

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 270**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2015 PCT/EP2015/068872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16026822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2015 E 15750750 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3182958**

54 Título: **Composiciones de profármaco de aripiprazol**

30 Prioridad:

**18.08.2014 EP 14181328**  
**18.08.2014 US 201462038665 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.07.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CRESSWELL, PHILIP;**  
**HICKEY, MAGALI;**  
**LIVERSIDGE, ELAINE;**  
**MANSER, DAVID;**  
**PALMIERI, MICHAEL JR.;**  
**PAQUETTE, SARA MONTMINY;**  
**PERKIN, KRISTOPHER;**  
**SMITH, GREG;**  
**STEINBERG, BRIAN;**  
**TURNCLIFF, RYAN;**  
**ZEIDAN, TAREK;**  
**CASH, ETHAN P. y**  
**HARD, MARJIE L.**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

ES 2 721 270 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de profármaco de aripiprazol

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y métodos de un profármaco de aripiprazol. La proporción del estabilizador superficial con respecto al profármaco proporciona la cantidad óptima de estabilizador superficial libre para producir una formulación de preinclusión. El documento US 2012/0238552 se refiere a una composición farmacéutica, inyectable, que comprende ésteres de sorbitán de ácidos carboxílicos que son útiles para la administración de fármacos antipsicóticos.

**Antecedentes de la invención**

15 La suspensión inyectable de liberación prolongada ABILIFY MANTENA® (aripiprazol), para uso intramuscular, no alcanza concentraciones en plasma en estado estacionario en seres humanos inmediatamente después de su administración. La terapia de inicio de Abilify Maintena® requiere 14 días consecutivos de aripiprazol oral concurrente (de 10 mg a 20 mg) con la primera dosis de liberación prolongada para lograr concentraciones terapéuticas (Otsuka America Pharmaceutical, Inc., "Abilify Maintena Product Insert, 2013"). La observancia del tratamiento por parte del paciente durante este período de preinclusión de 14 días presenta un desafío que aborda la presente invención.

**Sumario de la invención**

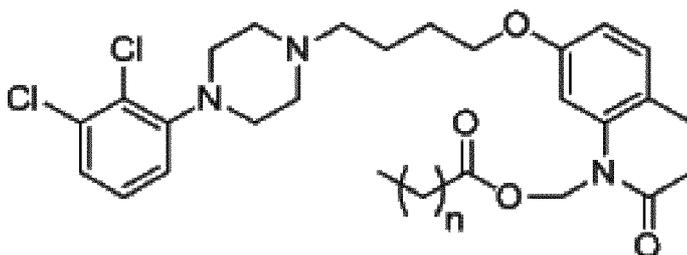
25 La presente invención proporciona composiciones de profármaco de aripiprazol estabilizadas que pueden adaptarse para tener un perfil de liberación *in vivo* inicial deseado. En particular, la presente invención proporciona composiciones y métodos que reducen el número de días de "preinclusión" de aripiprazol oral necesario para alcanzar concentraciones en plasma en estado estacionario.

30 Más concretamente, la presente invención proporciona una composición que comprende:

(a) una población de partículas de un profármaco de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de entre 50 y 700 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz;

35 (b) al menos un estabilizador superficial que comprende un componente adsorbido que se adsorbe sobre la superficie de las partículas del profármaco de aripiprazol y un componente libre disponible para la solubilización del profármaco de aripiprazol,

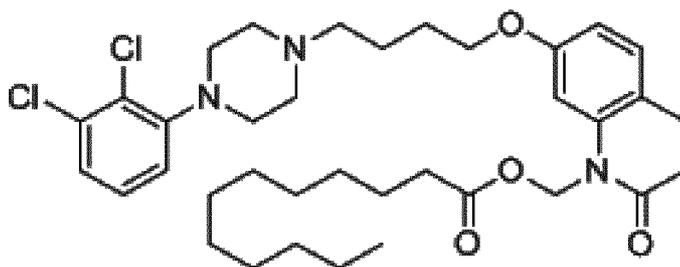
40 en la que la proporción en peso del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial está en el intervalo de 17:1 a 26:1, y en la que el profármaco de aripiprazol tiene la fórmula:



45 en la que n es cero o un número entero inferior a 20,

en la que el al menos un estabilizador superficial se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán.

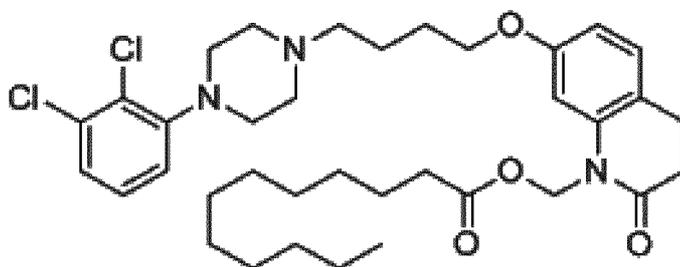
50 En un aspecto, la invención proporciona una composición que consiste en: una población de partículas de fórmula:



5 que tiene una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de entre 175 nm y 350 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz, en la que la proporción de dichas partículas con respecto al polisorbato 20 es de 17:1.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición, en la que la composición consiste en:

10 a) 1,26 por ciento en peso de un profármaco de aripiprazol de la siguiente fórmula:

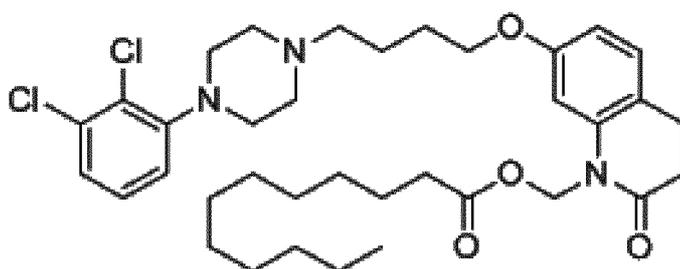


- 15 b) 1,53 por ciento en peso de polisorbato 20;  
 c) 0,76 por ciento en peso de citrato de sodio;  
 d) 0,31 por ciento en peso de cloruro de sodio,  
 e) 0,15 por ciento en peso de tampón de fosfato de sodio; y  
 f) 71,25 por ciento en peso de agua para inyección;

20 en la que el compuesto se proporciona como una población de partículas que tiene una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de entre 100 nm y 200 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición, que consiste en:

25 a) 26 por ciento en peso de un profármaco de aripiprazol de la siguiente fórmula:



- 30 b) 1 por ciento en peso de polisorbato 20;  
 c) 0,76 por ciento en peso de citrato de sodio;  
 d) 0,31 por ciento en peso de cloruro de sodio,  
 e) 0,15 por ciento en peso de tampón de fosfato de sodio; y  
 f) 71,78 por ciento en peso de agua para inyección;

35 en la que el compuesto se proporciona como una población de partículas que tiene una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de 450 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz.

40 La Dv90 de la composición puede ser inferior a aproximadamente 1.800 nm, preferentemente inferior a aproximadamente 1.500 nm y la Dv10 puede ser inferior a aproximadamente 600 nm. En el presente documento, se describen otros tamaños de partícula ilustrativos. Se prefiere que la composición tenga un tamaño estable.

Según lo descrito en el presente documento, el al menos un estabilizador superficial puede seleccionarse del grupo que consiste en un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán (por ejemplo, polisorbato 80, polisorbato 40, polisorbato 20), povidonas de bajo peso molecular, lecitina, succinato de polietilenglicol de d-alfa-tocoferilo 1000, sulfosuccinato dioctilsódico o docusato de sodio), metil- y propil-parabenos, monolaurato de sorbitán, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, desoxicolato de sodio, alquilsacáridos, copolímeros de bloques difuncionales, succinato de polietilenglicol de d-alfa-tocoferilo 1000, gelatina, albúmina, lisozima, ciclodextrinas, un ejemplo de las cuales sería betahidroxiciclodextrina y polímeros formadores de gel. Lo anterior se considera preferible desde el punto de vista de la seguridad. Preferentemente, el al menos un estabilizador superficial se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. Se ha demostrado que los estabilizadores superficiales mencionados anteriormente son particularmente eficaces para producir la composición estable de la presente invención, ya que se ha encontrado que el grado de crecimiento del tamaño de partícula en composiciones que incluyen los estabilizadores superficial anteriores es particularmente bajo. Más preferentemente, el estabilizador superficial es un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, por ejemplo, polisorbato 20, ya que este está aprobado por la FDA para uso inyectable y se encontró que es particularmente eficaz en la producción de composiciones estables.

La composición de la presente invención puede comprender solo un estabilizador superficial, o puede comprender un estabilizador superficial primario y al menos un estabilizador superficial secundario. El uso de uno o más estabilizadores superficial adicionales puede mejorar la estabilidad de la composición resultante y/o modificar la liberación *in vivo* del profármaco de aripiprazol descrito en el presente documento.

Una composición que comprende más de un estabilizador superficial puede comprender, por ejemplo, un estabilizador superficial primario que es polisorbato 20 y un estabilizador superficial secundario que es F108 plurónico y/o sus componentes (siendo los componentes individuales polioxietileno y polioxipropilenglicol). En dicha composición, la fórmula n del profármaco de aripiprazol es igual a 4 (es decir, aripiprazol cavoxil), y la distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de las partículas de aripiprazol está entre 200 y 600 nm, preferentemente de entre 500 nm y 600 nm. En dicha composición, el componente libre global (formado por el estabilizador superficial primario y secundario) constituye entre el 0,5 % y el 10 %, preferentemente, el 0,5 % y el 3 % (p/p) de la composición.

La cantidad de estabilizador superficial que debe añadirse a la composición puede expresarse en términos de una proporción con respecto a la cantidad de profármaco de aripiprazol en la composición calculando el porcentaje (p/p) (del peso total de la composición, incluyendo los excipientes) del profármaco de aripiprazol y el porcentaje total (p/p) (del peso total de la composición, incluyendo los excipientes) del estabilizador superficial. Si hay presentes múltiples estabilizadores superficiales, la proporción tiene en cuenta todos los estabilizadores superficiales presentes en la composición. Según lo descrito en el presente documento, la proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial está entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 40:1. La proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición puede estar más específicamente entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 38:1, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 36:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 34:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 4:1 y aproximadamente 32:1, aproximadamente 6:1 y aproximadamente 30:1, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 28:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 26:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 12:1 y aproximadamente 24:1, aproximadamente 13:1 y aproximadamente 23:1, aproximadamente 14:1 y aproximadamente 22:1, aproximadamente 15:1 y aproximadamente 21:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1, o aproximadamente 17:1 y aproximadamente 19:1. La proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición puede estar más específicamente dentro del intervalo de aproximadamente 15:1 y aproximadamente 20:1. Se ha encontrado que este intervalo proporciona la cantidad óptima de adsorbente y componente de estabilizador superficial libre para los fines de producir una formulación de preinclusión. Preferentemente, la proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición es de aproximadamente 17:1.

Según lo descrito en el presente documento, en una composición que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a aproximadamente 900 nm de tamaño, la proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición puede estar entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 38:1, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 36:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 34:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 4:1 y aproximadamente 32:1, aproximadamente 6:1 y aproximadamente 30:1, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 28:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 26:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 12:1 y aproximadamente 24:1, aproximadamente 13:1 y aproximadamente 23:1, aproximadamente 14:1 y aproximadamente 22:1, aproximadamente 15:1 y aproximadamente 21:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1 o entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 19:1.

Según lo descrito en el presente documento, en una composición que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a aproximadamente 800 nm de tamaño, la proporción del profármaco de aripiprazol con



aproximadamente 24:1, aproximadamente 13:1 y aproximadamente 23:1, aproximadamente 14:1 y aproximadamente 22:1, aproximadamente 15:1 y aproximadamente 21:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1, o entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 19:1.

5 Según lo descrito en el presente documento, en una composición que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de entre 175 y 350 nm de tamaño, la proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición puede estar entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 38:1, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 36:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 34:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 4:1 y aproximadamente 32:1, aproximadamente 6:1 y aproximadamente 30:1, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 28:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 26:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 12:1 y aproximadamente 24:1, aproximadamente 13:1 y aproximadamente 23:1, aproximadamente 14:1 y aproximadamente 22:1, aproximadamente 15:1 y aproximadamente 21:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1, o entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 19:1.

20 Según lo descrito en el presente documento, en una composición que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a aproximadamente 300 nm de tamaño, la proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición puede estar entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 38:1, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 36:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 34:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 4:1 y aproximadamente 32:1, aproximadamente 6:1 y aproximadamente 30:1, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 28:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 26:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 12:1 y aproximadamente 24:1, aproximadamente 13:1 y aproximadamente 23:1, aproximadamente 14:1 y aproximadamente 22:1, aproximadamente 15:1 y aproximadamente 21:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1, o entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 19:1.

30 Según lo descrito en el presente documento, en una composición que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a aproximadamente 200 nm de tamaño, la proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición puede estar entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 38:1, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 36:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 34:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 4:1 y aproximadamente 32:1, aproximadamente 6:1 y aproximadamente 30:1, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 28:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 26:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 12:1 y aproximadamente 24:1, aproximadamente 13:1 y aproximadamente 23:1, aproximadamente 14:1 y aproximadamente 22:1, aproximadamente 15:1 y aproximadamente 21:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1, o entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 19:1.

40 Según lo descrito en el presente documento, en una composición que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a aproximadamente 100 nm de tamaño, la proporción del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial presente en la composición puede estar entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 38:1, aproximadamente 1:1 y aproximadamente 36:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 34:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 2:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 4:1 y aproximadamente 32:1, aproximadamente 6:1 y aproximadamente 30:1, aproximadamente 8:1 y aproximadamente 28:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 26:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, aproximadamente 10:1 y aproximadamente 20:1, aproximadamente 12:1 y aproximadamente 24:1, aproximadamente 13:1 y aproximadamente 23:1, aproximadamente 14:1 y aproximadamente 22:1, aproximadamente 15:1 y aproximadamente 21:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1, o entre aproximadamente 17:1 y aproximadamente 19:1.

55 La proporción mencionada anteriormente del principio activo con respecto al estabilizador superficial se selecciona de manera que se proporcione el nivel apropiado de estabilizador superficial libre. El nivel de estabilizador superficial libre disponible debe ser lo suficientemente alto como para lograr la modulación deseada en las propiedades farmacocinéticas, en particular, el tiempo de inicio. Sin embargo, el nivel general de estabilizador superficial en la composición es preferentemente lo suficientemente bajo como para evitar problemas de toxicidad o reacciones en el lugar de la inyección en los pacientes. Se prefiere que el componente libre de al menos un estabilizador superficial constituya más del 0 % (p/p) y no más del aproximadamente el 3 % (p/p) de la composición (es decir, el peso total de la composición, incluyendo el principio activo, el estabilizador superficial y cualquier otro excipiente añadido a la composición), ya que las cantidades de estabilizador superficial libre en este intervalo proporcionan una reducción óptima en el tiempo de inicio, mientras que también se encuentran en un nivel que es preferible desde la perspectiva de la toxicidad. El nivel de estabilizador superficial libre puede, por ejemplo, estar dentro del intervalo del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2,9 %, del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2,7 %, del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2,6 %, del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2,4 %, del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2,2 %, del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2 %, del







preferida para garantizar la liberación de larga duración del aripiprazol. Algunas composiciones de liberación prolongada están diseñadas para administrar el fármaco durante un período de varias semanas o meses. De esta manera, el fármaco puede administrarse de forma controlada durante un período prolongado. Cuando la composición se va a usar como una composición de preinclusión (en combinación con un inyectable de acción prolongada por separado), la presentación de la composición como una inyección de liberación prolongada ofrece un beneficio potencial frente a otras vías de administración (por ejemplo, preinclusión oral) debido a la posibilidad de simplificar la pauta posológica reduciendo la frecuencia de la administración de dosis. En una realización, la composición de liberación prolongada de la presente invención se puede administrar una vez para cubrir un período completo de preinclusión que ayude a la observancia del tratamiento por parte del paciente, particularmente útil en el contexto de la población de pacientes a la que se dirige el aripiprazol. En particular, el aripiprazol es un antipsicótico atípico prescrito para tratar, por ejemplo, sujetos con depresión, esquizofrenia y trastorno bipolar. Dichos sujetos pueden tener dificultades para cumplir con los horarios de dosificación de los fármacos de varias etapas; la pauta posológica más simple es probable que obtenga el mayor porcentaje de observancia del tratamiento por parte del paciente.

Preferentemente, la inyección de liberación prolongada se proporciona en un dispositivo de inyección tal como una jeringa precargada de una o dos cámaras. Esto proporciona un medio mucho más sencillo y rápido de administrar la composición sin la necesidad de etapas adicionales, tales como reconstituir un polvo en una dispersión, etc.

La composición de la invención se puede formular en forma de un polvo para reconstituirse en un medio líquido, en la que la población de partículas de profármaco de aripiprazol se vuelve a dispersar en el medio líquido de manera que las partículas del profármaco de aripiprazol vueltas a dispersar tienen un tamaño de partícula basado en el volumen (Dv50) inferior a aproximadamente 1.000 nm.

La composición descrita en el presente documento puede comprender una segunda población de partículas de profármaco de aripiprazol, teniendo la segunda población un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de aproximadamente 5.000 nm o superior. La combinación de la composición de la presente invención con una composición de mayor tamaño de partícula da lugar a una composición bimodal o multimodal que puede combinar las ventajas de un rápido inicio de la acción y un efecto terapéutico de larga duración. Sorprendentemente, se descubrió que una composición bimodal o multimodal de profármaco de aripiprazol no experimentó inestabilidad en el tamaño de partícula, lo que comúnmente ocurre con composiciones multimodales de otros principios activos. Esta segunda población puede tener un intervalo de tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de entre aproximadamente 15 µm y aproximadamente 25 µm.

La composición puede comprender un antipsicótico atípico adicional distinto del profármaco de aripiprazol usado con la presente invención.

La presente solicitud también se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero seleccionada entre esquizofrenia, trastorno bipolar I, trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno autista, agitación asociada con la esquizofrenia o trastorno bipolar I. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición como se describe en el presente documento a un mamífero que lo necesite. Dicho método puede incluir administrar una composición que se adapte para proporcionar un nivel terapéutico de aripiprazol durante al menos aproximadamente 30 días (el período de preinclusión). Como alternativa, el período de preinclusión puede ser de al menos aproximadamente 15 días, al menos aproximadamente 25 días, al menos aproximadamente 30 días, o cualquier punto de tiempo entre estos valores. Este método simplifica la pauta posológica asociada con la administración de una composición de preinclusión a un paciente y elimina la necesidad de tomar una dosis oral a diario. El método puede incluir además administrar una composición de profármaco de aripiprazol que tenga un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) superior a aproximadamente 5.000 nm, que se puede llevar a cabo administrando simultáneamente las composiciones (las respectivas composiciones se administran aproximadamente al mismo tiempo; como composiciones separadas) o administrando las respectivas composiciones juntas como una sola composición. Como alternativa, el método puede incluir administrar una composición que se adapte para mantener un nivel terapéutico de aripiprazol en la sangre durante no más de aproximadamente 13 días y volver a administrar la composición en un momento apropiado a partir de entonces.

La presente divulgación también se refiere a métodos para mejorar los perfiles iniciales de liberación farmacocinética *in vivo* proporcionando una población de profármacos de aripiprazol que tenga una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de entre aproximadamente 350 y aproximadamente 175 nm, según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz, en la que la proporción de 17:1 de dichas partículas con respecto al polisorbato (más preferentemente polisorbato 20) logra una concentración terapéutica de aripiprazol en menos de siete días. En una realización preferida, la población de profármacos de aripiprazol tiene una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) inferior a aproximadamente 400 nm, inferior a aproximadamente 300 nm, inferior a aproximadamente 200 nm y/o inferior a aproximadamente 100 nm. En una realización preferida adicional, la proporción de dichas partículas con respecto al polisorbato 20 logra una concentración terapéutica de aripiprazol en menos de aproximadamente 72 horas, aproximadamente 48 horas y/o aproximadamente 24 horas.

65

**Breve descripción de los dibujos**

- 5 La Figura 1 es una representación gráfica de la técnica anterior de un período de inducción experimentado con una formulación de aripiprazol lauroxil de 20 µm.
- 10 La Figura 2 es un gráfico de las concentraciones medias en plasma y en sangre para las Formulaciones 1, 2 (comparativo), 3 (comparativo) y 4 medidas *in vivo* en roedores en los distintos puntos de tiempo y como se describe en los Ejemplos 1 y 2.
- 15 La Figura 3 es un gráfico de las concentraciones medias en sangre medidas *in vivo* en roedores para las Formulaciones 5 y 6 como se analiza en el Ejemplo 3.
- La Figura 4 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en roedores para las Formulaciones 7, 8, 9 y 10 (comparativo) analizadas en el Ejemplo 4.
- 20 La Figura 5 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 11, 12 y 13 en comparación con una formulación de 20.000 nm, que se analiza en el Ejemplo 5.
- La Figura 6 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 14 a 17 del Ejemplo 6.
- 25 La Figura 7 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 18, 20 y 23 del Ejemplo 7.
- La Figura 8 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 19, 20 y 21 del Ejemplo 7.
- 30 La Figura 9 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 25, 26 y 27 del Ejemplo 8.
- La Figura 10 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 25 a 27 del Ejemplo 8.
- 35 La Figura 11 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol lauroxil medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 25, 28 y 29 analizadas en el Ejemplo 8.
- 40 La Figura 12 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 25, 28 y 29 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial en los niveles de aripiprazol medidos) como se analiza en el Ejemplo 8.
- 45 La Figura 13 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 27 y 30 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial en los niveles de aripiprazol), como se analiza en el Ejemplo 8.
- 50 La Figura 14 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol lauroxil medidas *in vivo* en perros para las Formulaciones 25 y 30 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial sobre los niveles de aripiprazol), como se analiza en el Ejemplo 8.
- 55 La Figura 15 es un gráfico de las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en un modelo canino para las Formulaciones 25 y 30 del Ejemplos 8 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial en los niveles de aripiprazol).
- Figura 16: muestra el ABC de aripiprazol lauroxil para las formulaciones 25, 28 y 29 (formulaciones en área superficial fija y aumento de la concentración de polisorbato 20) de un estudio con perros.
- 60 Figura 17: muestra el ABC de aripiprazol para las formulaciones 25, 28 y 29 (formulaciones en un área superficial fija y aumento de la concentración de polisorbato 20) de un estudio con perros.
- Figura 18 (A y B): representan la cantidad de polisorbato 20 libre y aripiprazol lauroxil disuelto para las formulaciones 25, 28 y 29 (formulaciones en área superficial fija y aumento de la concentración de polisorbato 20) determinada mediante HPLC.
- 65 Figura 19: (A y B) representa el ABC de aripiprazol lauroxil y aripiprazol para las formulaciones 27 y 30 (formulaciones en área superficial fija y aumento de la concentración de polisorbato 20) de un estudio con perros.
- Figura 20: (A y B) representa la cantidad de polisorbato 20 libre y aripiprazol lauroxil disuelto para las

formulaciones 27 y 30 (formulaciones en área superficial fija y aumento de la concentración de polisorbato 20) determinada mediante HPLC.

5 Figura 21 (A y B): representan la cantidad de polisorbato 20 libre y aripiprazol lauroxil disuelto para las formulaciones 25, 26 y 30 (formulaciones en área superficial fija y aumento de la concentración de polisorbato 20) determinada mediante HPLC.

10 Figura 22: Representan el ABC de aripiprazol lauroxil y aripiprazol para las formulaciones 25, 26 y 30 (formulaciones en área superficial fija y aumento de la concentración de polisorbato 20) de un estudio con perros.

Figura 23: es un gráfico de la curva de viscosidad frente a cizalla medida para la Formulación 31 del Ejemplo 9.

15 Figura 24: es un gráfico del tamaño de partícula a lo largo del tiempo, medido para la Formulación 31 del Ejemplo 9.

Figura 25: representa las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en un modelo de roedor para las Formulaciones X e Y del Ejemplo 12.

20 Figura 26: representa las imágenes de microscopio de las formulaciones X e Y diluidas en solución salina con tampón fosfato del Ejemplo 12.

### Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se describe en el presente documento usando varias definiciones, como se establece a continuación y en toda la solicitud.

30 Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" se entenderá por los expertos en la materia y variará hasta cierto punto en el contexto en el que se use. Si hay usos del término que no son claros para los expertos en la materia dado el contexto en el que se usan, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término en particular.

35 Una inyección "inyectable de acción larga" o "de liberación prolongada" es una composición inyectable (en general, subcutánea o intramuscular) que, al inyectarse, forma un reservorio de la sustancia farmacológica dentro del cuerpo del sujeto a partir del que el fármaco se distribuye lentamente a la circulación sistémica. De esta manera, el fármaco puede administrarse de forma controlada durante un período prolongado. Como se define en el presente documento, una inyección de liberación prolongada libera el profármaco aripiprazol durante un período prolongado de tiempo, al menos aproximadamente 24 horas y preferentemente aproximadamente 1 semana o más.

40 La expresión "reacción en el lugar de inyección", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier respuesta fisiológica adversa en torno al sitio de entrada de la aguja tras la inyección.

45 La expresión "composición de preinclusión", como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación de un agente activo que reduce o elimina el período de "preinclusión" como se menciona a continuación. En otras palabras, una composición de preinclusión actúa para aumentar los niveles de agente activo durante el período de preinclusión por encima del nivel que se observaría en ausencia de la composición de preinclusión. Esto también se puede denominar dosis de carga.

50 La expresión "preinclusión" o "período de preinclusión" como se usa en el presente documento se refiere a un período de tiempo posterior a la administración de un agente activo a un sujeto antes de que el nivel de agente activo en la circulación sistémica alcance una cantidad terapéuticamente eficaz para el sujeto mamífero al que se administre.

55 La expresión "tamaño de partícula" o "tamaño de partícula basado en volumen" o "distribución del tamaño de partícula basada en volumen" como se usa en el presente documento es equivalente a  $Dv_{50}$  o  $D_{50}$ , y también significa que al menos aproximadamente el 50 % de las partículas de profármaco de aripiprazol tienen un diámetro inferior al tamaño especificado. Los términos y las expresiones mencionados anteriormente se usan indistintamente en el presente documento. Por ejemplo, un tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv_{50}$ ) inferior a 1.000 nm, significa que el 50 % de la población de partículas tiene un diámetro inferior a 1.000 nm medido mediante técnicas de dispersión de luz estática o dinámica conocidas por los expertos en la materia. Dado que las partículas de la presente invención tienden a ser de forma irregular, se realiza una aproximación del tamaño de partícula basándose en el tamaño de partícula basado en el volumen, que especifica el diámetro de la esfera que tiene el mismo volumen que una partícula dada. A menos que se especifique de otro modo, todos los tamaños de partícula se especifican en términos de mediciones basadas en el volumen, y se miden mediante dispersión/difracción de luz láser. Los tamaños de partícula se determinan en función de la teoría de dispersión de Mie. Más concretamente, a menos que se especifique de otro modo, el tamaño de partícula basado en el volumen ( $Dv_{50}$ ) se determina usando un analizador del tamaño de partículas láser modelo convencional Horiba LA-950. Se usa agua desionizada o agua con una

pequeña cantidad (por ejemplo, 0,1 % p/p) de estabilizador superficial (por ejemplo, polisorbato 20) como medio de calibrado, a menos que se especifique lo contrario. Los términos “D90” y “D10” significan que, respectivamente, al menos aproximadamente el 90 % y el 10 % de las partículas del profármaco de aripiprazol tienen un diámetro inferior al tamaño especificado. Estas también pueden denominarse “Dv90” y “Dv10” respectivamente, y estos términos se usan indistintamente en el presente documento.

La expresión “tamaño medio de partícula” es esencialmente el mismo que el “diámetro medio en volumen” y, en la presente solicitud, se define de la misma manera que se define en el folleto de Horiba Scientific, “A guidebook to particle size analysis” (2012), disponible en el sitio Web de Horiba, [www.horiba.com](http://www.horiba.com). El cálculo se expresa mediante la conceptualización de una tabla de histogramas que muestra los límites superior e inferior de canales de tamaño  $n$  junto con el porcentaje dentro de cada canal. El valor  $D_i$  para cada canal es la media geométrica, la raíz cuadrada de los diámetros superior  $x$  inferior. Para el numerador, se lleva el  $D_i$  geométrico a la cuarta potencia  $x$  el porcentaje en ese canal, sumado en todos los canales. Para el denominador, se lleva el  $D_i$  geométrico a la tercera potencia  $x$  el porcentaje en ese canal, sumado en todos los canales. El diámetro medio en volumen recibe varios nombres, incluyendo  $D[4,3]$ .

$$D[4,3] = \frac{\sum_{i=1}^n D_i^4 v_i}{\sum_{i=1}^n D_i^3 v_i}$$

El experto apreciará que el tamaño de partícula también puede determinarse mediante otros medios de medición adecuados, tales como el volumen, número, etc.), y puede medirse, por ejemplo, mediante fraccionamiento por flujo de sedimentación, dispersión de luz dinámica, centrifugación del disco y otras técnicas conocidas en la técnica. Se proporciona una descripción completa de las técnicas de dispersión de luz dinámica y estática de las páginas 121 - 131 de “Nanoparticle technology for drug delivery” de Ram B. Gupta y Uday B. Kompella, publicado por Taylor & Francis Group (ISBN 1-57444-857-9) y páginas 569 - 580 de “Pharmaceutics, the science of dosage form design” editado por Michael E. Aulton y publicado por Churchill Livingstone (ISBN: 0-443-03643-8). Se pretende que la definición del tamaño de partícula según lo especificado en las reivindicaciones cubra las mediciones usando cualquier técnica usada en la técnica para la caracterización del tamaño de partícula.

Un “profármaco” es una molécula terapéuticamente inactiva que puede metabolizarse fisiológicamente en un principio farmacéutico activo. El término “fármaco” o la expresión “agente activo”, cuando se usan en el presente documento, normalmente se refieren a aripiprazol (el metabolito) pero, si está claramente indicado por su contexto, se refieren a otro fármaco.

Una composición de “tamaño estable” es una composición que no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista al menos aproximadamente 15 minutos, y preferentemente al menos aproximadamente dos días o más después de la preparación. Preferentemente, una composición de “tamaño estable” es una composición en la que el tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv50$ ) y/o el tamaño medio de partícula no aumentan en más de aproximadamente 400 nm cuando la composición se almacena a aproximadamente 20 °C durante un período de aproximadamente 24 horas. Más preferentemente, una composición de “tamaño estable” es aquella en la que el tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv50$ ) y/o el tamaño medio de partícula no aumentan en más de aproximadamente 400 nm cuando la composición se almacena a aproximadamente 40 °C durante un período de aproximadamente 6 meses. Lo más preferentemente, una composición de “tamaño estable” es aquella en la que el tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv50$ ) y/o el tamaño medio de partícula no aumentan en más de aproximadamente 100 nm cuando la composición se almacena a aproximadamente 40 °C durante un período de aproximadamente 6 meses.

Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se usa para significar un animal, preferentemente un mamífero, incluyendo un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse indistintamente.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la concentración mínima en sangre de aripiprazol para tener un efecto terapéutico. Esto puede variar dependiendo del tipo de sujeto. En el caso de los seres humanos, la base resumida del documento de aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para Abilify Maintena define este valor como 94 ng/ml. A menos que se indique lo contrario, este valor en proporción con los seres humanos se define en el presente documento como de al menos aproximadamente 34 - aproximadamente 50 ng/ml, y preferentemente aproximadamente 94 ng/ml.

Los términos “tratamiento”, “terapia”, “terapéutico”, como se usan en el presente documento, abarcan cualquier curso de intervención médica orientada a una afección patológica, e incluyen no solo la cura permanente de una enfermedad, sino la prevención de la enfermedad, el control o incluso las etapas adoptadas para mitigar una enfermedad o síntomas de la enfermedad.

Relación entre el estabilizador superficial libre y la liberación inicial *in vivo*

La composición descrita en el presente documento comprende partículas de aripiprazol estabilizadas (partículas que tienen un estabilizador superficial adsorbido a su superficie para mitigar la agregación de partículas del fármaco y/o el crecimiento de cristales) que tienen un tamaño de partícula basado en el volumen (Dv50) de menos de aproximadamente 1000 nm y un componente libre del estabilizador superficial. Se descubrió sorprendentemente que la combinación de estas características, es decir, la proporción del tamaño de partícula de aripiprazol estabilizado con respecto al estabilizador superficial libre da lugar a un perfil farmacocinético significativamente mejorado en comparación con las composiciones de aripiprazol que no incluyen estas características.

Mediante la selección apropiada del tamaño de partícula de aripiprazol estabilizado y el nivel de estabilizador superficial libre, la composición de la presente invención se puede adaptar para lograr un perfil de liberación *in vivo* basado en una aplicación de dosificación dada. Por ejemplo, la selección apropiada del tamaño de partícula de aripiprazol estabilizado y el nivel de estabilizador superficial libre puede proporcionar una modulación significativa del perfil farmacocinético al proporcionar un tiempo más corto hasta el  $T_{m,ax}$  y tiempo de inicio (es decir, un período de tiempo tras la administración antes de que el principio activo alcance una concentración terapéutica en la sangre). Para garantizar que, en la composición de la presente invención, haya suficiente componente libre de estabilizador superficial, debe añadirse a la composición una cantidad suficiente (en exceso de la requerida para estabilizar partículas) de estabilizador superficial. La cantidad total de estabilizador superficial añadida debe tener en cuenta el tamaño de partícula del profármaco de aripiprazol. Es la combinación de características, es decir, la proporción del tamaño de partícula de aripiprazol estabilizado con respecto al estabilizador libre que modula la velocidad deseada de liberación de aripiprazol como se describe en las Figuras 16-22 y la Tabla 13 del Ejemplo 8.

Como se define en el presente documento, un perfil farmacocinético de preinclusión puede definirse como cualquier perfil de liberación farmacocinético *in vivo* en sujetos humanos o mamíferos que logre una concentración terapéutica en la sangre inferior a aproximadamente 1 semana, preferentemente, inferior a aproximadamente 72 horas, más preferentemente, inferior a aproximadamente 48 horas y más preferentemente inferior a aproximadamente 24 horas, y que mantiene un nivel terapéutico durante al menos aproximadamente 1 semana, preferentemente, aproximadamente 2 semanas y más preferentemente aproximadamente 3 semanas.

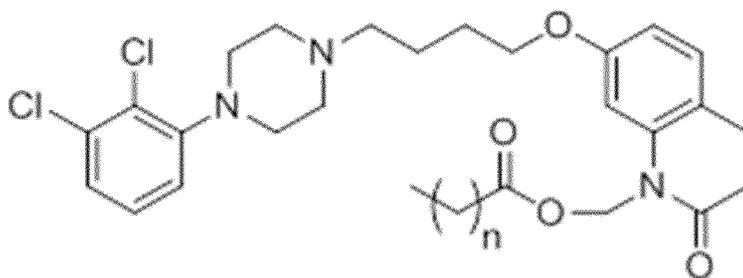
Sin quedar ligado a teoría alguna, un posible mecanismo mediante el que el estabilizador superficial libre modifica el perfil de liberación farmacocinético *in vivo* de la composición descrita en el presente documento es a través de la asistencia o el aumento de la solubilidad del profármaco de aripiprazol. Un mecanismo mediante el que puede hacerlo es formando micelas que contengan fármaco solubilizado. Esto garantiza que una mayor proporción del profármaco pueda solubilizarse en un período de tiempo determinado. Otro posible mecanismo de acción es que, tras la administración de la composición de profármaco (por ejemplo, mediante inyección intramuscular de liberación prolongada), las partículas tienen tendencia a agregarse en el tejido muscular, y la presencia de un componente estabilizador superficial libre reduce, disminuye o evita que se produzca dicha agregación, acelerando así la distribución y, finalmente, la absorción. Se prefiere particularmente que el tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de la composición de profármaco de aripiprazol de la presente invención esté dentro del intervalo de 50 nm a 700 nm, y que la proporción en peso de fármaco con respecto al estabilizador superficial en la composición se encuentre dentro del intervalo de 17:1 a 26:1.

Preferentemente, el tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de la composición de profármaco de aripiprazol de la presente invención se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 350 nm y aproximadamente 175 nm. Aún más preferentemente, las composiciones proporcionan una cantidad de estabilizador superficial libre dentro del intervalo del aproximadamente 1 % al aproximadamente 1,6 % (p/p).

La composición de la presente invención puede adaptarse como una composición de preinclusión a una formulación antipsicótica de acción prolongada convencional, para abordar cualquier retraso en el inicio que pueda ocurrir con dichas formulaciones. La presente composición se puede usar como composición de preinclusión junto con cualquier antipsicótico atípico de larga duración (por ejemplo, Abilify Maintena®) para abordar cualquier retraso en el inicio experimentado con estas formulaciones. El uso preferido de la presente invención es como preinclusión para los profármacos de aripiprazol según lo descrito en el presente documento.

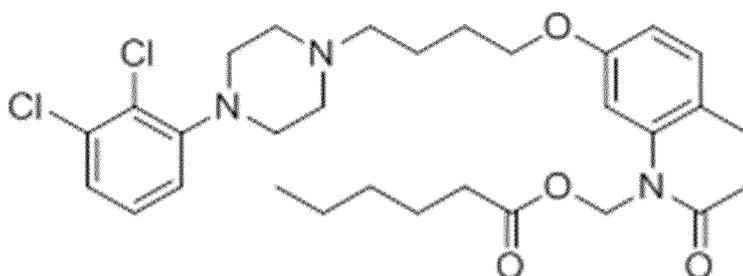
Composiciones de la presente invención

La composición de la presente invención comprende ciertos profármacos de aripiprazol que se describen en el documento US 8.431.576. En particular, el profármaco de aripiprazol al que se hace referencia en relación con la presente invención tiene la fórmula general:



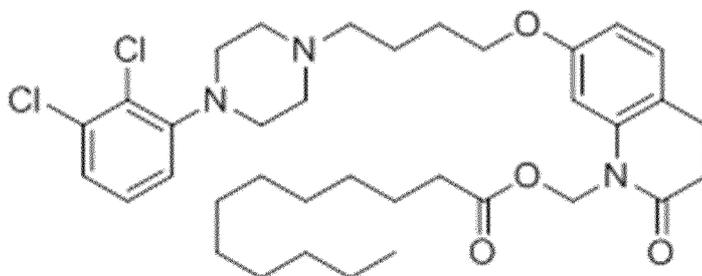
en la que n es cualquier número entero superior o igual a 0 e inferior a 20. En las realizaciones preferidas que se analizan a continuación, n es igual a 4 o 10.

- 5 Uno de dichos compuestos es el hexanoato de aripiprazol (en este caso n = 4), cuyo término USAN es aripiprazol cavoxil. Aripiprazol cavoxil es el profármaco de N-hexanoiloximetilo de aripiprazol, y tiene la siguiente estructura.



- 10 El compuesto anterior se puede describir con el nombre químico (7-(4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)il)metilhexanoato y la fórmula molecular  $C_{30}H_{39}Cl_2N_3O_4$ . La molécula tiene el número de registro CAS 1259305-26-4.

- 15 Otro compuesto similar es el laurato de aripiprazol (en este caso, n = 10). Cuyo término USAN es aripiprazol lauroxil. Aripiprazol lauroxil es el profármaco de N-lauroiloximetilo de aripiprazol, y tiene la siguiente estructura:



- 20 Este compuesto anterior se puede describir con el nombre químico de ácido dodecanoico, [7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro-2-oxo-1(2H)-quinolinil]metiléster y la fórmula molecular  $C_{36}H_{51}Cl_2N_3O_4$ . La molécula tiene el número de registro CAS 1259305-29-7.

- 25 El aripiprazol lauroxil es un inyectable de acción prolongada indicado para la esquizofrenia desarrollado por Alkermes Pharma Ireland Limited en forma de una suspensión microcristalina con un tamaño de partícula del orden de aproximadamente 20  $\mu m$ .

#### Formas farmacéuticas y administración de la presente invención

- 30 La composición de la presente invención también se puede formular como una forma farmacéutica para administrarse aproximadamente una vez a la semana. Se puede proporcionar una pauta posológica de una vez a la semana de acuerdo con la presente invención en forma de una inyección de liberación prolongada intramuscular, que se puede proporcionar como un polvo reconstituible o en un dispositivo de inyección tal como una jeringa precargada.

- 35 Una forma farmacéutica de una vez a la semana puede definirse como una dosis que proporciona un perfil farmacocinético *in vivo* en sujetos humanos o mamíferos caracterizado por lograr una concentración terapéutica en sangre en menos de aproximadamente 72 horas y que mantiene un nivel terapéutico durante un mínimo de aproximadamente 5 días y un máximo de aproximadamente 13 días. Preferentemente, una forma farmacéutica de

una vez a la semana cuando se dosifica a un sujeto mamífero alcanza una concentración terapéutica en la sangre del sujeto en menos de aproximadamente 36 horas y mantiene un nivel terapéutico en la sangre del sujeto durante un mínimo de aproximadamente 5 días y un máximo de aproximadamente 9 días.

- 5 La composición también puede formularse para la administración una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas. Un ejemplo de dicha composición alcanzaría una concentración terapéutica en la sangre del sujeto en menos de aproximadamente 7 días y mantendría una concentración de aripiprazol que estaría por encima de la concentración terapéutica durante un mínimo de aproximadamente 14 días, preferentemente aproximadamente 21 días y un máximo de aproximadamente 28 días. Dicha composición podría proporcionar una pauta posológica alternativa que proporcionaría una estructura para visitas regulares a un profesional de la salud, pero sería menos estricta e inconveniente para el paciente que una pauta de dosificación de una vez a la semana.

- 10 La composición de la presente invención también puede formularse como una composición de acción prolongada, que puede mantener un nivel terapéutico de principio activo en la sangre durante al menos aproximadamente 1 semana y hasta aproximadamente 1 mes. Por consiguiente, la composición de la presente invención se puede adaptar a un perfil de liberación que sirve como un inyectable tanto de preinclusión como de acción prolongada por derecho propio.

- 15 La composición también puede formularse para la administración una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas. Un ejemplo de dicha composición alcanzaría una concentración terapéutica en la sangre del sujeto en menos de aproximadamente 7 días y mantendría una concentración de aripiprazol que estaría por encima de la concentración terapéutica durante un mínimo de aproximadamente 14 días, preferentemente aproximadamente 21 días y un máximo de aproximadamente 28 días. Dicha composición podría proporcionar una pauta posológica alternativa que proporcionaría una estructura para visitas regulares a un profesional de la salud, pero sería menos estricta e inconveniente para el paciente que una pauta de dosificación de una vez a la semana.

- 20 La composición de la presente invención también puede formularse para la administración concurrente con un antipsicótico atípico oral, preferentemente, Aripiprazol. El aripiprazol está disponible en el mercado en Estados Unidos con la marca Abilify® (Abilify es una marca registrada de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), fabricada/comercializada por Bristol-Myers Squibb de Princeton, N. J. y comercializada por Otsuka America Pharmaceutical, Inc. El aripiprazol está disponible en forma de comprimido, en forma de comprimido de disgregación por vía oral y en forma de una solución oral. En particular, el antipsicótico oral se administra a 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg y/o 100 mg. Preferentemente, el antipsicótico oral se dosifica a 30 mg.

- 25 La composición descrita en el presente documento, además de tener una población de partículas con un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de menos de 1.000 nm, también puede incluir una segunda población de mayor tamaño de partícula, de partículas de profármaco de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de aproximadamente 5.000 nm o superior. Por ejemplo, se puede incluir en la composición de la presente invención una población de partículas de profármaco de aripiprazol con un tamaño de partícula basado en el volumen (Dv50) de 20 µm para proporcionar las características de una composición de preinclusión como se ha descrito anteriormente con un perfil de liberación de acción prolongada en una sola composición.

- 30 Por lo tanto, esto conduce a una pauta posológica simplificada, ya que el componente de preinclusión que proporciona un inicio rápido y niveles terapéuticos de aripiprazol en la sangre después durante el período de preinclusión y un componente de acción prolongada, que alcanza un nivel terapéutico en sangre tras el período de preinclusión y mantiene el nivel terapéutico durante un período de al menos aproximadamente 30 días. Esto garantiza que una sola composición mantenga la concentración terapéutica en sangre durante un período de al menos aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días. Por lo tanto, se evita la necesidad de una inyección de preinclusión y de acción prolongada separadas, lo que tiene la consecuencia directa de simplificar la pauta posológica y mejorar la observancia del tratamiento por parte del paciente.

- 35 Se considera sorprendente que se pueda producir una población mixta de partículas como una composición estable. Los presentes inventores han observado, en relación con las poblaciones mixtas de otros principios activos, que cuando al menos una de las poblaciones tiene un tamaño de partícula basado en el volumen pequeño (inferior a aproximadamente 2.000 nm) (Dv50), ambas poblaciones tienen una tendencia a experimentar un cambio en el tamaño de partícula debido a los efectos de la maduración de Ostwald. La maduración de Ostwald es un fenómeno observado en poblaciones de pequeñas partículas en las que existen múltiples tamaños de partícula. Normalmente, las partículas más pequeñas se disuelven y luego se cristalizan, lo que hace que las partículas más grandes presentes crezcan. El fenómeno es relativamente común con un gran número de agentes activos, particularmente agentes activos que tienen una alta solubilidad. Sorprendentemente, se observó que la incidencia de maduración de Ostwald en poblaciones mixtas de profármaco de aripiprazol de acuerdo con la presente invención es muy baja cuando se mide durante un período de aproximadamente 1 mes. Una posible explicación para esto podría estar en el hecho de que el presente agente activo tiene una solubilidad acuosa particularmente baja, lo que significa que las partículas del agente activo tienen una menor tendencia a disolverse y recristalizar. Esta puede ser una propiedad única de los materiales hidrófobos: que las bajas energías libres en la superficie evitan que se produzca el crecimiento del tamaño de partícula.

Tal como se describe en el presente documento, la composición de la presente invención, además de tener una población de partículas de profármaco de aripiprazol de tamaño de partícula inferior a 1.000 nm, puede incluir una segunda población de partículas de profármaco de aripiprazol que tenga un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) que sea inferior a 1.000 nm de tamaño, y al menos aproximadamente 100 nm, al menos aproximadamente

5 200 nm, al menos aproximadamente 300 nm, al menos aproximadamente 400 nm, al menos aproximadamente 500 nm, al menos aproximadamente 600 nm, al menos aproximadamente 700 nm, al menos aproximadamente 800 nm o al menos aproximadamente 900 nm superior al Dv50 de la (primera) población de profármaco de aripiprazol.

10 En otra realización, la composición de la presente invención puede administrarse en una jeringa de doble cámara, en la que una de las cámaras está dotada de una segunda composición de profármaco de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula diferente. Por ejemplo, la segunda composición de aripiprazol puede tener un tamaño de partícula que también es inferior a 1.000 nm, entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 5.000 nm o superior a aproximadamente 5.000 nm. Ambas composiciones se almacenan así por separado.

15 La composición de la presente invención se puede presentar en forma de una dispersión de partículas. La composición comprende un medio de dispersión en el que se dispersa la población de partículas de profármaco de aripiprazol, y en el que el componente libre del estabilizador superficial se disuelve o se dispersa.

20 La composición de la presente invención puede proporcionarse además como una dispersión (como se describe anteriormente). Dicha dispersión puede proporcionarse, por ejemplo, en un dispositivo de inyección tal como una jeringa precargada. Sin embargo, debe entenderse que un dispositivo de inyección puede incluir cualquier dispositivo capaz de administrar una inyección que pueda usarse con la presente invención. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención también pueden administrarse usando un dispositivo autoinyector. Como alternativa, las

25 composiciones de la presente invención pueden administrarse usando una jeringa sin aguja o una jeringa de doble cámara.

La composición de la presente invención se puede formular en forma de un polvo para reconstituirse en un medio líquido. Una característica importante de la presente invención en este sentido es que la población de partículas de profármaco de aripiprazol se vuelve a dispersar cuando se reconstituye en un medio líquido de manera que las partículas del profármaco de aripiprazol vueltas a dispersar tienen un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de menos de 1.000 nm.

30

Un experto en la materia apreciará que pueden determinarse empíricamente las cantidades eficaces de profármaco de aripiprazol. Los niveles de dosificación reales de profármaco de aripiprazol en la composición de la invención se pueden variar, obteniéndose una cantidad de un profármaco de aripiprazol que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración en particular. El nivel de dosis seleccionado depende, por tanto, del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la potencia del profármaco aripiprazol, la duración deseada del tratamiento y otros factores. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades de dichos submúltiplos de las mismas que pueden usarse para completar la dosis diaria. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores: del tipo y grado de la respuesta celular o fisiológica que se logre; de la actividad del agente específico o de la composición empleada; los agentes específicos o la composición empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del agente; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o a la vez con el agente específico; y factores similares bien conocidos en la práctica médica.

35

40

45

#### Estabilizadores superficiales

50 La composición descrita en el presente documento comprende al menos un estabilizador superficial. Sin embargo, se ha encontrado que las combinaciones de más de un estabilizador superficial son útiles y se pueden usar en la invención. Cuando se usa una pluralidad de estabilizadores superficiales, puede haber un estabilizador superficial primario que esté presente a mayor concentración que el otro u otros estabilizadores superficiales (secundarios).

55 Sin quedar limitado a ninguna teoría, se cree que el estabilizador superficial funciona formando una barrera estérica o una barrera electrostática alrededor de las partículas del fármaco, proporcionando así una separación física suficiente de las partículas para evitar la agregación de partículas. Se sabe que varios compuestos poseen las propiedades de formar dicha barrera estérica o electrostática cuando se aplican a partículas pequeñas. Por lo tanto, es plausible que una cualquiera de estas sustancias pueda funcionar como un estabilizador superficial en el contexto de la presente invención y, por lo tanto, caiga dentro del alcance de la invención. La expresión "estabilizador superficial" se puede usar indistintamente con la expresión "modificador superficial".

60

Los estabilizadores superficiales útiles que se pueden emplear incluyen, excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los estabilizadores superficiales ilustrativos incluyen estabilizadores

65

superficiales no iónicos e iónicos (por ejemplo, aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos). Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que los materiales poliméricos que se adhieren a la superficie de una partícula pueden presentar una barrera estérica que evite la agregación de partículas, mientras que, en el caso de los estabilizadores superficiales iónicos, la acción estabilizadora puede atribuirse a las interacciones electrostáticas.

5 Los estabilizadores superficiales para su uso con la presente invención son tensioactivos de carboximetilcelulosa y de polisorbato, también denominados polisorbatos o ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitán. Los ejemplos de polisorbatos incluyen aquellos disponibles con el nombre comercial Tween® (una marca comercial registrada de Uniqema, una unidad de negocios de ICI Americas Inc.), tales como Tween® 20 (monolaurato de polioxietileno 20 sorbitán) también conocido como polisorbato 20 o PS20 en el presente documento, Tween® 40 (palmitato de polioxietileno 20 sorbitán), también denominado polisorbato 40 o PS40 en el presente documento o Tween® 80 (monooleato de polioxietileno 20 sorbitán), también denominado polisorbato 80 o PS80 en el presente documento. Los polisorbatos son tensioactivos no iónicos anfífilos compuestos por un grupo de cabeza hidrófila (polioxietileno de sorbitán) enlazado por un enlace de éster a un grupo de cola hidrófoba. Los distintos grados difieren en la longitud de este grupo de cola, por ejemplo, PS20 (laurato, C12), PS40 (palmitato, C16), PS80 (oleato, C18).

También se describen en el presente documento estabilizadores superficiales para usar con la presente invención que incluyen povidonas de bajo peso molecular, lecitina, DSPG (1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-(1-glicerol)), DOSS (sulfosuccinato dioctilésico o docusato de sodio), metil- y propil-parabenos, monolaurato de sorbitán, también conocido como SML, disponible con el nombre comercial Span® 20, una marca registrada de Croda International PLC, hidroxipropilcelulosa, también conocida como HPC y que incluye ejemplos tales como HPC-SL, un grado de baja viscosidad que tiene una viscosidad de 2,0 a 2,9 mPa.s en una solución acuosa al 2 % p/v a 20 °C (disponible en Nippon Soda Co Ltd, Japón), desoxicolato de sodio, alquilsacáridos. También se prefieren los copolímeros de bloques basados en óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como poloxámeros y comercializados, por ejemplo, con los nombres comerciales Pluronic® y Lutrol®, marcas registradas de BASF Corporation y Synperonic, una marca comercial registrada de Croda International PLC. Los ejemplos incluyen poloxámero 407 (Lutrol® F127), poloxámero 188 (Lutrol® F68/Pluronic® F68) o poloxámero 338 (Lutrol® F108/Pluronic® F108). Los poloxámeros son copolímeros anfífilos, no iónicos, de tres bloques que consisten en un bloque hidrófobo central de poli(óxido de propileno) (PPO) con bloques terminales hidrófilos de poli(óxido de etileno) (PEO). Los diversos grados difieren en la longitud de estos bloques y en la proporción del contenido hidrófilo. El poloxámero 188 es ( $18 \times 100 \approx$ ) 1800 g/mol y un ( $8 \times 10 \approx$ ) 80 % del total es polioxietileno; (PEO<sub>80</sub>-PPO<sub>27</sub>-PEO<sub>80</sub>). El poloxámero 338 es ( $33 \times 1000 \approx$ ) 3300 g/mol y un ( $8 \times 10 \approx$ ) 80 % del total es polioxietileno; (PEO<sub>132</sub>-PPO<sub>50</sub>-PEO<sub>132</sub>). También está previsto usar solo los componentes individuales que constituyen estos copolímeros de bloques, por ejemplo, en el caso de Pluronic F108, dichos componentes individuales son polioxietileno y polioxipropilenglicol. Se prefiere usar en particular los componentes individuales mencionados anteriormente, dado su estado de aprobación. Otros estabilizadores preferidos incluyen TPGS (succinato de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000), gelatina y albúmina, lisozima y ciclodextrinas (por ejemplo, betahidroxiciclodextrina). También son útiles los polímeros formadores de gel, tales como ReGel® (gel biodegradable termoestable desarrollado por British Technology Group) (ReGel es una marca registrada de Protherics Salt Lake City, inc.). Los estabilizadores superficiales particularmente preferidos para su uso con la presente invención son aquellos que están aprobados por cualquier autoridad reguladora para la vía de administración preferida, uso intramuscular.

El polisorbato 20 es particularmente preferido, ya que, en general, se consideraría más aceptable para un uso intramuscular.

45 Otros estabilizadores superficiales útiles desvelados en el presente documento incluyen copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo o copovidona (por ejemplo, Plasdone® S630, que es un copolímero aleatorio de acetato de vinilo y vinilpirrolidona disponible de ISP Technologies, Inc (EE.UU.)); hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, tal como Pharmacoat® 603 disponible en Shin-Etsu Chemical Co Ltd, Japón); una polivinilpirrolidona (PVP), tal como la disponible en ISP Corp (New Jersey, EE.UU.) con el nombre comercial Plasdone®, p. ej. Plasdone® C29/32 (que es equivalente a BASF PVP K29/32), Plasdone® C-30, Plasdone® C17 (equivalente a BASF PVP K-17) y Plasdone® C12 (equivalente a povidona K12); sal sódica del ácido desoxicólico, laurilsulfato de sodio (SLS, también conocido como dodecilsulfato de sodio o SDS), cloruro de benzalconio (también conocido como cloruro de alquildimetilbencilamonio), lecitina, glicerilo de diestearil-palmitato o una combinación de los mismos. Otros estabilizadores superficiales preferidos incluyen albúmina, lisozima, gelatina, hidroxiestearato de macrogol 15 (disponible, por ejemplo, en BASF AG con el nombre comercial Solutol® 15), tiloxapol y aceite de ricino polietoxilado (disponible, por ejemplo, en BASF AG con el nombre comercial Cremophor® EL), aceite de ricino de PEG-40 (Cremophor® RH 40, una marca registrada del grupo BASF), (2-Hidroxipropil)-β-ciclodextrina, *terc*-octilfeniléter de polietilenglicol (Triton X-100™, una marca comercial de The Dow Chemical Company), polietilenglicol (15)-hidroxiestearato (Solutol® HS 15, una marca registrada del grupo BASF), β-ciclodextrina de sulfobutiléter.

Los estabilizadores superficiales están disponibles en el mercado y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica. La mayoría de estos estabilizadores superficiales son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", publicado por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (R. C. Rowe *et al* (ed.) 5ª edición, The Pharmaceutical Press, 2006).

Excipientes

- 5 La composición de la presente invención puede comprender además uno o más portadores, adyuvantes o vehículos no tóxicos fisiológicamente aceptables, denominados colectivamente vehículos. La composición puede formularse para la administración a través de cualquier medio farmacéuticamente aceptable, incluyendo, la inyección parental (por ejemplo, intramuscular o subcutánea). El pequeño tamaño de las partículas del profármaco aripiprazol (es decir, inferior a 1.000 nm) hace que la composición de la invención sea particularmente ventajosa para las formulaciones parenterales.
- 10 La composición de la invención puede incluir un agente quelante tal como citrato de sodio o dihidrato de fosfato de sodio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) o fosfato de sodio dibásico anhidro ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ). Los agentes quelantes se unen con las impurezas de iones metálicos introducidas durante el proceso de molienda, lo que evita la formación de aldehídos.
- 15 La presente composición también puede incluir un tampón para elevar el pH del medio de dispersión. Ciertos estabilizadores superficiales, en particular, el polisorbato 20 puede ser susceptible a la oxidación. Si, después de la molienda, el polisorbato 20 de la composición se oxida, esto puede tener el efecto de disminuir el pH general del medio de dispersión. El fármaco se puede volver después más soluble en un medio de pH inferior, lo que, posiblemente, lleve a un crecimiento en el tamaño de las partículas debido a procesos tales como la maduración de Oswald. Por lo tanto, se puede incluir un tampón para contrarrestar cualquier caída en el pH y evitar que se produzca este efecto. Los tampones que pueden usarse con la composición de la presente invención incluyen citrato de sodio o dihidrato de fosfato de sodio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) o fosfato de sodio dibásico anhidro ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ).
- 20
- 25 La presente composición también puede incluir un antioxidante para prevenir la oxidación del estabilizador superficial o cualquier otro constituyente. El ácido cítrico se puede usar como un antioxidante eficaz.
- La composición de la invención también puede comprender un agente de tonicidad tal como solución salina, azúcares o polioles.
- 30
- Tal como se ha descrito anteriormente, la composición de la presente invención se puede formular como una dispersión, en cuyo caso las partículas de la presente invención se dispersan dentro de un medio de dispersión. El medio de dispersión puede estar compuesto por agua y/o cualquiera de los excipientes descritos anteriormente. Se pueden usar aceites u otros medios no acuosos cuando sea compatible con el profármaco de aripiprazol. Preferentemente, el medio de dispersión es agua o un medio de base acuosa.
- 35
- Como alternativa, la composición de la presente invención se puede presentar en forma de partículas en una forma seca para su dispersión en un medio de dispersión antes de la administración. En dichas realizaciones, la composición comprende preferentemente uno o más de los excipientes mencionados anteriormente y se reconstituye en agua antes de la administración.
- 40

Métodos de preparación de la composición de profármaco de aripiprazol de la invención

- 45 La presente invención se refiere además a un método para preparar una composición de profármaco de aripiprazol de acuerdo con la presente invención.
- El método comprende la etapa de (a) calcular una cantidad de al menos un estabilizador que se añadirá a la composición para garantizar que estén presentes tanto un componente adsorbido como un componente libre del estabilizador en la composición. Este cálculo se puede realizar, por ejemplo, usando métodos para aproximar la cantidad de estabilizador superficial libre descrito en el presente documento. El método desvelado incluye además (b) producir una población de partículas de profármaco de aripiprazol que tengan un tamaño de partícula basado en el volumen ( $Dv_{50}$ ) inferior a 1.000 nm, según lo determinado por la dispersión de la luz. Esto se puede realizar usando cualquiera de los métodos descritos a continuación para producir partículas pequeñas. El método preferido es la molienda. El método incluye además (c) combinar la cantidad de estabilizador superficial con la población de partículas de profármaco de aripiprazol, de manera que el componente adsorbido del estabilizador superficial se adsorba sobre la superficie de las partículas de profármaco de aripiprazol. La adsorción del estabilizador superficial a las partículas del profármaco de aripiprazol puede lograrse poniendo en contacto las partículas con al menos un estabilizador superficial durante un tiempo y en condiciones suficientes para proporcionar una composición que comprenda partículas de profármaco de aripiprazol que tengan un tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv_{50}$ ) inferior a 1.000 nm. La etapa (b) y la etapa (c) se pueden realizar simultáneamente moliendo el profármaco de aripiprazol con el estabilizador presente, lo que se describe en detalle a continuación y en los ejemplos. El método puede comprender además la etapa de (d) retener una muestra de la composición para analizar la cantidad del componente libre de estabilizador superficial; (e) separar las partículas de aripiprazol lauroxil y el estabilizador superficial adsorbido del medio de dispersión en la muestra para formar un sobrenadante; y (f) medir la cantidad de estabilizador superficial del sobrenadante usando un aparato de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para verificar que el componente libre de estabilizador está efectivamente presente en la composición. El método
- 50
- 55
- 60
- 65

puede comprender además la etapa de (g) combinar las partículas de profármaco de aripiprazol y el estabilizador superficial con un medio de dispersión para formar una composición de profármaco de aripiprazol dispersado. Otras posibles etapas incluyen (h) combinar las partículas del profármaco de aripiprazol con una población adicional de partículas del profármaco de aripiprazol que tengan un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) al menos aproximadamente 100 nm superior; y (i) llenar la composición del profármaco de aripiprazol dispersada en un dispositivo de inyección (por ejemplo, jeringa precargada, autoinyector, jeringa sin aguja o jeringa de doble cámara). Si se usa una jeringa de doble cámara, el método puede incluir la etapa adicional de (g) llenar con la composición del profármaco de aripiprazol una cámara de la jeringa de doble cámara, y llenar la otra cámara de la jeringa de doble cámara con una segunda composición. La segunda composición puede ser una segunda composición de profármaco de aripiprazol, que tenga un tamaño de partícula basado en volumen diferente (Dv50) o podría ser un principio activo distinto del aripiprazol, por ejemplo, un antipsicótico atípico.

La composición de la presente invención se puede preparar usando, por ejemplo, molienda o desgaste (que incluye, la molienda en húmedo), homogeneización, precipitación, congelación, técnicas de emulsión en molde, técnicas de fluidos supercríticos, técnicas de nanoelectronebulización o cualquier combinación de las mismas. Los métodos ilustrativos para fabricar composiciones de nanopartículas se describen en la patente .684. Los métodos para fabricar composiciones en nanopartículas también se describen en la patente de EE.UU. n.º 5.518.187 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de EE.UU. n.º 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de EE.UU. n.º 5.862.999 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente de EE.UU. n.º 5.665.331 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; patente de EE.UU. n.º 5.662.883 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; patente de EE.UU. n.º 5.560.932 para "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents"; patente de EE.UU. n.º 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; patente de EE.UU. n.º 5.534.270 para "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles"; patente de EE.UU. n.º 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles"; y patente de EE.UU. n.º 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation".

#### Molienda para obtener una composición de profármaco de aripiprazol

La molienda de profármaco de aripiprazol para obtener una composición de profármaco de aripiprazol de acuerdo con la presente invención comprende dispersar las partículas en un medio de dispersión líquido en el que el profármaco de aripiprazol sea poco soluble, seguido de la aplicación de medios mecánicos en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula del profármaco de aripiprazol al tamaño de partícula basado en volumen deseado (Dv50). El medio de dispersión puede ser, por ejemplo, agua, aceite de cártamo, etanol, *t*-butanol, glicerina, polietilenglicol (PEG), hexano o glicol. Un medio de dispersión preferido es el agua.

Las partículas del profármaco de aripiprazol pueden reducirse de tamaño en presencia de al menos un estabilizador superficial. Como alternativa, las partículas del profármaco de aripiprazol pueden ponerse en contacto con uno o más estabilizadores superficiales tras el desgaste. Se pueden añadir otros compuestos, tales como un diluyente, a la composición del profármaco de aripiprazol/estabilizador superficial durante el proceso de reducción del tamaño. Las dispersiones se pueden fabricar de forma continua o en modo discontinuo.

Los medios de molienda pueden comprender partículas que, preferentemente, sean de forma esencialmente esférica, por ejemplo, perlas cerámicas o perlas que consisten esencialmente en resina polimérica o copolimérica. Como alternativa, los medios de molienda pueden comprender un núcleo que tenga un recubrimiento de una resina polimérica o copolimérica adherida sobre el mismo.

En general, las resinas poliméricas o copoliméricas adecuadas son química y físicamente inertes, esencialmente libres de metales, disolventes y monómeros, y tienen suficiente dureza y friabilidad para permitirles evitar que se astillen o se aplasten durante la molienda. Las resinas poliméricas o copoliméricas adecuadas incluyen poliestirenos reticulados, tales como poliestireno reticulado con divinilbenceno; copolímeros de estireno; policarbonatos; poliacetales, tales como Delrin™ (E.I. du Pont de Nemours and Co.); polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo; poliuretanos; poliamidas; poli(tetrafluoroetilenos), por ejemplo, Teflon® (E.I. du Pont de Nemours and Co.) y otros fluoropolímeros; polietilenos de alta densidad; polipropilenos; éteres y ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa; polihidroximetacrilato; polihidroxietilacrilato; y polímeros que contienen silicona tales como polisiloxanos. El polímero puede ser biodegradable. Los polímeros o copolímeros biodegradables ilustrativos incluyen copolímeros de poli(lactidas), copolímeros de poli(glicólido) de lactidas y glicólido, polianhídridos, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(imino-carbonatos), poli(*N*-acilhidroxiprolina)ésteres, poli(*N*-palmitoil-hidroxiprolina)ésteres, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas) y poli(fosfazenos). Para los polímeros o copolímeros biodegradables, la contaminación del propio medio puede metabolizarse de manera ventajosa *in vivo* en productos biológicamente aceptables que se pueden eliminar del organismo.

Los medios de molienda varían preferentemente en tamaño de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mm. Para una molienda fina, el medio de molienda es preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2 mm, y más preferentemente, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1 mm de tamaño. La resina polimérica

o copolimérica puede tener una densidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3,0 g/cm<sup>3</sup>.

En un proceso de molienda preferido, las partículas de profármaco de aripiprazol se fabrican de manera continua. Dicho método comprende la introducción continua de una composición de profármaco de aripiprazol de acuerdo con la invención en una cámara de molienda, poniendo en contacto la composición de profármaco de aripiprazol de acuerdo con la invención con medios de molienda mientras está en la cámara para reducir el tamaño de partícula del profármaco de aripiprazol de la composición de acuerdo con la invención, y retirar de manera continua la composición del profármaco aripiprazol de la cámara de molienda. El medio de molienda se separa de la composición de profármaco de aripiprazol molida de acuerdo con la invención usando técnicas de separación conocidas, en un proceso secundario tal como mediante filtración sencilla, tamizado a través de un filtro de malla o tamiz. También se pueden emplear otras técnicas de separación tales como la centrifugación.

Un proceso de molienda ilustrativo que usa un molino Nanomill® 01 incluye las siguientes etapas:

1. Cálculo de la cantidad de principio farmacéutico activo (PFA), estabilizador superficial y otros excipientes necesarios para la composición.
2. Preparación de la fase continua o medio de dispersión, que incluye las etapas de pesar los excipientes en un vial limpio y agitar el contenido con formación de vórtice durante varios segundos, permitiendo que el contenido repose durante un breve período de tiempo después. Para la preparación del vehículo x10, por ejemplo, el cloruro de sodio puede disolverse en un tampón de citrato. Tras la filtración, se puede transferir el vehículo a un recipiente estéril y almacenarse en una estancia fría.
3. Pesar el PFA y transferirlo a una cámara de molienda.
4. Añadir el medio de dispersión al PFA en la cámara.
5. Mezclar el contenido para garantizar que las superficies se humedezcan.
6. Pesar los medios de molienda y añadir los medios a la cámara de molienda.
7. Mezclar el contenido de la cámara para garantizar que se humedezca la mayor parte de los medios.
8. Instalar la cámara en el NanoMill y conectar el baño de refrigeración.
9. Poner en funcionamiento el molino en su configuración más baja durante 5 minutos.
10. Moler el contenido a la velocidad y el tiempo de punta deseados.
11. Recoger la composición molida. Cuando se usa un molino Nanomill® 01, se ha observado que las composiciones con un tamaño medio de partícula inferior a 200 nm se recogen mejor mediante centrifugación usando un tubo de recogida de 10 µm o un recipiente de recogida de acero inoxidable de 10 ml con tamiz de acero inoxidable de tamaño de malla que varía de 100 a 150 µm. Para composiciones que tengan un tamaño medio de partícula inferior a 250 nm, lo mejor es recoger la mayor parte de la NCD usando primero una aguja 23G y luego centrifugar la suspensión que queda con el tubo de recogida de 10 µm y, posteriormente, combinar las dos partes.

Una formulación ilustrativa que usa polisorbato 20 como estabilizador superficial puede prepararse moliendo cristales de aripiprazol lauroxil usando un NanoMill a una carga del 30 % (p/p) en polisorbato 20 al 2 % (p/p). La concentración de dosificación se puede realizar posteriormente diluyendo la dispersión resultante con el vehículo. La potencia se puede determinar con precisión mediante HPLC.

El molienda en húmedo se puede realizar en vehículos acuosos que contengan modificadores superficiales estabilizadores con perlas de poliestireno (medios de molienda Polymill® 500) usando un sistema de molienda NanoMill® 0,01. La velocidad de la punta del eje de molienda, el volumen de molienda y el tiempo de molienda se pueden adaptar de acuerdo con varias configuraciones experimentales hasta que se alcance el tamaño de partícula deseado. Las formulaciones "de reserva" pueden recogerse bombeando la dispersión a través de un filtro apropiado (poliestireno de 10 µm o una malla de metal de 100 µm) aproximadamente al 30 % (p/p) de carga de PFA. La carga sólida, la concentración del estabilizador superficial, la temperatura de molienda, la velocidad de la punta del eje de molienda, el volumen de molienda y el tiempo de molienda se pueden adaptar de acuerdo con varias configuraciones experimentales hasta que se alcance el tamaño de partícula deseado.

#### Precipitación para obtener una composición de profármaco de aripiprazol

Otro método para formar una composición de profármaco de aripiprazol de acuerdo con la presente invención es mediante microprecipitación. Este es un método para preparar dispersiones estables de agentes activos poco solubles en presencia de uno o más estabilizadores superficiales y uno o más agentes tensioactivos que potencian la estabilidad del coloide libres de disolventes tóxicos traza o impurezas de metales pesados solubilizados. Dicho método comprende, por ejemplo: (1) disolver el profármaco de aripiprazol en un disolvente adecuado; (2) añadir la formulación de la etapa (1) a una solución que comprenda al menos un estabilizador superficial; y (3) hacer precipitar la formulación de la etapa (2) usando un no disolvente apropiado. Al método, le puede seguir la eliminación de cualquier sal formada, si está presente, mediante diálisis o diafiltración y concentración de la dispersión por medios conocidos.

65

Homogeneización para obtener una composición de profármaco de aripiprazol

En la patente de EE.UU. n.º 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles", se describen métodos de homogeneización ilustrativos para preparar composiciones de agentes activos. Dicho método comprende la dispersión de partículas de profármaco de aripiprazol en un medio de dispersión líquido, tras lo que se somete la dispersión a homogeneización para reducir el tamaño de partícula del profármaco de aripiprazol al tamaño de partícula basado en volumen deseado (Dv50). Las partículas del profármaco de aripiprazol pueden reducirse de tamaño en presencia de al menos un estabilizador superficial. Como alternativa, las partículas del profármaco de aripiprazol pueden ponerse en contacto con uno o más estabilizadores superficiales antes o después del desgaste. Se pueden añadir otros compuestos, tales como un diluyente, a la composición del profármaco de aripiprazol/estabilizador superficial antes, durante o después del proceso de reducción del tamaño de partícula del profármaco de aripiprazol. Las dispersiones se pueden fabricar de forma continua o en modo discontinuo.

15 Metodologías criogénicas para obtener una composición de profármaco de aripiprazol

Otro método para formar la composición de profármaco de aripiprazol de la presente invención es mediante congelación por pulverización en líquido (SFL). Esta tecnología comprende una solución orgánica u órgano-acuosa de profármaco de aripiprazol con estabilizadores superficiales, que se inyecta en un líquido criogénico, tal como nitrógeno líquido. Las gotas de solución de profármaco de aripiprazol se congelan a una velocidad suficiente para minimizar la cristalización y el crecimiento de partículas, formulando así partículas de profármaco de aripiprazol de tamaño inferior a 1.000 nm. Dependiendo de la elección del sistema disolvente y las condiciones de procesamiento, las partículas del profármaco de aripiprazol pueden tener una morfología de partículas variable. En la etapa de aislamiento, el nitrógeno y el disolvente se eliminan en condiciones que eviten la aglomeración o maduración de las partículas del profármaco de aripiprazol.

Como tecnología complementaria a la SFL, también se puede usar la congelación ultrarrápida (URF) para crear partículas de profármaco de aripiprazol equivalentes con un área superficial muy mejorada. La URF comprende una solución orgánica u órgano-acuosa de profármaco de aripiprazol con estabilizadores superficiales sobre un sustrato criogénico.

Metodologías de emulsión para obtener una composición de profármaco de aripiprazol

Otro método para formar la composición de profármaco de aripiprazol de la presente invención es mediante emulsión en molde. La emulsión en molde crea partículas de profármaco de aripiprazol nanoestructuradas con distribución del tamaño de partícula controlada y rendimiento de disolución rápida. El método comprende una emulsión de aceite en agua que se prepara, luego se hincha con una solución no acuosa que comprende profármaco de aripiprazol y estabilizadores superficiales. La distribución del tamaño de partícula del profármaco de aripiprazol es un resultado directo del tamaño de las gotitas de emulsión antes de cargarlas con el profármaco de aripiprazol, una propiedad que se puede controlar y optimizar en este proceso. Además, a través del uso seleccionado de disolventes y estabilizadores, se logra la estabilidad de la emulsión sin o con la supresión de la maduración de Ostwald. Posteriormente, se eliminan el disolvente y el agua, y se recuperan las partículas del profármaco de aripiprazol estabilizadas. Se pueden lograr diversas morfologías de partículas de profármaco de aripiprazol mediante el control apropiado de las condiciones de procesamiento.

45 Métodos con fluidos supercríticos para elaborar una composición de profármaco de aripiprazol

Las composiciones de profármaco de aripiprazol también se pueden preparar usando métodos que emplean el uso de fluidos supercríticos. En dicho método, el profármaco de aripiprazol se disuelve en una solución o vehículo que también puede contener al menos un estabilizador superficial. Se introducen conjuntamente la solución y un fluido supercrítico en un recipiente de formación de partículas. Si no se añadió previamente un estabilizador superficial al vehículo, se puede añadir al recipiente de formación de partículas. Se controlan la temperatura y la presión, de manera que la dispersión y la extracción del vehículo se producen de manera sustancialmente simultánea por la acción del fluido supercrítico. Los productos químicos descritos como útiles como fluidos supercríticos incluyen dióxido de carbono, óxido nitroso, hexafluoruro de azufre, xenón, etileno, clorotrifluorometano, etano y trifluorometano.

Los ejemplos de métodos supercríticos conocidos para elaborar nanopartículas incluyen la solicitud de patente internacional n.º WO 97/14407 de Pace *et al.*, publicada el 24 de abril de 1997, que se refiere a partículas de compuestos biológicamente activos insolubles en agua con un tamaño medio de 100 nm a 300 nm preparadas disolviendo el compuesto en una solución y luego pulverizando la solución en gas comprimido, líquido o fluido supercrítico en presencia de estabilizadores superficiales apropiados.

De manera similar, la patente de EE.UU. n.º 6.406.718 de Cooper *et al.* describe un método para formar un producto de propionato de fluticasona en partículas que comprende la introducción simultánea de un fluido supercrítico y un vehículo que contiene al menos propionato de fluticasona en solución o suspensión en un recipiente de formación de

partículas, en el que se controlan la temperatura y la presión, de manera que la dispersión y la extracción del vehículo se producen de manera sustancialmente simultánea por la acción del fluido supercrítico. Los productos químicos descritos como útiles como fluidos supercríticos incluyen dióxido de carbono, óxido nitroso, hexafluoruro de azufre, xenón, etileno, clorotrifluorometano, etano y trifluorometano. El fluido supercrítico puede contener  
 5 opcionalmente uno o más modificadores, tal como metanol, etanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo o cualquier mezcla de los mismos. Un modificador de fluido supercrítico (o codisolvente) es una sustancia química que, cuando se añade a un fluido supercrítico, cambia las propiedades intrínsecas del fluido supercrítico en o alrededor del punto crítico. De acuerdo con Cooper *et al.*, las partículas de propionato de fluticasona producidas usando fluidos supercríticos tienen un intervalo de tamaño de partícula de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 1 a 5  $\mu\text{m}$ .

#### 10 Técnicas de nanoelectronebulización usadas para obtener una composición de profármaco de aripiprazol.

En la ionización por electronebulización, se empuja un líquido a través de un capilar muy pequeño, generalmente metálico. Este líquido contiene la sustancia deseada, por ejemplo, profármaco de aripiprazol, disuelta en una gran  
 15 cantidad de disolvente, que suele ser mucho más volátil que el analito. También se suelen añadir ácidos, bases o tampones volátiles a esta solución. El analito existe como un ion en solución, ya sea en forma protonada o como un anión. Como las cargas iguales se repelen, el líquido sale del capilar y forma una bruma o un aerosol de pequeñas gotitas de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Este chorro de gotitas de aerosol se produce al menos parcialmente mediante un proceso que implica la formación de un cono de Taylor y un chorro desde la punta de este cono. A veces, se usa un gas portador neutro, tal como gas nitrógeno, para ayudar a nebulizar el líquido y para ayudar a evaporar el disolvente neutro en las gotas pequeñas. A medida que las pequeñas gotitas se evaporan, se suspenden en el aire, las moléculas de analito cargadas se acercan entre sí. Las gotas se vuelven inestables a medida que las moléculas de carga similar se acercan y las gotitas se rompen una vez más. Esto se conoce como fisión de Coulombic, porque son las fuerzas de Coulombic repulsivas entre las moléculas de analito cargadas las que la impulsan. Este proceso  
 20 se repite hasta que el analito está libre de disolventes y el ión se queda solo.

En nanotecnología, se puede emplear el método de electronebulización para depositar partículas individuales sobre superficies, por ejemplo, partículas de profármaco de aripiprazol. Esto se logra pulverizando coloides y garantizando que, en medio, no haya más de una partícula por gotita. El secado posterior del disolvente circundante genera una  
 30 corriente de aerosol de partículas de profármaco de aripiprazol individuales. En este caso, la propiedad ionizante del proceso no es crucial para la aplicación, pero se puede usar en la precipitación electrostática de las partículas.

#### Caracterización del tamaño de partícula

El tamaño de partícula de la presente composición se puede medir usando técnicas tales como la dispersión de luz con agua o una solución estabilizadora superficial diluida como diluyente. Las mediciones se pueden verificar usando microscopía. Las distribuciones del tamaño de partícula se pueden determinar usando un analizador de tamaño de partícula Horiba 950 como una suspensión húmeda. El tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv_{50}$ ) se expresa en el presente documento por el diámetro medio en volumen de las partículas. La medición del tamaño de partícula también se puede realizar usando PCS (mediciones de dispersión dinámica de la luz).

Además de las técnicas de dispersión de la luz, existen otros métodos para determinar el tamaño de partícula como se documenta a continuación.

45 La microscopía óptica se puede realizar en un microscopio Leica DM a 100 aumentos usando la óptica de contraste de fase. El análisis de la imagen se puede realizar usando el software Axiovision.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) se puede realizar usando un microscopio electrónico de barrido adecuado, tal como un Phenom Pro G2. Las muestras se pueden preparar mediante la colada de la formulación diluida a aproximadamente 0,5 mg/ml en pestañas adhesivas de carbono Pelcon de 9 mm, seguido de secado al aire durante la noche. Las muestras se pueden recubrir por pulverización catódica (x2) usando un dispositivo de recubrimiento por pulverización catódica Venton Vacuum Desk.

#### Estabilizador superficial libre

55 Para garantizar que esté presente la cantidad apropiada de estabilizador superficial libre en la composición de la presente invención, se puede obtener una aproximación aproximada de la cantidad de estabilizador superficial que debe añadirse usando la siguiente teoría. Cabe señalar que se usan las siguientes abreviaturas: AS = Área Superficial, NP = NanoPartícula, TP = Tamaño de Partícula. La presencia de estabilizador superficial libre puede predecirse aproximadamente de acuerdo con la fórmula  $AS_{\text{estabilizador}}/AS_{\text{disponible}}$ . Si el valor resultante es igual a 1, entonces el sistema está saturado con estabilizador superficial. Si el valor resultante es inferior a 1, esto indicaría que el sistema no estará saturado y, por lo tanto, no habrá ningún estabilizador superficial disponible. Si se determina que el valor es superior a 1, entonces el sistema está saturado y habrá disponible un estabilizador libre.

65 En la ecuación anterior,  $AS_{\text{disponible}}$  es el área superficial total de la sustancia farmacológica disponible para una masa dada. El  $AS_{\text{estabilizador}}$  es el área superficial de los grupos de la cabeza del estabilizador adsorbidos a la superficie de

las partículas del fármaco. Estos valores se pueden calcular averiguando el área superficial total en función del radio estimado de las partículas de fármaco. El radio ( $r$ ) se calcula simplemente tomando el valor del tamaño de partícula basado en el volumen ( $Dv_{50}$ ) y dividiéndolo entre 2, suponiendo que las partículas del fármaco son esféricas. El valor resultante se multiplica por el número de partículas ( $N$ ), que se determina por la masa del fármaco usada ( $M$ ) dividida entre la masa de una partícula de fármaco. La masa de una partícula se puede calcular a partir de la densidad de la sustancia farmacéutica ( $\sigma$ ) multiplicada por el volumen de una partícula ( $V_{np}$ ), donde  $V_{np} = 4\pi r^3/3$ .

$$N = M/\sigma \cdot V_{np}$$

10 Área superficial de una nanopartícula =  $AS_{NP} = 4\pi r^2$   
 Área superficial total =  $AS_{total} = N \cdot AS_{np}$

Debido al empaquetamiento de los grupos de cabeza del estabilizador superficial, no toda la superficie está disponible. Esto se puede modelizar suponiendo que la nanopartícula es una esfera y suponiendo que el empaquetamiento compacto hexagonal (HCP) dará lugar a un máximo para el empaquetamiento en la superficie. El HCP para círculos bidimensionales (que este modelo supone que son los grupos de cabeza del estabilizador) es de 0,9069 (es decir, el 90,69 % de la superficie está cubierta).

$$AS_{disponible} = AS_{total} \times 0,9069$$

20  $AS_{estabilizador}$  = Área superficial de los grupos de cabeza del estabilizador adsorbidos a la superficie del fármaco.

El valor para  $AS_{estabilizador}$  se puede calcular de la siguiente manera. Primero, se convierte la masa del estabilizador que se incluirá en la composición en moles del estabilizador usado. Luego, se usa para calcular el número de moléculas estabilizadoras presentes, que es el número de moles  $\times$   $NA$  (en la que  $NA$  es la constante de Avogadro =  $6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ). El número de moléculas de estabilizador se multiplica luego por el área superficial del grupo de cabeza. Se toma el área del grupo de cabeza para el polisorbato 20 como el área superficial de la cadena alifática  $C_{12}$ . Los valores para el área del grupo de cabeza se pueden calcular a partir de la bibliografía y dependerán de la orientación de este grupo en la superficie ("Tween surfactants: Adsorption, self-organization, and protein resistance": Lei Shen, Athena Guo, Xiaoyang Zhu; *Surface Science* 605 (2011) 494-499).

La técnica mencionada anteriormente proporciona una guía aproximada de la cantidad de estabilizador superficial que se añadirá.

### 35 Medición de estabilizador superficial libre

La cantidad de estabilizador superficial libre puede determinarse después de que las composiciones se hayan producido usando técnicas tales como el análisis termogravimétrico (TGA) o la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Un método para determinar un componente libre de estabilizador superficial en una composición de profármaco de aripiprazol puede comprender las siguientes etapas: (i) separar las partículas y el estabilizador superficial adsorbido a las mismas del medio de dispersión para formar un sobrenadante; e (ii) medir la cantidad de estabilizador superficial del sobrenadante usando un aparato de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Se podría usar la HPLC para determinar la cantidad de estabilizador superficial libre usando, por ejemplo, análisis de HPLC de fase inversa con una columna C8. Este método ilustrativo es isocrático con tampón de fosfato de potasio 10 mM al 35 % (pH 2,5) y acetonitrilo al 65 % como la fase móvil y detección de UV a 240 nm. Se vuelve a suspender el producto farmacológico y se centrifuga/se filtra para eliminar la sustancia farmacéutica y el polisorbato 20 "unido". Se cuantifica la cantidad de polisorbato 20 "libre" frente a soluciones patrón de polisorbato 20.

Uso de la composición de profármaco de aripiprazol de la invención en tratamiento La composición de la invención también proporciona un uso médico para el tratamiento de un mamífero que lo necesita que comprende administrar una composición de profármaco de aripiprazol estable de la invención.

La composición de profármaco de aripiprazol de la invención puede ser útil en el tratamiento de enfermedades y trastornos del SNC, tales como enfermedades y trastornos mentales, que incluyen esquizofrenia, episodios agudos maníacos y mixtos asociados con trastorno bipolar y otras enfermedades esquizofreniformes, trastorno depresivo mayor (TDM) y tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista. El método puede incluir tratar a un mamífero, incluyendo un ser humano, para trastornos del sistema nervioso central, tales como enfermedades o trastornos mentales; dichos tratamientos pueden incluir tratamiento psiquiátrico. El tratamiento puede implicar administrar al mamífero una composición que comprenda un profármaco de aripiprazol de acuerdo con la presente invención.

La composición de la invención se puede administrar a un sujeto a través de cualquier medio farmacéuticamente aceptable, que incluye, la vía parenteral (p. ej., intramuscular o subcutánea).

Una composición adecuada para inyección parenteral puede comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

La composición puede administrarse en cualquier forma farmacéuticamente aceptable; sin embargo, se prefiere una formulación inyectable.

Por ejemplo, la formulación inyectable puede administrarse como una inyección intramuscular o subcutánea para formar un bolo o un depósito de liberación prolongada; el depósito de liberación prolongada puede permitir una duración prolongada de la acción, por ejemplo, disolviéndose lenta y constantemente en el sistema del sujeto. Por tanto, las formulaciones inyectables pueden configurarse para permitir la liberación controlada del profármaco de aripiprazol tras la inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, etc. Por ejemplo, el tamaño de partícula y la concentración de excipiente pueden ajustarse para producir la liberación controlada (por ejemplo, los niveles en sangre de profármaco de aripiprazol en el sujeto permanecen dentro de una ventana terapéutica eficaz) durante más de aproximadamente 24 horas, durante más de aproximadamente 3 días, durante más de aproximadamente 5 días, durante más de aproximadamente 7 días, durante más de aproximadamente 10 días, durante más de aproximadamente 14 días, durante más de aproximadamente 20 días, durante más de aproximadamente 30 días, durante más de aproximadamente 2 meses, durante más de aproximadamente 3 meses o durante más de aproximadamente 4 meses o durante cualquier período de tiempo entre estos valores. La composición puede formularse de manera que el depósito de liberación prolongada inyectado pueda liberar profármaco de aripiprazol a niveles terapéuticos durante períodos de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro semanas; de aproximadamente dos a aproximadamente seis semanas; de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas; o de aproximadamente una a aproximadamente cuatro semanas.

En el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, es útil proporcionar una forma farmacéutica del fármaco que administre la cantidad terapéutica requerida del fármaco *in vivo* y haga que el fármaco esté disponible de forma rápida y sistemática. Estos objetivos se pueden lograr usando las formulaciones inyectables de la composición de profármaco de aripiprazol descritas en el presente documento, a través de la formación de un depósito de liberación prolongada (por ejemplo, con inyección intramuscular) como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el fármaco se libera desde el depósito de liberación prolongada al torrente sanguíneo a una velocidad constante, proporcionando así al paciente la dosis adecuada del fármaco de manera continua durante un período prolongado de tiempo. Este método (por ejemplo, inyección de liberación prolongada) también mejora la observancia del tratamiento por parte del paciente. Una sola inyección una vez al mes, por ejemplo, proporcionará al paciente la dosis terapéutica adecuada para el mes, en comparación con el esfuerzo diario de tener que recordar o decidir la toma de un comprimido, una cápsula, etc.

Una formulación inyectable ilustrativa de profármaco de aripiprazol para administración intramuscular o subcutánea puede incluir partículas de profármaco de aripiprazol que tengan un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a 1000 nm y que tengan uno o más estabilizadores superficiales, tales como un éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán (polisorbato 80, polisorbato 40, polisorbato 20), povidonas de bajo peso molecular, lecitina, succinato de polietilenglicol de d-alfa-tocoferilo 1000, sulfosuccinato dioctilsódico o docusato de sodio), metil- y propil-parabenos, monolaurato de sorbitán, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, desoxicolato de sodio, alquilsacáridos, copolímeros de bloques difuncionales, succinato de polietilenglicol de d-alfa-tocoferilo 1000, gelatina, albúmina, lisozima, ciclodextrinas (por ejemplo, betahidroxiciclodextrina) y polímeros formadores de gel, adsorbidos en su superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula en volumen determinado (Dv50) para la duración deseada de la eficacia. Dicha composición de profármaco de aripiprazol formulada para la administración parenteral puede potenciar la eficacia del profármaco de aripiprazol en el tratamiento de diversos tipos de enfermedades o trastornos del SNC, tal como enfermedades y trastornos mentales.

Una composición adecuada para inyección parenteral puede comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

La composición de profármaco de aripiprazol también puede comprender adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico.

También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

- 5 Además, se anticipa que es posible administrar una mayor concentración de la forma del profármaco de aripiprazol en un menor tamaño de dosis inyectable (y, por lo tanto, un volumen menor) en comparación con las formas convencionales del profármaco de aripiprazol. Esto garantiza el mantenimiento al mínimo de cualquier molestia para el paciente cuando se administre.
- 10 La composición también puede comprender adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, tales como
- 15 monoestearato de aluminio y gelatina.

### Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención. Debería entenderse, sin embargo, que la invención no se limitará a las condiciones o los detalles específicos descritos en estos ejemplos.

Todas las unidades especificadas en términos de porcentajes (%) se refieren al porcentaje en peso por peso (% p/p), es decir, el peso del constituyente se expresa como un porcentaje del peso total de la muestra preparada.

25 Horiba: se refiere a un analizador de tamaño de partículas Horiba LA 910 de LA 950 (Horiba Instruments, Irvine, California, EE. UU.).

30 Para todos los ejemplos que se presentan a continuación, la molienda se realizó en un NanoMill® 0,01 (Alkermes Pharma Ireland Limited) que tenía un tamaño de cámara de 10 ml, 50 ml o 100 ml junto con medios de molienda Polymill® de 500 µm o 250 µm, que fueron suministrados por Dow chemical Co., Michigan, Estados Unidos (PolyMill® es una marca registrada de Alkermes Pharma Ireland Limited).

35 A menos que se indique de otro modo, los materiales se obtuvieron de la siguiente manera: el polisorbato 20, el citrato de sodio y el cloruro de sodio fueron suministrados por Avantor™ Performance Materials con su marca comercial J.T.Baker®. Avantor Performance Materials, Inc, Filadelfia, EE.UU. La solución salina tamponada con fosfato fue suministrada por EMD Millipore en el caso del dihidrato de fosfato sódico monobásico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O) o Avantor™ Performance Materials, marca comercial J.T. Baker® en el caso del fosfato de sodio dibásico anhidro (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>). El HCl de arginina fue suministrado por Sigma-Aldrich Co. LLC, St. Louis, MO, EE.UU. El aripiprazol lauroxil y el aripiprazol cavoxil se pueden producir como se describe en el documento US 8.431.576. Cada una de

40 las formulaciones que se describen a continuación se produjo a partir de una forma de partículas sólidas, en el caso del aripiprazol cavoxil, el tamaño de partícula (Dv50) antes de la molienda era superior a 8 micrómetros y, en el caso del aripiprazol lauroxil, el tamaño de partícula (Dv50) antes de la molienda era superior a 10 micrómetros.

45 En algunos casos, las abreviaturas se usan para algunos componentes de la composición. Por ejemplo, PS20 significa polisorbato 20, PBS significa solución salina tamponada con fosfato, CBS significa solución salina tamponada con citrato.

### Ejemplo 1: Estudio de roedores (ejemplo comparativo)

50 El fin de este estudio fue comparar las propiedades farmacocinéticas de una dispersión de aripiprazol cavoxil, que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a 200 nm, con una dispersión de mayor tamaño de partícula de aripiprazol cavoxil.

Se prepararon tres muestras de la siguiente manera.

55 La formulación 1 se preparó de acuerdo con las siguientes etapas. Primero se prepararon 4,66 g una suspensión en bruto de aripiprazol cavoxil al 13,6 % (p/p) y polisorbato 20 al 1,6 % (p/p). La mezcla se diluyó luego añadiendo solución tampón 10 mM preparada a partir de polisorbato 20 al 0,8 % (p/p) y el resto de solución salina tamponada con fosfato. La suspensión se transfirió luego a un NanoMill 0,01 que tenía una cámara de 10 ml y un eje recto. La suspensión se mezcló primero a mano con una espátula. La composición se molió durante 60 minutos a una

60 velocidad de molienda de 2500 rpm (revoluciones por minuto). La temperatura de molienda durante este proceso fue de 15 °C. La mezcla resultante se recogió usando tubos Vectaspin, durante un período de 10 minutos a una temperatura de 10 °C y una velocidad de molienda de 2500 rpm. La composición final determinada mediante el ensayo de potencia comprendía aripiprazol cavoxil al 8,39 % (p/p), polisorbato 20 al 1,6 % (p/p), tampón de fosfato

65 10 mM y cloruro de sodio al 0,8 % (p/p). La proporción de fármaco con respecto al estabilizador superficial fue de aproximadamente 5:1. El análisis del tamaño de partícula se realizó en un Horiba LA950 usando agua como medio

de observación (DDH20 a T del 79 %; RI = 1,57-0,01i), y se encontró que la composición tenía un tamaño medio de partícula de 127 nm, con una Dv90 de 194 nm, una Dv50 de 120 nm y una Dv10 de 73 nm.

5 La Formulación 2 (comparativa) se preparó como una composición comparativa que tenía un tamaño de partícula superior al de la composición de la presente invención. En primer lugar, se preparó una mezcla en bruto de cristales de aripiprazol cavoxil al 13,6 % (p/p) y polisorbato 20 al 1,6 % (p/p), y se mezcló durante 1 hora. Esto se diluyó luego con una solución tampón que comprendía polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y solución salina tamponada con fosfato hasta la potencia deseada. La composición final comprendía aproximadamente el 8,8 % (p/p) de aripiprazol cavoxil, polisorbato 20 al 1,6 % (p/p), solución salina tamponada con fosfato 10 mM y cloruro de sodio al 0,8 % (p/p). Se determinó que la composición final tenía un pH de 6,9 con una osmolalidad de 279. El análisis del tamaño de partícula se realizó en un Horiba LA910, el medio de observación era agua con polisorbato 20 al 0,1 % (p/p). La composición se sometió a sonicación durante un período de 1 minuto antes del análisis. Se determinó que la composición tenía un tamaño medio de partícula de 28.000 nm (28  $\mu$ m), con una Dv90 de 52, 800 nm (52,8  $\mu$ m) y una Dv10 de 3.774 nm (3,8  $\mu$ m).

15 La Formulación 3 (comparativa) era una composición adicional fuera del alcance de la presente invención. Esta formulación comprendía aripiprazol cavoxil al 8,3% (p/p), carboximetilcelulosa al 2 % (p/p), polisorbato 20 al 0,2 % (p/p), tampón de fosfato 10 mM y cloruro de sodio al 0,6 % (p/p). La composición se sometió a ultrasonidos durante 1 minuto antes del análisis del tamaño de partícula en un Horiba LA 910 usando una mezcla de agua y polisorbato 20 al 0,1 % (p/p) como medio de calibrado. Se determinó que la composición tenía un tamaño medio de partícula de 26.200 nm (26,2  $\mu$ m), con una Dv10 de 3.616 nm (3,6  $\mu$ m) y una Dv90 de 51.260 nm (51,3  $\mu$ m).

20 Las tres formulaciones se almacenaron a temperatura ambiente antes de la dosificación. Se usaron seis ratas. Las composiciones se administraron por vía intramuscular, a una concentración de dosis de aproximadamente 20 mg, una concentración activa de 65 mg/ml y un volumen de dosis de 0,3 ml.

25 Las propiedades farmacocinéticas medidas como concentración de aripiprazol en plasma se muestran a continuación en la Tabla 1.

30

Tabla 1: Concentraciones medias de aripiprazol

Concentraciones medias de aripiprazol (ng/ml) en plasma de rata			
Punto de tiempo (h)	Formulación 1	Formulación 2 (comparativa)	Formulación 3 (comparativa)
0,6	34,4	2,13	2,42
1	135	6,31	5,23
6	513	44,8	31,8
24	489	54,4	23,0
48	167	59,2	19,0
72	90,6	64,7	17,5
96	64,9	70,7	19,6
168	48,9	98,7	60,9
192	38,6	94,2	68,2
216	23,6	88,4	69,2
240	16,9	74,6	61,0

35 Las curvas de concentración media de aripiprazol para las Formulaciones 1, 2 (comparativa) y 3 (comparativa) se muestran en la Figura 2. El estudio demostró que una formulación de aripiprazol cavoxil de acuerdo con la invención (Formulación 1) produce un cambio significativo en el  $T_{m\acute{a}x}$  observado *in vivo*. En este caso, el  $T_{m\acute{a}x}$  se acortó de 168 horas en el caso de una composición comparativa de mayor tamaño de partícula a 6 horas en el caso de una composición que tiene un tamaño de partícula inferior a 1.000 nm según la presente invención, (es decir, una disminución de 28 veces en el  $T_{m\acute{a}x}$ , o una disminución del 96 %).

#### 40 Ejemplo 2: Estudio de roedores (ejemplo comparativo)

Se realizó un estudio adicional con roedores como ejemplo comparativo para determinar las propiedades farmacocinéticas de una dispersión de aripiprazol cavoxil con un tamaño de partícula de poco más de 1.000 nm.

La Formulación 4 (comparativa) se preparó de la siguiente manera. Se preparó una suspensión en bruto de

aripirazol cavoxil al 30 % (p/p), polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y agua. Luego se mezcló durante 5-10 minutos, antes de transferirla a un NanoMill 0,01, que tenía una cámara de 10 ml y un eje recto. Luego, se añadieron 500 µm de medios de molienda PolyMill para completar una carga de medios del 69 % (p/p) (medios de 4,21 g). Esto se molió a 1.500 rpm durante entre 45 y 60 minutos a 15 °C. La concentración de esta composición tras la recogida fue aripirazol cavoxil al 29 % (p/p) en polisorbato 20 al 1,6 % (p/p). A continuación, se diluyó hasta la potencia deseada en una solución tampón que comprendía polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y solución salina tamponada con fosfato 10 mM. La composición final comprendía aripirazol cavoxil al 7,9 % (p/p), polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) en solución salina tamponada con fosfato, y tenía un pH de 7,03 y una osmolalidad de 253. El análisis del tamaño de partícula se realizó en un Horiba 950 usando agua como diluyente (RI = 1,57-0,01i); en el que se determinó que el tamaño medio de partícula era de 1.080 nm, la Dv90 era de 1.740 nm y la Dv50 era de 1.030 nm. Se determinó que el componente libre de estabilizador superficial era de 21 µg/ml.

El estudio se realizó usando cuatro ratas. Las composiciones se administraron por vía intramuscular, a una concentración de dosis de 20 mg y un volumen de dosis de 0,3 ml.

Los valores medios de concentración de aripirazol medidos en sangre entera se muestran en la siguiente Tabla 2. Estos valores se representan en la curva de concentración representada en la Figura 2, de manera que se comparan con las respectivas curvas de concentración obtenidas para las Formulaciones 1-3 del Ejemplo 1.

20

Tabla 2: Concentraciones medias de aripirazol

Concentraciones medias de aripirazol (ng/ml) en sangre entera	
Punto de tiempo (h)	Formulación 4 (comparador)
0,5	2,14
2	18,3
6	65,2
24	34,4
48	32,4
72	33,4
96	41,9
168	47,7
192	53,3
216	47,0
240	33,0

Los datos generados a partir de este estudio demuestran que una formulación de aripirazol cavoxil que tiene un tamaño de partícula de poco más de 1 µm presenta propiedades farmacocinéticas que son muy similares a las observadas *in vivo* en el caso de la Formulación 2 (comparativa) y la Formulación 3 (comparativa), teniendo ambas tamaños de partícula que son de órdenes de magnitud superiores al tamaño de partícula de la presente invención.

### Ejemplo 3: Estudio de roedores (ejemplo comparativo)

El fin del estudio era comparar las características farmacocinéticas de las composiciones de aripirazol cavoxil que tenían un tamaño de partícula de entre 200 nm y 1.000 nm.

Las Formulaciones 5 y 6 se prepararon de acuerdo con los detalles de formulación que se detallan a continuación.

Para la Formulación 5, se preparó una suspensión en bruto (5,86 g en total) que comprendía aripirazol cavoxil al 15 % (p/p), polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y agua. Se añadieron medios de molienda PolyMill de 500 µm, siendo la cantidad total de 4,21 g (es decir, carga de medios del 69 %). Esto se transfirió a un NanoMill 0,01 con una cámara de 10 ml y un eje recto, y se mezcló a mano durante de 5 a 10 minutos con una espátula. La composición se molió a 2.500 rpm durante 55 minutos a 15 °C. La composición molida se recogió luego usando tubos Vectaspin. La concentración tras la recogida fue de aripirazol cavoxil al 13,7 % (p/p), polisorbato al 1,6 % (p/p) y el agua restante. A continuación, se diluyó hasta la potencia deseada con una solución tampón de polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y solución salina tamponada con fosfato 10 mM. La composición final comprendía aripirazol cavoxil al 8,4 % (p/p), polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y solución salina tamponada con fosfato; y tenía un pH de 6,9 y una osmolalidad de 287 mOsm/kg. El análisis del tamaño de partícula se realizó en un Horiba 950 usando agua como diluyente (RI =

1,57-0,01i); y se determinó que la composición tenía un tamaño medio de partícula de 245 nm, con una Dv90 de 459 nm, una Dv50 de 200 nm y una Dv10 de 91 nm.

5 Para la Formulación 6, se preparó una suspensión en bruto (5,86 g en total) que comprendía aripiprazol cavoxil al 15 % (p/p) y polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) en agua. Se añadieron medios de molienda PolyMill de 500 µm (es decir, carga de medios del 69 % (p/p) o 4,21 g. La suspensión se añadió a un NanoMill 0,01 que tenía una cámara de 10 ml y un eje recto, y se mezcló durante de 5 a 10 minutos usando una espátula. La composición se molió luego a 1500 rpm durante 45 minutos y se recogió usando una jeringa. Se determinó que la concentración de los respectivos componentes tras la recogida era aripiprazol cavoxil al 12,9 % (p/p), polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y agua. Esto se diluyó hasta la potencia deseada con una solución tampón, de nuevo, polisorbato 20 al 1,6 % (p/p) y solución salina tamponada con fosfato 10 mM. La composición final era de aripiprazol cavoxil al 8,1 % (p/p) y polisorbato 20 al 1,65 % (p/p) en solución salina tamponada con fosfato. El pH medido fue de 7,0 con una osmolalidad de 281 mOsm/kg. El análisis del tamaño de partícula en un Horiba 950 con agua como medio de calibrado (RI-1,57-0,01i) determinó que el tamaño medio de partícula de la composición era de 475 nm, con una Dv90 de 942 nm, una Dv50 de 363 nm y una Dv10 de 143 nm.

El estudio se realizó usando 4 ratas. Las composiciones se administraron por vía intramuscular, a una concentración de dosis de 20 mg y un volumen de dosis de 0,3 ml. Las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en plasma en varios puntos de tiempo se muestran en la Tabla 3 y se representan en las curvas de concentración de aripiprazol que se muestran en la Figura 3.

Tabla 3: Concentraciones medias de aripiprazol

Concentraciones medias de aripiprazol (ng/ml) en plasma		
Punto de tiempo (h)	Formulación 5	Formulación 6
0,5	35,5	25,8
1	88,2	53
6	280	182
10	254	161
24	167	131
48	106	103
72	71,3	72,6
168	104	126
240	41,6	47,8

Los resultados de este estudio sugieren que un tamaño de partícula más pequeño mostró una mayor exposición al aripiprazol.

#### Ejemplo 4: Estudio de roedores (ejemplo comparativo)

Este estudio se centró en aripiprazol lauroxil en un modelo *in vivo*. El objetivo de este estudio fue examinar si se podían lograr cambios en las propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, la reducción en el tiempo de inicio o el  $T_{m\acute{a}x}$ ) reduciendo el tamaño de partícula al intervalo de sub-1.000 µm en el caso de aripiprazol lauroxil. El estudio comparó las propiedades farmacocinéticas de las formulaciones de aripiprazol lauroxil que tenían un intervalo de tamaño de partícula de acuerdo con la presente invención con las formulaciones de aripiprazol lauroxil cuyo intervalo de tamaño se encontraba fuera del alcance de la presente invención.

La Formulación 7 comprendía aripiprazol lauroxil y se preparó de la siguiente manera. Primero, se prepararon 5,86 g de una suspensión en bruto de aripiprazol lauroxil al 30 % (p/p), polisorbato 20 al 2 % (p/p) y agua. Esto se mezcló durante 5-10 minutos antes de molerlo en un NanoMill 0,01 con un cubo de 10 ml y un eje recto. El medio de molienda usado fue de PolyMill de 500 µm (4,21 g añadidos, carga de medio al 69 % (p/p)). La composición se molió a 2.500 rpm durante un período de 35 minutos a 15 °C. Tras la recogida, la composición molida se diluyó a la potencia deseada con agua y solución salina tamponada con citrato 10 mM. La composición final comprendía aripiprazol lauroxil al 9,2 % (p/p), polisorbato 20 al 0,67 % (p/p) en solución salina tamponada con citrato 10 mM. Se determinó que el pH era de 6,6 y la osmolalidad era de 281 mOsm/kg. El análisis del tamaño de partícula se llevó a cabo en un Horiba 950 usando agua como diluyente (RI: 1,62-0,01i) y se determinó que el tamaño medio de partícula era de 174 nm, con una Dv90 de 286 nm, una Dv50 de 157 nm y una Dv10 de 82 nm.

Las Formulaciones 8 y 9 se prepararon a partir de la misma suspensión molida, y diferían solo en el sentido de que la Formulación 9 se preparó sin ningún tampón, agente de tonicidad o agente hipotónico. La suspensión en bruto para ambas Formulaciones 8 y 9 comprendía aripiprazol lauroxil al 30 % (p/p), polisorbato 20 al 2 % (p/p) y agua. La suspensión en bruto se calculó a 5,86 g en total. Esto se mezcló durante 5-10 minutos antes de molerlo en un NanoMill 0,01 con un cubo de 10 ml y un eje recto. El medio de molienda usado fue de PolyMill de 500  $\mu\text{m}$  (4,21 g añadidos, carga de medio al 69 % (p/p)). La composición se molió a 2.500 rpm durante un período de 30 minutos a 15 °C. Tras la recogida, en el caso de la Formulación 8, la composición molida se diluyó hasta la potencia deseada con solución salina tamponada con citrato 10 mM. La composición final comprendía de aripiprazol lauroxil al 9,56 % (p/p) y polisorbato 20 al 0,67 % (p/p) en solución salina tamponada con citrato 10 mM. Se determinó que el pH era de 6,3 y la osmolalidad era de 229 mOsm/kg. El análisis del tamaño de partícula se realizó en un Horiba 950 usando agua como diluyente (RI: 1,62-0,01i) y se determinó que el tamaño medio de partícula era de 687 nm, con una Dv50 de 649 nm, una Dv90 de 1134 nm y una Dv10 de 284 nm. en el caso de la Formulación 9, la dilución solo usó agua. La composición final comprendía aripiprazol lauroxil al 9,41 % (p/p), polisorbato 20 al 0,67 % (p/p) en agua y tenía un pH de 6,4. La distribución del tamaño de partícula era muy similar a la Formulación 8 anterior (la media era de 584 nm, la Dv50 era de 549 nm, la Dv90 era de 961 y la Dv10 era de 261).

La Formulación 10 era una formulación comparativa sin moler que comprendía aripiprazol lauroxil al 10 % (p/p) + polisorbato 20 al 2 % (p/p) (LSC12-226) en solución salina tamponada con citrato. La composición se preparó y se agitó durante una noche antes de la dosificación. El pH final fue de 6,2 con una osmolalidad de 264 mOsm/kg. El tamaño medio de partícula se midió a 17.000 nm, con una Dv90 de 28.300 nm, una Dv50 de 14.200 nm y una Dv10 de 7.500 nm.

Las formulaciones se dosificaron en ratas y los detalles de la dosificación se proporcionan en la siguiente Tabla 4. La dosis de ARI marcada en la columna representa el valor de dosis equivalente de aripiprazol en miligramos.

25

Tabla 4: Resumen de los detalles de dosificación para el estudio de roedores

Formulación	Nivel de PFA	PS20 (%)	Proporción	Molienda	Media (nm)	Nivel (mg/ml)	Dosis (mg)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)	Vehículo
7	30	2	15:1	135 min a 2.500 rpm	200	63	100	6,6	281	citrato 10 mM, sal al 0,8 %
8	30	2	15:1	30 min a 2.500 rpm	540	65	100	6,3	229	citrato 10 mM, sal al 0,8 %
9	30	2	15:1	30 min a 2.500 rpm	540	64	100	6,4	12	Agua para inyección
10	10	2	5:1	Agitado a 300 rpm durante una noche	22.000	63	100	6,2	264	citrato 10 mM, sal al 0,8 %

Los valores medios de aripiprazol medidos *in vivo* en los distintos puntos de tiempo se muestran en la siguiente Tabla 5. Estos valores también se representan en la Figura 4.

Tabla 5: Concentraciones medias de aripiprazol

Concentraciones medias de aripiprazol (ng/ml) en sangre entera			
Punto de tiempo (h)	Formulación 7	Formulación 8	Formulación 9
0,5	35,5	25,8	16,4
1	88,2	53	42,8
6	280	182	114
10	254	161	100
24	167	131	75,6
48	106	103	61,3
72	71,3	72,6	45,6
96			
168	104	126	51,4
192			
216			
240	41,6	47,8	18,3

5

Los resultados indican que reducir el tamaño de partícula de aripiprazol lauroxil a menos de 1.000 nm proporciona un inicio más rápido y un  $T_{m\acute{a}x}$  reducido en comparación con una formulación comparativa de tamaño de partícula mayor, que tiene una  $Dv_{50}$  de 14.200 nm (Formulación 10). Dichas propiedades son útiles en el contexto de una formulación de preinclusión. Este estudio proporcionó una base para estudios adicionales con aripiprazol lauroxil que examinan el efecto del tamaño de partícula en el intervalo sub-1000 nm.

10

#### **Ejemplo 5: Estudio con perros (ejemplo comparativo)**

15

El fin de este estudio era el de examinar los respectivos perfiles farmacocinéticos obtenidos para la composición de aripiprazol lauroxil que tenía un tamaño de partícula de aproximadamente 350 nm, aproximadamente 450 nm y una población mixta de partículas dosificada *in vivo* en perros.

20

Formulación 11: se preparó una suspensión en bruto (73 g en total) que comprendía aripiprazol lauroxil al 30 % (p/p), polisorbato 20 al 2 % (p/p) y agua. La mezcla se molió en un molino NanoMill® 0,01 que tenía un cubo de 50 ml y un eje de clavija, a 300 rpm durante 5 minutos y a 1.300 rpm durante 330 minutos. Se usó un medio de molienda PolyMill de 500  $\mu$ m, y la carga total de medio fue del 69 % (w/w). La mezcla resultante se recogió a mano en una campana de flujo laminar con una jeringa de 5 ml y una aguja de calibre 23, se ensayó la potencia y luego se diluyó. La composición final estaba compuesta de aripiprazol lauroxil al 14,3 % (p/p) y polisorbato 20 al 1 % (p/p) en solución salina tamponada con citrato 10 mM y tenía un pH de 6,3 y una osmolalidad de 320 mOsm/kg. El análisis del tamaño de partícula realizado en un Horiba 950 (siendo el medio de calibrado agua) y se determinó que el tamaño medio de partícula era de 395 nm; la  $Dv_{90}$  era de 623 nm; la  $Dv_{50}$  era de 368 nm; y la  $Dv_{10}$  era de 205 nm.

25

30

Formulación 12: se preparó una suspensión en bruto (73 g en total) que comprendía aripiprazol lauroxil al 30 % (p/p), polisorbato 20 al 2 % (p/p) como estabilizador superficial y agua. Se añadió HCl de arginina al 1,6 % (p/p) como tampón. La composición se molió en un molino NanoMill® 0,01 que tenía un cubo de 50 ml y un eje de clavija, y usando medio PolyMill de 500  $\mu$ m a una carga de medio del 69 % (p/p). La temperatura de molienda se mantuvo a 15 °C. La composición se molió a 300 rpm durante 5 minutos y, posteriormente, se molió a 1.300 rpm durante 335 minutos. Después, se recogió a mano la composición molida en una campana de flujo laminar con una jeringa de 5 ml y una aguja de calibre 23, se ensayó la potencia y luego se diluyó. La composición se diluyó luego a la potencia deseada con solución de HCl de arginina. La composición final comprendía aripiprazol lauroxil al 14,9 % (p/p), polisorbato 20 al 1 % (p/p) y clorhidrato de arginina al 1,6 % (p/p). El análisis del tamaño de partícula se realizó en un Horiba 950 usando agua como medio de calibrado, en el que se determinó que el tamaño medio de partícula era de 465 nm; la  $Dv_{90}$  era de 794 nm, la  $Dv_{50}$  era de 447 y la  $Dv_{10}$  era de 231 nm. El pH medido era de 5,7, con una osmolalidad de 182 mOsm/Kg.

35

40

Formulación 13: esta composición se preparó para determinar las propiedades de una composición de acuerdo con

la presente invención, por lo que se combina un componente de preinclusión con un componente de mayor tamaño de partícula. Se preparó una población de tamaño de partícula mixta combinando partículas de la Formulación 11 con partículas de 19.000 nm de tamaño. Las partículas de tamaño micrométrico se prepararon mezclando aripiprazol lauroxil al 30 % (p/p) en polisorbato al 2 % (p/p), y dejando la mezcla durante la noche.

5 Las partículas de la Formulación 11 y las partículas de tamaño micrométrico se mezclaron en una base en peso de 1:1, y se diluyeron a la concentración deseada usando solución salina tamponada con citrato. La composición final comprendía 73,5 mg/ml de Formulación 11, 73,5 mg/ml de partículas de tamaño micrométrico, CBS 10 mM y agua. En total, la composición administrada comprendía aripiprazol lauroxil al 10,3 % (p/p), polisorbato 20 al 1 % (p/p) en solución salina tamponada con citrato, y tenía un pH de 6,6 y una osmolalidad de 324 mOsm/kg.

10 Se retuvo una porción de las Formulaciones 11, 12 y 13 para los ensayos de estabilidad. Los datos generados a partir del ensayo de estabilidad se describen a continuación en la Tabla 6. Los datos indican que las composiciones son estables durante los tres meses de ensayo.

15

**Tabla 6: Estabilidad de las Formulaciones 12-15 durante un período de 3 meses**

Formulación n.º	Tiempo de estabilidad (meses)	Temperatura de almacenamiento (°C)	pH	mOs/kg	Media (nm) 1,44-001i	Media (nm) 1,62-000i
Formulación 11	0 (inicial)		6,6	ND	403	378
	3	5	7,15	321	407	394
	3	25	7,22	319	428	416
	3	40	7,04	321	495	529
Formulación 12	0 (inicial)		5,7	ND	509	532
	3	5	5,43	183	433	422
	3	25	5,21	181	594	787
	3	40	4,98	182	750	1.135
Formulación 13 - Máximo A	0 (inicial)					240
	3	5				220
	3	25				220
	3	40				263
Formulación 13 - Máximo B	0 (inicial)					19.000
	3	5				13.500
	3	25				11.000
	3	40				21.700

20 El número de perros dosificados en el estudio canino fue de 4 por formulación. Los perros recibieron la administración por vía intramuscular. Las muestras para el análisis farmacocinético se recogieron a intervalos regulares desde la dosificación hasta 672 horas (28 días) después de la dosificación.

Se midió la concentración de aripiprazol en cada muestra respectiva. Los parámetros farmacocinéticos medios (para todos los perros del estudio) medidos en sangre entera se presentan en la siguiente Tabla 7.

25

**Tabla 7: Parámetro farmacocinético (Aripiprazol)**

Dosis	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	ABC <sub>últ</sub> (ng*h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
Formulación de aripiprazol lauroxil (aprox. 20 µm)	336	8,1 ± 1,8	2.910 ± 778	174 ± 43
Formulación 11	204	9,0 ± 4,7	1.893 ± 277	89 ± 32
Formulación 12	240	10,0 ± 4,0	2.625 ± 981	96 ± 14
Formulación 13	204	4,2 ± 0,8	1.359 ± 394	284 ± 159

Los resultados indican que las Formulaciones 11, 12 y 13 presentan un tiempo reducido para T<sub>máx</sub> en comparación

con una formulación mayor que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 20 micrómetros. Para la Formulación 11, se observó una exposición temprana relativamente alta a la fracción de profármaco. Para la Formulación 13, se observó un inicio rápido de la concentración de aripiprazol seguido de una cobertura extendida de la concentración de aripiprazol a lo largo del tiempo. La Figura 5 muestra las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo*.

#### Ejemplo 6: Estudio con perros (ejemplo comparativo)

Basándose en los hallazgos del estudio anterior descrito, que sugería un inicio más rápido y una reducción del  $T_{máx}$  en las propiedades farmacocinéticas de una composición de acuerdo con la presente invención en comparación con las composiciones que tenían un mayor tamaño de partícula de profármaco de aripiprazol, el objetivo de este estudio era el de examinar más específicamente el impacto del uso de varios tamaños de partícula de profármaco de aripiprazol dentro del intervalo sub-1.000 nm que define la composición de la presente invención. Además, el estudio tenía como objetivo determinar el perfil farmacocinético que se puede lograr mediante el uso de una mezcla de una formulación del intervalo de tamaño especificado por la presente invención (inferior a 1.000 nm), con una formulación de mayor tamaño de partícula de aripiprazol lauroxil.

Formulación 14: Se preparó una suspensión en bruto (53 g en total) que comprendía composición de aripiprazol lauroxil al 13 % (p/p) y polisorbato 20 al 1,3 % (p/p), que se usó como estabilizador superficial. La proporción del aripiprazol lauroxil con respecto al estabilizador superficial era, por lo tanto, de aproximadamente 10:1. Se añadió solución salina tamponada con citrato 10 mM como tampón. La composición se molió en un Nanomill 0,01 con un volumen de cámara de 100 ml, usando un eje recto (sin clavijas), a una velocidad de molienda de 973 rpm durante 240 minutos a una temperatura de 15 °C. El medio usado fue medio de molienda Polymill de 500  $\mu\text{m}$ , y la carga del medio fue del 69 %. El análisis del tamaño de partícula final en un Horiba LA 950 determinó un tamaño medio de partícula de 110 nm, una  $Dv_{90}$  de 164 nm, una  $Dv_{50}$  de 103 nm y una  $Dv_{10}$  de 67 nm.

Formulación 15: Primero, se preparó una suspensión en bruto (5,86 g) que comprendía aripiprazol lauroxil al 15 % (p/p) y polisorbato 20 al 1 % (p/p), que se usó como estabilizador superficial. La proporción total del aripiprazol lauroxil con respecto al estabilizador fue, por lo tanto, de 15:1. Se añadió solución salina tamponada de citrato como tampón. La composición se molió en un Nanomill 0,01 con un volumen de cámara de 10 ml, usando un eje recto, a una velocidad de molienda de 2500 rpm durante 105 minutos a una temperatura de 15 °C. El medio usado fue medio de molienda Polymill de 500  $\mu\text{m}$ , y la carga del medio fue del 69 %. El tamaño medio de partícula de la composición final medido en un Horiba LA 950 fue de 192 nm, con una  $Dv_{90}$  de 347, una  $Dv_{50}$  de 153 nm y una  $Dv_{10}$  de 77 nm.

La Formulación 16 era una mezcla de 100 mg de una composición que tenía un tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv_{50}$ ) de aproximadamente 100 nm (Formulación 16 anterior) con 100 mg de una composición de tamaño de partícula mayor de aripiprazol lauroxil que tenía un tamaño de partícula basado en volumen ( $Dv_{50}$ ) de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  (20.000 nm). Se añadió solución salina tamponada de citrato como tampón.

Formulación 17: Se preparó una suspensión en bruto (53 g) que comprendía aripiprazol lauroxil al 13 % (p/p). Se añadieron polisorbato al 1,3 % (p/p) y dextrosa al 2 % (p/p) como estabilizadores superficiales. La proporción total del aripiprazol lauroxil con respecto al estabilizador era de aproximadamente 10:1. Se añadió arginina como tampón. La molienda de la composición se llevó a cabo usando un NanoMill 0,01 que tenía un volumen de cámara de 100 ml y un eje recto. La velocidad de molienda era de 973 rpm y la composición se molió durante 240 minutos a 15 °C. El medio de molienda era medio de molienda PolyMill de 500  $\mu\text{m}$ . La carga de medio fue del 69 %. El tamaño medio de partícula medido en un Horiba LA 950 fue de 105 nm, con una  $Dv_{90}$  de 155 nm, una  $Dv_{50}$  de 97 nm y una  $Dv_{10}$  de 65 nm.

Se usó un total de 4 perros por formulación en el estudio, y todas las dosis se administraron por vía intramuscular. La Formulación 14 se administró a un nivel equivalente a 100 mg de aripiprazol o 147 mg de aripiprazol lauroxil, y el volumen de dosis fue de 1,1 ml por animal. La Formulación 15 se administró a un nivel equivalente a 100 mg de aripiprazol o 147 mg de aripiprazol lauroxil, y el volumen de dosis fue de 1 ml por animal. La Formulación 16 se administró a un nivel equivalente a 200 mg de aripiprazol (100 mg atribuido a cada componente de tamaño de partícula en la mezcla) o 147 mg de aripiprazol lauroxil y el volumen de dosis fue de 2,1 ml por animal. La Formulación 17 se administró a un nivel equivalente a 100 mg de aripiprazol o 147 mg de aripiprazol lauroxil, y el volumen de dosis fue de 1,1 ml por animal. Las muestras para el análisis farmacocinético se recogieron a intervalos regulares desde la dosificación hasta 672 horas (28 días) después de la dosificación.

Se analizaron las muestras recogidas de sangre entera. Se midieron las concentraciones de aripiprazol lauroxil y de aripiprazol. Los valores medios de concentración de aripiprazol se muestran en la siguiente Tabla 8.

Tabla 8: Concentraciones medias de aripiprazol para las Formulaciones 14-17

<b>Concentraciones medias de aripiprazol en sangre entera</b>				
Tiempo (h)	Formulación 14 (100 nm)	Formulación 15 (150 nm)	Formulación (20.000)	Formulación 17 (100 nm)
2	12,00	2,20	7,31	5,12
6	15,10	5,38	8,77	4,62
12	11,18	7,63	7,05	6,30
24	18,07	12,54	10,26	12,64
36	12,56	8,26	6,69	7,30
48	16,38	9,46	11,76	12,83
72	13,55	8,17	9,11	12,05
120	8,06	6,53	5,45	7,28
168	7,02	8,28	4,08	5,62
240	7,50	6,39	3,48	2,46
336	5,11	2,45	2,36	1,27
408	4,08	2,07	1,66	2,68
504	3,56	1,65	1,15	
576	2,2	1,01		
672	1,98			

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos para el analito de aripiprazol

Dosis	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	ABC <sub>últ</sub> (ng*h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
Formulación de aripiprazol lauroxil (20 µm)	336	8,1 ± 1,8	2.910 ± 778	174 ± 43
Formulación 14	24	12,8 ± 5,6	1.661 ± 147	110 ± 54
Formulación 15	24	12,8 ± 5,2	2.613 ± 684	118 ± 47
Formulación 16	48	19,0 ± 9,7	4.152 ± 1128	228 ± 86
Formulación 17	36	14,9 ± 6,2	1.854 ± 431	104 ± 66

5

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos para el analito de aripiprazol lauroxil (profármaco)

Dosis	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	ABC <sub>últ</sub> (ng*h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
Formulación de aripiprazol lauroxil (20 µm)	4,53	112,7	332
Formulación 14	441	4.201	16,7
Formulación 15	47,4	597	13,7
Formulación 16	500	4.824	26
Formulación 17	215	2.812	25

La Figura 6 representa las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* en un modelo canino para las Formulaciones 14 a 17. Se observó que todas las Formulaciones 14 a 17 tenían un tiempo de inicio reducido y un T<sub>máx</sub> en comparación con la formulación de aripiprazol lauroxil de aproximadamente 20 micrómetros de tamaño.

10

#### Ejemplo 7: Estudio con perros (ejemplo comparativo)

El fin de este ejemplo fue determinar los parámetros farmacocinéticos para varias composiciones de aripiprazol en un modelo animal. El estudio se centró, en particular, en el efecto del nivel de dosis y de la cantidad de estabilizador

superficial en los niveles de profármaco de aripiprazol y aripiprazol medidos *in vivo* en perros.

5 Formulación 18: Primero, se preparó una suspensión en bruto (116 g) en la que se usó Polisorbato 20 como estabilizador superficial a un nivel del 2 % (p/p). Se usó un tampón de citrato en una cantidad de 15:1. La molienda de la composición se llevó a cabo usando un NanoMill 0,01 que tenía un volumen de cámara de 100 ml y un eje de clavija. El molienda se realizó inicialmente a una velocidad de 3.100 rpm durante 45 minutos y luego a 700 rpm durante 20 minutos. La temperatura de molienda fue de 15 °C. Se usó medio de molienda PolyMill de 500 µm. La carga de medio fue del 89 %. La concentración de dosis total fue equivalente a 100 mg de aripiprazol. Se encontró que la distribución del tamaño de partícula medida tras la formulación tenía un valor de Dv90 de 296,8 nm, un valor de Dv50 de 166,1 nm y un valor de Dv10 de 84,0 nm.

15 Formulación 19: Primero, se preparó una suspensión en bruto (58 g) en la que se usó Polisorbato 20 como estabilizador superficial a un nivel del 1 % (p/p). Se usó un tampón de citrato en una cantidad de 28:1. La molienda tuvo lugar en un molino NanoMill 0,01 que tenía una cámara de 50 ml y un eje de clavija. La velocidad de molienda fue de 962 rpm durante 180 minutos, que se redujo a 450 rpm durante 60 minutos después. El proceso de molienda tuvo lugar a una temperatura de entre 8 y 10 °C. El medio usado fue medio de molienda PolyMill de 500 µm. La carga de medio total fue del 89 %. La concentración de dosis total fue equivalente a 300 mg de aripiprazol. Se encontró que la distribución del tamaño de partícula medida tras la formulación tenía un valor Dv90 de 679,1 nm, un valor de Dv50 de 242,6 nm y un valor de Dv10 de 88,1 nm.

20 Formulación 20: Primero, se preparó una suspensión en bruto (116 g) en la que se usó Polisorbato 20 como estabilizador superficial a un nivel del 2 % (p/p). Se usó un tampón de citrato en una cantidad de 15:1. La molienda se llevó a cabo usando un molino NanoMill 0,01 que tenía un volumen de cámara de 100 ml y un eje de clavija. La velocidad de molienda fue de 3.100 rpm durante 45 minutos y de 700 rpm durante 20 minutos. La temperatura de molienda fue de 15 °C. El medio usado fue medio de molienda PolyMill de 500 µm. La carga de medio fue del 89 %. La concentración de dosis total fue equivalente a 300 mg de aripiprazol. Se encontró que la distribución del tamaño de partícula medida tras la formulación tenía un valor de Dv90 de 296,8 nm, un valor de Dv50 de 166,1 nm y un valor de Dv10 de 84,0 nm.

30 Formulación 21: Primero, se preparó una suspensión en bruto (116 g) en la que se usó Polisorbato 20 como estabilizador superficial a un nivel del 3 % (p/p). Se usó un tampón de citrato en una cantidad de 10:1. La molienda se llevó a cabo usando un NanoMill 0,01 que tenía una cámara de 100 ml y un eje de clavija. La velocidad de molienda fue inicialmente de 3.100 rpm durante un período de 4 minutos, y se redujo a 389 rpm durante 50 minutos, y luego aumentó a 3.100 rpm durante 40 minutos, reduciéndose finalmente a 450 rpm durante 90 minutos. La temperatura de molienda fue de 8 °C. El medio usado fue medio de molienda PolyMill de 500 µm. La carga de medio total fue del 89 %. La concentración de dosis final de la composición fue equivalente a 300 mg de aripiprazol. Se encontró que la distribución del tamaño de partícula medida tras la formulación tenía un valor Dv90 de 361,8 nm, un valor de Dv50 de 151,8 nm y un valor de Dv10 de 76,4 nm.

40 Formulación 22: Primero, se preparó una suspensión en bruto (116 g) en la que se usó Polisorbato 20 como estabilizador superficial a un nivel del 2 % (p/p). Se usó un tampón de fosfato y de citrato de sodio en una cantidad de 15:1. La molienda se llevó a cabo usando un NanoMill 0,01 que tenía una cámara de 100 ml y un eje de clavija. La velocidad de molienda fue inicialmente de 3.100 rpm durante un período de 45 minutos, que luego se redujo a 700 rpm durante 20 minutos. La temperatura de molienda fue de 15 °C. El medio usado fue medio de molienda PolyMill de 500 µm. La carga de medio total fue del 89 %. La concentración de dosis total fue equivalente a 300 mg de aripiprazol. Se encontró que la distribución del tamaño de partícula medida tras la formulación tenía un valor Dv90 de 306 nm, un valor de Dv50 de 171 nm y un valor de Dv10 de 86 nm.

50 Formulación 23: Primero, se preparó una suspensión en bruto (116 g) que comprendía Polisorbato 20 como estabilizador superficial a un nivel del 2 % (p/p). Se usó un tampón de citrato en una cantidad de 15:1. La molienda se llevó a cabo usando un NanoMill 0,01 que tenía una cámara de 100 ml y un eje de clavija. La velocidad de molienda fue inicialmente de 3.100 rpm durante un período de 45 minutos, que luego se redujo a 700 rpm durante 20 minutos. La temperatura de molienda fue de 15 °C. El medio usado fue medio de molienda PolyMill de 500 µm. La carga de medio total fue del 89 %. La concentración de dosis total fue equivalente a 700 mg de aripiprazol. Se encontró que la distribución del tamaño de partícula medida tras la formulación tenía un valor de Dv90 de 296,8 nm, un valor de Dv50 de 166,1 nm y un valor de Dv10 de 84,0 nm.

60 Formulación 24: Primero, se preparó una suspensión en bruto (116 g) que comprendía Polisorbato 20 como estabilizador superficial a un nivel del 2 % (p/p). Se usó un tampón de citrato/sacarosa en una cantidad de 15:1. La molienda se llevó a cabo usando un NanoMill 0,01 que tenía una cámara de 100 ml y un eje de clavija. La velocidad de molienda fue inicialmente de 3.100 rpm durante un período de 45 minutos, que luego se redujo a 700 rpm durante 20 minutos. La temperatura de molienda fue de 15 °C. El medio usado fue medio de molienda PolyMill de 500 µm. La carga de medio total fue del 89 %. La concentración de dosis total fue equivalente a 300 mg de aripiprazol. Se encontró que la distribución del tamaño de partícula medida tras la formulación tenía un valor Dv90 de 301 nm, un valor de Dv50 de 168 nm y un valor de Dv10 de 84 nm.

65

## ES 2 721 270 T3

Se usó un total de 4 perros para cada formulación. Todas las formulaciones se dosificaron por vía intramuscular. La formulación 18 se administró a un nivel de 147 mg de aripiprazol lauroxil (equivalentes a 100 mg de aripiprazol) y el volumen de dosis fue de 0,67 ml por animal. Las Formulaciones 19, 20, 21, 22 y 24 se administraron a un nivel de 441 mg de aripiprazol lauroxil (equivalentes a 300 mg de aripiprazol) y el volumen de dosis fue de 2 ml por animal.

5 La formulación 23 se dosificó a un nivel de 1.029 mg de aripiprazol lauroxil (equivalentes a 700 mg de aripiprazol) y el volumen de dosis fue de 4,7 ml por animal.

En la siguiente Tabla 11, se muestran las concentraciones medias de aripiprazol medidas en sangre entera. Estos valores también se representan en las Figuras 7 y 8. La Figura 7 compara directamente las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* para las Formulaciones 18, 20 y 23. La Figura 8 compara directamente las concentraciones medias de aripiprazol medidas *in vivo* para las Formulaciones 19, 20 y 21.

10

Tabla 11: Concentraciones medias de aripiprazol

Tiempo (h)	Concentración media de aripiprazol en sangre entera (ng/ml)									
	Formulación 18 (~160 nm)	Formulación 19 (~250 nm)	Formulación 20 (~160 nm)	Formulación 21 (~160 nm)	Formulación 22 (~170 nm)	Formulación 23 (~160 nm)	Formulación 24 (~170 nm)			
0,5	-	-	-	2,24	-	-	-			
2	-	-	1,78	8,94	4,73	3,36	2,12			
6	1,58	1,27	3,53	12,73	7,85	11,07	5,058			
12	1,91	2,35	3,16	6,37	4,19	13,66	5,20			
24	1,63	2,81	6,45	19,90	13,43	17,43	9,27			
36	2,30	3,93	9,48	30,35	17,85	28,33	10,55			
48	1,92	3,99	10,13	32,85	14,50	28,75	11,54			
72	2,67	2,90	10,01	33,80	17,98	30,28	10,00			
120	3,60	6,14	18,02	35,20	16,68	28,91	14,14			
168	2,71	8,26	17,97	36,48	18,18	27,00	18,75			
240	3,82	13,58	24,75	18,93	16,58	26,23	20,38			
336	2,29	9,00	10,42	11,36	6,50	26,70	14,53			
408	1,73	9,48	5,56	7,45	8,47	11,31	6,19			
504	1,96	7,70	4,27	3,13	4,09	13,51	5,46			
576	1,06	4,23	3,49	4,33	6,17	9,24	3,21			
672	-	3,11	1,96	2,25	4,01	6,33	2,44			

En la siguiente Tabla 12, se muestran los parámetros farmacocinéticos medios para los niveles de aripiprazol calculados para cada grupo.

Tabla 12: Parámetros farmacocinéticos para el análisis de aripiprazol

Dosis	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	ABC <sub>últ</sub> (ng*h/ml)
Formulación 18	4	1.539
Formulación 19	13,9	5.518
Formulación 20	26,6	7.258
Formulación 21	45,9	10.449
Formulación 22	23	8.402
Formulación 23	39,1	15.248
Formulación 24	21,2	7.595

5 A partir de los resultados obtenidos, se pueden llegar a las siguientes conclusiones sobre el efecto del nivel de dosis en la exposición. La Formulación 18 contenía una dosis de 100 mg de aripiprazol, la Formulación 23 contenía una dosis de 700 mg y las Formulaciones 19-22 y 24 contenían una dosis de 300 mg. Se observa que el aumento de la dosis condujo a un aumento en el nivel de aripiprazol lauroxil (profármaco) detectado en la sangre. En segundo lugar, se observa que el nivel de aripiprazol medido se aumentó al aumentar la dosis.

10 Con respecto al efecto del porcentaje de polisorbato 20 presente en la exposición global del profármaco, se realizaron las siguientes observaciones. La Formulación 19 tenía el nivel más bajo de polisorbato 20 al 1 % (p/p) de la composición global. Las Formulaciones 18, 20, 22, 23 y 24 tuvieron un nivel superior al 2 % (p/p) y la Formulación 21 tuvo el nivel más alto al 3 % (p/p). Se encontró que el aumento del porcentaje de polisorbato 20 en la composición produjo un componente libre más alto de la dosis. Por consiguiente, se encontró que el nivel de aripiprazol y de profármaco en sangre aumentaba al aumentar el porcentaje de polisorbato 20 presente.

### 20 Ejemplo 8: Estudio con perros

El fin de este estudio final con perros fue determinar el efecto del tamaño de partícula y la proporción de estabilizador superficial activo en los niveles de aripiprazol lauroxil y aripiprazol medidos en sangre entera luego de una inyección intramuscular única en perros. Las muestras se prepararon esencialmente con los mismos constituyentes, por lo que se varió el tamaño de partícula de las partículas de aripiprazol lauroxil y/o se varió la cantidad total de estabilizador superficial presente. Las formulaciones se prepararon de la siguiente manera:

25 La Formulación 25 se preparó a partir de una suspensión en bruto (136 g en total) que comprendía aripiprazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1,53 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 17:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadió solución salina tamponada con fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con citrato de sodio 26 mM. (Se añadieron medios de molienda Polymill de 250 µm en una cantidad para llevar la carga total de medio al 80 %. Se colocó la suspensión dentro de una cámara de 100 ml de un molino NanoMill® 0,01 que tenía un eje de clavija y se molió a 1.000 rpm durante un total de 1.860 minutos a una temperatura de 5 °C. La composición final antes de la dosificación tenía un tamaño medio de partícula de 113 nm, una Dv90 de 166 nm, una Dv50 de 107 nm y una Dv10 de 69 nm.

35 La Formulación 26 se preparó a partir de una suspensión en bruto (136 g en total) que comprendía aripiprazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1,53 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 17:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadió solución salina tamponada con fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con citrato de sodio 26 mM. Se añadió medio de molienda Polymill de 500 µm de tamaño, de modo que la carga de medio total fue del 80 %. Se molió la suspensión en un molino NanoMill® 0,01 que tenía una cámara de 100 ml y un eje de clavija a 1.000 rpm durante un total de 723 minutos a una temperatura de molienda de 5 °C. La composición final tenía un tamaño medio de partícula de 202 nm, una Dv90 de 366 nm, una Dv50 de 167 nm y una Dv10 de 82 nm.

45 Se determinó la viscosidad de la Formulación 26 a diversas velocidades de cizalla a una temperatura de 25 °C. A una velocidad de cizalla de 1 s<sup>-1</sup>, la viscosidad resultó ser de aproximadamente 0,009 Pa.s (9 cP). Se observó que el perfil de viscosidad seguía un perfil de tipo pseudoplástico en el que se observó una región Newtoniana de entre 100 y 1.000 s<sup>-1</sup>, manteniéndose la velocidad de cizalla a aproximadamente 0,0035-0,004 Pa.s (3,5-4 cP). Este ensayo muestra que la Formulación 26 tiene características de viscosidad favorables en el contexto de una formulación inyectable, en el que, en general, la velocidad de cizalla aumenta cuando se inyecta la composición. La Figura 18 representa la viscosidad frente a la curva de cizalla para la Formulación 26.

50 La Formulación 27 se preparó a partir de una suspensión en bruto (136 g en total) que comprendía aripiprazol lauroxil

al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1,53 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 17:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadió solución salina tamponada con fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con citrato de sodio 26 mM. Se añadió medio de molienda Polymill que tenía un tamaño de 500 µm, siendo la carga de medio total del 80 %. Se colocó la suspensión dentro de una cámara de 100 ml de un molino NanoMill® 0,01 que tenía un eje de clavija y se molió a 1.000 rpm durante un total de 538 minutos a una temperatura de 5 °C. La composición final tenía un tamaño medio de partícula de 445 nm, una Dv90 de 769 nm, una Dv50 de 398 nm y una Dv10 de 180 nm.

La Formulación 28 se preparó a partir de una suspensión en bruto (136 g en total) que comprendía aripirazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1,73 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 15:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadió solución salina tamponada con fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con citrato de sodio 26 mM. Se añadió medio de molienda Polymill de 250 µm de tamaño en una cantidad para llevar la carga de medio total al 80 %. La suspensión se molió en un molino NanoMill® 0,01 que tenía una cámara de 100 ml y un eje de clavija, a 1.000 rpm durante un total de 1.200 minutos a una temperatura de molienda de 5 °C. La composición final resultó tener un tamaño medio de partícula de 109 nm, una Dv90 de 161 nm, una Dv50 de 102 nm y una Dv10 de 68 nm.

La Formulación 29 se preparó a partir de una suspensión en bruto (136 g en total) que comprendía aripirazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 2,6 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 10:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadió solución salina tamponada con fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con citrato de sodio 26 mM. Se añadió medio de molienda Polymill de 250 µm de tamaño en una cantidad para llevar la carga de medio total al 80 %. Se colocó la suspensión dentro de una cámara de 100 ml de un molino NanoMill® 0,01 que tenía un eje de clavija y se molió a 1.000 rpm durante un total de 1.200 minutos a una temperatura de 5 °C. La composición final resultó tener un tamaño medio de partícula de 113 nm, una Dv90 de 168 nm, una Dv50 de 106 nm y una Dv10 de 68 nm.

La Formulación 30 se preparó a partir de una suspensión en bruto (136 g en total) que comprendía aripirazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 26:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadió solución salina tamponada con fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con citrato de sodio 26 mM. Se añadió medio de molienda Polymill de 500 µm de tamaño en una cantidad para llevar la carga de medio total al 80 %. Se colocó la suspensión dentro de una cámara de 100 ml de un molino NanoMill® 0,01 que tenía un eje de clavija y se molió a 1.000 rpm durante un total de 90 minutos a una temperatura de 5 °C. La composición final resultó tener un tamaño medio de partícula de 449 nm, una Dv90 de 765 nm, una Dv50 de 407 nm y una Dv10 de 184 nm.

Para cada una de las Formulaciones 25-30 descritas anteriormente, se determinó experimentalmente el nivel de estabilizador superficial libre y aripirazol lauroxil disuelto usando análisis de HPLC como se expone en la siguiente Tabla 13. Para algunas de las formulaciones, la cantidad de estabilizador superficial libre o de aripirazol lauroxil disuelto fue inferior al nivel de detección, Abreviado como <NDT en la tabla.

Tabla 13: Medición del estabilizador superficial libre en la composición

Número de formulación	Tamaño de partícula aproximado y proporción de PFA:estabilizador superficial	% p/p de estabilizador superficial total	% p/p de estabilizador superficial libre	PFA disuelto (mg/ml)
Formulación 25	100 nm a 17:1	1,5	<NDT	<NDT
Formulación 26	200 nm a 17:1	1,5	0,24	1,51
Formulación 27	450 nm a 17:1	1,5	0,65	3,73
Formulación 28	100 nm a 15:1	1,7	<NDT	<NDT
Formulación 29	100 nm a 10:1	2,6	0,75	3,83
Formulación 30	450 nm a 26:1	1,0	<NDT	<NDT

Cada una de las Formulaciones 25-30 mencionadas anteriormente se dosificaron por vía intramuscular a 4 perros macho. Para cada formulación, el nivel de dosis por animal fue equivalente a 300 mg de aripirazol o 441 mg de aripirazol lauroxil. Para cada muestra dosificada, el volumen de dosis diana fue de 1,6 ml por animal. Se recogió

sangre entera en los siguientes puntos de tiempo posteriores a la dosificación (horas): 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 120, 168, 240, 336, 408, 504, 576 y 672. Los niveles de aripiprazol y aripiprazol lauroxil se analizaron en sangre entera en los puntos de tiempo mencionados anteriormente, los valores medios se representan respectivamente en las siguientes Tabla 14 y Tabla 15.

5

**Tabla 14: Valores de concentración media de aripiprazol**

Concentración de aripiprazol en sangre entera (ng/ml)						
Tiempo	Formulación 25	Formulación 26	Formulación 27	Formulación 28	Formulación 29	Formulación 30
	100 nm	200 nm	450 nm	100 nm	100 nm	450 nm
	17:1	17:1	17:1	15:1	10:1	26:1
0,25						
0,50			3,33	1,49	1,77	
1	1,46	1,94	1,115	3,27	5,05	
2	2,14	2,77	1,3	5,61	9,86	1,63
3	1,85	3,29	1,97	6,11	12,80	2,50
6	1,70	5,59	2,35	5,57	12,93	2,48
12	3,06	7,30	4,48	6,34	12,13	5,14
24	4,53	10,02	7,15	8,30	14,37	9,34
36	5,18	12	7,19	8,80	22,11	9,71
48	4,77	9,75	9,60	8,94	22,49	11,47
60	6,80	10,54	8,74	10,09	28,13	11,63
72	6,58	8,33	13,55	11,08	35,36	15,48
120	24,33	19,55	39,70	37,25	45,58	37,53
168	9,43	8,22	11,94	11,34	11,57	17,68
240	9,81	9,60	10,2	8,53	11,15	18,64

**Tabla 15: Concentraciones medias de aripiprazol lauroxil**

Concentración media de aripiprazol lauroxil (ng/ml)						
Tiempo (h)	Formulación 25	Formulación 26	Formulación 27	Formulación 28	Formulación 29	Formulación 30
	100 nm 17:1	200 nm 17:1	450 nm 17:1	100 nm 15:1	100 nm 10:1	450 nm 26:1
0,25	7,28	140,16	166,03	219,85	222,95	13,52
0,5	5,07	50,40	138,80	168,01	176,55	13,26
1	15,91	156,47	72,85	197,35	52,20	17,30
2	10,66	150,50	71,03	129,28	112	20,82
3	8,1	116	49,58	124,15	212,70	14,37
6	9,93	76,28	24,94	70,05	191,53	9,14
12	6,57	33,25	17,41	45,68	76,99	9,62
24	4,81	10,71	10,91	14,21	24,15	8,31
36	3,03	8,59	7,02	9,81	18,84	7,03
48	3,19	4,40	6,20	10,28	14,27	5,74
60	5,36	6,92	7,18	12,78	14,25	7,01

(continuación)

Concentración media de aripiprazol lauroxil (ng/ml)						
Tiempo (h)	Formulación 25	Formulación 26	Formulación 27	Formulación 28	Formulación 29	Formulación 30
	100 nm 17:1	200 nm 17:1	450 nm 17:1	100 nm 15:1	100 nm 10:1	450 nm 26:1
72	3,87	3,69	6,66	10,37	10,31	6,09
120	17,35	5,26	5,57	13,33	9,01	6,07
168	3,33	1,46	1,99	3,17	2,60	2,92
	100 nm 17:1	200 nm 17:1	450 nm 17:1	100 nm 15:1	100 nm 10:1	450 nm 26:1
240	2,09			1,40	3,54	1,62

Los datos indican que, para una distribución del tamaño de partícula dada (por ejemplo, 100 nm), cuando se aumenta la cantidad de estabilizador superficial en la formulación, aumenta la exposición del aripiprazol lauroxil. Las Figuras 11 y 16 ilustran el área bajo la curva (ABC) para el aripiprazol lauroxil determinada después de la administración intramuscular en perros de las Formulaciones 25, 28 y 29. De manera similar, la exposición al aripiprazol aumenta en función del estabilizador superficial (Figuras 17 y 12). Esto se explica por el hecho de que a un tamaño de partícula fijo, es decir, área superficial, el estabilizador superficial se adherirá a la superficie de las partículas hasta que se cubran todas las superficies, cualquier exceso de estabilizador presente en la formulación del vehículo se denomina estabilizador libre. A medida que aumenta la cantidad de estabilizador libre, aumenta la solubilidad del aripiprazol lauroxil. Esto está respaldado por los datos *in vitro* representados en la Tabla 13 e ilustrado en la Figura 18. A medida que se disuelve más aripiprazol lauroxil, aumenta la exposición en el modelo canino y, por consiguiente, aumenta la exposición al aripiprazol.

También se observa un comportamiento similar para las Formulaciones 27 y 30 con un tamaño de partícula mayor; es decir, área superficial menor (Figuras 13, 19A y 20).

A pesar del hecho de que las Formulaciones 25 y 30 tienen un tamaño de partícula diferente con 100 nm y 450 nm, respectivamente, las dos formulaciones no tienen una cantidad detectable de polisorbato libre 20 o aripiprazol lauroxil disuelto (Figura 21). La razón es que la proporción del fármaco con respecto al estabilizador es diferente. La Formulación 26 tiene la misma proporción del fármaco con respecto al estabilizador, pero con un tamaño de partícula mayor (área superficial menor) que la Formulación 25. Como resultado, la Formulación 26 tiene una mayor cantidad de polisorbato 20 libre y aripiprazol lauroxil disuelto (Figura 21).

La Figura 22 compara el ABC del aripiprazol lauroxil y del aripiprazol para las Formulaciones 25, 26 y 30. Aunque la Formulación 26 tiene un tamaño de partícula menor que la Formulación 25, la exposición al aripiprazol lauroxil y aripiprazol es mayor para la Formulación 26. Esto se debe a la manipulación en la proporción del fármaco con respecto al estabilizador que conduce a la diferencia en la cantidad de polisorbato 20 libre y, por consiguiente, la cantidad de aripiprazol lauroxil disuelto en la formulación. Dicha manipulación superó el efecto del tamaño de partícula (área superficial) en la disolución, en la que los tamaños de partícula menores se disuelven más rápido.

Se puede obtener una correlación similar cuando se comparan las Formulaciones 25 y 30. Aunque las Formulaciones 25 y 30 tienen un tamaño de partícula muy diferente, los perfiles de liberación de las dos formulaciones en el perro son similares (Figuras 14, 15 y 19B).

La Figura 9 y la Figura 10 representan las concentraciones medias de aripiprazol lauroxil medidas *in vivo* para las Formulaciones 25 a 27, en las que la proporción del fármaco con respecto al PFA es fija y el tamaño de partícula varía. La Formulación 26 muestra que un tamaño de partícula intermedio (200 nm) en comparación con la Formulación 25 (100 nm) y 27 (450 nm) tiene una mayor exposición inicial de aripiprazol y aripiprazol lauroxil.

#### 40 **Ejemplo 9** (Ejemplo comparativo)

Para demostrar que las composiciones de la presente invención son de tamaño estable, se realizó una serie de estudios, algunos de los cuales se describen a continuación.

45 Se preparó la Formulación 31 para evaluar la estabilidad de una composición de acuerdo con la presente invención. Se realizó un estudio de estabilidad de cuatro semanas en una formulación que comprendía aripiprazol lauroxil al 20 %. La composición tenía una proporción de 14:1 del aripiprazol lauroxil con respecto al estabilizador superficial. Además, se añadieron como tampones solución salina tamponada con fosfato 10 mM y solución salina tamponada con citrato 26 mM. La Figura 17 es un gráfico de las mediciones del tamaño de partícula en varios puntos de tiempo

que demuestran la estabilidad de la formulación para la Formulación 31. Como se evidencia por los datos del gráfico, se encontró que la composición presentaba un crecimiento del tamaño de partícula muy pequeño durante el período de estudio.

- 5 Además de producir composiciones, también se llevaron a cabo estudios de estabilidad en proporción con una serie de otras formulaciones que se resumen a continuación en la siguiente Tabla 16.

Tabla 16: Análisis de estabilidad durante 6 meses de formulaciones alternativas

Sumario de formulaciones	Temperatura (°C)	T=0 Media (nm)	1 mes Media (nm)	3 meses Media (nm)	6 meses Media (nm)
<b>Aripirazol lauroxil 200 nm estabilizado con PS 20 PFA al 30 % (p/p) + PS20 al 2 % (p/p)</b>	2-8	200	200	210	260
<b>Aripirazol lauroxil 200 nm estabilizado con PS 20 y sacarosa con citrato PFA al 27 % + PS20 al 1,8 %+ Sacarosa tamponada con citrato</b>	2-8	200	Sin datos	220	250
	25	Sin datos	Sin datos	230	280
	40	Sin datos	Sin datos	250	390
<b>Aripirazol lauroxil 200 nm estabilizado con PS 20 PFA al 27 % + PS20 al 1,8 %+ Solución salina tamponada con citrato</b>	2-8	200	Sin datos	220	250
	25	Sin datos	230	240	300
	40	Sin datos	310	Sin datos	570
<b>Aripirazol lauroxil 500 nm estabilizado con PS 20 PFA al 30 % + PS20 al 2 %</b>	2-8	480	540	570	590
<b>Aripirazol lauroxil 500 nm estabilizado con PS 20 PFA al 27 % + PS20 al 1,8 % + Sacarosa tamponada con citrato</b>	2-8	530	Sin datos	530	530
	25	Sin datos	550	650	360 con Sedimento
	40	Sin datos	780	Agregado	NA
<b>Aripirazol lauroxil 500 nm estabilizado con PS 20 PFA al 27 % + PS20 al 1,8 % + Solución salina tamponada con citrato</b>	2-8	480	Sin datos	610	660
	25	Sin datos	580	720	780
	40	Sin datos	780	760	800

10 **Ejemplo 10** (Ejemplo comparativo)

Aunque el polisorbato 20 es una opción preferida de estabilizador superficial, la presente invención también puede realizarse usando estabilizadores superficiales alternativos. Para demostrar esto, se preparó la Formulación 32, que comprendía partículas de aripirazol cavoxil que se estabilizaron con ciclodextrina de beta-hidroxilo. La composición como se preparó comprendía aripirazol cavoxil al 5 % p/p y ciclodextrina de beta-hidroxilo al 10 %. La composición final tenía un tamaño de partícula de aproximadamente 250 nm, y se demostró que tuvo un crecimiento del tamaño de partícula muy pequeño durante un período de cuatro semanas como se describe en la siguiente Tabla 17.

Tabla 17: Análisis de estabilidad durante 4 semanas para la Formulación 32

Temperatura de almacenamiento (°C)	Tiempo (semanas)	Media (nm)	Dv10 (nm)	Dv50(nm)	Dv90(nm)
4	0	269	199	255	362
	1	243	172	233	325
	4	255	181	245	334
25	1	266	190	259	348
	4	293	195	268	388

20

**Ejemplo 11**

En el momento de redactar el presente documento, las Formulaciones 33 a 36 que se analizan a continuación deben administrarse como parte de un estudio en seres humanos. Las Formulaciones 33, 34 y 35 son, en gran parte, muy

similares a las Formulaciones 25, 26 y 30 preparadas para el estudio con perros descrito en el Ejemplo 8 anterior.

5 La Formulación 33 se preparará a partir de una suspensión en bruto que comprende aripirazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1,53 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 17:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadirá tampón fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con 26 mM de solución salina tamponada con citrato. La formulación se molerá de manera similar a la Formulación 30 descrita anteriormente con el fin de producir un tamaño de partícula basado en volumen final antes de la dosificación de aproximadamente 100 nm (+/-50 nm).

10 La Formulación 34 se preparará a partir de una suspensión en bruto que comprende aripirazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1,53 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 17:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadirá tampón fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con 26 mM de solución salina tamponada con citrato. La formulación se molerá de manera similar a la Formulación 31 descrita anteriormente con el fin de producir un tamaño de partícula basado en volumen final antes de la dosificación de aproximadamente 200 nm (+/-50 nm).

20 La Formulación 35 se preparará a partir de una suspensión en bruto que comprende aripirazol lauroxil al 26 % p/p y polisorbato 20 al 1 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 26:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). A esto, se añadirá tampón fosfato 10 mM (pH 6,8) junto con 26 mM de solución salina tamponada con citrato. La formulación se molerá de manera similar a la Formulación 35 descrita anteriormente con el fin de producir un tamaño de partícula basado en volumen final antes de la dosificación de aproximadamente 450 nm (+/-50 nm).

25 La Formulación 36 (ejemplo ilustrativo) se preparará a partir de una suspensión en bruto que comprende aripirazol lauroxil al 26 % p/p, polisorbato 20 al 1 % p/p (formando una proporción de profármaco:estabilizador superficial de 26:1) en tampón de fosfato 10 mM, pH 6,8. Se añade solución salina tamponada con citrato 26 mM como tampón. La composición anteriormente mencionada se molerá de modo que el tamaño de partícula final sea de aproximadamente 900 nm (+/-50 nm). En la siguiente Tabla 18, se resumen los detalles de composición para la Formulación 33-36.

30

Tabla 18: Detalles de las composiciones para un estudio humano

Componente	Formulación 33 (% p/p)	Formulación 34 (% p/p)	Formulación 35 (% p/p)	Formulación 36 (% p/p)
Aripirazol lauroxil	26	26	26	26
Polisorbato 20	1,53	1,53	1	1
Citrato de sodio	0,76	0,76	0,76	0,76
Cloruro de sodio	0,31	0,31	0,31	0,31
Tampón de fosfato de sodio	0,15	0,15	0,15	0,15
Agua para inyección	71,25	71,25	71,78	71,78

35 Se anticipa que cada una de las composiciones mencionadas anteriormente presentará un inicio más rápido y  $T_{m\acute{a}x}$  reducido en propiedades farmacocinéticas cuando se dosifiquen a seres humanos, y, en particular, que el tiempo de inicio mejorará considerablemente en comparación con formulaciones de mayor tamaño de partícula, en particular, la formulación de aripirazol de 20  $\mu\text{m}$  que se describe en los ejemplos anteriores de la presente memoria descriptiva.

**Ejemplo 12** (Ejemplo comparativo)

40 Efecto del estabilizador secundario sobre la farmacocinética en el modelo de roedores:

45 La Formulación X se preparó a partir de una suspensión en bruto (5,86 g en total) que comprendía aripirazol cavoxil al 15 % p/p y polisorbato 20 al 1,6 % p/p como estabilizador superficial (es decir, una proporción de aproximadamente 9:1 de principio activo con respecto al estabilizador superficial). Se añadió medio de molienda Polymill que tenía un tamaño de 500  $\mu\text{m}$ , siendo la carga de medio total del 69 %. La suspensión se colocó dentro de una cámara de 10 ml de un molino NanoMill® 0,01 que tenía un eje recto y se molió a 1.500 rpm durante un total de 45 minutos a una temperatura de 15 °C. Se diluyó una parte de este lote hasta aripirazol cavoxil al 8 % con polisorbato 20 al 1,6 % en solución salina tamponada con fosfato (pH 6,8). La composición final tenía un tamaño medio de partícula de 584 nm, la  $Dv_{50}$  era de 549 nm, la  $Dv_{90}$  era de 961 y la  $Dv_{10}$  era de 261.

50

## ES 2 721 270 T3

La Formulación Y se preparó diluyendo la otra parte del lote anterior, y se diluyó hasta aripirazol cavoxil al 8 % con polisorbato 20 al 1,6 % en solución salina tamponada con fosfato (pH 6,8) y pluronic F108 al 0,1 % como estabilizador secundario. La composición final tenía un tamaño medio de partícula de 584 nm, la Dv50 era de 549 nm, la Dv90 era de 961 y la Dv10 era de 261.

5 Las Formulaciones X e Y se almacenaron a temperatura ambiente antes de la dosificación. Se usaron seis ratas. Las composiciones se administraron por vía intramuscular, a una concentración de dosis de aproximadamente 20 mg, una concentración activa de 65 mg/ml y un volumen de dosis de 0,3 ml.

10 Las curvas de concentración media de aripirazol para las Formulaciones X e Y se muestran en la Figura 25. El estudio demostró que, al añadir un estabilizador secundario, se observó un cambio significativo en la  $C_{m\acute{a}x}$  *in vivo*. La exposición al aripirazol aumenta de forma significativa (5 veces) en la Formulación Y en comparación con X.

15 La observación bajo el microscopio para una gota de Formulación X diluida en solución salina tamponada con fosfato mostró la formación de agregados (Figura 26). Por otro lado, cuando la Formulación Y se diluyó en solución salina tamponada con fosfato, la formulación no mostró agregación bajo el microscopio. Esto podría indicar que, cuando se inyecta en el espacio intramuscular, la Formulación X puede formar agregados que reducen el área superficial en contacto con el músculo. Por otro lado, la Formulación Y podría formar un depósito de inyección de liberación prolongada que se extendiera entre los músculos, lo que aumentaría el contacto con el área superficial, conduciendo a un aumento de la exposición.

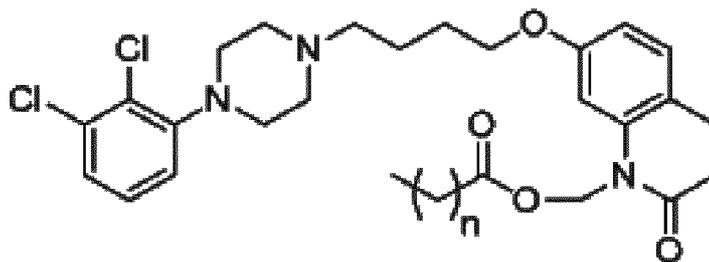
20

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

- 5 (a) una población de partículas de un profármaco de aripiprazol que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de entre 50 y 700 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz;  
 (b) al menos un estabilizador superficial que comprende un componente adsorbido que se adsorbe sobre la superficie de las partículas del profármaco de aripiprazol y un componente libre disponible para la solubilización del profármaco de aripiprazol,

10 en la que la proporción en peso del profármaco de aripiprazol con respecto al estabilizador superficial está en el intervalo de 17:1 a 26:1, y en la que el profármaco de aripiprazol tiene la fórmula:



15 en la que n es cero o un número entero inferior a 20, en la que el al menos un estabilizador superficial se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán.

20 2. La composición de la reivindicación 1, en la que, en la fórmula del profármaco de aripiprazol, n es igual a 4, o en la que, en la fórmula del profármaco de aripiprazol, n es igual a 10.

25 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que el componente libre del al menos un estabilizador superficial constituye más del 0 % (p/p) y no más del aproximadamente 3 % (p/p) de la composición.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la distribución del tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de las partículas del profármaco de aripiprazol está entre aproximadamente 175 nm y 350 nm.

30 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el al menos un estabilizador superficial es un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el al menos un estabilizador superficial es polisorbato 20.

35 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende un estabilizador superficial primario y al menos un estabilizador superficial secundario.

40 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un medio de dispersión en el que se dispersa la población de partículas de profármaco de aripiprazol, en la que el componente libre del estabilizador superficial se disuelve o se dispersa dentro del medio de dispersión.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, adaptada para la administración como una inyección de liberación prolongada.

45 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición se proporciona en un dispositivo de inyección, opcionalmente, en la que el dispositivo de inyección es una jeringa precargada, un autoinyector, una jeringa sin aguja o una jeringa de doble cámara.

50 11. La composición de la reivindicación 10, en la que la composición de profármaco de aripiprazol se proporciona en una cámara de la jeringa de doble cámara, y la otra cámara de la jeringa de doble cámara se proporciona con una segunda composición.

55 12. La composición de la reivindicación 11, en la que (i) la segunda composición es una composición de profármaco de aripiprazol, que tiene un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) de al menos 200 nm, de al menos 300 nm, de al menos 400 nm, de al menos 500 nm, de al menos 600 nm, de al menos 700 nm, de al menos 800 nm, de al menos 900 nm, de al menos 1000 nm, de al menos 1.500 nm, de al menos 2.000 nm, de al menos 5.000 nm,

de al menos 10.000 nm superior al de la composición del profármaco de aripiprazol; o (ii) la segunda composición es un antipsicótico atípico distinto de un profármaco de aripiprazol.

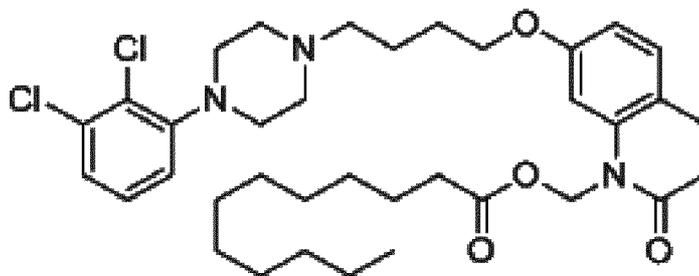
5 13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, formulada en forma de un polvo para reconstituir en un medio líquido, en la que la población de partículas de profármaco de aripiprazol se vuelve a dispersar en el medio líquido de manera que las partículas del profármaco de aripiprazol vuelven a dispersar tienen un tamaño de partícula basado en volumen (Dv50) inferior a 1.000 nm.

10 14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 13, que comprende además un antipsicótico atípico adicional distinto del profármaco de aripiprazol.

15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 14, en la que la viscosidad de la composición es inferior a 0,01 Pa.s (10 cP) a una velocidad de cizalla de 100 s<sup>-1</sup>, medida a una temperatura de 25 °C.

15 16. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero seleccionada entre esquizofrenia, trastorno bipolar I, trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno autista, agitación asociada con la esquizofrenia o trastorno bipolar I.

20 17. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición consiste en: una población de partículas de fórmula:



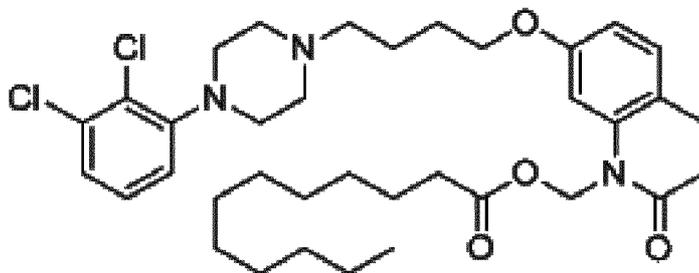
25 que tiene una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de entre 175 nm y 350 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz, en la que la proporción de dichas partículas con respecto al polisorbato 20 es de 17:1.

30 18. La composición de la reivindicación 17, que comprende además un agente quelante, un agente de tonicidad y un tampón.

30 19. La composición de la reivindicación 18, en la que el agente quelante es citrato de sodio y el agente de tonicidad es cloruro de sodio.

35 20. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición consiste en:

a) 26 por ciento en peso de un profármaco de aripiprazol de la siguiente fórmula:

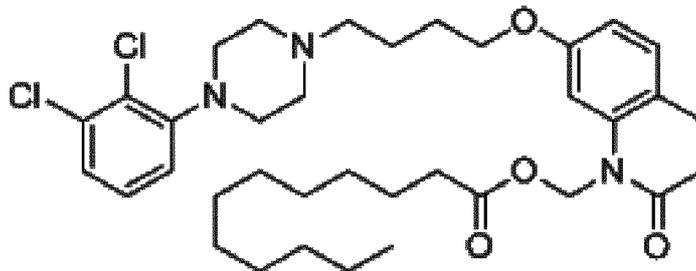


- 40 b) 1,53 por ciento en peso de polisorbato 20;  
 c) 0,76 por ciento en peso de citrato de sodio;  
 d) 0,31 por ciento en peso de cloruro de sodio; y  
 e) 0,15 por ciento en peso de tampón de fosfato de sodio,  
 45 f) 71,25 por ciento en peso de agua para inyección;

en la que el compuesto se proporciona como una población de partículas que tiene una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de entre 100 nm y 200 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz.

21. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición consiste en:

a) 26 por ciento en peso de un profármaco de aripiprazol de la siguiente fórmula:



5

- b) 1 por ciento en peso de polisorbato 20;
- c) 0,76 por ciento en peso de citrato de sodio;
- d) 0,31 por ciento en peso de cloruro de sodio,
- e) 0,15 por ciento en peso de tampón de fosfato de sodio; y
- f) 71,78 por ciento en peso de agua para inyección;

10

en la que el compuesto se proporciona como una población de partículas que tiene una distribución del tamaño de partícula basada en volumen (Dv50) de 450 nm según lo determinado mediante técnicas de dispersión de la luz.

15

TÉCNICA ANTERIOR Figura 1: Representación esquemática del período de inducción experimentado con una formulación de aripiprazol lauroxil de 20 µm

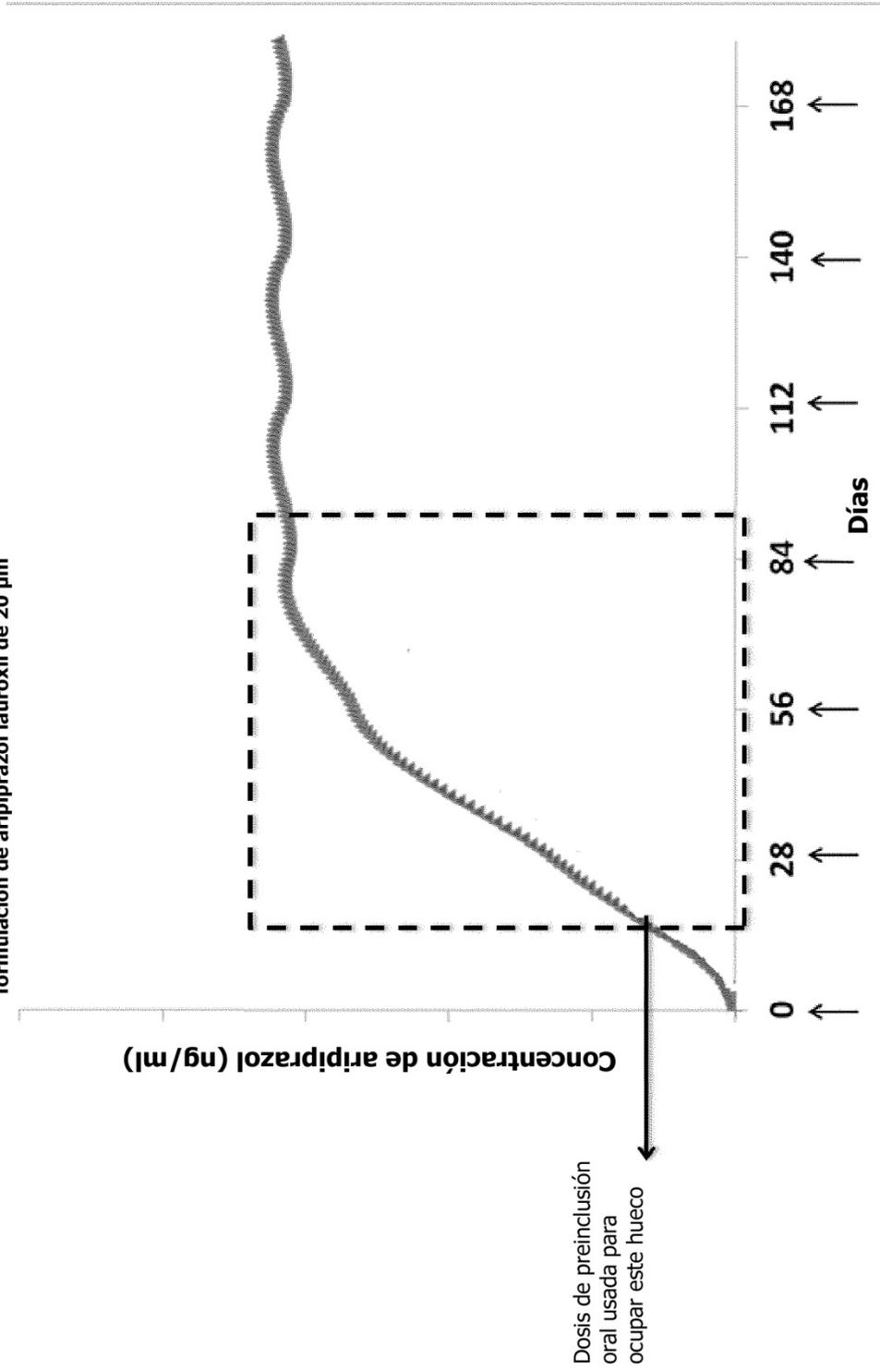


Figura 2: Ejemplos 1 y 2, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo de roedor para las Formulaciones 1,2 (comparativa), 3 (comparativa) y 4.

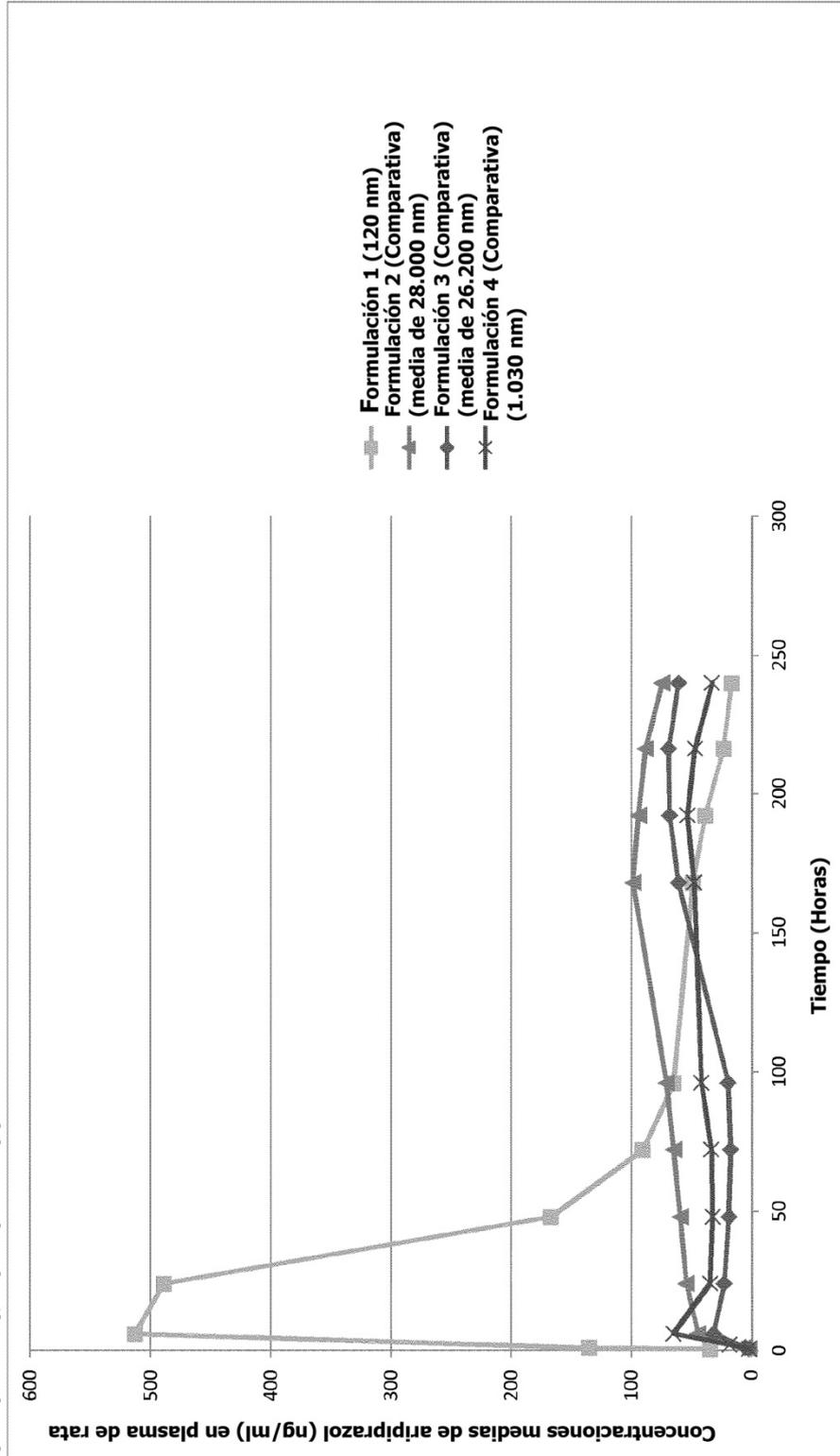


Figura 3: Ejemplo 3, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo de roedor para las Formulaciones 5 y 6

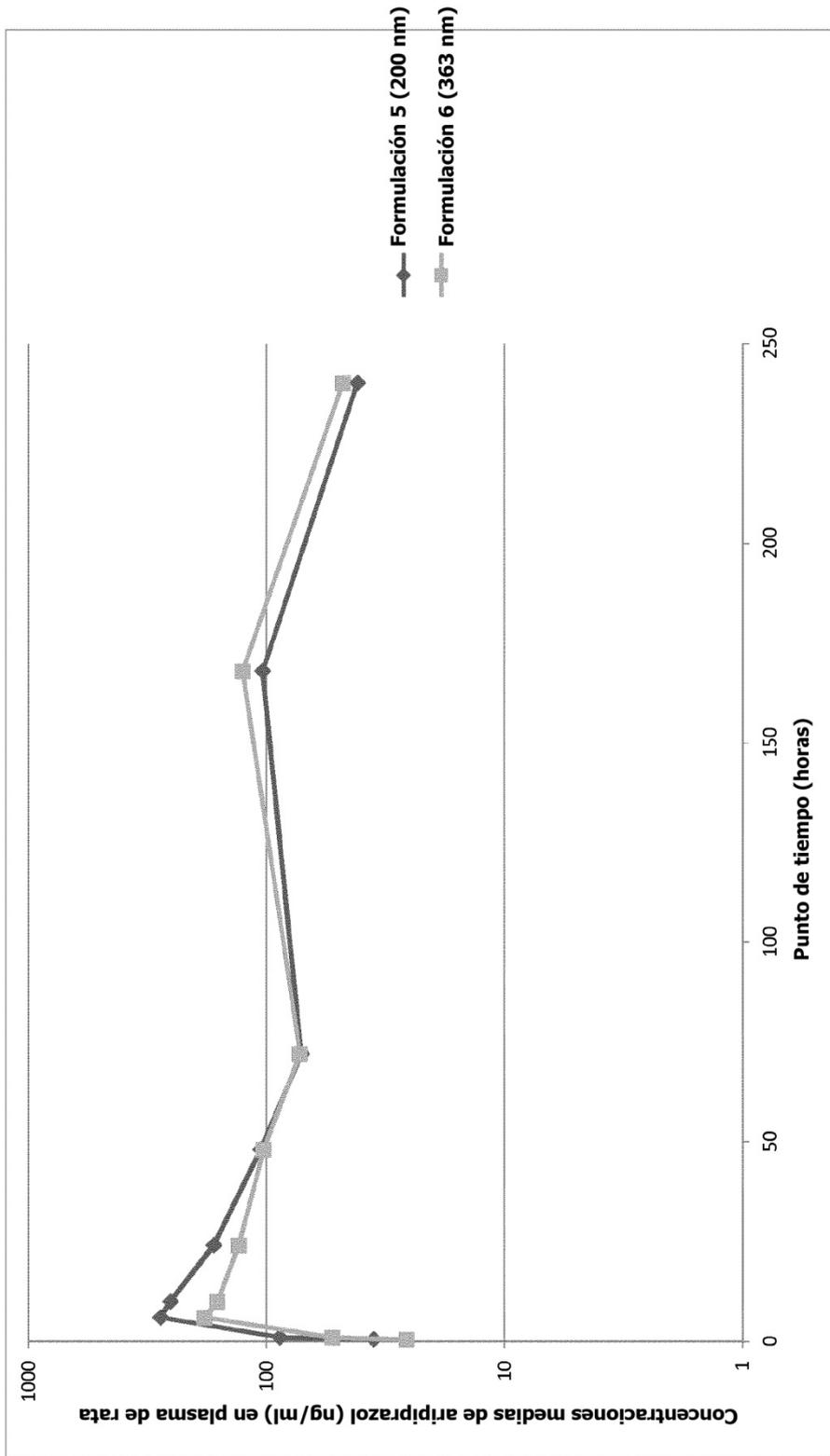


Figura 4: Ejemplo 4, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo de roedor para las Formulaciones 7-10

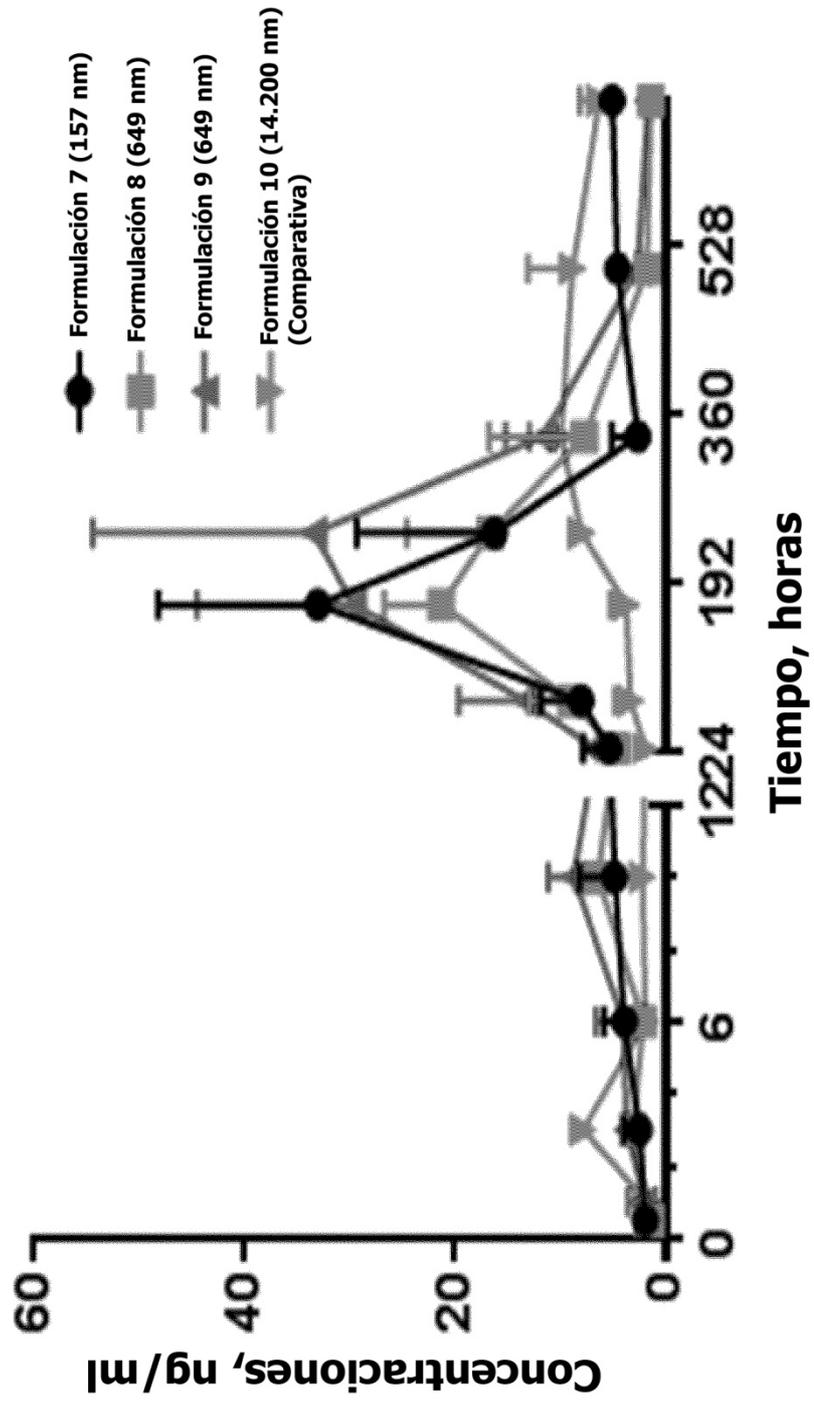


Figura 5: Ejemplo 5, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo de perros para las Formulaciones 11, 12 y 13 en comparación con una formulación mayor que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 20.000 nm.

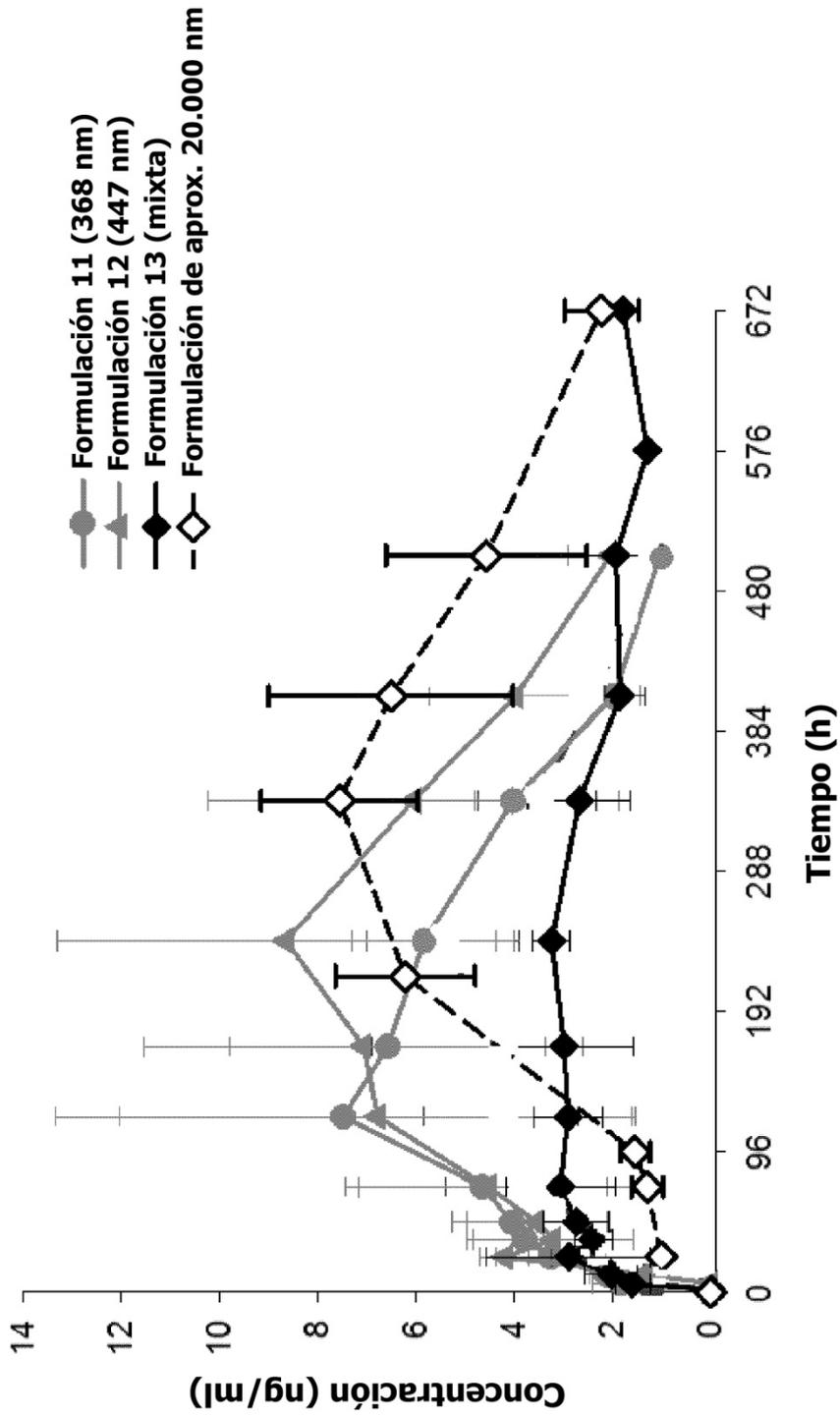


Figura 6: Ejemplo 6, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 14-17

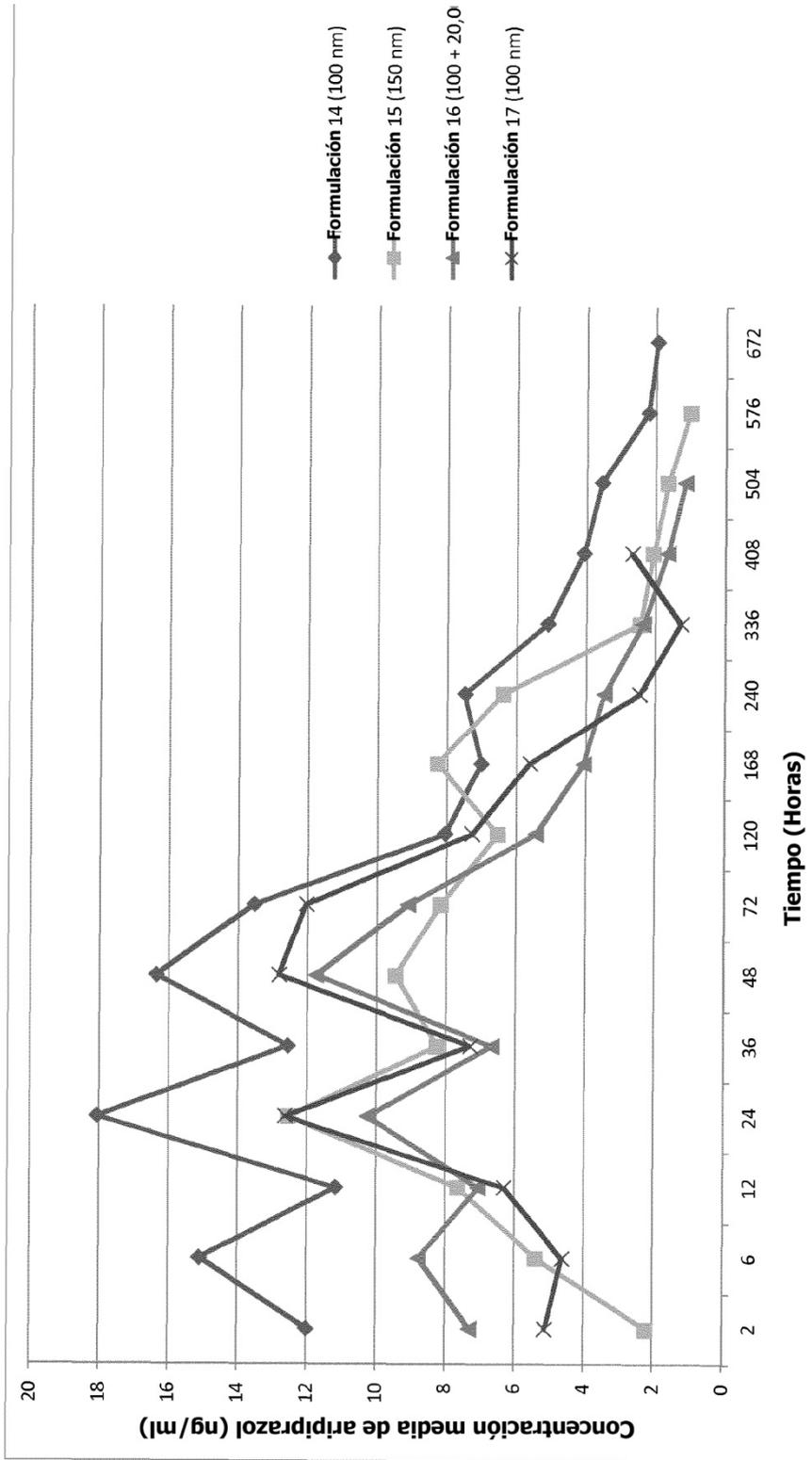
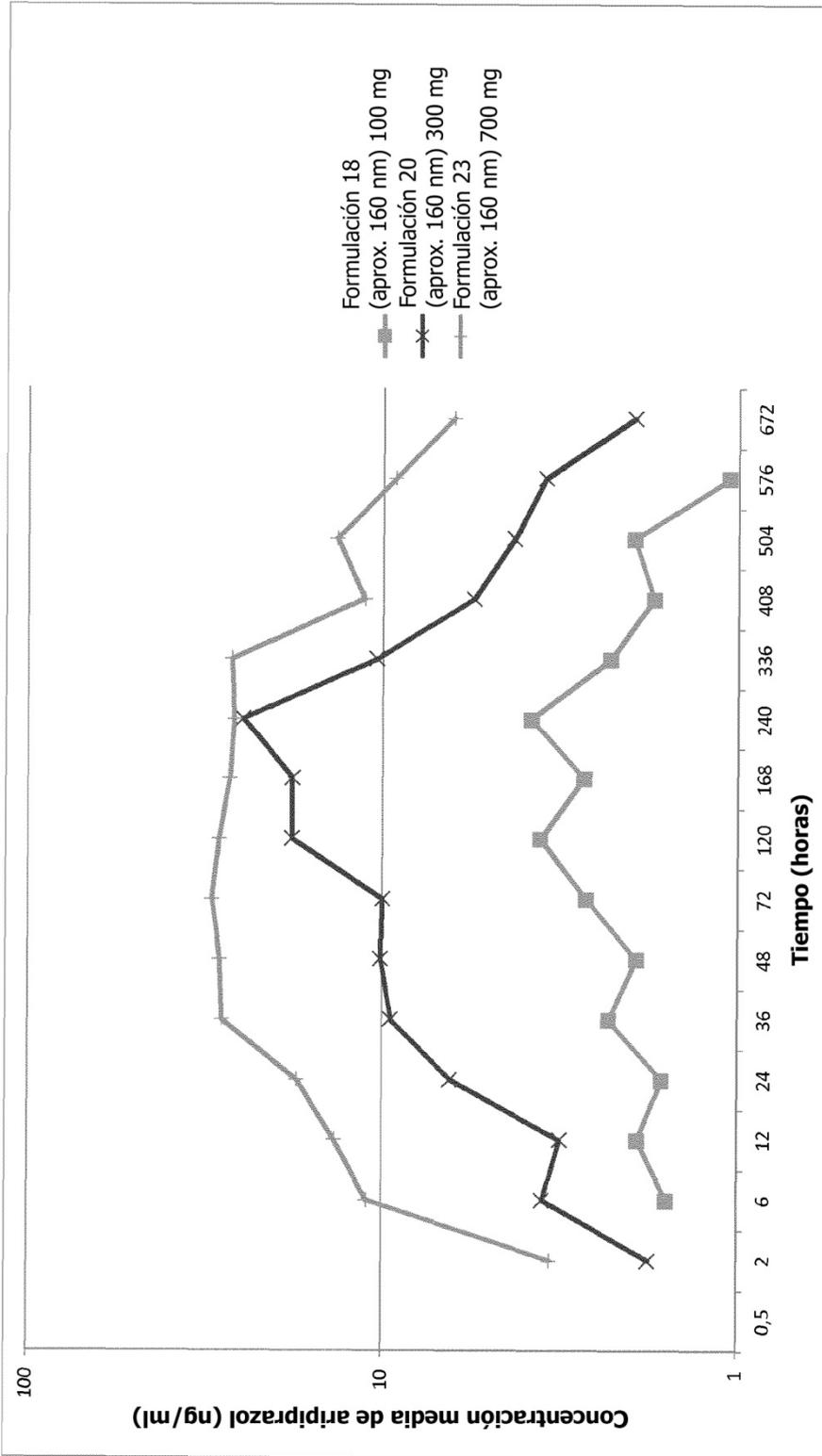


Figura 7: Ejemplo 7, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo de perros para las Formulaciones 18, 20 y 23, que muestran el efecto del nivel de dosificación sobre la concentración de aripiprazol en sangre



**Figura 8: Ejemplo 7, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo de perros para las Formulaciones 19, 20 y 21, que muestran el efecto del nivel de estabilizador superficial sobre la concentración de aripiprazol**

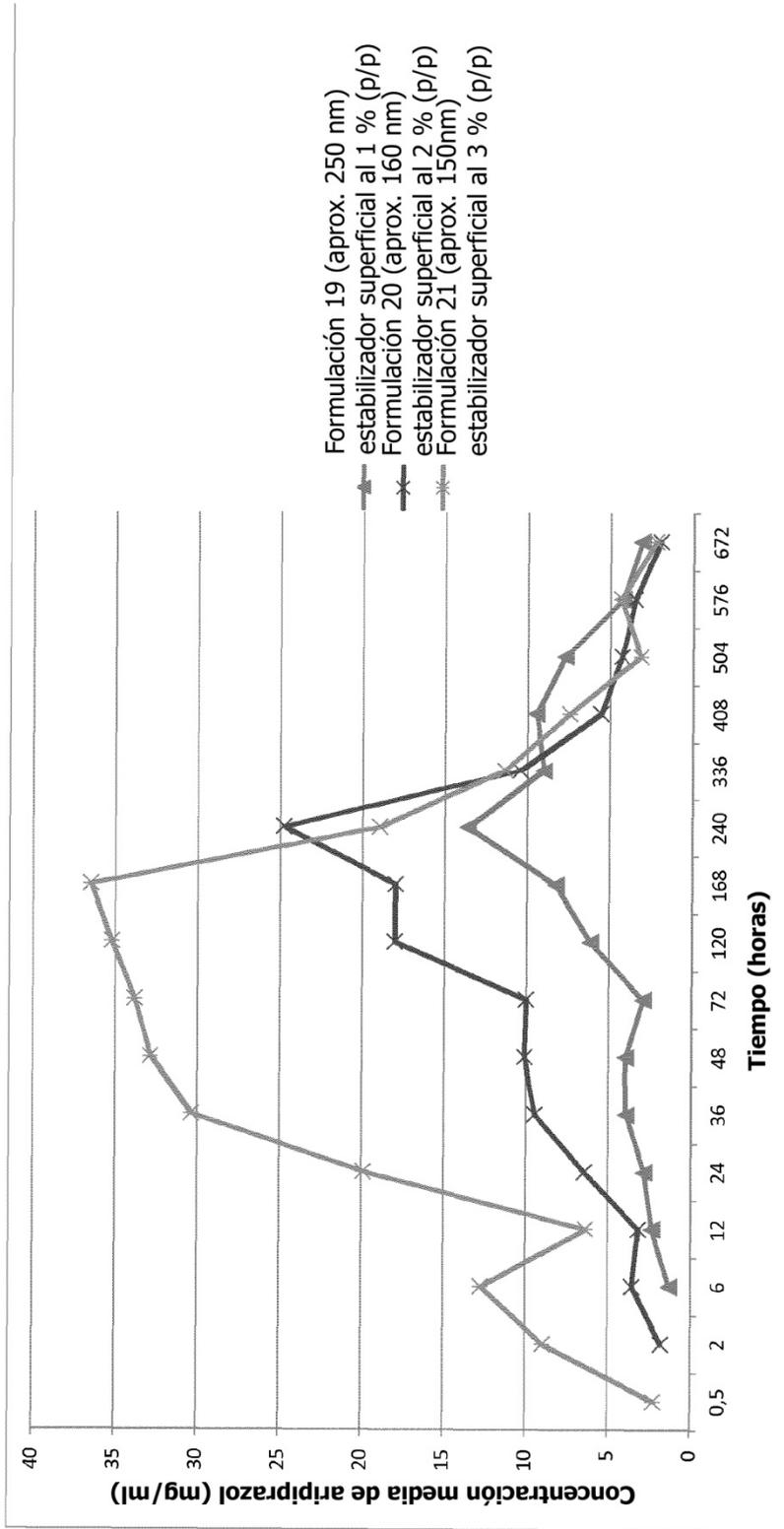


Figura 9: Ejemplo 8, concentraciones medias de aripirazol lauroxil medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 25, 26 y 27 (que ilustran el efecto del tamaño de partícula sobre los niveles de aripirazol lauroxil (profármaco))

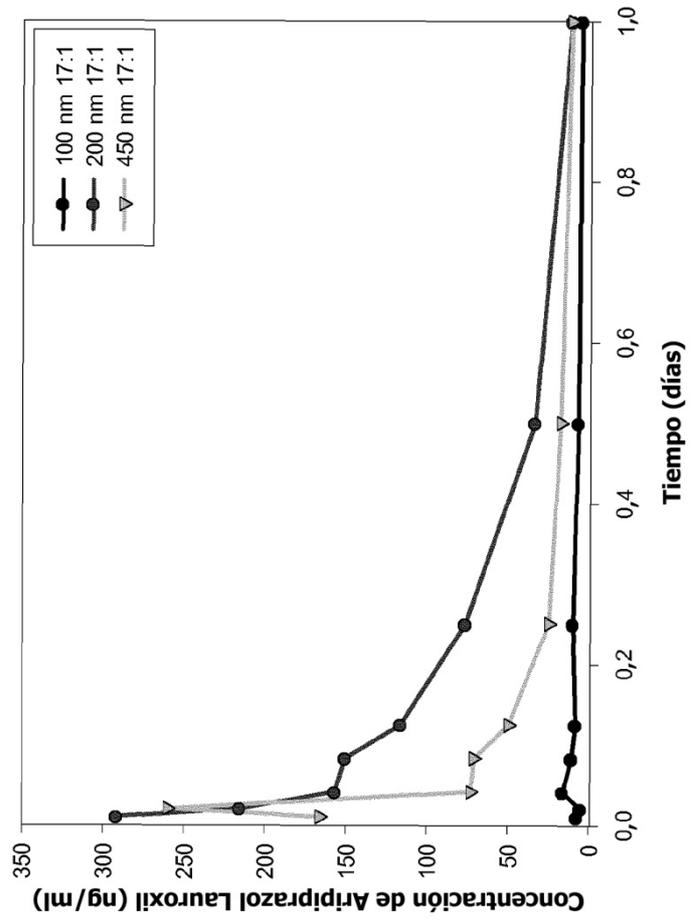


Figura 10: Ejemplo 8, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 25-27 (que ilustran el efecto del tamaño de partícula sobre los niveles de aripiprazol 24 horas después de la dosificación)

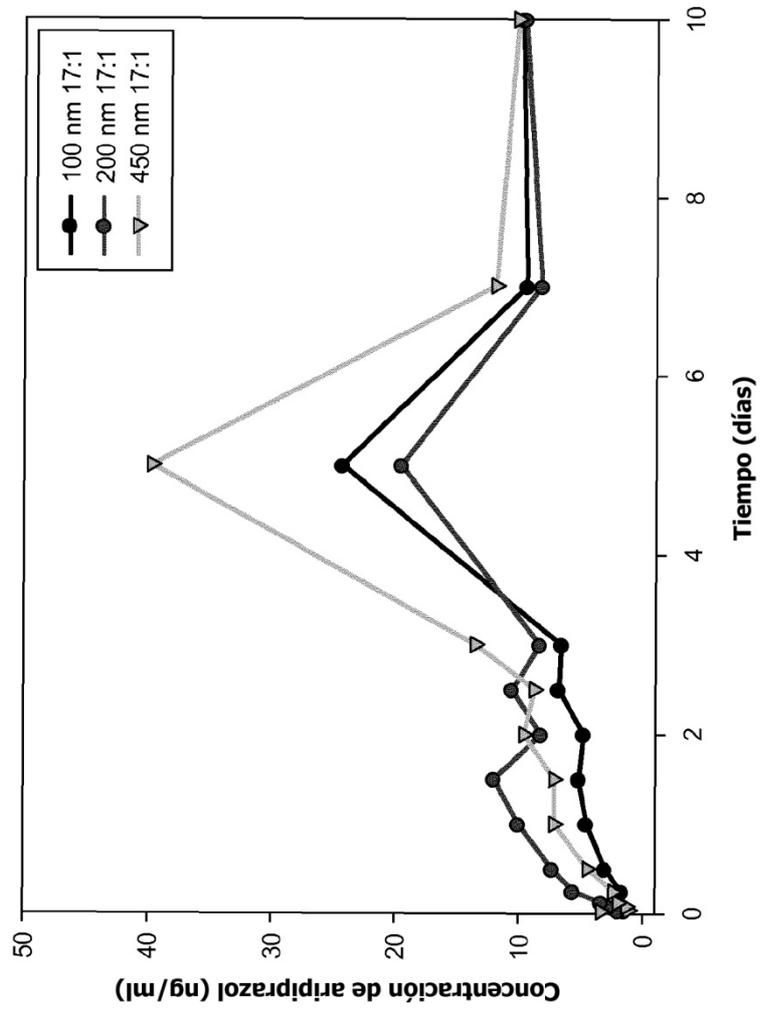


Figura 11: Ejemplo 8, concentraciones medias de aripiprazol lauroxil medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 25, 28 y 29 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial sobre los niveles de aripiprazol lauroxil (profármaco))

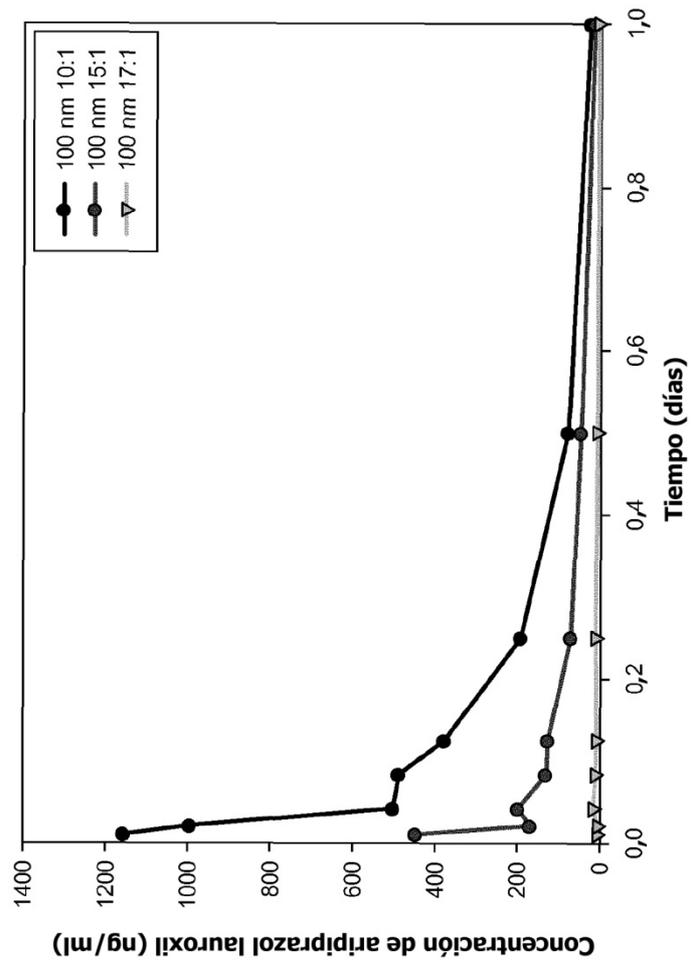


Figura 12: Ejemplo 8, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 25, 28 y 29 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial sobre los niveles de aripiprazol)

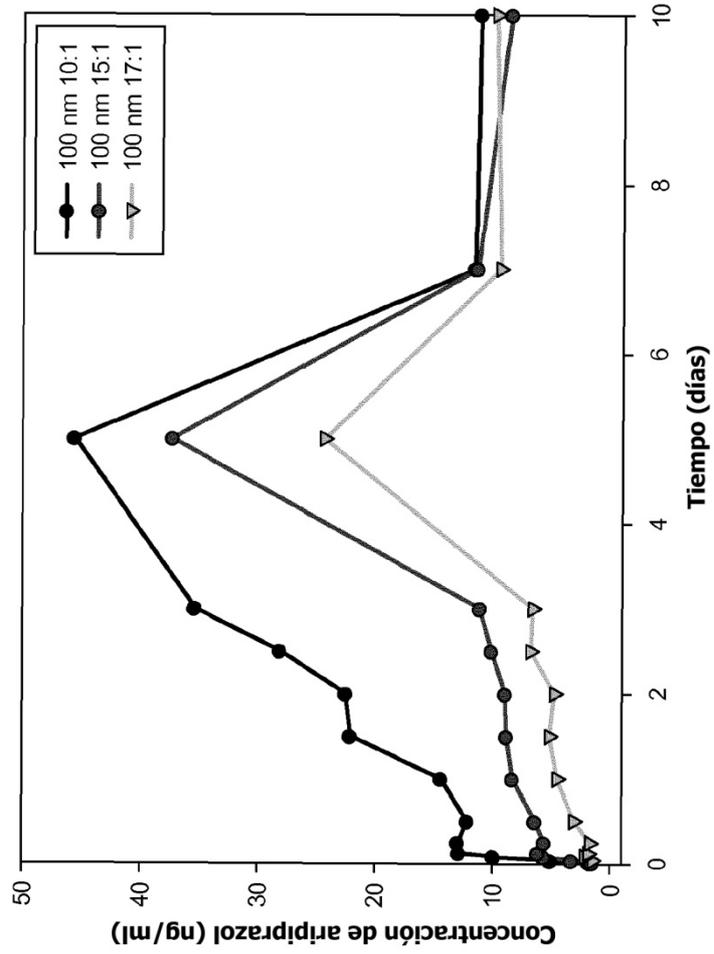


Figura 13: Ejemplo 8, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 27 y 30 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial sobre los niveles de aripiprazol)

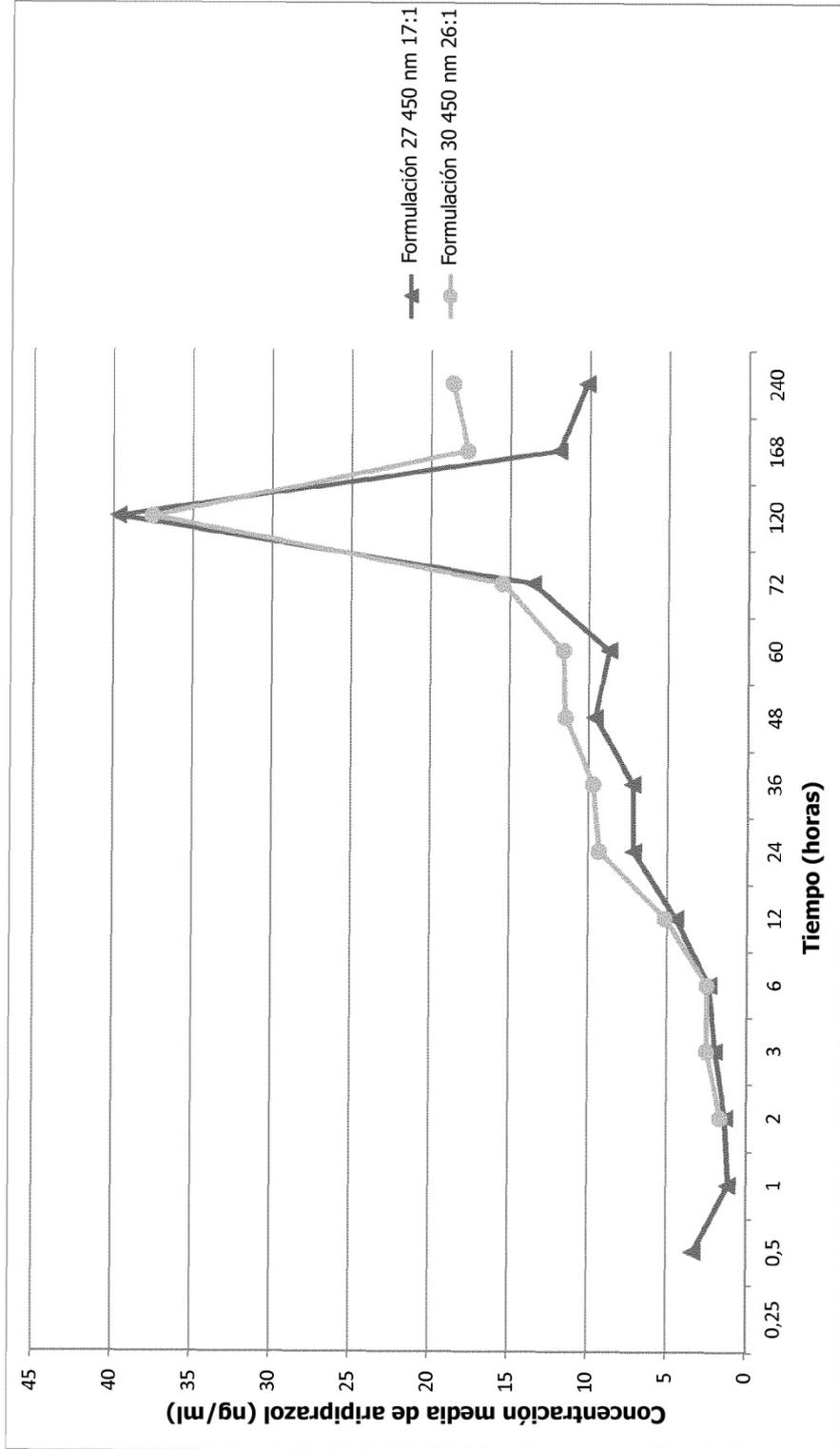


Figura 14: Ejemplo 8, concentraciones medias de aripiprazol lauroxil medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 25 y 30 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial sobre los niveles de aripiprazol lauroxil (profármaco))

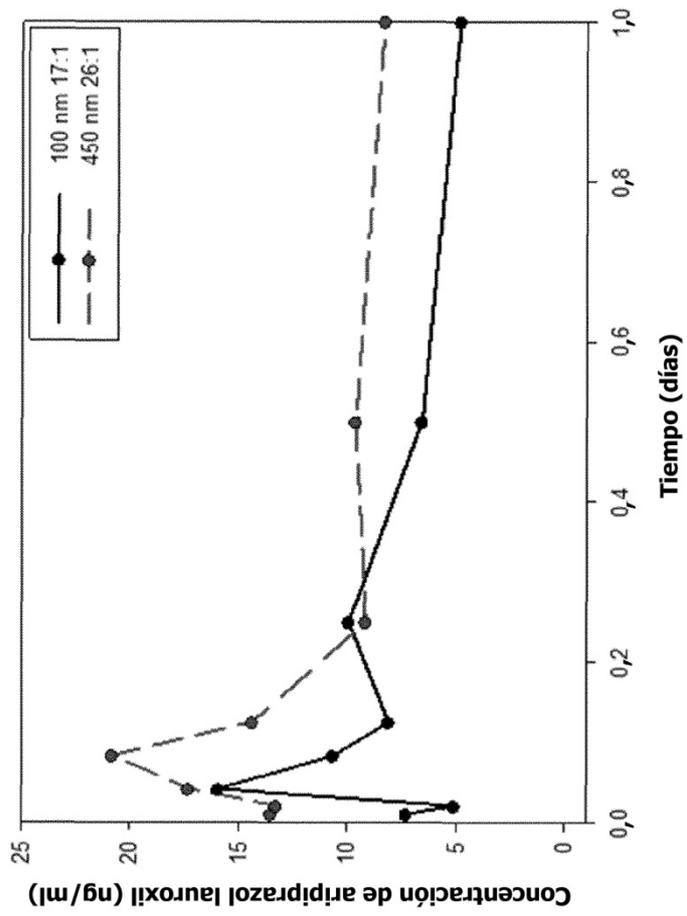


Figura 15: Ejemplo 8, concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo canino para las Formulaciones 25 y 30 (que ilustran el efecto de la proporción del principio activo con respecto al estabilizador superficial sobre los niveles de aripiprazol)

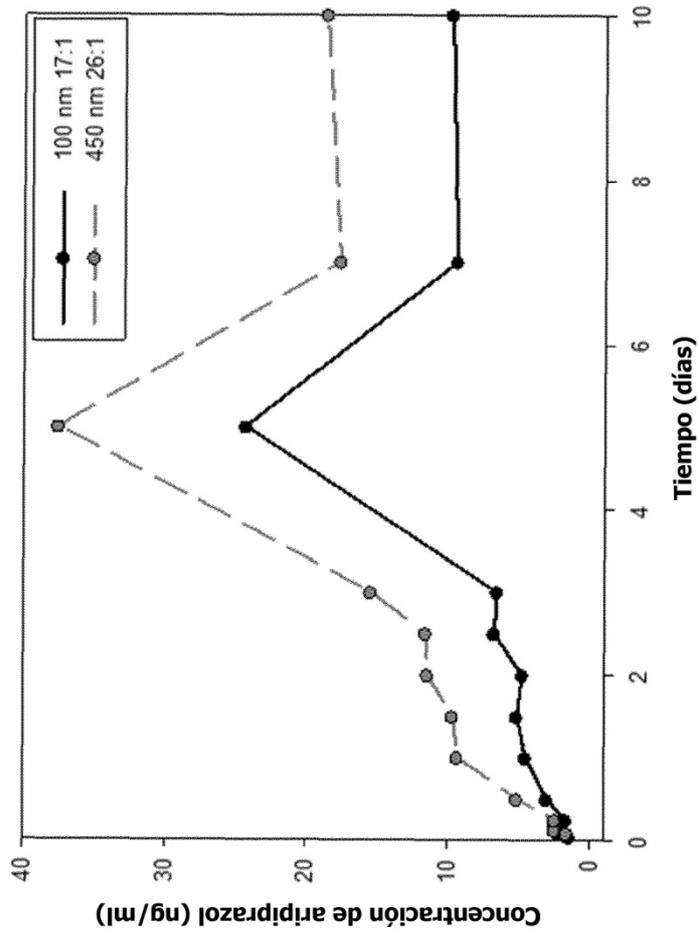


Figura 16: ABC del aripiprazol lauroxil para las Formulaciones 25, 28 y 29 (formulaciones en un área superficial fija y concentración creciente de polisorbato 20) del estudio canino

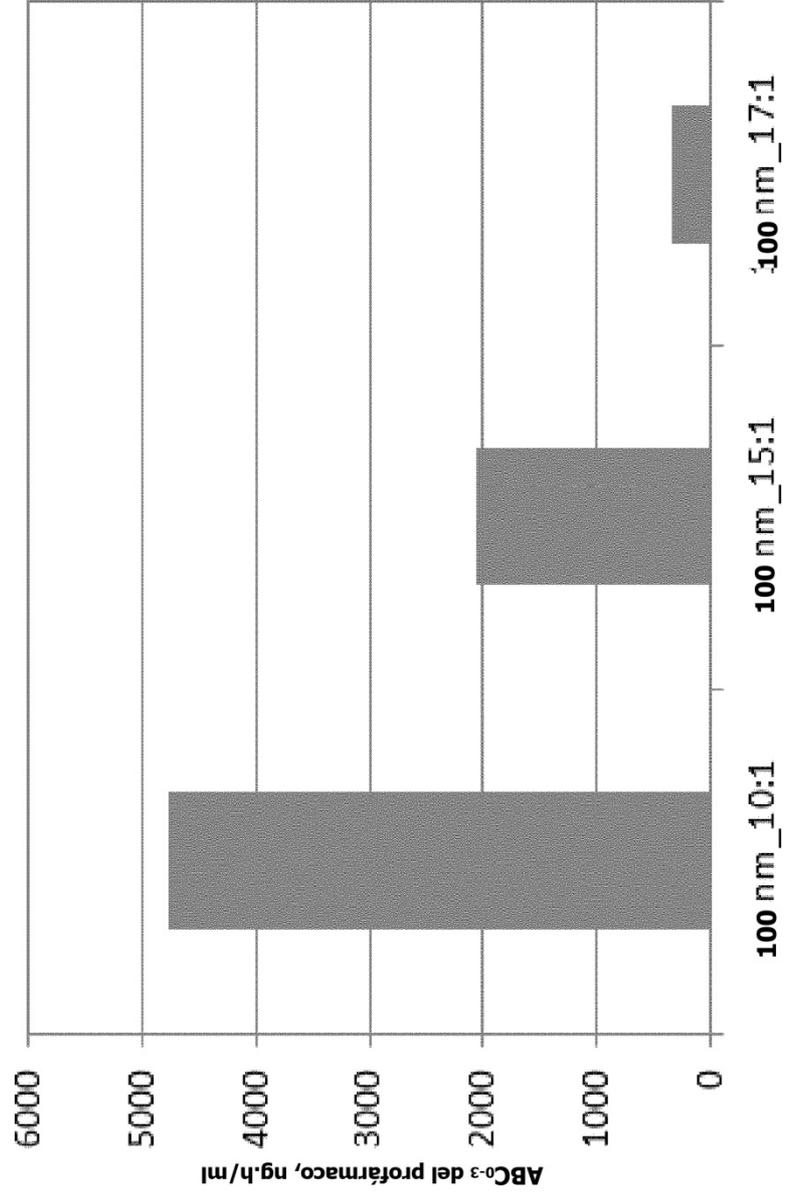


Figura 17: ABC del aripiprazol para las Formulaciones 25, 28 y 29 (formulaciones en un área superficial fija y concentración creciente de polisorbato 20) del estudio canino

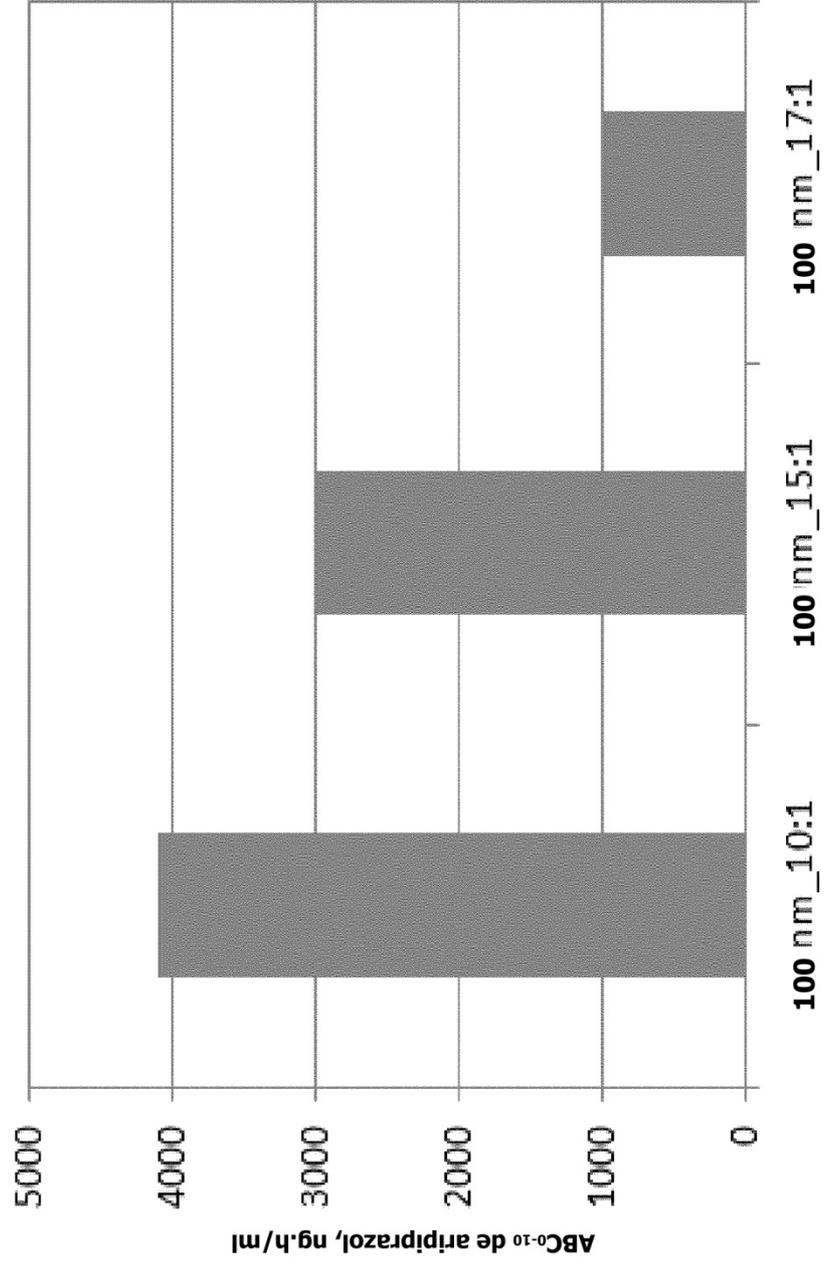


Figura 18 (A y B): Cantidad de polisorbato 20 libre y aripiprazol lauroxil disuelto para las Formulaciones 25, 28 y 29 (formulaciones en un área superficial fija y concentración creciente de polisorbato 20) determinada mediante HPLC

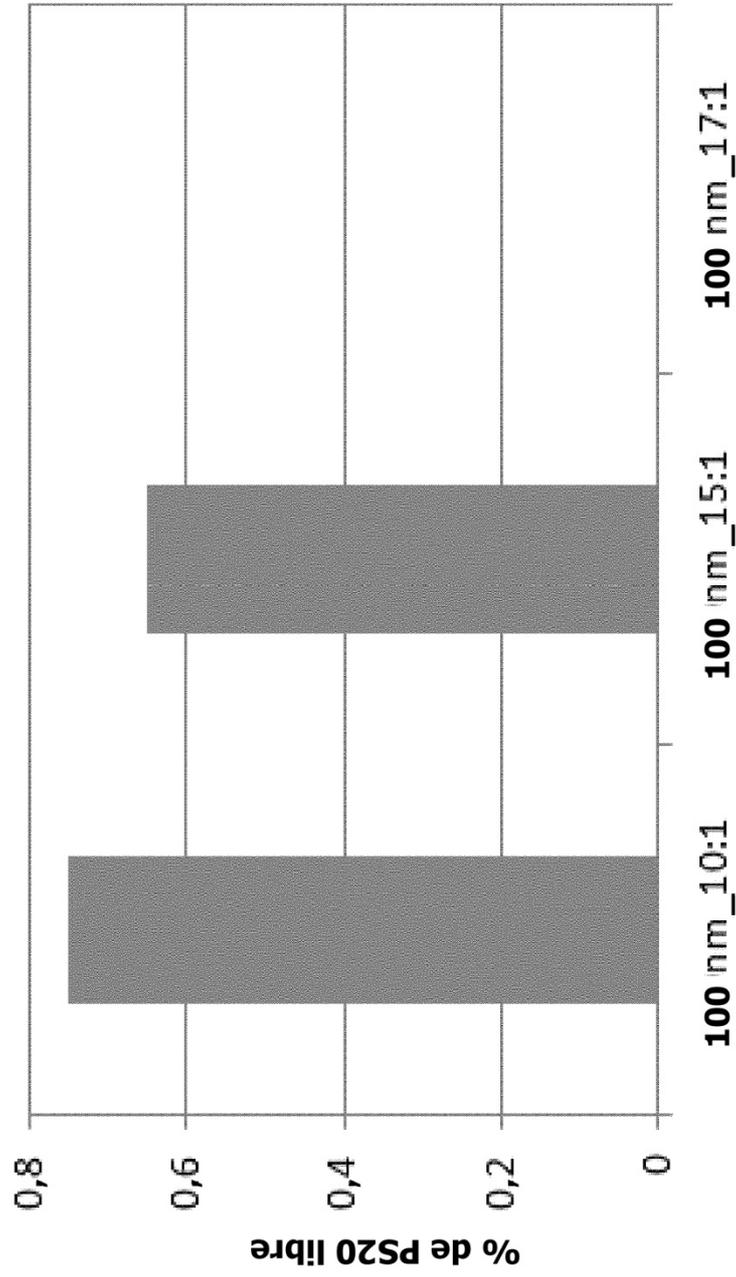
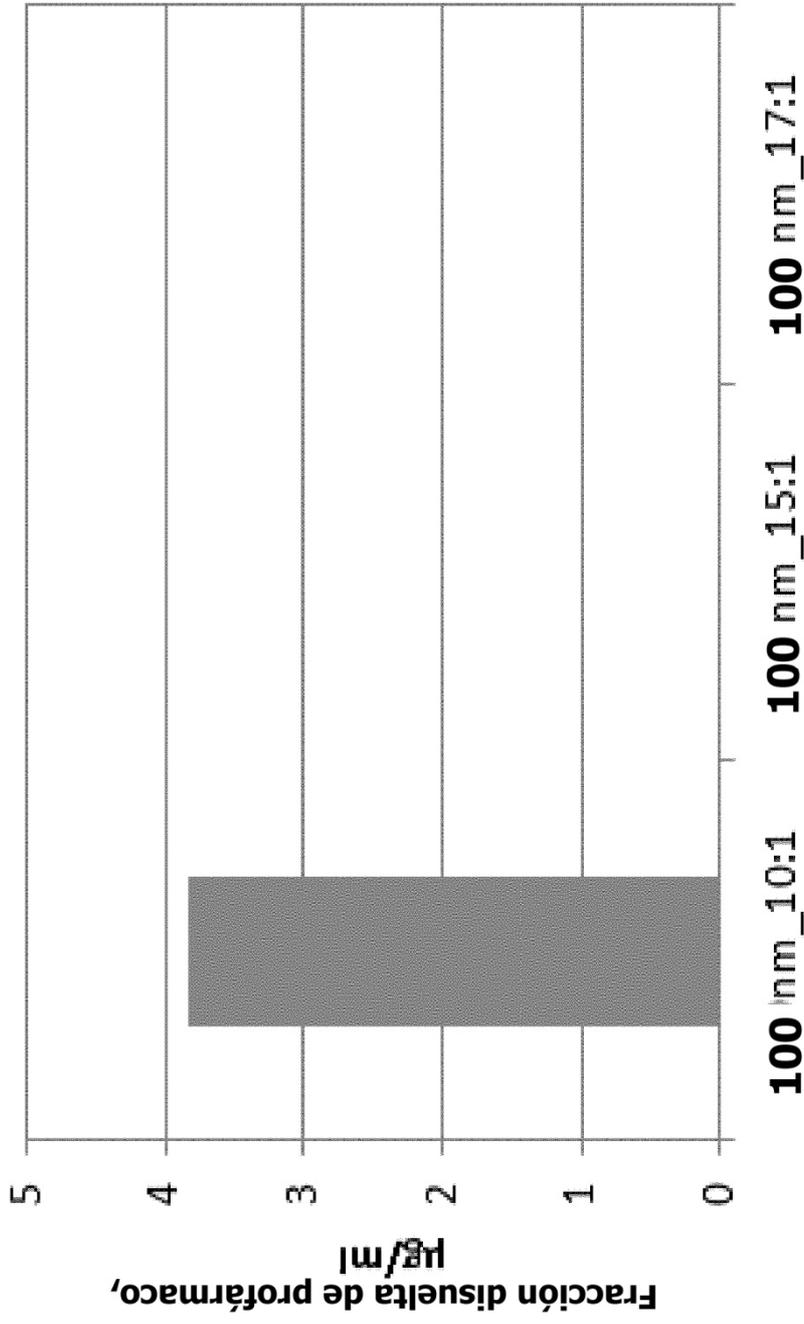


Figura 18 A



**Figura 18 B**

Figura 19 (A y B): ABC del aripiprazol lauroxil y aripiprazol para las Formulaciones 27 y 30 (formulaciones en un área superficial fija y concentración creciente de polisorbato 20) del estudio canino

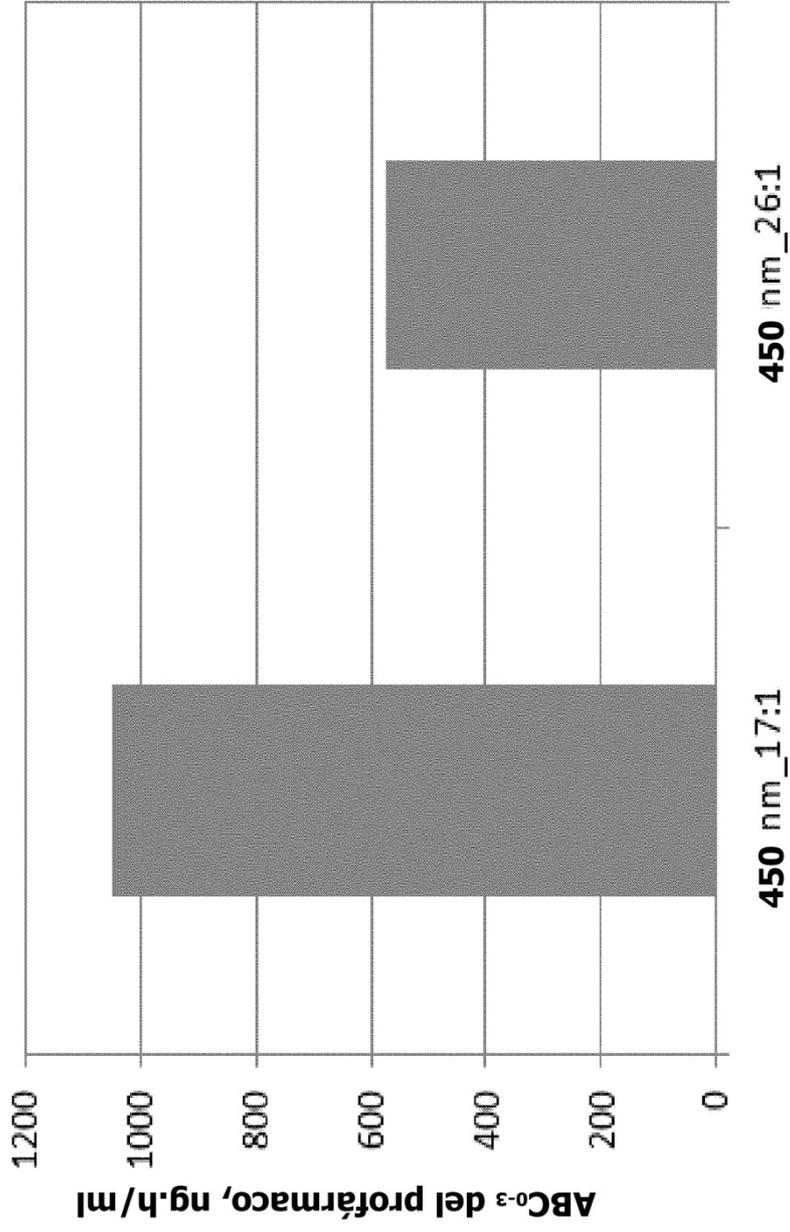


Figura 19 A

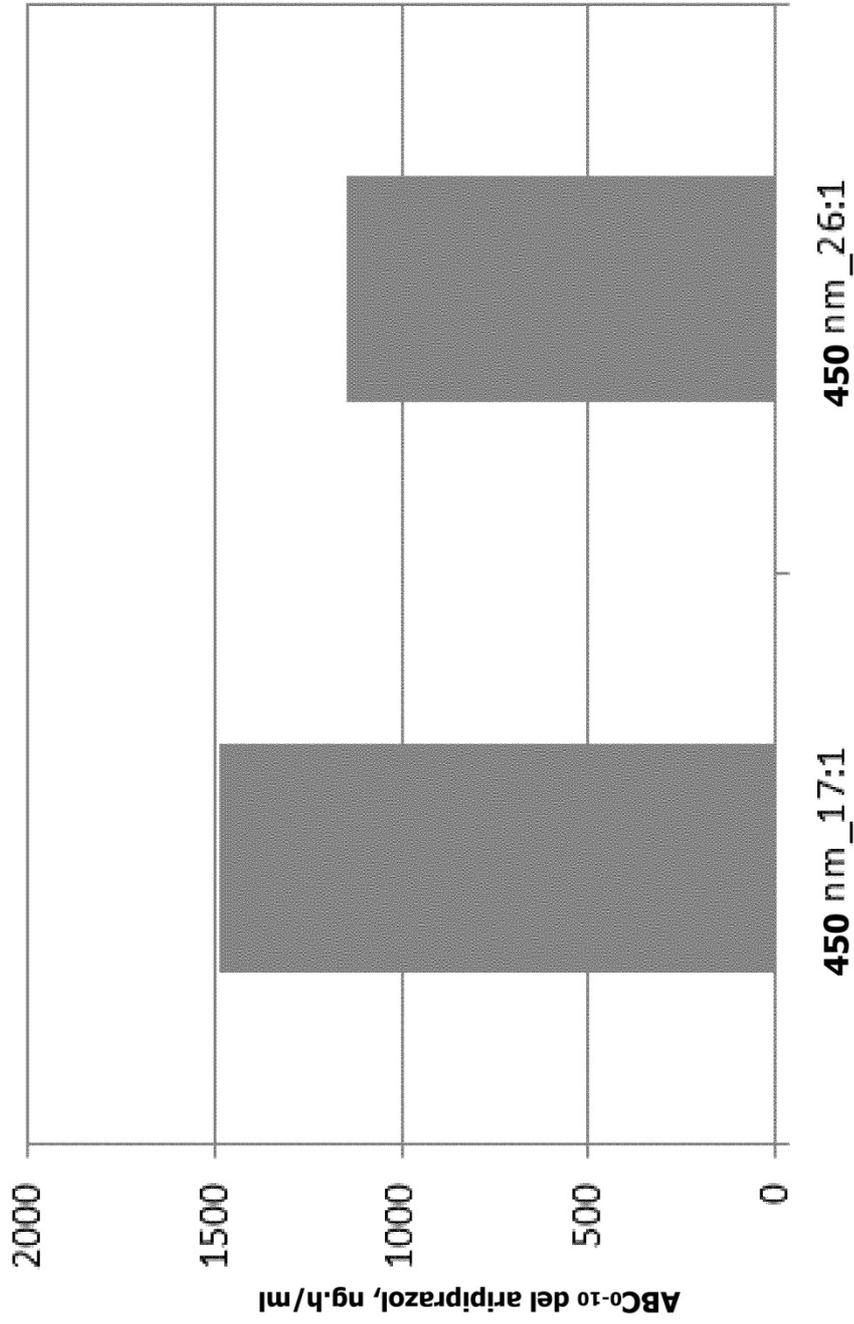


Figura 19B

Figura 20 (A y B): Cantidad de polisorbato 20 libre y aripiprazol lauroxil disuelto para las Formulaciones 27 y 30 (formulaciones en un área superficial fija y concentración creciente de polisorbato 20) determinada mediante HPLC

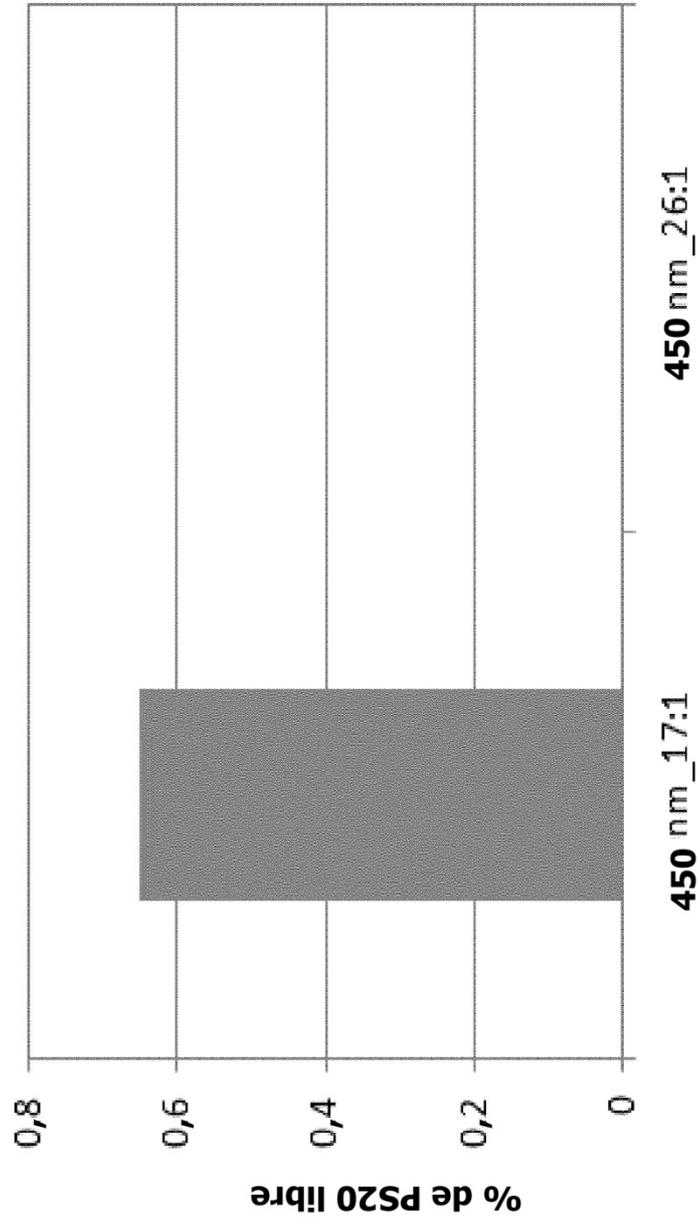


Figura 20 A

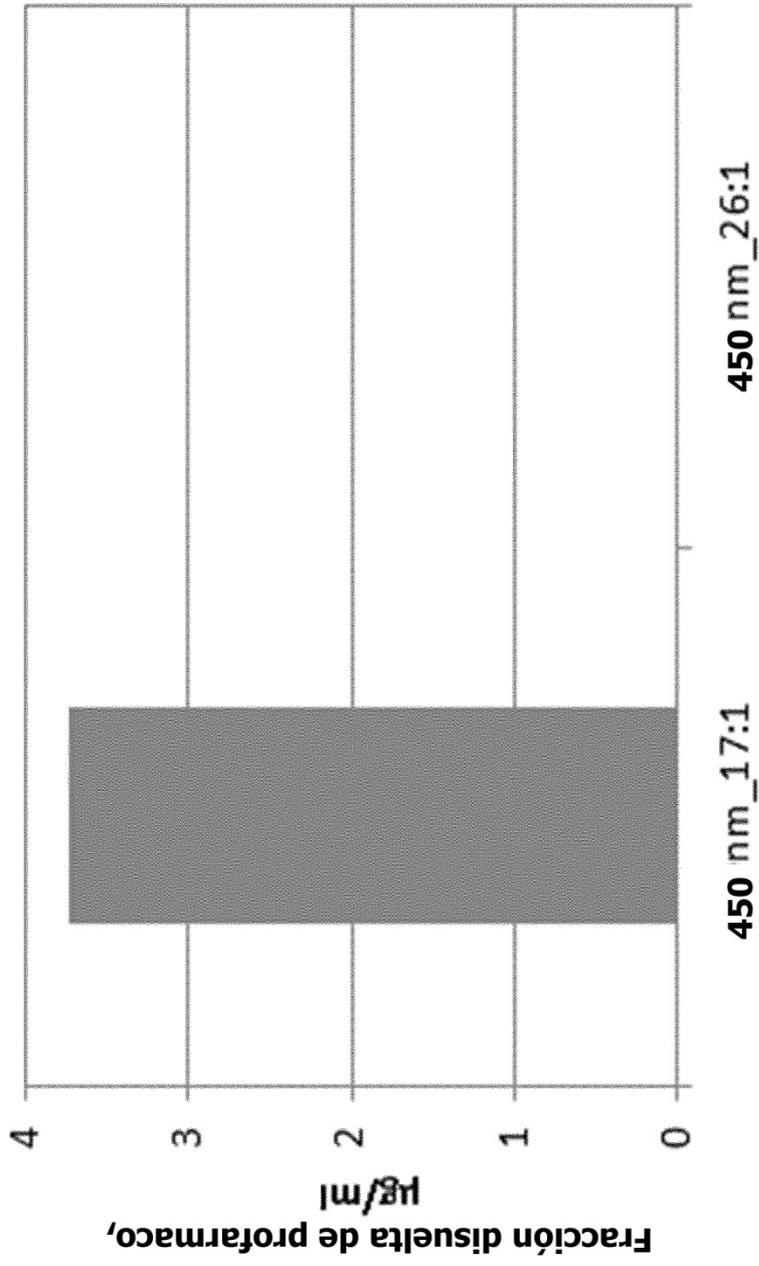


Figura 20 B

Figura 21(A y B): Cantidad de polisorbato 20 libre y aripiprazol lauroxil disuelto para las Formulaciones 25, 26 y 30 (formulaciones en un área superficial fija y concentración creciente de polisorbato 20) determinada mediante HPLC

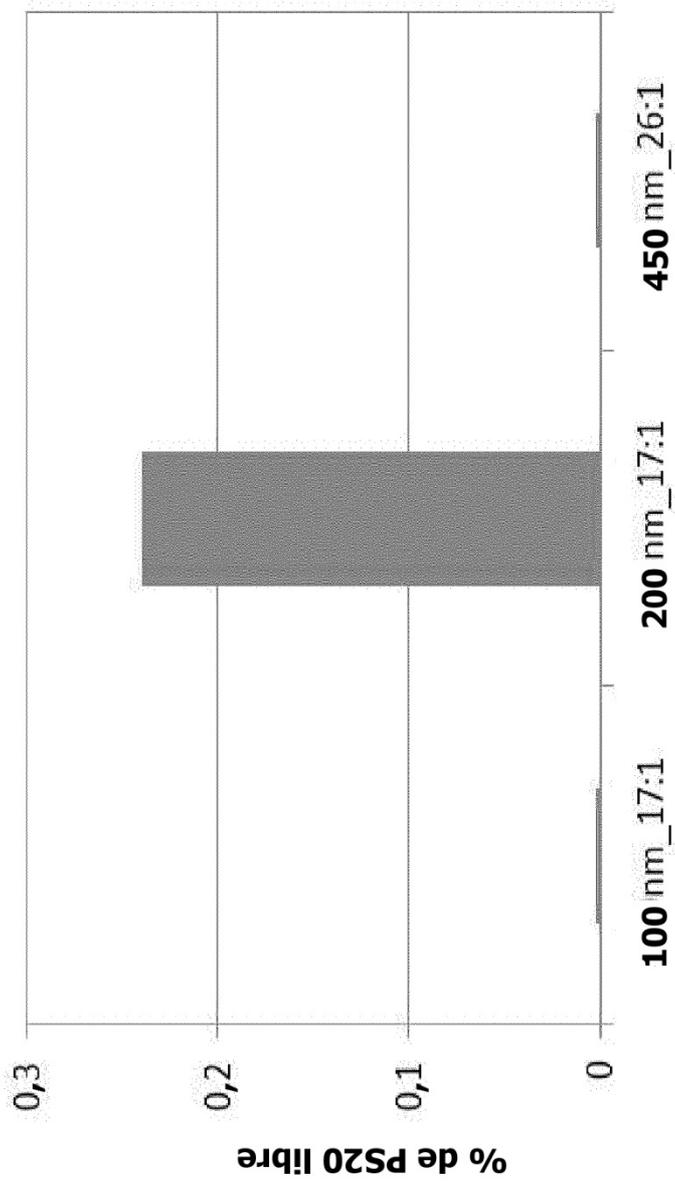


Figura 21 A

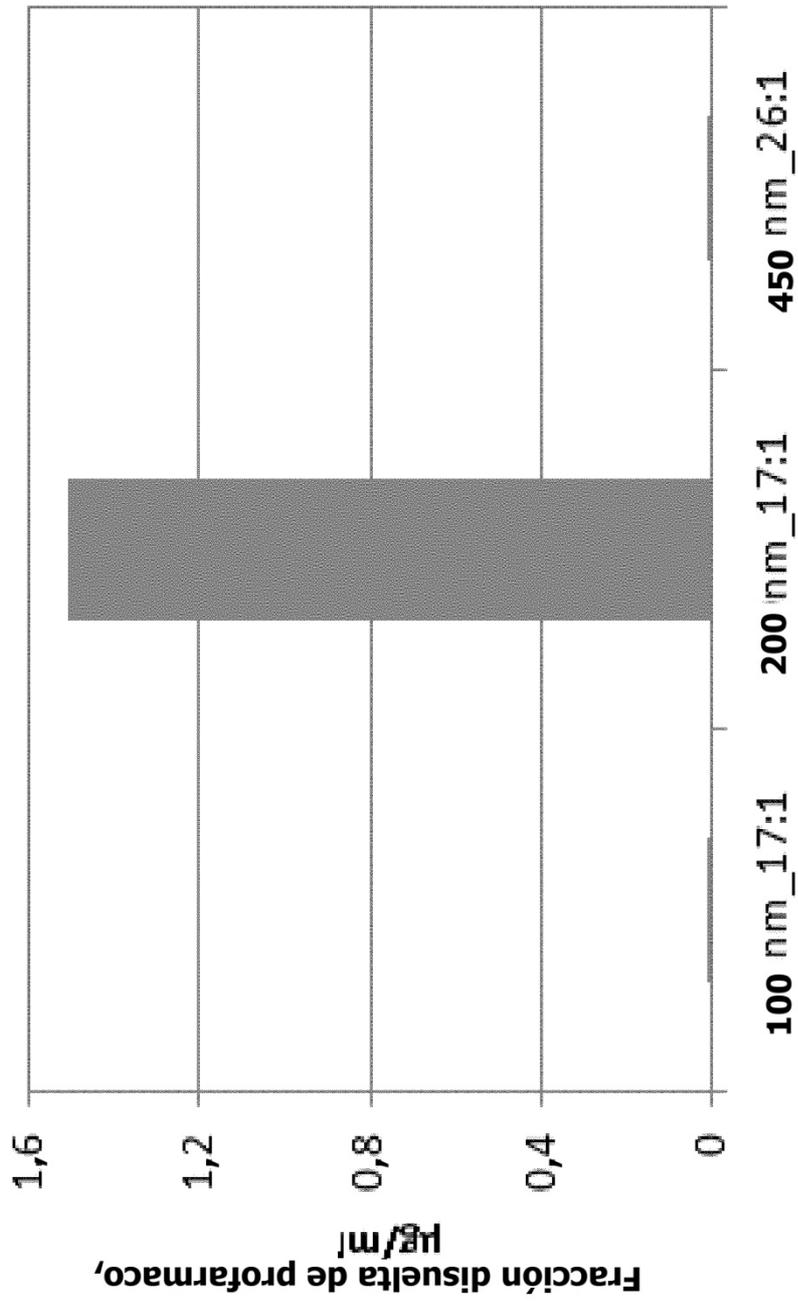


Figura 21 B

Figura 22: ABC de aripiprazol lauroxil y aripiprazol para las Formulaciones 25, 26 y 30 (formulaciones en área superficial fija y concentración creciente de polisorbato 20) del estudio canino

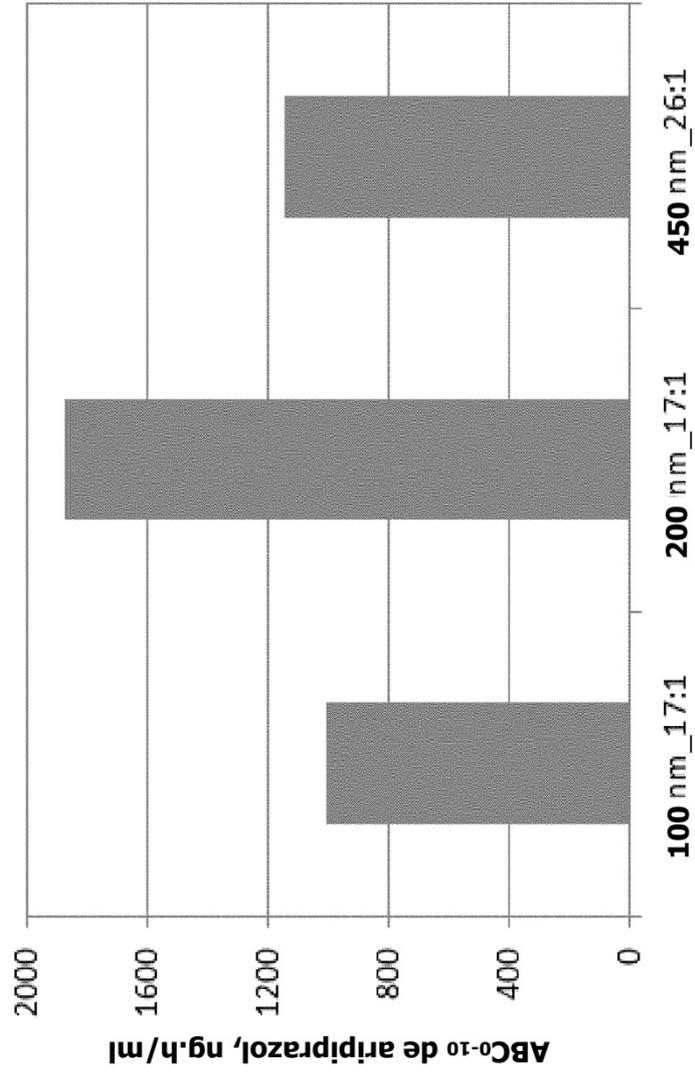


Figura 23: Curva de viscosidad frente a cizalla para la Formulación 31 según lo descrito en el Ejemplo 9

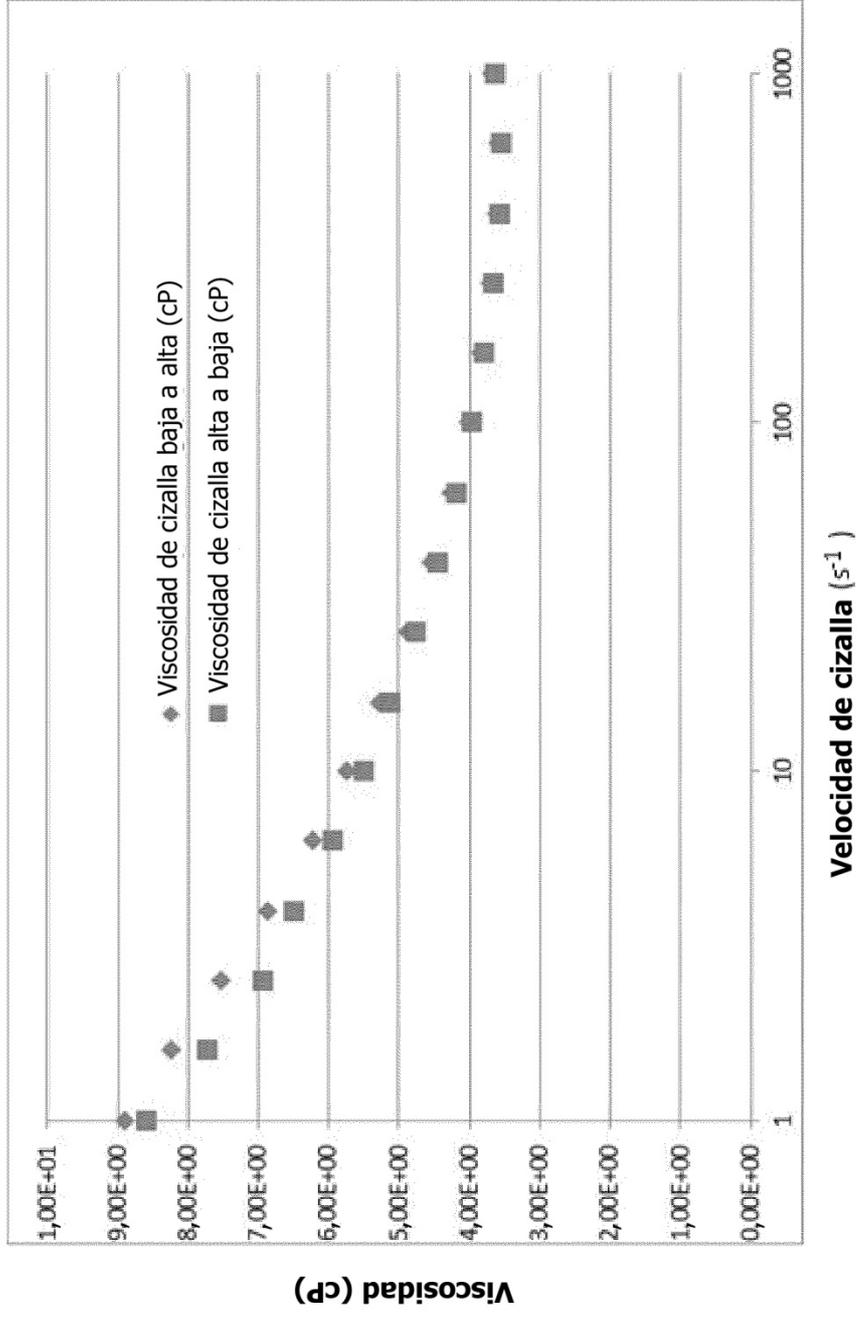


Figura 24: Estabilidad de formulación para la Formulación 31 según lo descrito en el Ejemplo 9.

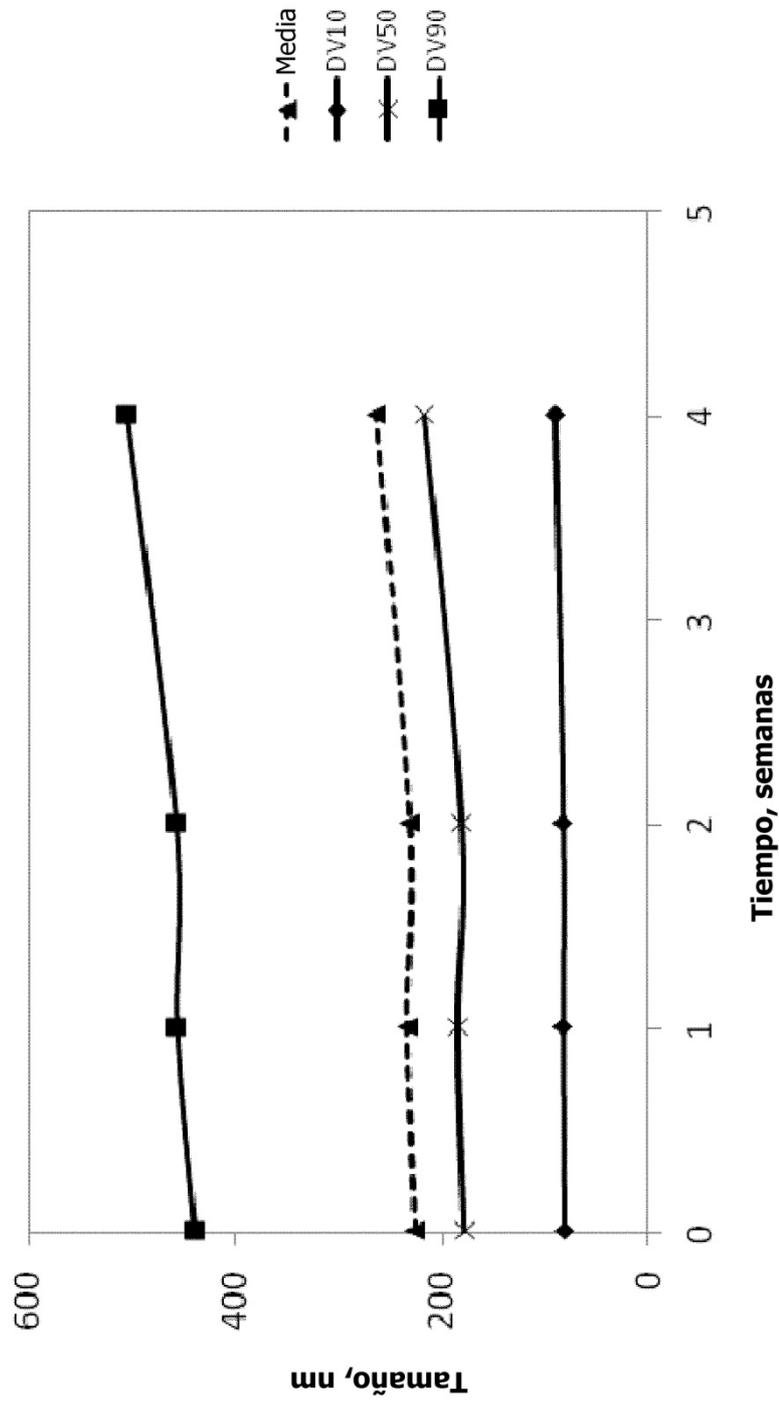
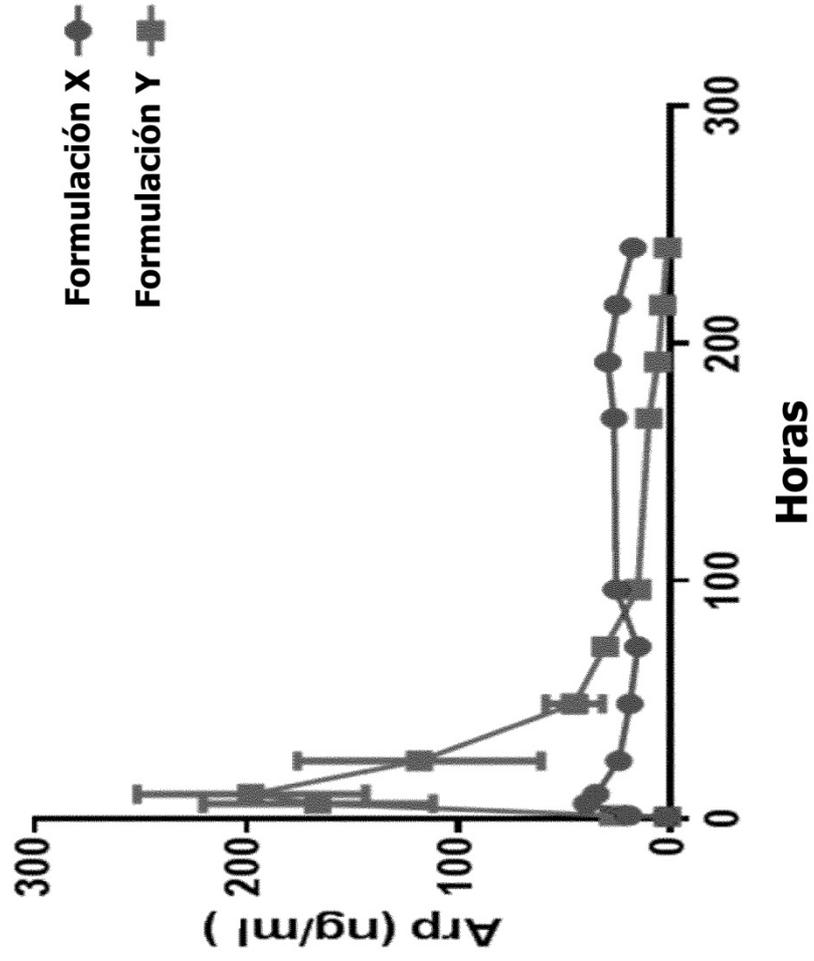


Figura 25: Concentraciones medias de aripiprazol medidas in vivo en un modelo de roedores para las Formulaciones X e Y



**Figura 26: Imágenes de microscopio de las Formulaciones X e Y diluidas en solución salina tamponada con fosfato**

