

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 469**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 47/34** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2011 PCT/JP2011/069243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12026562**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2011 E 11755155 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2552420**

54 Título: **Suspensión y composición de torta que contienen derivado de carboestirilo y aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona**

30 Prioridad:  
**24.08.2010 JP 2010187107**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.10.2018**

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**

74 Agente/Representante:  
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 685 469 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Suspensión y composición de torta que contienen derivado de carboestirilo y aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona

## Sector técnico

La presente invención se refiere a una suspensión y una composición de torta que contienen aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona en una cantidad específica, y un derivado de carboestirilo como ingrediente activo.

## Técnica anterior

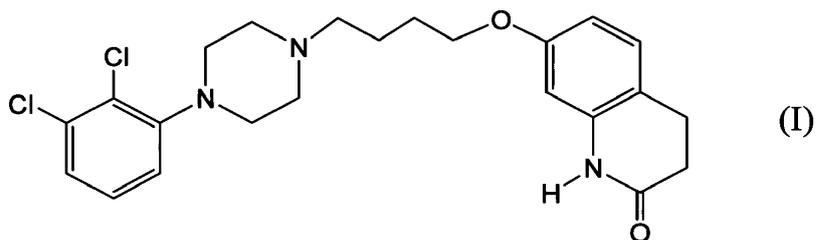
Las composiciones farmacéuticas se usan en diversas formas. Por ejemplo, cuando se usan en forma de suspensiones y composiciones de torta, las composiciones farmacéuticas contienen, además de un medicamento contenido como ingrediente activo, aditivos, tales como agentes desespumantes, un excipiente, un agente de suspensión, un tampón, un agente de carga, un lubricante, un fluidizante, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un conservante, un agente aromatizante, un agente mejorador del olor y un agente de tonicidad. El agente desespumante se añade para suprimir la formación de espuma líquida, y se usa habitualmente para preparar composiciones farmacéuticas en formas que incluyen suspensiones y composiciones de torta (véanse, por ejemplo, los documentos JP-A-2002-114674, WO/2005/032569 y JP-A-2010-13364).

El aceite de silicona usado en composiciones farmacéuticas se utiliza como bases y agentes desespumantes, y debido a su pequeña tensión superficial supresora de espuma y a su toxicidad muy reducida, el aceite de silicona representa un aditivo particularmente útil para composiciones farmacéuticas (véase, por ejemplo, Iyakuhin Tenkabutsu Jiten 2007, International Pharmaceutical Excipients Council Japan, 25 de Julio de 2007, p. 143, y los documentos JP-A-6-116170 y JP-A-2003-81882).

El documento WO 2005/044232 se refiere a una composición de liberación controlada que comprende una emulsión de aceite en agua y un agente activo incorporado en la emulsión de aceite en agua. La emulsión de aceite en agua está sustancialmente exenta de disolvente lipófilo y se forma mediante inversión mecánica de una emulsión de agua en aceite. La emulsión de agua en aceite incluye un componente de silicona, un tensioactivo y agua.

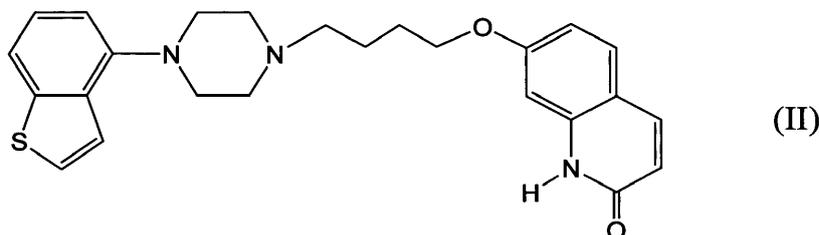
El documento WO 2005/055968 se refiere a una dispersión que contiene partículas de óxido metálico dispersas en un fluido de siloxano y un agente dispersante que es un polisiloxano, en la que (i) el polisiloxano contiene grupos carboxilo en el intervalo de 0,1 a 3 y (ii) la relación de unidades monoméricas que contienen grupos que no son carboxilo con respecto a unidades monoméricas que contienen grupos carboxilo en el polisiloxano se encuentra en el intervalo de 40 a 150:1. La dispersión es particularmente adecuada para su uso como ingrediente en productos cosméticos protectores del sol.

El aripiprazol, que se usa como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas, tiene la fórmula estructural siguiente (I):



El aripiprazol se conoce como antipsicótico atípico útil para el tratamiento de esquizofrenia (patente de Estados Unidos Nº 5.006.528).

Además, el compuesto (7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona) representado por la fórmula estructural (II):



que se usa como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas también es conocido como antipsicótico atípico útil para el tratamiento de esquizofrenia (documento JP-A-2006-316052).

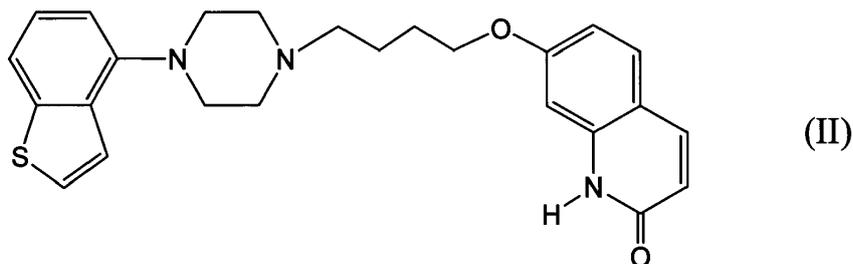
## Sumario de la invención

5

### Problema técnico

Sin embargo, se ha observado que, en suspensiones o composiciones de torta que contienen, como ingrediente activo, aripiprazol o un compuesto representado por la fórmula estructural (II) (en lo sucesivo en el presente documento denominado Compuesto (II)), que son conocidos como antipsicóticos atípicos:

10



otros aditivos pueden tener efectos adversos sobre el ingrediente activo contenido en las mismas, y que los aceites de silicona y los derivados de aceite de silicona contenidos en aditivos tales como bases o agentes desespumantes tienen una acción aglomerante sobre el ingrediente activo. Cuando tiene lugar la aglomeración, las zonas en contacto de las partículas de ingrediente activo no contribuyen a disolver las partículas, y esto tiende a reducir la velocidad de disolución. Cuando la velocidad de disolución cambia, el perfil de concentración en sangre difiere del que se obtiene cuando los ingredientes activos no están aglomerados, y esto tiene una influencia considerable sobre la eficacia de la composición farmacéutica. Por lo tanto, cuando se usan en formas tales como suspensiones y composiciones de torta, el aripiprazol y el Compuesto (II) adolecen de un problema en el sentido en que son incapaces de mostrar de forma suficiente su eficacia.

15

20

Además, cuando se usan en una forma de inyección, la aglomeración de los ingredientes activos provoca obstrucción, o un estímulo físico aumentado en el sitio de inyección debido al tamaño de partícula aumentado.

25

### Solución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos para resolver los problemas anteriores, y han encontrado que la aglomeración de ingredientes activos podría suprimirse sin un tratamiento especial, tal como sonicación, cuando la cantidad de aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona contenida en una suspensión o composición de torta que contiene aripiprazol o Compuesto (II) como ingrediente activo se ajusta a un intervalo específico. La presente invención se completó mediante estudios adicionales basados en este hallazgo.

30

La presente invención basada en este hallazgo incluye lo siguiente.

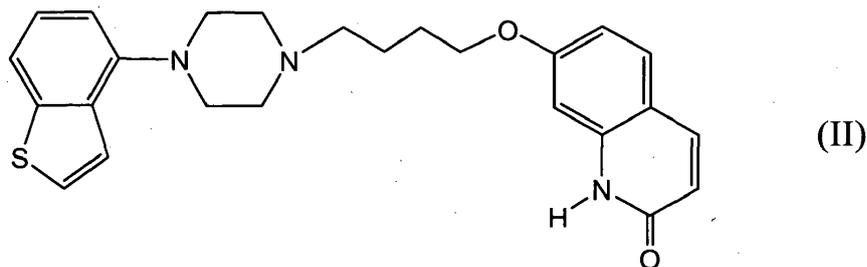
35

Punto 1. Un procedimiento para prevenir la aglomeración de partículas de ingredientes activos en una suspensión;

en el que dicha suspensión contiene un ingrediente activo y aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión;

40

en el que el ingrediente activo es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y un compuesto representado por la fórmula estructural (II):



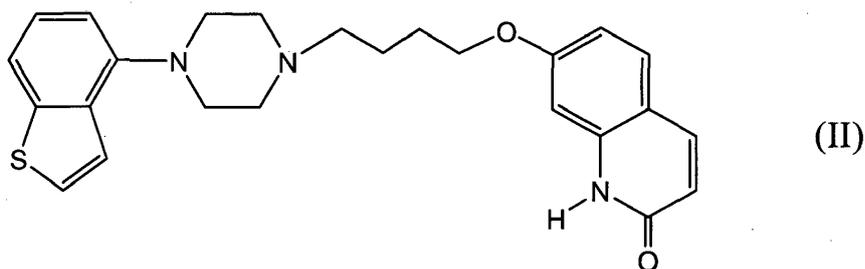
45

en el que el ingrediente activo está en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula primario medio de 0,1  $\mu\text{m}$  o superior e inferior a 200  $\mu\text{m}$ ;

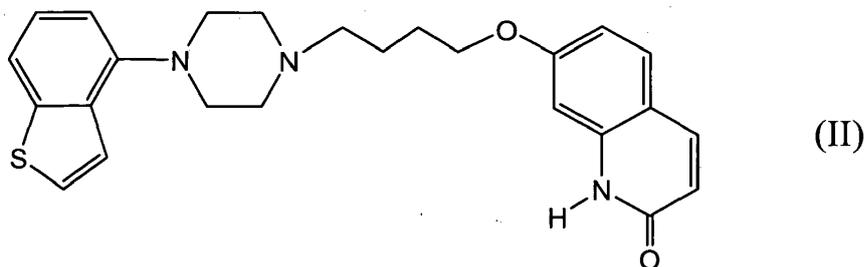
comprendiendo el procedimiento mezclar el ingrediente activo con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión, de forma que el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona esté contenido en una cantidad de 0,001 a 0,2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo contenido en la suspensión; en el que el derivado de aceite de silicona es uno en el que el sustituyente de la cadena lateral del aceite de silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales, están reemplazados por un grupo polioxilalquileno o un grupo vinilo.

Punto 2. El procedimiento para prevenir la aglomeración de partículas de ingrediente activo en la suspensión según el punto 1, en el que el ingrediente activo es aripiprazol.

Punto 3. El procedimiento para prevenir la aglomeración de partículas de ingrediente activo en la suspensión según el punto 1, en el que el ingrediente activo es el compuesto representado por la fórmula estructural (II):



Punto 4. Una suspensión que comprende un ingrediente activo y aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión; en la que el ingrediente activo es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y un compuesto representado por la fórmula estructural (II):

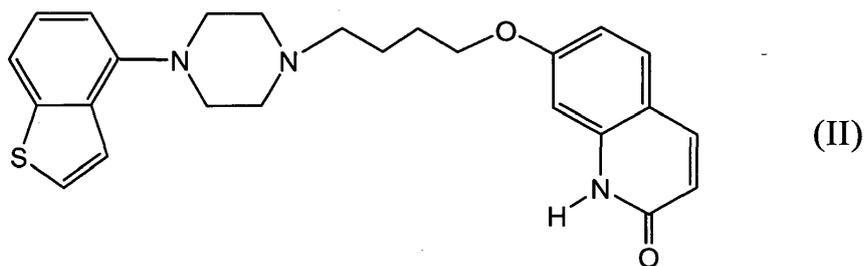


en la que el ingrediente activo está en forma de partículas y tiene un tamaño de partícula primaria medio de 0,1  $\mu\text{m}$  o superior e inferior a 200  $\mu\text{m}$ ; y

en la que el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona están incluidos en una cantidad de 0,001 a 0,2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo contenido en la suspensión; en la que el derivado de aceite de silicona es uno en el que el sustituyente de la cadena lateral del aceite de silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales, están reemplazados por un grupo polioxilalquileno o un grupo vinilo.

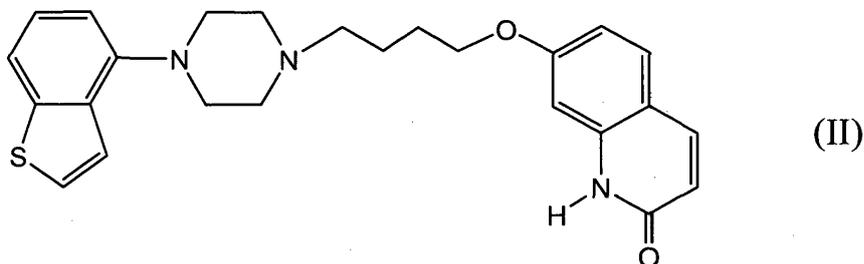
Punto 5. La suspensión según punto 4, en la que el ingrediente activo es aripiprazol.

Punto 6. La suspensión según el punto 4, en la que el ingrediente activo es el compuesto representado por la fórmula estructural (II):



Punto 7. Una composición de torta que comprende un ingrediente activo y aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona;

en la que el ingrediente activo es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y un compuesto representado por la fórmula estructural (II):



5

en la que el ingrediente activo está en forma de partículas y tiene un tamaño de partícula primaria medio de 0,1 μm o superior e inferior a 200 μm; y

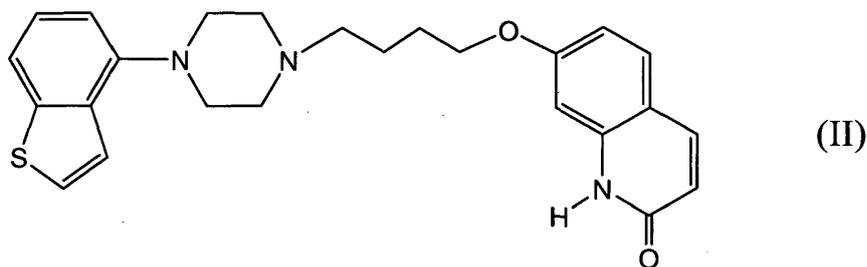
10 en la que el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona están incluidos en una cantidad de 0,001 a 0,2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo contenido en la composición de torta; en la que el derivado de aceite de silicona es uno en el que el sustituyente de la cadena lateral del aceite de silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales, están reemplazados por un grupo polioxilalquileo o un grupo vinilo.

15

Punto 8. La composición de torta según el punto 7, en la que el ingrediente activo es aripiprazol.

Punto 9. La composición de torta según el punto 7, en la que el ingrediente activo es el compuesto representado por la fórmula estructural (II):

20



Lo siguiente describe específicamente la suspensión y la composición de torta de la presente invención.

## 25 1. Suspensión

La suspensión de la presente invención contiene un ingrediente activo específico de un tamaño de partícula medio específico y un aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión (medio líquido).

30 El ingrediente activo es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y Compuesto (II).

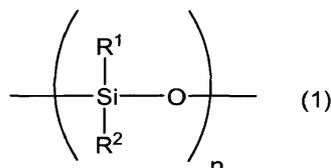
### 1-1. Suspensión que contiene aripiprazol como ingrediente activo

35 El contenido de aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona es de aproximadamente 0,001 a 0,2 partes en peso, preferentemente de aproximadamente 0,005 a 0,2 partes en peso, de forma más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,2 partes en peso y de forma aún más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,1 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de aripiprazol. Con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona contenido en estos intervalos específicos, puede suprimirse la aglomeración de las partículas de aripiprazol en la suspensión.

40

El aceite de silicona es uno usado en aplicaciones médicas conocidas, específicamente, un polímero lineal que tiene un esqueleto de enlaces de siloxano con grupos alquilo de cadena lateral de 1 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, el aceite de silicona puede ser uno con la unidad de repetición representada por la fórmula (1) siguiente.

45



En la fórmula (1), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo de 1 a 6 átomos de carbono, en la que n es un número entero de 1 a 1.000.

Los ejemplos específicos del grupo hidrocarburo representado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo.

Cuando n es 2 o más, las unidades de repetición pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos específicos del aceite de silicona incluyen dimetil-polisiloxano y, en particular, un dimetil-polisiloxano que tenga un grupo trimetilsililo en sus extremos.

El derivado de aceite de silicona es uno en el que el sustituyente de la cadena lateral del aceite de silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales están reemplazados por un grupo polioialquileo o un grupo vinilo.

El aceite de silicona y el derivado de aceite de silicona pueden obtenerse a partir de productos comercialmente disponibles, por ejemplo, Shin-Etsu Silicones KM72 y KF96ADF, ambos disponibles de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., y Dow Corning® (producido por Dow Corning Corporation). También puede usarse como aceite de silicona una emulsión (Dow Corning® 365, emulsión de dimeticona NF al 35% (producida por Dow Corning Corporation)), que contiene un tensioactivo y agua.

El peso molecular promedio de la silicona no está particularmente limitado y es preferentemente de 10 a 100.000.000, de forma más preferida de 100 a 10.000.000 y de forma aún más preferida de 200 a 10.000.

El medio de dispersión usado para la suspensión de la presente invención incluye agua, un disolvente acuoso que contiene agua y un disolvente orgánico, etc., y agua estéril (agua destilada). El disolvente orgánico es uno que es miscible con agua. Los ejemplos incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; cetonas tales como acetona; éteres tales como tetrahidrofurano; dimetilformamida y mezclas de los mismos. De entre los mismos, se prefiere particularmente el etanol. La cantidad de agua usada para el disolvente acuoso no está particularmente limitada, y es, por ejemplo, preferentemente por lo menos el 10% en peso del disolvente.

El tamaño de partícula primaria medio del aripiprazol en la suspensión es preferentemente de 0,1 µm o superior, de forma más preferida de 0,5 µm o superior y de forma aún más preferida de 1,5 µm o superior en inyecciones de liberación mantenida, debido a que puede obtenerse, de forma deseable, con estos intervalos una liberación mantenida que tenga una duración de hasta 1 mes. Desde el punto de vista de ralentizar la sedimentación, mejorar la facilidad de fabricación y evitar la obstrucción de la aguja durante las inyecciones, el tamaño de partícula primaria medio del aripiprazol en la suspensión es preferentemente inferior a 200 µm, de forma más preferida inferior a 10 µm, de forma aún más preferida de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 µm, y de la forma más preferida de aproximadamente 2,5 µm.

En el presente documento, "tamaño de partícula medio" significa diámetro medio volumétrico medido mediante un procedimiento de difracción-dispersión láser. La distribución de partículas se mide usando un procedimiento de difracción-dispersión láser, y se usa para el cálculo del tamaño de partícula medio. La expresión "tamaño de partícula primaria" significa el tamaño de partícula de cada una de las partículas individuales, no el tamaño de partícula de partículas aglomeradas. "Tamaño de partícula primaria medio" significa el tamaño de partícula medio de las partículas primarias.

El aripiprazol con el tamaño de partícula primaria medio deseado puede producirse usando preferentemente, por ejemplo, un procedimiento de cristalización por chorro de choque (véase el documento JP-T-2007-509153, presentado por Bristol-Myers Squibb), o un procedimiento de pulverización en húmedo que usa un homogeneizador a alta presión (véase la solicitud de patente japonesa 2007-200088, presentada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

Se sabe que el aripiprazol en una suspensión está presente en una diversidad de formas cristalinas, que incluyen monohidratos (hidrato de aripiprazol A) y muchas formas anhidras, específicamente, tales como cristal anhidro B, cristal anhidro C, cristal anhidro D, cristal anhidro E, cristal anhidro F y cristal anhidro G. Todas estas formas pueden utilizarse en la preparación de la presente invención.

Desde el punto de vista de reducir la dosis todo lo posible, el contenido en sólidos del aripiprazol en la suspensión es preferentemente de aproximadamente el 1% en peso o superior, de forma más preferida de aproximadamente el 5%

en peso o superior, y de forma aún más preferida de aproximadamente el 10% en peso o superior. Además, con respecto a la fluidez y a la viscosidad deseada para pasar suavemente a través de la aguja, el contenido en sólidos del aripiprazol en la suspensión es preferentemente de aproximadamente el 40% en peso o inferior, más preferentemente de aproximadamente el 35% en peso o inferior y de forma aún más preferida de aproximadamente el 30% en peso o inferior.

La suspensión de la presente invención también puede contener de forma apropiada otros componentes, tales como un agente de suspensión, un agente de carga, un tampón, un ajustador del pH, un excipiente, un lubricante, un fluidizante, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un conservante, un agente aromatizante, un agente mejorador del olor y un agente de tonicidad, además de aripiprazol, aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona, y un medio de dispersión.

Los aditivos pueden ser los descritos en el documento JP-T-2007-509148.

El contenido del agente de suspensión es preferentemente de aproximadamente el 0,2 al 10% en peso, de forma más preferida de aproximadamente el 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total de la suspensión. El agente de suspensión puede seleccionarse de entre carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona o una mezcla de dos o más de las mismas. No obstante, el agente de suspensión no está limitado a las mismas, y pueden utilizarse preferentemente carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos de otros agentes de suspensión adecuados para su utilización como vehículo del aripiprazol incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos (tanto no iónicos como iónicos). Los ejemplos específicos incluyen cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfátido), dextrano, glicerina, goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, éster de sorbitán, polioxietilenoalquiléter (por ejemplo, un éter de macrogol tal como cetomacrogol 1000), un derivado de polioxietilenoaceite de ricino, un éster de polioxietileno-sorbitán de ácido graso (por ejemplo, Tweens®, comercialmente disponible, incluidos Tween20® y Tween80® (ICI Specialty Chemicals)).

Otros ejemplos incluyen polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxes 3350® y 1450®, y Carbopol 934® (Union Carbide)), bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearato de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfato, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), polímeros de óxido de etileno/formaldehído/4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol (también conocidos como tiloxapol, superiora y triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxamina (también conocida como, por ejemplo, Tetronic 908® y Poloxamine 908®, que son copolímeros de bloque tetrafuncionales derivados de la adición continua de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (producido por BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); fosfolípidos cargados, tales como dimiristoilfosfatidilglicerol y sulfosuccinato de dioctilo (DOSS); Tetronic 1508® (T-1508; producido por BASF Wyandotte Corporation), ésteres dialquílicos de sulfosuccinato de sodio (por ejemplo, Aerosol OT®, que es un éster dioctílico de sulfosuccinato de sodio (producido por American Cyanamid)); Duponol P® (un laurilsulfato de sodio; producido por DuPont); Tritons X-200® (un sulfonato de alquilarilpoliéter; producido por Rohm and Haas); Crodestas F-110® (una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa; producido por Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol) (también conocido como Olin-10G® o Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.)); Crodestas SL-40® (producido por Croda, Inc.); SA9OHCO(C18H37CH2(CON(CH3))CH2(CHOH)4(CH2OH)2 (producido por Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-decilo; β-D-maltopiranosido de n-decilo; β-D-glucopiranosido de n-dodecilo; β-D-maltósido de n-dodecilo; heptanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-heptilo; β-D-tioglucoósido de n-heptilo; β-D-glucopiranosido de n-hexilo; nonanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-nonilo ; octanoil-N-metilglucamida; β-D-glucopiranosido de n-octilo y β-D-tioglucopiranosido de octilo.

La mayor parte de estos agentes de suspensión son excipientes farmacéuticos conocidos, y se describen en detalle en el manual Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986), que se incorpora el presente documento específicamente por referencia. Las agentes de suspensión están disponibles comercialmente y pueden producirse mediante técnicas conocidas en la técnica.

El contenido del agente de carga (también denominada agente protector criogénico/liofílico) es preferentemente de aproximadamente el 1 al 20% en peso, de forma más preferida de aproximadamente el 2 al 10% en peso y de forma aún más preferida de aproximadamente el 3 al 8% en peso, con respecto al peso total de la suspensión. El agente de carga puede seleccionarse de, por ejemplo, manitol, sacarosa, maltosa, xilitol, glucosa, almidón y sorbitol, o una mezcla de dos o más de los mismos. No obstante, el agente de carga no está limitado a los mismos, y puede usarse preferentemente manitol.

El tampón se usa en una cantidad que ajuste el pH de la suspensión a aproximadamente 6 a 8, y preferentemente a aproximadamente 7. A fin de obtener dicho pH, el contenido del tampón se encuentra típicamente dentro de un intervalo preferentemente de aproximadamente el 0,02 al 2% en peso, de forma más preferida de aproximadamente el 0,03 al 1% en peso, y de forma aún más preferida de aproximadamente el 0,1% en peso, con respecto al peso total de la suspensión, en función del tipo de tampón usado.

El tampón preferido puede seleccionarse de, por ejemplo, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de potasio y tampón TRIS, o una mezcla de dos o más de los mismos. No obstante, el tampón no está limitado a los mismos, y se usan preferentemente fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato de disodio.

El ajustador del pH se usa en una cantidad que ajusta el pH de la suspensión acuosa de aripiprazol a aproximadamente 6 a 7,5, preferentemente a aproximadamente 7. El ajustador del pH es o bien un ácido o bien una base, en función de si el pH de la suspensión acuosa de aripiprazol liofilizada necesita aumentarse o reducirse para lograr el pH neutro deseado de aproximadamente 7. Cuando el pH necesita reducirse, se usa un ajustador de pH ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido acético o preferentemente ácido clorhídrico. Cuando el pH necesita aumentarse, se usa un ajustador de pH básico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio, o preferentemente hidróxido de sodio.

El procedimiento utilizado para preparar la suspensión de la presente invención no está particularmente limitado. Por ejemplo, la suspensión se prepara mezclando el aripiprazol, cantidades predeterminadas del aceite de silicona y/o del derivado de aceite de silicona, un medio de dispersión y, opcionalmente, aditivos. Preferentemente, se usa una técnica de pulverización en húmedo y las partículas de aripiprazol dispersadas se someten a pulverización en presencia de un medio de pulverización para que tengan un tamaño de partícula primaria medio deseado.

Preferentemente, se usa una técnica de pulverización en húmedo antiséptica, tal como molido con bolas en húmedo, homogeneización a alta presión y homogeneización a alto cizallamiento. Además de estas técnicas de pulverización, también puede usarse un molino de baja energía o de alta energía (por ejemplo, un molino de rodillos).

También es posible, por ejemplo, el uso de cristalización controlada.

Es posible prevenir la aglomeración de partículas de ingrediente activo contenidas en una suspensión mezclando el ingrediente activo con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión. Los contenidos del aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona son los mismos que los mencionados anteriormente.

Puede obtenerse una suspensión homogénea de aripiprazol que tiene el tamaño de partícula primaria medio deseado exenta de aglomeración utilizando los procedimientos mencionados anteriormente.

## **1-2. Suspensión que contiene Compuesto (II) como ingrediente activo**

La presente invención también se refiere a una suspensión que contiene Compuesto (II) que tiene un tamaño de partícula primario medio específico en un medio de dispersión, y aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona.

Del mismo modo que la suspensión que contiene aripiprazol representado por la fórmula estructural (I) descrita anteriormente, una suspensión que contiene Compuesto (II) muestra efectos similares.

El tamaño de partícula primario medio del Compuesto (II) en la suspensión es preferentemente de 0,1  $\mu\text{m}$  o superior. Desde el punto de vista de ralentizar la sedimentación, mejorar la facilidad de fabricación y evitar la obstrucción de la aguja durante las inyecciones, el tamaño de partícula primaria medio del Compuesto (II) en la suspensión es preferentemente inferior a 200  $\mu\text{m}$ . En este caso, "tamaño de partícula primaria medio" significa lo mismo que se ha indicado anteriormente.

El contenido del aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona es de aproximadamente 0,001 a 0,2 partes en peso, preferentemente de aproximadamente 0,005 a 0,2 partes en peso, de forma más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,2 partes en peso y de forma aún más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,1 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de Compuesto (II). Con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona contenido en estos intervalos específicos, puede suprimirse la aglomeración de las partículas de Compuesto (II) en la suspensión.

Los ejemplos específicos del aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona son los mismos que los mencionados anteriormente.

El medio de dispersión usado para la suspensión es agua, o un disolvente acuoso que contiene agua y un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos mencionados anteriormente también pueden usarse en este caso. Se prefiere el etanol como disolvente orgánico. La cantidad de agua usada para el disolvente acuoso no está particularmente

limitada, y es, por ejemplo, preferentemente por lo menos el 10% en peso del disolvente.

Desde el punto de vista de la reducción de la dosis lo más posible, el contenido en sólidos del Compuesto (II) en la suspensión es preferentemente de aproximadamente el 1% en peso o superior, de forma más preferida de aproximadamente el 5% en peso o superior, y de forma aún más preferida de aproximadamente el 10% en peso o superior. Además, con respecto a la fluidez y a la viscosidad deseada para pasar suavemente a través de la aguja, el contenido en sólidos del Compuesto (II) en la suspensión es preferentemente de aproximadamente el 40% en peso o inferior, más preferentemente de aproximadamente el 35% en peso o inferior y de forma aún más preferida de aproximadamente el 30% en peso o inferior.

La suspensión de la presente invención también puede contener de forma apropiada otros componentes, tales como un agente de suspensión, un agente de carga, un tampón, un ajustador del pH, un excipiente, un lubricante, un fluidizante, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un conservante, un agente aromatizante, un agente mejorador del olor y un agente de tonicidad, además de Compuesto (II), aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona, y un medio de dispersión.

Los ejemplos específicos de los aditivos y las cantidades contenidas de los mismos son los mismos que los descritos anteriormente. Los ejemplos preferidos de los aditivos y las cantidades preferidas contenidas de los mismos son los mismos que los descritos anteriormente.

El procedimiento utilizado para preparar la suspensión de la presente invención no está particularmente limitado. Por ejemplo, la suspensión se prepara mezclando el Compuesto (II), cantidades predeterminadas del aceite de silicona y/o del derivado de aceite de silicona, un dispersante y, opcionalmente, aditivos.

Es posible prevenir la aglomeración de partículas de ingrediente activo contenidas en una suspensión mezclando el ingrediente activo con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión. El contenido del aceite de silicona y/ el derivado de aceite de silicona son los mismos que los mencionados anteriormente.

En la preparación se puede usar la técnica de pulverización en húmedo mencionada anteriormente. Empleando la técnica de pulverización en húmedo, se puede obtener una suspensión homogénea exenta de aglomeración que comprende Compuesto (II) que tiene un tamaño de partícula primaria medio deseado.

Una suspensión de la presente invención que contiene por lo menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y Compuesto (II) puede usarse de forma adecuada, por ejemplo, para inyecciones, medicinas líquidas de uso oral e inyecciones y medicinas líquidas de uso oral suspendidas en el momento del uso.

## 2. Composición de torta

La composición de torta de la presente invención contiene un ingrediente activo específico y aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona.

Tal como se usa en el presente documento, "torta" en la composición de torta significa un sólido secado que mantiene la forma del líquido antes del secado. Por ejemplo, cuando se usa un vial que tiene una forma interior de columna, la torta es un sólido secado que conserva la forma de columna. La torta puede producirse, por ejemplo, liofilizando la suspensión de la presente invención. En general, una torta liofilizada es quebradiza, y a menudo se agrieta mediante un impacto físico que tenga lugar durante su conservación. No obstante, incluso tortas con dichas grietas por impacto u otras fuerzas están incluidas en la definición de "torta", siempre que dichas grietas tengan lugar después de la producción de la torta.

El ingrediente activo mencionado anteriormente significa por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y el Compuesto (II).

### 2-1. Composición de torta que contiene aripiprazol como ingrediente activo

El aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona está contenido en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 0,2 partes en peso, preferentemente de aproximadamente 0,005 a 0,2 partes en peso, de forma más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,2 partes en peso y de forma aún más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,1 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de aripiprazol. Con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona contenido en estos intervalos específicos, puede suprimirse la aglomeración del aripiprazol durante la dispersión de la composición de torta en un medio de dispersión.

Puede usarse el mismo aceite de silicona y el mismo derivado de aceite de silicona que los ejemplificados para la suspensión.

El tamaño de partícula medio del aripiprazol en la composición de torta es preferentemente de 0,1  $\mu\text{m}$  o superior, de

forma más preferida de 0,5  $\mu\text{m}$  o superior y de forma aún más preferida de 1,5  $\mu\text{m}$  o superior en inyecciones de liberación mantenida, debido a que puede obtenerse, de forma deseable, con estos intervalos una liberación mantenida con una duración de hasta 1 mes. Desde el punto de vista de ralentizar la sedimentación, mejorar la facilidad de fabricación y evitar la obstrucción de la aguja durante las inyecciones, el tamaño de partícula medio del aripiprazol en la composición de torta es preferentemente inferior a 200  $\mu\text{m}$ , de forma más preferida inferior a 10  $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferida de aproximadamente 2 a aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , y de la forma más preferida de 2,5  $\mu\text{m}$ .

Nótese que el "tamaño de partícula medio" puede medirse usando el mismo procedimiento de medición que para la suspensión.

El aripiprazol para su uso en la composición de torta puede prepararse mediante el mismo procedimiento usado para preparar la suspensión que contiene aripiprazol. Además, el aripiprazol puede ser de la misma forma cristalina contenida en la suspensión.

Además del aripiprazol y el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona, la composición de torta de la presente invención también puede contener de forma apropiada aditivos, tales como un agente de suspensión, un agente de carga, un tampón, un ajustador del pH, un excipiente, un lubricante, un fluidizante, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un conservante, un agente aromatizante, un agente mejorador del olor y un agente de tonicidad. Pueden usarse los mismos aditivos ejemplificados específicamente para la suspensión.

El procedimiento para preparar la composición de torta de la presente invención no está particularmente limitado. Por ejemplo, la composición de torta puede prepararse liofilizando la suspensión.

La composición de torta de la presente invención puede resuspenderse añadiendo el medio de dispersión usado para preparar la suspensión. Los ejemplos del medio de dispersión usado para este fin incluyen agua (preferentemente agua destilada), una solución acuosa de un polímero y una solución acuosa de un tensioactivo.

La suspensión (resuspensión) obtenida añadiendo el medio de dispersión a la composición de torta tal como se ha descrito anteriormente tiene la misma constitución que la de la suspensión mencionada anteriormente. Esto también permite obtener una suspensión homogénea que comprende aripiprazol con un tamaño de partícula primaria medio deseado sin la formación de aglomeración.

## 2-2. Composición de torta que contiene Compuesto (II) como ingrediente activo

La presente invención también se refiere a una composición de torta que contiene Compuesto (II) y aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona.

"Torta" en la composición de torta se define igual que se ha indicado anteriormente.

Del mismo modo que la composición de torta que contiene aripiprazol representado por la fórmula estructural (I), una composición de torta que contiene Compuesto (II) muestra efectos similares.

El tamaño de partícula primaria medio del Compuesto (II) en la composición de torta es preferentemente de 0,1  $\mu\text{m}$  o superior. Desde el punto de vista de ralentizar la sedimentación, mejorar la facilidad de fabricación y evitar la obstrucción de la aguja durante las inyecciones, el tamaño de partícula medio del Compuesto (II) en la composición de torta es preferentemente inferior a 200  $\mu\text{m}$ .

Nótese que "tamaño de partícula medio" y "tamaño de partícula primaria" tienen los mismos significados que se han indicado anteriormente.

El contenido del aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona es de aproximadamente 0,001 a 0,2 partes en peso, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 0,2 partes en peso, de forma más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,2 partes en peso y de forma aún más preferida de aproximadamente 0,01 a 0,1 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de Compuesto (II). Con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona contenido en estos intervalos específicos, puede suprimirse el Compuesto (II) en la suspensión. Los ejemplos específicos del aceite de silicona y/ el derivado de aceite de silicona son los mismos que los mencionados anteriormente.

El procedimiento para preparar Compuesto (II) usado en la composición de torta puede ser el mismo que para preparar la suspensión.

Además del Compuesto (II) y el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona, la composición de torta de la presente invención también puede contener de forma apropiada aditivos, tales como un agente de suspensión, un agente de carga, un tampón, un ajustador del pH, un excipiente, un lubricante, un fluidizante, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un conservante, un agente aromatizante, un agente mejorador del olor y un agente de

tonicidad Los ejemplos específicos de los aditivos y las cantidades contenidas de los mismos pueden ser los mismos que los indicados anteriormente. Los ejemplos preferidos y las cantidades preferidas contenidas de los mismos también pueden ser los mismos que los indicados anteriormente.

5 El procedimiento para preparar la composición de torta de la presente invención no está particularmente limitado. Por ejemplo, la composición de torta puede prepararse liofilizando una suspensión que contiene Compuesto (II).

10 La composición de torta de la presente invención puede resuspenderse añadiendo el medio de dispersión usado para preparar la suspensión. El medio de dispersión usado para este fin puede ser el mismo que se ha descrito anteriormente. Los ejemplos preferidos y las cantidades preferidas del medio de dispersión contenido son los mismos que los mencionados anteriormente.

15 La suspensión (resuspensión) obtenida añadiendo el medio de dispersión a la composición de torta tal como se ha descrito anteriormente tiene el mismo constituyente que el de la suspensión mencionada anteriormente, y puede obtenerse una suspensión homogénea que comprende compuesto (II) que tiene un tamaño de partícula primaria medio deseado sin causar la aglomeración del compuesto (II).

20 La composición de torta de la presente invención puede usarse de forma adecuada, por ejemplo, para medicinas líquidas de uso oral e inyecciones suspendidas en el momento de su uso. Cuando se prepara como una suspensión mezclándose con un medio de dispersión, la composición de torta puede usarse de forma adecuada como, por ejemplo, inyecciones y medicinas líquidas de uso oral.

#### **Efectos ventajosos de la invención**

25 La suspensión de la presente invención puede dispersar de forma deseable las partículas del ingrediente activo, es decir, aripiprazol o Compuesto (II), sin causar aglomeración, a pesar del hecho de que están contenidos aditivos, tales como aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona.

30 Además, las partículas de aripiprazol o Compuesto (II) pueden dispersarse de forma deseable sin aglomeración cuando la composición de torta de la presente invención se dispersa en un medio de dispersión, a pesar del hecho de que la composición de torta contiene aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona que causa la aglomeración de las partículas del ingrediente activo, es decir, aripiprazol o Compuesto (II). Las partículas de aripiprazol o Compuesto (II) pueden dispersarse así de forma deseable sin un tratamiento especial, tal como sonicación.

35

#### **Descripción de formas de realización**

##### **EJEMPLOS**

40 Lo siguiente describe la presente invención con más detalle en base a ejemplos y ejemplos comparativos. Debe indicarse, no obstante, que la presente invención no está limitada a las descripciones siguientes.

##### **Ejemplos 1 a 2 y ejemplos comparativos 1 a 4**

45 Se prepararon suspensiones que contenían aripiprazol y aceite de silicona con los contenidos presentados en la tabla 1 según el procedimiento siguiente. Se utilizó una emulsión en aceite de silicona al 0,1% o al 1% preparada diluyendo emulsión de dimeticona NF al 35% Dow Corning® 365 (producida por Dow Corning Corporation) en agua purificada como aceite de silicona. Como medio de dispersión se utilizó una solución de carboximetilcelulosa sódica/manitol/dihidrogenofosfato de sodio. El contenido de sólidos del aripiprazol se ajustó a aproximadamente del 10 al 20% en peso. No tuvo lugar formación de espuma en ninguna de las suspensiones.

50

##### **Procedimiento de preparación de la suspensión**

55 Se preparó una suspensión acuosa (200 mg de aripiprazol/1,1 a 2 ml) que contenía aripiprazol (IM Depot) y aceite de silicona de la forma siguiente.

55

Cabe indicar que la suspensión de aripiprazol se preparó según un procedimiento de pulverización en húmedo que utiliza un homogeneizador de alta presión (véase la solicitud de patente japonesa N° 2007-200088, presentada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

60

65 Se suspendió un polvo masivo de hidrato de aripiprazol en un medio de dispersión al 20% en peso. Las concentraciones de otros aditivos disueltos en la suspensión fueron de aproximadamente el 0,83% en peso de carboximetilcelulosa sódica, aproximadamente el 4,2% en peso de manitol y aproximadamente el 0,074% en peso de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio. El pH se ajustó a aproximadamente 7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La suspensión se pulverizó preliminarmente con un homogeneizador rotatorio de alto cizallamiento (Clearmix; producido por M Technique Co., Ltd.), y después se pulverizó en húmedo repetidamente

con un homogeneizador de alta presión (producido por Niro) a 550 bar. El tamaño de la partícula primaria medio de la suspensión resultante fue de 2,0 µm. La emulsión de aceite de silicona (0,1 a 1 ml) diluida al 0,1% o al 1% se añadió después a 1 ml de la suspensión para obtener una suspensión acuosa que contenía aripiprazol (IM Depot) y aceite de silicona.

El tamaño de partícula medio de la suspensión preparada tal como se ha descrito anteriormente se midió utilizando un analizador del tamaño de partícula por difracción láser SALD-3000J o SALD-3100 (producido por Shimadzu Corporation). La medición se realizó a un índice de refracción de 2,00 a 0,20i, utilizando agua como medio de medición en una célula de circulación.

Por separado, la suspensión se sometió a sonicación durante 1 min con un generador de ondas ultrasónicas conectado al analizador del tamaño de partículas, y el tamaño de partícula medio de la suspensión tratada se midió tal como se ha descrito anteriormente. La tabla 1 muestra los resultados de medición.

Tabla 1

		Ejemplo		Ejemplo comparativo			
		1	2	1	2	3	4
Componentes (Suspensión) (partes en peso)	Aripiprazol	100	100	100	100	100	100
	Aceite de silicona	0,05	0,1	0,5	1	2,5	5
Tamaño de partícula medio (µm)	Sin tratamiento ultrasónico	2,2	2,6	5,6	13,2	18,1	23,1
	Tratamiento ultrasónico	2,1	2,0	2,2	2,7	6,8	10,2
	Diferencia (sin tratamiento ultrasónico – tratamiento ultrasónico)	0,1	0,6	3,4	10,5	11,3	12,9

**Discusión**

Puede observarse en la tabla 1 que el tamaño de partícula medio del aripiprazol no difiere mucho antes y después de la sonicación en los ejemplos 1 y 2. La diferencia fue solo de 0,1 µm en el ejemplo 1 en el que el aceite de silicona estaba presente en 0,05 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de aripiprazol, y de solo 0,6 µm en el ejemplo 2 en el que el contenido del aceite de silicona era de 0,1 partes en peso. Así, los resultados demostraron que el aripiprazol se dispersó de forma deseable sin aglomerarse, y se obtuvo la suspensión homogénea.

Por otra parte, el tamaño de partícula medio de aripiprazol fue relativamente grande, es decir, 5,6 µm, antes de la sonicación en el ejemplo comparativo 1, que contenía 0,5 partes en peso de aceite de silicona con respecto a 100 partes en peso de aripiprazol, y se redujo a 2,2 µm después de la sonicación. Debido al hecho de que la sonicación redujo el tamaño de partícula medio, se evidenció que tuvo lugar aglomeración en el aripiprazol que estaba presente en la suspensión del ejemplo comparativo 1, y que el aripiprazol no pudo dispersarse sin un tratamiento especial, tal como sonicación. En los ejemplos comparativos 2 a 4, que contenían aceite de silicona en 1 a 5 partes en peso, el aripiprazol tenía tamaños de partícula medios muy grandes, de 13,2 a 23,1 µm, antes de la sonicación. La sonicación redujo el tamaño de partícula medio a de 2,7 a 10,2 µm; no obstante, la aglomeración fue tan intensa que la sonicación no fue suficiente para restaurar el tamaño de partícula original de aproximadamente 2,0 µm. Así, estos resultados demostraron que tuvo lugar una aglomeración más intensa al producirse aumentos en la cantidad de silicona.

**Ejemplos 3 y 4**

Las composiciones de torta de los ejemplos 3 y 4 que contenían aripiprazol y aceite de silicona en los contenidos presentados en la tabla 3 se prepararon a partir de una torta secada exenta de aceite de silicona dejándola absorber el aceite de silicona en una etapa posterior tal como se describe a continuación. Se utilizaron el mismo aripiprazol y el mismo aceite de silicona que en el ejemplo 1.

**Procedimiento de preparación de una composición de torta**

Se preparó una suspensión acuosa de aripiprazol (IM Depot) (300 mg de aripiprazol/ml) según el procedimiento del ejemplo 1. Una emulsión de aceite de silicona al 0,5% o al 5% preparada diluyendo una emulsión de dimeticona NF al 35% Dow Corning® 365 (producida por Dow Corning Corporation) en agua purificada se aplicó a la superficie interior de un tubo de vidrio (Ø 14,0 × 106 mm). El tubo de vidrio se coció a aproximadamente 300 °C durante por lo menos 10 min para evaporar el agua de la emulsión y obtener, de esta forma, un tubo de vidrio tratado con silicona. La tabla 2 muestra la cantidad de aceite de silicona por cada 100 mm<sup>2</sup>.

El aceite de silicona aplicado a la superficie interior de vidrio se cuantificó lavando la superficie interior del tubo de vidrio con metil-isobutil-cetona, y después midiendo la solución utilizando un espectrómetro de absorción atómica con una lámpara de medición de Si en las condiciones siguientes.

5 Longitud de onda de medición: 251,6 nm

Secado: De 50 °C a 80 °C, 40 s

Incineración: 1.000 °C, 20 s

10

Atomización: 2.700 °C, 5 s

Limpieza: 2.800 °C, 15 s

15

Enfriamiento: 17 s

Un extremo del tubo de vidrio se cubrió con un tapón de caucho, y la suspensión de aripiprazol (aproximadamente 1,5 ml) se insertó en el tubo. El tubo de vidrio que contenía la suspensión de aripiprazol se transfirió a un liofilizador y se liofilizó con el ciclo siguiente para obtener una composición de torta.

20

(a) Tratamiento térmico: El producto se congeló durante aproximadamente 3 horas a una temperatura que se mantuvo a aproximadamente -40 °C.

25

(b) Secado principal: Se continuó con el secado principal durante por lo menos 20 horas a una presión de la cámara aumentada (aproximadamente 13 Pa) y a una temperatura de almacenamiento aumentada (aproximadamente -5 °C).

La composición de torta obtenida tal como se ha descrito anteriormente que contenía aproximadamente 450 mg de aripiprazol mantuvo el mismo nivel de líquido que cuando se insertó en el tubo de vidrio y se puso en contacto con la superficie de vidrio. Debido a que esto dificultaba la retirada de la composición de torta, la composición de torta se partió suavemente en varias piezas con una cuchara para medicinas, se retiró del tubo de vidrio y se dispuso en un vial que no había sido tratado con silicona. Después de añadir 2 ml de un medio de dispersión (agua), el vial se agitó vigorosamente a mano para preparar un líquido de resuspensión. El tamaño de partícula medio de la suspensión resultante se midió según el procedimiento del ejemplo 1. La cantidad de silicona en la suspensión se midió extrayendo el líquido de resuspensión con metil-isobutil-cetona, y después midiendo la solución de metil-isobutil-cetona con un espectrómetro de absorción atómica. No tuvo lugar formación de espuma en ninguna suspensión.

30

35

La suspensión se sometió a sonicación durante 1 min con el dispositivo ultrasónico utilizado en el ejemplo 1, y el tamaño de partícula medio de la suspensión tratada se midió tal como se ha descrito anteriormente. La tabla 3 muestra los resultados de medición.

40

### Ejemplos 5 y 6

Las composiciones de torta de los ejemplos 5 y 6 que contenían aripiprazol y aceite de silicona con los contenidos presentados en la tabla 3 se prepararon según el procedimiento siguiente. Se utilizaron el mismo aripiprazol y el mismo aceite de silicona que en el ejemplo 1.

45

### Procedimiento de preparación de una composición de torta

Se preparó una suspensión acuosa de aripiprazol (IM Depot) (300 mg de aripiprazol/ml) según el procedimiento del ejemplo 1. Se preparó una emulsión de aceite de silicona al 1% diluyendo una emulsión de dimeticona NF al 35% Dow Corning® 365 (producida por Dow Corning Corporation) en agua purificada. Después, se preparó una suspensión acuosa de aripiprazol y aceite de silicona añadiendo 0,2 ml (2 mg de aceite de silicona) de la emulsión de silicona a 15 ml (4,5 g de aripiprazol) o 6 ml (1,8 g de aripiprazol) de la suspensión de aripiprazol.

55

Se dispusieron aproximadamente 1,5 ml de la suspensión a un vial de vidrio que no se había tratado con silicona, y se transfirieron a un liofilizador. La suspensión se liofilizó según el ciclo siguiente para obtener una composición de torta.

60

(a) Tratamiento térmico: El producto se congeló durante aproximadamente 3 horas a una temperatura que se mantuvo a aproximadamente -40 °C.

65

(b) Secado principal: Se continuó con el secado principal durante por lo menos 20 horas a una presión de la cámara aumentada (aproximadamente 13 Pa) y a una temperatura de almacenamiento aumentada (aproximadamente -5 °C).

Después de añadir 2 ml de un medio de dispersión (agua), la torta liofilizada obtenida tal como se ha descrito anteriormente se agitó vigorosamente a mano para obtener un líquido de resuspensión. El tamaño de partícula medio de la suspensión resultante se midió según el procedimiento del ejemplo 1. No tuvo lugar formación de espuma en ninguna suspensión.

5 La suspensión se sometió a sonicación durante 1 min con el dispositivo ultrasónico utilizado en el ejemplo 1, y el tamaño de partícula medio de la suspensión tratada se midió tal como se ha descrito anteriormente. La tabla 3 muestra los resultados de medición.

## 10 Ejemplos comparativos 5 y 6

La composición de torta del ejemplo comparativo 5 que contenía aripiprazol y aceite de silicona con los contenidos presentados en la tabla 3 se preparó según el procedimiento siguiente. Se utilizaron el mismo aripiprazol y el mismo aceite de silicona que en el ejemplo 1.

### 15 Procedimiento de preparación de una composición de torta

Se preparó una suspensión acuosa de aripiprazol (IM Depot) (300 mg de aripiprazol/ml) según el procedimiento del ejemplo 1. Se preparó una emulsión de aceite de silicona al 1% diluyendo una emulsión de dimeticona NF al 35% Dow Corning® 365 (producida por Dow Corning Corporation) en agua purificada. Después se preparó una suspensión acuosa de aripiprazol y aceite de silicona añadiendo 1,5 ml (450 g de aripiprazol) de la suspensión de aripiprazol y 0,5 ml (5 mg de aceite de silicona) o 1 ml (10 mg de aceite de silicona) de la emulsión de silicona a un vial de vidrio que no se había tratado con silicona.

25 El vial de vidrio se transfirió a un liofilizador y se liofilizó según el ciclo siguiente para obtener una composición de torta.

(a) Tratamiento térmico: El producto se congeló durante aproximadamente 3 horas a una temperatura que se mantuvo a aproximadamente -40 °C.

30 (b) Secado principal: Se continuó con el secado principal durante por lo menos 20 horas a una presión de la cámara aumentada (aproximadamente 13 Pa) y a una temperatura de almacenamiento aumentada (aproximadamente -5 °C).

35 Después de añadir 2 ml de un medio de dispersión (agua), la torta liofilizada del ejemplo comparativo 5 obtenida tal como se ha descrito anteriormente se agitó vigorosamente a mano para obtener un líquido de resuspensión. El tamaño de partícula medio de la suspensión resultante se midió según el procedimiento del ejemplo 1. No tuvo lugar formación de espuma en ninguna suspensión. Después de añadir 2 ml de un medio de dispersión (agua), el ejemplo comparativo 6 obtenido tal como se ha descrito anteriormente se agitó vigorosamente a mano, la torta liofilizada del ejemplo comparativo 6 se aglomeró intensamente, y no pudo resuspenderse.

40 La resuspensión del ejemplo comparativo 5 se sometió a sonicación durante 1 min con el dispositivo ultrasónico utilizado en el ejemplo 1, y el tamaño de partícula medio de la suspensión tratada se midió tal como se ha descrito anteriormente. La tabla 3 muestra los resultados de medición.

45

Tabla 2

Concentración de la emulsión aplicada	Cantidad de silicona en la superficie interior de vidrio por 100mm <sup>2</sup>
5%	11 µg
0,5%	1 µg

Tabla 3

		Ejemplo				Ejemplo comparativo	
		3	4	5	6	5	6
Concentración de la emulsión aplicada a la superficie interior del tubo de vidrio		0,5%	5%	-	-	-	-
Componentes (Composición de torta) (partes en peso)	Aripiprazol	100	100	100	100	100	100
	Aceite de silicona	0,019	0,024	0,044	0,11	1,1	2,2
Tamaño de partícula medio ( $\mu\text{m}$ )	Sin tratamiento ultrasónico	2,5	2,8	2,5	3,2	9,9	*
	Tratamiento ultrasónico	2,3	2,3	2,1	2,1	3,3	*
	Diferencia (sin tratamiento ultrasónico – tratamiento ultrasónico)	0,2	0,5	0,4	1,1	6,6	-

\*La aglomeración fue tan intensa que la redispersión y la medición no fueron posibles.

### Discusión

5 Puede observarse en la tabla 3 que el tamaño de partícula medio de aripiprazol no difiere mucho antes y después de la sonicación en los ejemplos 3 a 6. La diferencia fue de solo 0,2 a 1,1  $\mu\text{m}$  en los ejemplos 3 a 6, en los que el aceite de silicona estaba contenido en 0,01 a 0,2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de aripiprazol. Así, los resultados demuestran que el aripiprazol estaba dispersado de forma deseable sin aglomeración en las suspensiones de los ejemplos 3 a 6, en los que las composiciones de torta se dispersaron en el medio de dispersión.

10 Por otra parte, el tamaño de partícula medio de aripiprazol antes de la sonicación era muy grande, es decir, 9,9  $\mu\text{m}$  o superior, en los ejemplos comparativos 5 y 6, que contenían de 1,1 a 2,2 partes en peso de aceite de silicona con respecto a 100 partes en peso de aripiprazol, y la diferencia del tamaño de partícula medio de aripiprazol antes y después de la sonicación fue de hasta 6,6  $\mu\text{m}$ . De forma notable, en el ejemplo comparativo 6, que contenía 2,2 partes en peso de aceite de silicona con respecto a 100 partes en peso de aripiprazol, la aglomeración fue tan intensa que el aripiprazol no pudo redispersarse.

15 Los resultados anteriores demuestran que el aripiprazol aglomerado no puede dispersarse sin un tratamiento específico tal como sonicación. Además, comparando los ejemplos 3 a 6 y los ejemplos comparativos 5 a 6, puede observarse que la aglomeración del aripiprazol en la suspensión depende del contenido de aceite de silicona en la composición de torta.

### Ejemplos 7 a 9 y Ejemplos comparativos 7 a 10

25 Se prepararon suspensiones que contenían Compuesto (II) y aceite de silicona con los contenidos presentados en la tabla 4 según el procedimiento siguiente. Se utilizó una emulsión en aceite de silicona al 0,1% o al 1% preparada diluyendo emulsión de dimeticona NF al 35% Dow Corning® 365 (producida por Dow Corning Corporation) en agua purificada como aceite de silicona. Como medio de dispersión se utilizó una solución de carboximetilcelulosa sódica/manitol/dihidrogenofosfato de sodio. El contenido de sólidos del Compuesto (II) se ajustó a aproximadamente del 10 al 20% en peso. No tuvo lugar formación de espuma en ninguna de las suspensiones.

### Procedimiento de preparación de la suspensión

35 Se preparó una suspensión acuosa (200 mg de Compuesto (II)/1,1 a 2 ml) que contenía Compuesto (II) y aceite de silicona de la forma siguiente. Cabe indicar que la suspensión de Compuesto (II) se preparó de la misma forma que en el ejemplo 1, excepto que el periodo de pulverización utilizando un homogeneizador de alta presión se acortó.

40 Se suspendió un polvo masivo de Compuesto (II) en un medio de dispersión al 20% en peso. El medio de dispersión que se utilizó tenía las mismas concentraciones de otros aditivos que las del medio de dispersión utilizado en el ejemplo 1, es decir, aproximadamente el 0,83% en peso de carboximetilcelulosa sódica, aproximadamente el 4,2% en peso de manitol y aproximadamente el 0,074% en peso de monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio. El pH se ajustó a aproximadamente 7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La suspensión se pulverizó preliminarmente con un homogeneizador rotatorio de alto cizallamiento (Clearmix; producido por M Technique Co., Ltd.), y después se pulverizó en húmedo con un homogeneizador de alta presión (producido por Niro) a 550 bar. El tamaño de la partícula primaria medio de la suspensión resultante fue de 5,3  $\mu\text{m}$ . La emulsión de aceite de silicona (0,1 a 1 ml) diluida al 0,1% o al 1% se añadió después a 1 ml de la suspensión para obtener una suspensión acuosa que contenía Compuesto (II) y aceite de silicona.

El tamaño de partícula medio de la suspensión preparada tal como se ha descrito anteriormente se midió utilizando un analizador del tamaño de partícula por difracción láser SALD-3000J o SALD-3100 (producido por Shimadzu Corporation). La medición se realizó a un índice de refracción de 2,00 a 0,20i, utilizando agua como medio de medición en una célula de circulación.

Por separado, la suspensión se sometió a sonicación durante 1 min con un generador de ondas ultrasónicas conectado al analizador del tamaño de partículas, y el tamaño de partícula medio de la suspensión tratada se midió tal como se ha descrito anteriormente. La tabla 4 muestra los resultados de medición.

Tabla 4

		Ejemplo			Ejemplo comparativo			
		7	8	9	7	8	9	10
Componentes	Compuesto (II)	100	100	100	100	100	100	100
(Suspensión) (partes en peso)	Aceite de silicona	0,025	0,05	0,1	0,5	1	2,5	5
Tamaño de partícula medio (µm)	Sin tratamiento ultrasónico	5,4	6,0	6,3	9,8	14,4	19,8	15,9
	Tratamiento ultrasónico	5,6	6,0	5,8	6,2	6,4	10,0	9,5
	Diferencia (sin tratamiento ultrasónico – tratamiento ultrasónico)	0,2	0,0	0,5	3,6	8,0	9,8	6,4

### Discusión

Puede observarse en la tabla 4 que el tamaño de partícula medio del Compuesto (II) no difiere mucho antes y después de la sonicación en los ejemplos 7, 8 y 9. La diferencia fue solo de 0,2 µm en el ejemplo 7, en el que el aceite de silicona estaba presente en 0,025 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del Compuesto (II), solo 0,0 µm en el ejemplo 8, en el que el contenido de aceite de silicona era de 0,05 partes en peso, y solo 0,5 µm en el ejemplo 9, en el que el contenido de aceite de silicona era de 0,1 partes en peso. Así, los resultados demostraron que el Compuesto (II) estaba dispersado de forma deseable sin aglomeración.

Por otra parte, el tamaño de partícula medio del Compuesto (II) era relativamente grande, es decir, 9,8 µm y 14,4 µm, antes de la sonicación, y se redujo a 6,2 µm y 6,4 µm después de la sonicación respectivamente en el ejemplo comparativo 7, que contenía 0,5 partes en peso de aceite de silicona con respecto a 100 partes en peso de Compuesto (II), y en el ejemplo comparativo 8, que contenía 1 parte en peso de aceite de silicona. Debido a que la sonicación redujo el tamaño de partícula medio, se observó que tuvo lugar aglomeración en el Compuesto (II) presente en la suspensión de los ejemplos comparativos 7 y 8, y que el Compuesto (II) no pudo dispersarse sin un tratamiento especial tal como sonicación. En los ejemplos comparativos 9 y 10, que contenían aceite de silicona en 2,5 a 5 partes en peso, el Compuesto (II) tenía tamaños de partícula medios muy grandes, de 19,8 y 15,9 µm, antes de la sonicación. La sonicación redujo el tamaño de partícula medio a 10,0 µm y 9,5 µm. Sin embargo, la aglomeración fue tan intensa que la sonicación no fue suficiente para restaurar el tamaño de partícula original de aproximadamente 5,3 µm. Así, estos resultados demostraron que tuvo lugar una aglomeración más intensa al producirse aumentos en la cantidad de silicona.

Las tortas liofilizadas que contenían Compuesto (II) mostraron los mismos resultados que los observados en los ejemplos 3 a 6 que utilizaron aripiprazol.

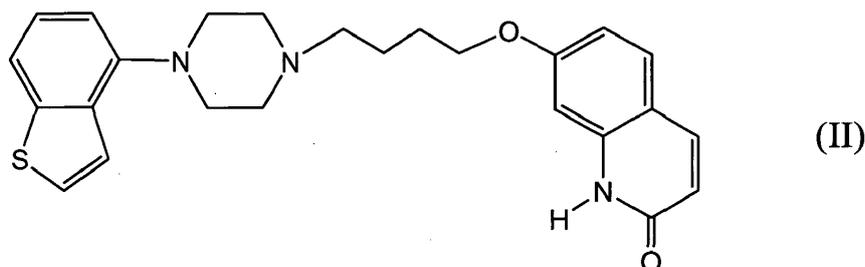
**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para prevenir la aglomeración de partículas de ingredientes activos en una suspensión;

5 en el que la suspensión contiene un ingrediente activo y aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión;

en el que el ingrediente activo es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y un compuesto representado por la fórmula estructural (II):

10



en el que el ingrediente activo se encuentra en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula primaria medio de 0,1 µm o superior e inferior a 200 µm;

15

comprendiendo el procedimiento mezclar el ingrediente activo con el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión, de tal forma que el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona esté contenido en una cantidad de 0,001 a 0,2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo contenido en la suspensión;

20

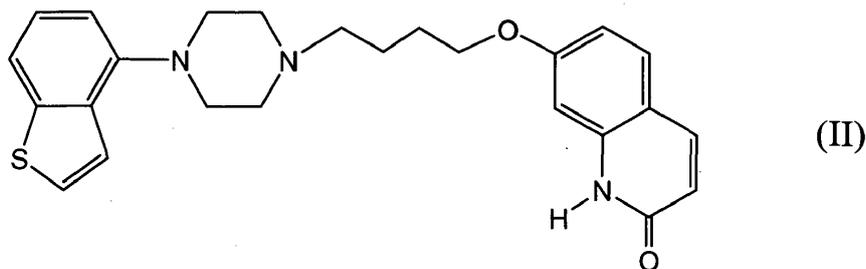
en el que el derivado de aceite de silicona es uno en el que el sustituyente de la cadena lateral del aceite de silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales están reemplazados por un grupo polioxiálquileo o un grupo vinilo.

2. Procedimiento para prevenir la aglomeración de partículas de ingrediente activo en la suspensión según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es aripiprazol.

25

3. Procedimiento para prevenir la aglomeración de partículas de ingrediente activo en la suspensión según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es el compuesto representado por la fórmula estructural (II).

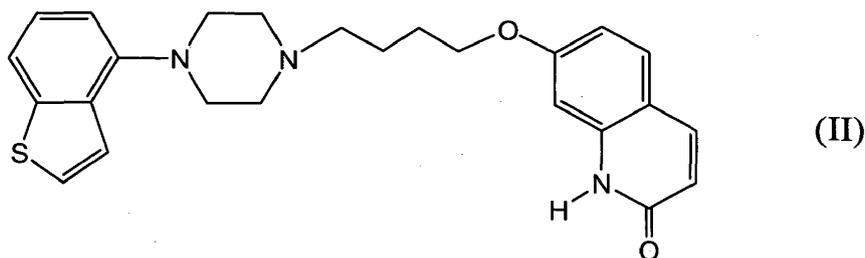
30



35

4. Una suspensión que comprende un ingrediente activo y aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona en un medio de dispersión;

en la que el ingrediente activo es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y un compuesto representado por la fórmula estructural (II):



en la que el ingrediente activo se encuentra en forma de partículas y tiene un tamaño de partícula primaria medio de 0,1 µm o superior e inferior a 200 µm; y

5 en la que el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona están contenidos en una cantidad de 0,001 a 0,2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo contenido en la suspensión;

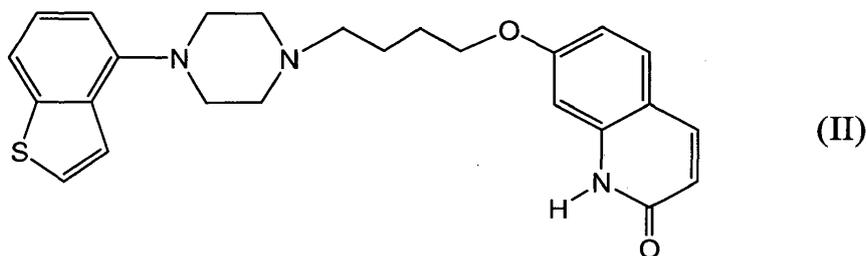
en la que el derivado de aceite de silicona es uno en el que el sustituyente de la cadena lateral del aceite de silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales están reemplazados por un grupo polioxilalquileo o un grupo vinilo.

10

5. La suspensión según la reivindicación 4, en la que el ingrediente activo es aripiprazol.

6. La suspensión según la reivindicación 4, en la que el ingrediente activo es el compuesto representado por la fórmula estructural (II):

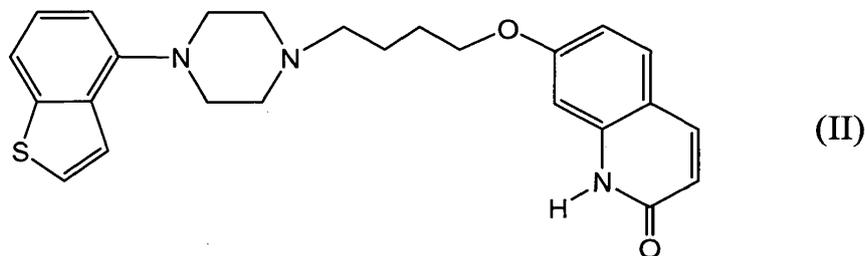
15



7. Una composición de torta que comprende un ingrediente activo y aceite de silicona y/o un derivado de aceite de silicona;

20

en la que el ingrediente activo es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aripiprazol y un compuesto representado por la fórmula estructural (II):



25

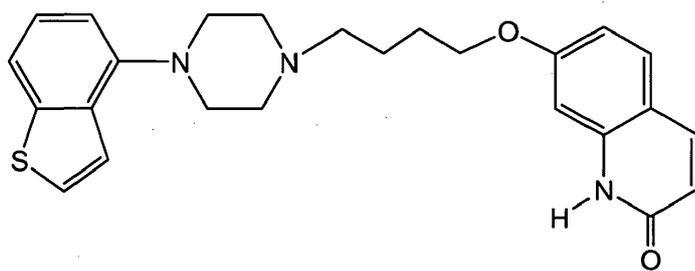
en la que el ingrediente activo se encuentra en forma de partículas y tiene un tamaño de partícula primaria medio de 0,1 µm o superior e inferior a 200 µm; y

30 en la que el aceite de silicona y/o el derivado de aceite de silicona están contenidos en una cantidad de 0,001 a 0,2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ingrediente activo contenido en la composición de torta;

en la que el derivado de aceite de silicona es uno en el que el sustituyente de la cadena lateral del aceite de silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales están reemplazados por un grupo polioxilalquileo o un grupo vinilo.

35 8. La composición de torta según la reivindicación 7, en la que el ingrediente activo es aripiprazol.

9. La composición de torta según la reivindicación 7, en la que el ingrediente activo es el compuesto representado por la fórmula estructural (II):



(II)