tamaño medio de partícula (µm) |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 14,5                              | 2,2                            |
| 72,5                              | 1,5                            |

55 La Tabla 13 muestra que aun cuando la concentración de CMCNa es baja, la pulverización deseada es posible mediante el procedimiento de recirculación; además aun cuando la pulverización de recirculación es repetidamente llevada a cabo durante un largo período, el tamaño de partícula medio no resulta inferior a 1 µm.

**Ejemplo 14**

5 Cada una de las suspensiones de aripiprazol obtenidas mediante el procedimiento presentado en los ejemplos 1 a 13 (2,5 ml) es vertida en un vial de vidrio, y el vial es cerrado parcialmente con un tapón de caucho. Los viales son transferidos a un liofilizador y son liofilizados bajo las siguientes condiciones:

- (a) Congelamiento: Los viales son enfriados de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $1^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ , y a continuación conservados a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas;
- 10 (b) Secado: La presión de la cámara es reducida a aproximadamente 13 Pa, y la temperatura de conservación del liofilizador es aumentada hasta  $-5^{\circ}\text{C}$  a una velocidad de  $0,3^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ ; el secado es prolongado entonces durante 55,5 horas mientras el grado de vacío es mantenido a aproximadamente 13 Pa, y la temperatura de conservación es mantenida a aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$ ;
- 15 (c) Los viales son cerrados bajo una presión atmosférica o un vacío parcial utilizando nitrógeno o aire, y a continuación se extraen del liofilizador; y
- (d) Los viales son sellados con sellos de aluminio.

20 El aripiprazol, cada una de las suspensiones de aripiprazol liofilizado resultantes, son de hidrato A.

**Ejemplo 15**

25 Cada una de las suspensiones de aripiprazol obtenidas por el procedimiento mostrado en los ejemplos 1 a 13 es vertida en un vial de vidrio, y el vial es cerrado parcialmente con un tapón de caucho. Los viales son transferidos a un liofilizador y liofilizados de acuerdo con las siguientes condiciones:

- (a) Congelación: los viales son enfriados a  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $1^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ , y a continuación conservados a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas;
- 30 (b) Secado primario: La presión de la cámara es reducida a aproximadamente 13 Pa, y la temperatura de conservación del liofilizador es aumentada a  $-5^{\circ}\text{C}$  a una velocidad de  $0,3^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ ; el secado primario es prolongado entonces durante 55,5 horas mientras el grado de vacío es conservado a aproximadamente 13 Pa, y la temperatura de conservación es mantenida a aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$ ;
- 35 (c) Secado secundario: La temperatura de conservación es aumentada a  $25^{\circ}\text{C}$ , y el secado es prolongado durante 24 horas mientras el grado de vacío es mantenido a aproximadamente 13 Pa; la temperatura de conservación es aumentada entonces a  $50^{\circ}\text{C}$ , y el secado es prolongado durante 24 horas mientras el grado de vacío es mantenido a aproximadamente 13 Pa;
- 40 (d) Los viales son cerrados bajo una presión atmosférica o un vacío parcial utilizando nitrógeno o aire, y se extraen a continuación del liofilizador; y
- (e) Los viales son sellados con sellos de aluminio.

45 El aripiprazol, cada una de las suspensiones de aripiprazol liofilizadas resultantes, se encuentra en la forma anhidra.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol que comprende las etapas de:

- 5 (a) combinar aripiprazol a granel y un vehículo para formar una suspensión primaria;  
 (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y  
 (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final,

10 en el que en la primera pulverización de la etapa (b), la suspensión secundaria se forma pulverizando la suspensión primaria utilizando una máquina de pulverización de alto esfuerzo cortante o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un material que se debe procesar, y en la segunda pulverización de la etapa (c), la suspensión final se forma pulverizando la suspensión secundaria utilizando un homogeneizador de alta presión.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (c), el homogeneizador de alta presión es utilizado a una presión de pulverización de 300 a 1000 bar.

20 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (c), el homogeneizador de alta presión es utilizado a una temperatura de entrada de 1 a 70°C.

4. Procedimiento para producir una suspensión de aripiprazol, que comprende las etapas de:

- 25 (a) combinar aripiprazol a granel y un vehículo para formar una suspensión primaria;  
 (b) someter la suspensión primaria a una primera pulverización para formar una suspensión secundaria; y  
 (c) someter la suspensión secundaria a una segunda pulverización para formar una suspensión final,

30 en el que en la primera pulverización de la etapa (b), la suspensión secundaria se forma pulverizando la suspensión primaria utilizando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 50 a 200 bar, y en la segunda pulverización de la etapa (c), la suspensión final se forma pulverizando la suspensión secundaria utilizando un homogeneizador de alta presión a una presión de pulverización de 200 a 1000 bar, en el que la diferencia entre la presión de pulverización en la etapa (b) y la presión de pulverización en la etapa (c) es 100 a 900 bar.

35 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que en la etapa (b), la presión de pulverización del homogeneizador a alta presión está en el intervalo de 50 a 200 bar y en la etapa (c), la pulverización se lleva a cabo una pluralidad de veces y la presión de pulverización se eleva gradualmente dentro del intervalo de 200 a 1000 bar.

40 6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que en las etapas (b) y (c), el homogeneizador de alta presión se utiliza a una temperatura de entrada de 1 a 50°C.

45 7. Procedimiento según la reivindicación 1 o 4, en el que el vehículo contiene por lo menos un agente de suspensión seleccionado de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, sales de carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

8. Procedimiento según la reivindicación 1 o 4, en el que el aripiprazol a granel contiene partículas de aripiprazol con un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$  o más en una cantidad de 10% o más, y presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 20  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante dispersión de luz láser (LLS).

50 9. Procedimiento según la reivindicación 1 o 4, en el que el aripiprazol a granel presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 110  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante LLS.

55 10. Procedimiento según la reivindicación 1 o 4, en el que el aripiprazol en la suspensión de aripiprazol presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante LLS.

11. Procedimiento según la reivindicación 1 o 4, en el que el aripiprazol en la suspensión de aripiprazol presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 2 a 4  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante LLS.

60 12. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- (I) combinar el aripiprazol a granel estéril con un tamaño de partícula medio en volumen de 200  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$  como se mide mediante LLS, y un vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril;  
 65 (II) someter la suspensión primaria estéril a una primera pulverización utilizando una máquina de pulverización de alto esfuerzo cortante o una máquina de dispersión que aplica una fuerza de corte a un

material que se debe procesar, para formar una suspensión secundaria estéril; y

(III) someter la suspensión secundaria estéril a una segunda pulverización utilizando un homogeneizador de alta presión para formar una suspensión final estéril;

5

en el que el aripiprazol en la suspensión final estéril presenta un tamaño de partícula medio en volumen de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , como se mide mediante LLS.

10

13. Procedimiento según la reivindicación 1 o 4, en el que el aripiprazol a granel se encuentra en la forma seleccionada de entre el grupo que consiste en monohidrato y cristales B de anhídrido.

15

14. Procedimiento para producir una formulación liofilizada de hidrato A de aripiprazol, comprendiendo el procedimiento las etapas de: enfriar la suspensión producida mediante el procedimiento según la reivindicación 1 o 4 y que contiene hidrato A de aripiprazol, hasta  $-20$  a  $-55^{\circ}\text{C}$  para congelar la suspensión; y llevar a cabo a continuación el secado por debajo de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ .