

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 454**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496	(2006.01)	A61K 47/10	(2007.01)
A61K 9/10	(2006.01)		
A61K 47/02	(2006.01)		
A61K 47/08	(2006.01)		
A61K 47/22	(2006.01)		
A61K 47/32	(2006.01)		
A61K 47/34	(2007.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 47/18	(2007.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2013 PCT/JP2013/061950**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13161830**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013 E 13781458 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2868318**

54 Título: **Formulación inyectable**

30 Prioridad:

23.04.2012 US 201261636932 P
15.03.2013 US 201361791896 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SATO, TETSUYA;
MINOWA, TAKUYA;
HOSHIKA, YUSUKE y
TOYOFUKU, HIDEKAZU

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 727 454 T3

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

DESCRIPCIÓN

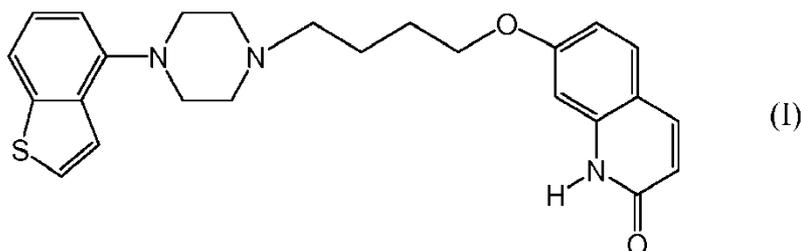
Formulación inyectable

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación inyectable que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma.

Técnica anterior

La 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (en lo sucesivo también denominada "Compuesto (I)") es un compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I):



10 Se sabe que el Compuesto (I) o sus sales tienen una actividad inhibidora de la captación de serotonina (o actividad inhibidora de la recaptación de serotonina), además de actividad agonista parcial del receptor de dopamina D₂ (actividad agonista parcial del receptor D₂), actividad antagonista del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} (actividad antagonista del receptor 5-HT_{2A}) y actividad antagonista del receptor de adrenalina α₁ (actividad antagonista del receptor α₁) (Bibliografía de patente (PTL) 1) . El Compuesto (I) y sus sales tienen un amplio espectro terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central (en particular, para la esquizofrenia). El documento de patente WO 2012/026562 describe una suspensión y una composición en torta que contienen aceite de silicona y/o derivado de aceite de silicona en una cantidad específica, y un derivado de carbioestirilo como principio activo.

Lista de referencias

Bibliografía de patente

20 PTL 1: JP2006-316052A

Sumario de la invención

Problema técnico

25 En enfermedades del sistema nervioso central tales como la esquizofrenia, es útil una forma de administración de una medicación de acción prolongada debido a que aumenta el cumplimiento del paciente, y así reduce la tasa de recaída durante el tratamiento.

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación inyectable que presente el efecto del Compuesto (I) o una sal del mismo durante un periodo de tiempo prolongado, sea estable incluso después del almacenamiento a largo plazo, y se pueda inyectar fácilmente. La presente invención proporciona una preparación inyectable de liberación sostenida que preferentemente mantiene una concentración eficaz en sangre del Compuesto (I) o una sal del mismo durante al menos una semana.

Solución al problema

35 Los inventores de la presente llevaron a cabo una amplia investigación para lograr el objetivo anterior, y como resultado, descubrieron que una preparación inyectable que tiene una composición específica que comprende el Compuesto (I) o una sal del mismo como principio activo no forma una torta rígida incluso cuando precipita el Compuesto (I), y se puede redispersar fácilmente usando una operación simple tal como agitación suave, e inyectar adecuadamente. Los inventores descubrieron además que la preparación inyectable que tiene la composición específica puede presentar el efecto del Compuesto (I) o una sal del mismo durante un periodo de tiempo prolongado. En particular, los inventores descubrieron que la preparación inyectable puede liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto (I) o una sal del mismo durante al menos una semana. La presente invención se ha llevado a cabo tras el estudio adicional basado en este descubrimiento, e incluye las invenciones enumeradas a continuación.

40 Punto 1. Una preparación inyectable que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma, aglutinantes de partículas y agua para inyección, comprendiendo los aglutinantes de

partículas (i) cloruro sódico y (ii) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano y polietilenglicoles.

Punto 2. La preparación inyectable según el punto 1, en la que los aglutinantes de partículas comprenden cloruro sódico y un polietilenglicol.

5 Punto 3. La preparación inyectable según el punto 2, en la que el polietilenglicol es macrogol 400 o macrogol 4000.

Punto 4. La preparación inyectable según el punto 2 o 3, que comprende además un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano.

Punto 5. La preparación inyectable según el punto 4, en la que el éster de ácido graso de polioxietilensorbitano es oleato de polioxietileno (20) sorbitano.

10 Punto 6. La preparación inyectable según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que se forman partículas secundarias por la agregación de partículas (partículas primarias) de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma, teniendo las partículas secundarias un diámetro medio de partículas (un diámetro medio de partículas secundarias) de 4 a 17 µm.

15 Punto 7. La preparación inyectable según el punto 6, en la que las partículas primarias de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma tienen un diámetro medio de partículas primarias de 1 a 10 µm.

Punto 8. La preparación inyectable según uno cualquiera de los puntos 1 a 7, que tiene un pH de 5 a 8.

20 Punto 9. La preparación inyectable según uno cualquiera de los puntos 1 a 8, en la que la preparación libera un principio activo de tal manera que su concentración terapéuticamente eficaz en sangre se mantiene durante al menos un semana.

Punto 10. La preparación inyectable según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, en la que la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma es un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona.

25 Punto 11. La preparación inyectable según uno cualquiera de los puntos 1 a 10, que es para tratar o prevenir la recaída de esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión.

Punto 12. La preparación inyectable según uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en la que la preparación se administra por vía intramuscular o por vía subcutánea.

Punto 13. Una jeringa precargada que se precarga con la preparación inyectable según uno cualquiera de los puntos 1 a 12.

30 La preparación inyectable de la presente invención contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo como principio activo. Debido a que la preparación inyectable tiene una composición específica que comprende el Compuesto (I) o una sal del mismo como principio activo, el principio activo se puede redispersar fácilmente incluso cuando ocurre la precipitación, y así se puede restaurar a un estado adecuado para inyección. Además, se puede mantener una concentración eficaz en sangre del Compuesto (I) o una sal del mismo durante al menos una semana. La preparación inyectable de la presente invención se usa en forma de una suspensión que incluye agua para inyección cuando se administra.

40 En la preparación inyectable de la presente invención, el Compuesto (I) o una sal del mismo forma partículas secundarias y las partículas secundarias tienen preferentemente un diámetro medio de partículas (un diámetro medio de partículas secundarias) de 1 a 50 µm. De Preferentemente (en particular antes de la administración), las partículas secundarias se suspenden en la preparación inyectable.

45 Un modo preferido de la preparación inyectable de la presente invención es una preparación inyectable que comprende una suspensión acuosa que contiene partículas secundarias formadas por la agregación de partículas (partículas primarias) del Compuesto (I) o una sal del mismo, teniendo preferentemente las partículas secundarias un diámetro medio de partículas (un diámetro medio de partículas secundarias) de 1 a 50 µm, y estando suspendidas las partículas secundarias.

Las partículas secundarias tienen más preferentemente un diámetro medio de partículas (un diámetro medio de partículas secundarias) de 2 a 30 µm, todavía más preferentemente 3 a 20 µm, incluso más preferentemente 4 a 17 µm, incluso más preferentemente 5 a 15 µm, y particularmente preferentemente 5 a 12 µm.

50 Debido a que la preparación inyectable de la presente invención se prepara suspendiendo en agua un componente específico que es ya sea 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (Compuesto (I)) o una sal de la misma y añadiendo adicionalmente un aglutinante de partículas específico, las partículas primarias del Compuesto (I) o una sal del mismo pueden formar ventajosamente partículas secundarias, y la preparación puede

contener ventajosamente en una manera estable partículas secundarias del Compuesto (I) o una sal del mismo que tienen dicho diámetro medio de partículas secundarias. El aglutinante de partículas específico como se usa en el presente documento significa un componente que puede agregar partículas (partículas primarias) del Compuesto (I) o una sal del mismo para formar partículas secundarias.

5 En general, cuando se suspende en agua un compuesto poco soluble en agua y se deja reposar durante un largo periodo de tiempo, las partículas del compuesto precipitan frecuentemente y solidifican firmemente (específicamente, forman una torta dura). Una vez se ha formado dicha torta dura en una preparación inyectable preparada suspendiendo en agua un principio poco soluble en agua, es difícil volver a suspender el principio activo. Si no se puede suspender el principio activo, surgen problemas tales como la incapacidad de inyectar una cantidad suficiente del principio activo y una jeringabilidad no deseablemente reducida. Por tanto, es una cuestión importante prevenir la formación de la torta dura en las preparaciones inyectables.

10 Como se explica en detalle más adelante, la preparación inyectable de la presente invención no forma una torta dura, incluso cuando precipita el Compuesto (I) o una sal del mismo. Usando una simple operación tal como agitación suave, las partículas se vuelven a suspender fácilmente ventajosamente. Aunque no se desea una interpretación restrictiva, el efecto ventajoso de la preparación inyectable de la presente invención se proporciona supuestamente basándose en el siguiente mecanismo. Debido a que la preparación inyectable de la presente invención se prepara suspendiendo en agua un componente específico que es ya sea 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma y añadiendo además un aglutinante de partículas específico, las partículas del Compuesto (I) o una sal del mismo se agregan para formar partículas secundarias; por tanto, aunque precipite el Compuesto (I) o una sal del mismo, es difícil que las partículas estén en un estado muy compacto. La presente invención incluye preparaciones inyectables que comprenden segundas partículas del Compuesto (I) o una sal del mismo en un estado precipitado.

15 Las partículas secundarias del Compuesto (I) o una sal del mismo que tienen el diámetro medio de partículas secundarias mencionado anteriormente se pueden producir, por ejemplo, dispersando el Compuesto (I) o una sal del mismo que tiene un diámetro medio de partículas primarias de aproximadamente 0,1 a 20 μm , más preferentemente aproximadamente 1 a 10 μm , e incluso más preferentemente aproximadamente 2 a 5 μm , junto con un vehículo como se describen más adelante, en agua para inyección. Cuando se usan un polvo a granel del Compuesto (I) o una sal del mismo que tiene el diámetro medio de partículas primarias anterior y un aglutinante de partículas específico y se formulan en una suspensión acuosa (una preparación inyectable), se agregan las partículas al diámetro medio de partículas deseado, y se pueden dispersarse bien las partículas secundarias agregadas del Compuesto (I) o una sal del mismo.

20 El término "diámetro medio de partículas" como se usa en el presente documento se refiere a un diámetro medio de volumen como se mide usando un método de difracción y dispersión por láser. La distribución del tamaño de partículas se mide usando un método de difracción y dispersión por láser, y el diámetro medio de partículas se calcula a partir de la distribución del tamaño de partículas.

25 Establecido más específicamente, el término "diámetro medio de partículas primarias" se refiere a un valor del diámetro medio de volumen calculado a partir de la distribución del tamaño de partículas medida usando un método de difracción y dispersión por láser mientras circula una suspensión acuosa bajo irradiación ultrasónica usando una celda de circulación y usando agua como medio. El término "diámetro de partículas secundarias" como se usa en el presente documento se refiere a un valor del diámetro medio de volumen calculado a partir de la distribución del tamaño de partículas medida usando un método de difracción y dispersión por láser mientras circula la suspensión acuosa usando una celda de circulación y usando agua como medio (sin irradiación ultrasónica).

30 Los ejemplos de aglutinantes de partículas que se pueden usar en la presente invención incluyen aglutinantes de partículas acuosos tales como cloruro sódico, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, polietilenglicoles, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y aglutinantes de partículas oleosos, tales como tocoferol, tocotrienol y sus ésteres, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, alcohol bencílico, dibenzoato de polioxietilendiol poco soluble en agua, ácido dimetilsulfónico de polioxietilendiol poco soluble en agua y sus ésteres, benzoato de bencilo, y ésteres de ácido benzoico similares.

35 Los "ácidos grasos" de ésteres de ácidos de grasos de polioxietilensorbitano son preferentemente ácidos grasos que tienen 12 a 18 átomos de carbono, y más preferentemente tienen 16 a 18 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, y similares. El ácido oleico es particularmente preferible. Entre los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, se prefieren laurato de polioxietilen (20) sorbitano, estearato de polioxietilen (20) sorbitano y oleato de polioxietilen (20) sorbitano. Los ejemplos específicos incluyen Polisorbato 20, Polisorbato 60 y Polisorbato 80. Es particularmente preferible el oleato de polioxietilen (20) sorbitano.

40 El polietilenglicol tiene preferentemente un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a 6.000. Los ejemplos específicos de dichos polietilenglicoles incluyen macrogol 400, macrogol 4000, y similares.

5 El copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (también denominado copolímero al azar de bloque de OE/OP) contiene preferentemente óxido de etileno a una relación en peso de polimerización más alta con respecto a óxido de propileno. En particular, se prefieren los polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicoles (tales como Pluronic F68). Dichos aglutinantes de partículas se pueden usar individualmente o en una combinación de dos o más. Cuando se usan dos o más tipos de aglutinantes, se usan preferentemente ya sea dos o más tipos de aglutinantes seleccionados de aglutinantes de partículas acuosos o dos o más tipos de aglutinantes seleccionados de aglutinantes de partículas oleosos. Es preferible usar ya sea aglutinantes de partículas acuosos solos o aglutinantes de partículas oleosos solos.

10 En particular, la preparación inyectable comprende (i) cloruro sódico y al menos un partícula aglutinante seleccionada del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (en particular, oleato de polioxietileno (20) sorbitano) y polietilenglicoles. Es más preferible el uso de (i) cloruro sódico y (ii) al menos oleato de polioxietileno (20) sorbitano o polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de 200 a 6.000.

15 El cloruro sódico puede agregar particularmente ventajosamente el Compuesto (I) o una sal de la misma dando un diámetro de partículas secundarias, y puede mantener establemente las partículas secundarias. Además, el cloruro sódico puede funcionar como un agente de isotonización como se describe más adelante. Por tanto, se usa cloruro sódico.

Además, se prefieren los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano y polietilenglicoles debido a que estos compuestos tienen un efecto de mejora de la jeringabilidad de la preparación inyectable.

20 La concentración del aglutinante de partículas específico usado en la presente invención puede variar dependiendo del tipo de aglutinante de partículas usado. Por ejemplo, el aglutinante de partículas está preferentemente contenido en la preparación inyectable en una concentración de aproximadamente 0,01 a 500 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,05 a 450 mg/ml, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,06 a 300 mg/ml. El aglutinante de partículas está preferentemente contenido en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 500 partes en peso, más preferentemente aproximadamente 0,05 a 450 partes en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,06 a 300 partes en peso, por 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

25 La concentración de cada componente que se puede usar como un aglutinante de partículas en la preparación inyectable se describe a continuación.

30 El cloruro sódico está preferentemente contenido en la preparación inyectable en una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml o más, y más preferentemente 1 mg/ml o más. Más específicamente, el cloruro sódico está preferentemente contenido en una concentración de aproximadamente 0,1 a 400 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 1 a 200 mg/ml, todavía más preferentemente aproximadamente 1 a 100 mg/ml, y todavía incluso más preferentemente aproximadamente 1 a 50 mg/ml, y particularmente preferentemente aproximadamente 2 a 40 mg/ml. La cantidad de cloruro sódico es preferentemente 1 a 100 partes en peso, más preferentemente 1 a 200 partes en peso, todavía más preferentemente 1 a 100 partes en peso, y todavía incluso más preferentemente 1 a 50 partes en peso, y particularmente preferentemente 2 a 40 partes en peso, por 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

40 El polietilenglicol está preferentemente contenido en la preparación inyectable en una concentración de aproximadamente 1 a 40 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 5 a 40 mg/ml, todavía preferentemente aproximadamente 10 a 40 mg/ml, e incluso preferentemente aproximadamente 20 a 40 mg/ml. La cantidad de polietilenglicol es preferentemente 1 a 40 partes en peso, más preferentemente 5 a 40 partes en peso, todavía más preferentemente 10 a 40 partes en peso, e incluso preferentemente 20 a 40 partes en peso, por 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

45 El éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitano está preferentemente contenido en la preparación inyectable en una concentración de aproximadamente 0,01 a 10 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,1 a 5 mg/ml, todavía preferentemente aproximadamente 0,1 a 1 mg/ml, e incluso preferentemente aproximadamente 0,2 a 0,5 mg/ml. La cantidad de éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitano es preferentemente 0,01 a 10 partes en peso, más preferentemente 0,1 a 5 partes en peso, todavía preferentemente 0,1 a 1 partes en peso, e incluso preferentemente 0,2 a 0,5 partes en peso, por 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

50 El benzoato de bencilo está preferentemente contenido en la preparación inyectable en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,5 a 5 mg/ml, y todavía preferentemente aproximadamente 0,5 a 3 mg/ml. La cantidad de benzoato de bencilo es preferentemente 0,1 a 10 partes en peso, más preferentemente 0,5 a 5 partes en peso, y todavía preferentemente 0,5 a 3 partes en peso, por 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

55 El término "100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de 100 partes en peso en términos del Compuesto (I), que se obtiene convirtiendo la cantidad del Compuesto (I) o una sal del mismo contenida en la preparación inyectable en la cantidad del Compuesto (I).

La sal del Compuesto (I) no está particularmente limitada, en tanto que sea una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio); sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio) y sales metálicas similares; sales de amonio; carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato sódico y carbonato de cesio); hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio); hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y hidróxido de cesio), y sales similares de bases inorgánicas; trialkil (inferior)aminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alkil (inferior)-morfolinas (por ejemplo, N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y sales similares de bases orgánicas; clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales similares de ácidos inorgánicos; y formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, glutamato, pamoato, y sales similares de ácidos orgánicos. El término "alkilo (inferior)" como se usa en el presente documento se refiere a un alkilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

El "Compuesto (I) o una sal del mismo" incluye un anhídrido del Compuesto (I) o de una sal de la misma, un solvato (por ejemplo, un hidrato, preferentemente un dihidrato) del Compuesto (I) o de una sal del mismo, diversas formas cristalinas de dichos anhídridos y solvatos, y sus mezclas, a menos que se especifique de otro modo. "Compuesto (I) o una sal del mismo" es preferentemente un anhídrido del Compuesto (I) o de una sal del mismo, o un hidrato del Compuesto (I) o de una sal del mismo, más preferentemente un hidrato del Compuesto (I) o de una sal del mismo, e incluso más preferentemente un dihidrato del Compuesto (I) o de una sal del mismo. La expresión "un anhídrido del Compuesto (I) o de una sal del mismo" significa un anhídrido del Compuesto (I) o un anhídrido de una sal del Compuesto (I). La expresión "un solvato (por ejemplo, un hidrato) del Compuesto (I) o de una sal del mismo" significa un solvato (por ejemplo, un hidrato) del Compuesto (I) o un solvato (por ejemplo, un hidrato) de una sal del Compuesto (I).

El Compuesto (I) o una sal del mismo se pueden usar individualmente o en una combinación de dos o más (por ejemplo, como una mezcla).

Se pueden obtener un anhídrido del Compuesto (I) o de una sal del mismo, por ejemplo, usando los métodos desvelados en los Ejemplos 1 y 42 a 47 del documento de patente JP2006-316052A. Un ejemplo preferible de un hidrato del Compuesto (I) o de una sal del mismo es un dihidrato como se ha descrito anteriormente. El dihidrato se puede obtener, por ejemplo, usando un método que comprende las etapas de:

(1) mezclar un ácido (preferentemente al menos un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido acético y ácido láctico) y el Compuesto (I) en una disolución mixta de alcohol-agua (preferentemente una mezcla de etanol y agua) para preparar una disolución mixta de ácido;

(2) enfriar la disolución obtenida en la etapa anterior; y

(3) mezclar la disolución enfriada en la etapa (2) con un álcali (tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico) para ajustar el pH a 7 o más.

Más específicamente, se puede producir el dihidrato del Compuesto (I), por ejemplo, usando el siguiente método de producción (A) o (B).

• El método de producción (A) comprende las etapas de:

(a1): mezclar ácido acético y el Compuesto (I) en una disolución mixta de etanol-agua para preparar una disolución ácida;

(a2): enfriar la disolución obtenida en la etapa (a1) hasta 4 °C o menos; y

(a3): ajustar la disolución enfriada hasta un pH de 7 o más con un álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

• El método de producción (B) comprende las etapas de:

(b1): mezclar ácido láctico y el Compuesto (I) en una disolución mixta de etanol-agua para preparar una disolución mixta ácida;

(b2): enfriar la disolución obtenida en la etapa (b1) hasta 4 °C o menos; y

(b3): ajustar la disolución enfriada hasta un pH de 7 o más con un álcali tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

Se puede producir el dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) o de una sal del mismo usando las etapas (1) a (3) descritas anteriormente. La etapa (1) puede ser una etapa (etapa (I)) en la que se mezclan un

- alcohol, agua, al menos un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido acético y ácido láctico, y el Compuesto (I), para preparar una disolución mixta ácida. Particularmente preferentemente, en la etapa (1), al menos un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido acético y ácido láctico y un anhídrido del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) se mezclan en una disolución mixta de etanol-agua para preparar una disolución ácida. El ácido láctico que se usa como el ácido orgánico puede ser la forma D, la forma L, o una mezcla de ellas.
- La disolución mixta de etanol-agua usada en la etapa (1) se prepara preferentemente para contener etanol en una cantidad de aproximadamente 95 % en volumen o menos, más preferentemente aproximadamente 70 % en volumen o menos, e incluso más preferentemente aproximadamente 60 % en volumen o menos. Cuando la disolución contiene etanol en una cantidad de 95 % en volumen o menos, se puede obtener un dihidrato del Compuesto (I). Aunque el límite inferior de la cantidad de etanol en la disolución no está particularmente limitado, es preferentemente aproximadamente 20 % en volumen, y más preferentemente aproximadamente 30 % en volumen.
- La concentración del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) en la disolución mixta de etanol-agua es preferentemente aproximadamente 0,1 a 30 % en peso, más preferentemente aproximadamente 0,5 a 20 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 1 a 10 % en peso. La expresión "% en peso" usada en el presente documento se refiere a % en peso/peso. Cuando la concentración del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) se establece al intervalo anterior, el compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) se puede disolver completamente en la disolución mixta de etanol-agua, y se puede obtener un dihidrato con una mayor pureza realizando las posteriores etapas descritas a continuación (etapas (2) y (3)).
- La cantidad del ácido orgánico en la disolución mixta de etanol-agua no está particularmente limitada, en tanto que el sistema se pueda ajustar a una condición ácida. Por ejemplo, el ácido orgánico está preferentemente contenido en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 20 % en peso, más preferentemente aproximadamente 0,3 a 10 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,5 a 5 % en peso, en la disolución mixta de etanol-agua.
- La cantidad del ácido orgánico no está particularmente limitada, en tanto que el sistema se pueda ajustar a una condición ácida. Por ejemplo, el ácido orgánico está preferentemente contenido en una cantidad de aproximadamente 5 a 100 partes en peso, y más preferentemente aproximadamente 20 a 80 partes en peso, basado en 100 partes en peso del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I).
- La temperatura a la que se prepara la disolución en la etapa (1) no está particularmente limitada, en tanto que se cumplan las siguientes condiciones: el compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) se disuelve en un líquido que contiene el ácido orgánico anterior y la disolución mixta de etanol-agua; no se vaporizan el etanol, agua, o el ácido orgánico; y no se descompone el compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I). Específicamente, la temperatura es preferentemente aproximadamente 50 a 120 °C, y más preferentemente aproximadamente 70 a 100 °C. Se puede usar una temperatura de reflujo (aproximadamente 80 °C). La etapa (2) es una etapa en la que se enfría la disolución obtenida en la etapa (1).
- La temperatura de enfriamiento es 5 °C o menos, preferentemente aproximadamente 0 °C o menos, y más preferentemente aproximadamente -2 °C o menos. Cuando el pH de la disolución se ajusta con un álcali en la etapa posterior, se genera calor. Por tanto, cuando la temperatura de enfriamiento es superior a 5 °C, tiende a ser insuficiente el rendimiento del dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) o de una sal del mismo. El límite inferior de la temperatura de enfriamiento en la etapa (2) no está particularmente limitado. Sin embargo, en vista del hecho que la temperatura se debe aumentar en la etapa posterior y que se puede congelar el agua, el límite inferior de la temperatura de enfriamiento es preferentemente aproximadamente -20 °C, y más preferentemente aproximadamente -10 °C.
- La etapa (3) es una etapa en la que la disolución enfriada en la etapa (2) se mezcla con un álcali para ajustar el pH hasta 7 o más. Ejemplos del álcali incluyen hidróxido sódico e hidróxido potásico.
- Para mezclar la disolución enfriada en la etapa (2) con un álcali, se puede usar una disolución acuosa de álcali preparada con antelación. La concentración de la disolución acuosa de álcali es, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 25 % en peso, y más preferentemente aproximadamente 0,5 a 10 % en peso.
- Para evitar un rápido aumento de la temperatura de la disolución mixta en el sistema mediante la adición de un álcali (disolución acuosa) como se ha descrito anteriormente, el álcali (disolución acuosa) se enfría previamente. La temperatura del álcali (disolución acuosa) es preferentemente aproximadamente -5 a 15 °C, y más preferentemente aproximadamente -2 a 5 °C.
- La cantidad de álcali no está particularmente limitada, en tanto que la disolución en el sistema se puede ajustar hasta un pH de 7 o más. Por ejemplo, se añade preferentemente un álcali en una cantidad de aproximadamente 0,3 a 10 partes en peso, y más preferentemente aproximadamente 0,5 a 3 partes en peso, por parte en peso del ácido orgánico incorporado en la disolución en la etapa (1).
- En la etapa (3), la disolución se ajusta con un álcali hasta un pH de 7 o más, más preferentemente aproximadamente 7,5 o más, y más preferentemente aproximadamente 8 o más. Cuando el pH es inferior a 7, tiende a ser insuficiente el rendimiento del dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) o de una sal del mismo. Aunque el

límite superior del pH no está particularmente limitado, es preferentemente, por ejemplo, un pH de aproximadamente 12, y más preferentemente un pH de aproximadamente 10, en vista de facilitar el lavado del dihidrato precipitado del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I), formando una sal del compuesto de benzotiofeno, etc.

5 Realizando etapas (1) a (3), precipita el dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) o de una sal del mismo.

El dihidrato precipitado del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) o de una sal del mismo se separa en fases sólidas y líquidas usando un método conocido y se purifica lavando con agua.

Preferentemente, el dihidrato obtenido del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) se calienta a aproximadamente 10 °C o más, y más preferentemente hasta aproximadamente 10 a 50 °C.

10 A continuación se muestran las propiedades fisicoquímicas del dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) obtenido usando el proceso de producción anterior.

• Difracción de rayos X de polvo

15 Se identifica el dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) usando un patrón de difracción de rayos X de polvo medido por radiación de cobre de $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ a través de un monocromador. El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) tiene los picos mostrados en la Fig. 2 en el patrón de difracción de rayos X de polvo, y tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de polvo. Estos picos son diferentes de los picos del compuesto de benzotiofeno conocido de la Fórmula (I) (en forma de un anhídrido).

Ángulos de difracción (2θ)

20 8,1°

8,9°

15,1°

15,6°

24,4°

25 El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) de la presente invención tiene picos en los siguientes ángulos de difracción (2θ) como se muestra en la Fig. 2, además de los picos anteriores.

Ángulos de difracción (2θ)

11,6°, 12,2°, 14,0°, 16,3°, 18,1°, 18,4°, 18,9°, 19,5°, 20,5°, 21,5°, 22,6°, 23,3°, 25,0°, 26,1°, 26,4°, 27,1°, 28,1°, 28,5°, 28,9°, 29,8°, 30,4°, 30,7°, 31,6°, 32,9°, 33,9°, 34,4°, 35,2°, 36,0°, 36,7°, 37,4°, 38,3°.

30 Aunque los ángulos de difracción (2θ) anteriores pueden contener un error de -0,2 a +0,2° según el instrumento de medición, condiciones de medición, etc., dicho nivel de error está dentro de un intervalo aceptable en la presente invención.

• Medición de absorción de infrarrojos

35 Se identifica el dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) usando un espectro de absorción de infrarrojos medido usando el método de comprimido de bromuro de potasio. En el espectro de absorción de infrarrojos, el dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) tiene un espectro como se muestra en la Fig. 3 y tiene picos en los siguientes números de onda (cm^{-1}):

Números de onda

3509 cm^{-1}

40 2934 cm^{-1}

2812 cm^{-1}

1651 cm^{-1}

1626 cm^{-1}

1447 cm^{-1}

45 1223 cm^{-1}

839 cm^{-1}

El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) de la presente invención tiene picos en los números de onda mostrados en la Fig. 3, además de los picos anteriores.

5 Aunque los números de onda (cm^{-1}) pueden contener un error de $-0,5$ a $+0,5 \text{ cm}^{-1}$ según el instrumento de medición, condiciones de medición, etc., dicho nivel de error está dentro de un intervalo aceptable en la presente invención.

Se identifica el dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) usando un espectro Raman. El dihidrato tiene el espectro de Raman mostrado en la Fig. 4 y tiene picos en la proximidad de los siguientes números de onda (cm^{-1}):

Números de onda

10 1497 cm^{-1}
 1376 cm^{-1}
 1323 cm^{-1}
 1311 cm^{-1}
 1287 cm^{-1}
 15 1223 cm^{-1}
 781 cm^{-1}

El dihidrato tiene picos en la proximidad de los siguientes números de onda mostrados en la Fig. 4, además de los picos anteriores:

Números de onda

20 1656 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1563 cm^{-1} , 1512 cm^{-1} , 1468 cm^{-1} , 1446 cm^{-1} , 1241 cm^{-1} , 1203 cm^{-1} , 1145 cm^{-1} , 1096 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 822 cm^{-1}

- Contenido de agua

El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) contiene agua en una cantidad de 6,5 a 8,8 % en peso, y más específicamente 7,3 a 8,1 % en peso. El contenido de agua se mide usando el método de Karl Fischer.

25 • Medición de RMN ^1H

Se identifica el dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) según los picos medidos por espectroscopía de RMN ^1H . El dihidrato del compuesto de benzotiofeno de la Fórmula (I) tiene un espectro de RMN ^1H como se muestra en la Fig. 1 y tiene picos de protones en el espectro de RMN ^1H medido en el Ejemplo 1 de producción de más adelante.

30 La preparación inyectable contiene preferentemente el Compuesto (I) o una sal del mismo en una proporción de aproximadamente 0,1 a 40 % en peso, más preferentemente aproximadamente 1 a 20 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 5 a 15 % en peso, basado en el peso total de la preparación inyectable. Es decir, el Compuesto (I) o una sal del mismo está preferentemente presente en la preparación inyectable en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 40 % (peso/volumen), más preferentemente aproximadamente 1 a 20 % (peso/volumen),
 35 incluso más preferentemente aproximadamente 2 a 15 % (peso/volumen), todavía más preferentemente aproximadamente 5 a 15 % (peso/volumen), y particularmente preferentemente aproximadamente 5 a 11 % (peso/volumen), basado en el peso total de la preparación inyectable. Más específicamente, la preparación inyectable preferentemente contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo en una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 1 a 400 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 10 a 200 mg/ml, incluso más
 40 preferentemente aproximadamente 20 a 150 mg/ml, y todavía más preferentemente aproximadamente 50 a 110 mg/ml.

La proporción y cantidad del Compuesto (I) o una sal del mismo en la preparación inyectable de la presente invención se basan en la proporción y cantidad del Compuesto (I).

45 En la producción de una preparación inyectable de la presente invención que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo en una concentración relativamente alta (específicamente, 200 mg/ml o más alta), puede ser difícil manipular la preparación inyectable debido a su alta viscosidad (elevada viscosidad debido al atrapamiento de burbujas de aire). En dicho, se añade preferentemente una etapa de desespumación al proceso de producción. También es preferible usar un agente de suspensión que suprima viscosidad, o, además, usar un vial repelente del agua (en

particular, un vial repelente del agua recubierto de flúor). El uso de un vial repelente del agua puede potenciar la facilidad de manipulación y reducir la espumación.

5 La cantidad del Compuesto (I) o una sal del mismo en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 1 a 400 mg, más preferentemente aproximadamente 10 a 200 mg, e incluso más preferentemente aproximadamente 50 a 110 mg.

10 El polvo a granel del Compuesto (I) o una sal del mismo que tiene el diámetro medio de partículas deseado de partículas primarias se puede producir usando un proceso de molienda en húmedo, tal como molienda en húmedo con bolas usando medios o molienda en húmedo sin usar medios (por ejemplo, un homogeneizador de Manton-Gaulin), o usando un proceso de molienda en seco, tal como molienda de chorro. También se puede usar un método de molienda por congelación en nitrógeno líquido o bajo congelación.

15 El proceso de molienda en húmedo usa preferentemente molienda en húmedo con bolas. Cuando el diámetro medio de partículas deseado de las partículas primarias del Compuesto (I) o una sal del mismo es superior a aproximadamente 1 μm , la suspensión primaria (que comprende una mezcla del Compuesto (I) o una sal del mismo con un vehículo) se pasa a través de un molino de bolas en húmedo una sola vez (único pase) a aproximadamente 5 a 15 l/h, preferentemente aproximadamente 8 a 12 l/h, y más preferentemente aproximadamente 10 l/h, para reducir el diámetro de partículas medio de las partículas primarias hasta el intervalo deseado de, por ejemplo, aproximadamente 1 a 5 μm .

20 Además de los molinos de bolas (tales como los molinos Dyno), se pueden usar otros molinos de baja energía (tales como molinos de rodillo) y molinos de alta energía. Ejemplos de molinos de alta energía utilizables incluyen molinos Netzsch, molinos DC y molinos planetarios.

Otras técnicas para la reducción del tamaño de partículas que se puede usar incluyen cristalización controlada aséptica, homogenización de alto cizallamiento, homogenización de alta presión y microfluidización.

25 La preparación inyectable de la presente invención puede contener establemente partículas secundarias del Compuesto (I) o una sal del mismo que tiene el diámetro medio de partículas secundarias específico mencionado anteriormente.

30 Con respecto a una preparación inyectable que comprende el Compuesto (I) o una sal del mismo como principio activo, la preparación inyectable que contiene este principio activo en forma de partículas secundarias que tienen el diámetro de partículas secundarias específico mencionado anteriormente presenta mejores propiedades de liberación sostenida (más específicamente, no se observa un aumento excesivo en la concentración de sangre y la sostenibilidad de la eficacia medicinal es igual o mejor) después de la administración, en comparación con una preparación inyectable que contiene el mismo principio activo en forma de partículas primarias.

35 Además, la preparación inyectable de la presente invención que comprende partículas secundarias del Compuesto (I) o una sal del mismo que tiene el diámetro medio de partículas secundarias específico mencionado anteriormente tiene la siguiente propiedad: cuando se deja reposar durante un largo periodo de tiempo, las partículas secundarias precipitan, pero el precipitado no solidifica, y tras una simple operación tal como agitación suave o sacudiéndolo ligeramente con la mano, las partículas secundarias se suspenden fácilmente y revierten a una suspensión. Por tanto, la preparación inyectable de la presente invención puede ser fácilmente restaurada a una suspensión a partir del precipitado que se forma después del almacenamiento a largo plazo, y la suspensión restaurada como tal se puede inyectar preferentemente en un paciente.

40 Cuando ocurre la precipitación después de dejarse reposar, la altura de precipitación (valor de Rf) es preferentemente 0,5 o más, más preferentemente 0,6 o más, todavía preferentemente 0,7 o más, e incluso preferentemente 0,8 o más, con la altura de la superficie líquida definida como 1. El valor de Rf se mide después de que la preparación inyectable se agite bien y se deje reposar a temperatura ambiente durante al menos cinco días. Se considera que un mayor valor de Rf indica mayor dificultad para que las partículas precipitadas estén en un estado muy compacto. Por consiguiente, es probable que una preparación farmacéutica con un mayor valor de Rf tenga un alto efecto para prevenir la formación de torta dura.

La preparación inyectable de la presente invención tiene preferentemente una presión osmótica relativa próxima a 1. Más específicamente, la preparación inyectable preferentemente tiene una presión osmótica relativa de 1 a 2, más preferentemente 1 a 1,5, incluso más preferentemente 1 a 1,2, y todavía incluso más preferentemente 1 a 1,1.

50 La preparación inyectable que contiene el Compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo comprende preferentemente, además del Compuesto (I) o una sal del mismo, un vehículo para el Compuesto (I) o una sal del mismo, y agua para inyección.

55 Los ejemplos del vehículo para el Compuesto (I) o una sal del mismo incluyen aglutinantes de partículas, dispersantes (agentes de suspensión), agentes de isotonización, estabilizadores, tampones, reguladores del pH, disolventes, y similares. En particular, como se ha establecido anteriormente, debido al aglutinante de partículas específico contenido en la preparación inyectable de la presente invención, se agrega el Compuesto (I) o una sal del

mismo para formar partículas secundarias, y la preparación inyectable puede contener ventajosamente las partículas secundarias de una manera estable. Por tanto, es importante el uso de un aglutinante de partículas específico. Se pueden añadir adecuadamente otros vehículos, en tanto que no se afecte adversamente el efecto de la presente invención.

5 Los ejemplos de dispersantes (agentes de suspensión) incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y Carbopol 934 (marca registrada) (fabricado por Union Carbide)), cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatida), dextrano, glicerol, goma arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, polioxietileno alquil éteres (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de polioxietileno-aceite de ricino, bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearato de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfato, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tyloxapol, superione y triton); copolímeros de bloque tetrafuncionales derivados de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (poloxaminas) (por ejemplo, Tetronic 908 (marca registrada), también conocido como Poloxamine 908 (marca registrada) (fabricado por BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); fosfolípidos cargados tales como dimiristoilfosfatidilglicerol, dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508 (marca registrada) (T-1508) (fabricado por BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT (marca registrada), que es un éster dioctílico de ácido sulfosuccínico de sodio (fabricado por American Cyanamid)); Duponol P (marca registrada), que es laurilsulfato de sodio (fabricado por DuPont); Triton X-200 (marca registrada), que es un poliétersulfonato de alquilarilo (fabricado por Rohm and Haas); Crodestas F-110 (marca registrada), que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (fabricado por Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli- (glicidol), también conocido como Olin-10G (marca registrada) o Surfactant 10-G (marca registrada) (fabricado por Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (fabricado por Croda, Inc.); y SA9OHCO, que es $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_4CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (fabricado por Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil- β -D-glucopiranosido; n-decil- β -D-maltopiranosido; n-dodecil- β -D-glucopiranosido; n-dodecil- β -D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glucopiranosido; n-heptil- β -D-tiogluósido; n-hexil- β -D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil- β -D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glucopiranosido; octil- β -D-tiogluopiranosido, metionina (que puede estar en cualquiera de la forma D, forma L y forma racémica (forma DL)), goma arábica, polivinilpirrolidona, y similares. Dichos dispersantes se pueden usar individualmente o en una combinación de dos o más.

La mayoría de estos dispersantes son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). También se puede usar los excipientes farmacéuticos descritos en esta publicación. Se pueden usar dispersantes comercialmente disponibles, o se pueden preparar dispersantes usando técnicas conocidas en la técnica.

La concentración del dispersante en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 0,1 a 45 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,5 a 40 mg/ml, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,6 a 35 mg/ml, basado en el volumen total de la preparación inyectable. La proporción del dispersante en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 0,01 a 10 % en peso, más preferentemente aproximadamente 0,05 a 8 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,06 a 5 % en peso. La cantidad del dispersante es preferentemente aproximadamente 0,01 a 45 partes en peso, más preferentemente aproximadamente 0,1 a 40 partes en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,5 a 35 partes en peso, basado en 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

Los dispersantes también pueden tener funciones como otros aditivos. En este caso, la concentración, proporción y cantidad del dispersante son el total de las concentraciones, proporciones y cantidades de dichos aditivos usados.

Los ejemplos de agentes de isotonización incluyen agentes moduladores osmolíticos no electrolíticos, tales como manitol, sacarosa, maltosa, xilitol, glucosa, almidón, sorbitol, glicerol y propilenglicol; y agentes moduladores osmolíticos electrolíticos, tales como cloruro sódico, cloruro de potasio, sulfato de sodio y cloruro de magnesio. Dichos agentes de isotonización se pueden usar individualmente o en una combinación de dos o más.

Cuando se usa un aglutinante de partículas aceitoso como aglutinante de partículas, se usa preferentemente sorbitol. Cuando se usa un aglutinante de partículas acuoso como aglutinante, se usa preferentemente cloruro sódico.

Se prefieren azúcares o alcoholes de azúcar, tales como manitol, trehalosa, sacarosa, maltosa, xilitol y sorbitol, debido a cabe esperar que estabilicen la preparación inyectable producida durante el almacenamiento congelado.

La concentración del agente de isotonización en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 0,1 a 70 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,5 a 60 mg/ml, e incluso más preferentemente

aproximadamente 1 a 55 mg/ml. La proporción del agente de isotonización en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 0,05 a 10 % en peso, más preferentemente aproximadamente 0,1 a 7 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,2 a 5 % en peso. La cantidad del agente de isotonización es preferentemente aproximadamente 1 a 70 partes en peso, más preferentemente aproximadamente 2 a 60 partes en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 4 a 55 partes en peso, basado en 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

Los agentes de isotonización también pueden tener funciones como otros aditivos. En este caso, la concentración, proporción y cantidad del agente de isotonización son el total de las concentraciones, proporciones y cantidades de dichos aditivos usados.

Los ejemplos de estabilizadores incluyen ácido ascórbico, derivados de ácido ascórbico (tales como ácido eritórbico y ascorbato de sodio), metionina, y similares. La metionina puede estar en cualquiera de la forma D, la forma L, y forma racémica (forma DL).

La concentración del estabilizador en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 0,1 a 5 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,5 a 4 mg/ml, e incluso más preferentemente aproximadamente 1 a 3 mg/ml. La proporción del estabilizador en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 0,01 a 5 % en peso, más preferentemente aproximadamente 0,05 a 2 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,1 a 0,5 % en peso. La cantidad del estabilizador es preferentemente aproximadamente 0,1 a 5 partes en peso, más preferentemente aproximadamente 0,5 a 4 partes en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,1 a 3 partes en peso, basado en 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

Los estabilizadores también pueden tener funciones como otros aditivos. En este caso, la concentración, proporción y cantidad de estabilizador son el total de las concentraciones, proporciones y cantidades de dichos aditivos usados.

Los ejemplos de tampones incluyen fosfato de sodio, fosfato de potasio, tampones tris, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, trifosfato de sodio, y sus hidratos. Los ejemplos específicos de hidratos incluyen dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio y dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio. Dichos tampones se pueden usar individualmente o en una combinación de dos o más.

La proporción y cantidad del tampón son tales que la preparación inyectable que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo se puede ajustar hasta un pH descrito a continuación (preferentemente un pH de aproximadamente 4 a 9, más preferentemente aproximadamente 4,5 a 8,5, e incluso más preferentemente aproximadamente 5 a 8). Generalmente, la proporción del tampón en la preparación inyectable puede cambiar adecuadamente según el tipo de tampón, etc. Por ejemplo, es preferentemente aproximadamente 0,01 a 10 mg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,1 a 7 mg/ml, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,2 a 5 mg/ml, basado en el peso total de la preparación inyectable. La concentración del tampón en la preparación inyectable es preferentemente aproximadamente 0,001 a 5 % en peso, más preferentemente aproximadamente 0,01 a 1 % en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,02 a 0,8 % en peso. La cantidad del tampón en la preparación inyectable también puede cambiar adecuadamente según el tipo de tampón, etc. Por ejemplo, la cantidad del tampón es preferentemente aproximadamente 0,01 a 10 partes en peso, más preferentemente aproximadamente 0,1 a 5 partes en peso, e incluso más preferentemente aproximadamente 0,2 a 3 partes en peso, basado en 100 partes en peso del Compuesto (I) o una sal del mismo.

Cuando la preparación inyectable tiene un pH alto y se ajusta hasta un pH más bajo, se puede usar un regulador del pH ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido acético, o ácido cítrico.

Cuando la preparación inyectable tiene un pH bajo y se ajusta hasta un pH más alto, se puede usar un regulador del pH básico, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato cálcico, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio. Se usa preferentemente hidróxido sódico.

Dichos reguladores del pH se pueden usar individualmente o en una combinación de dos o más.

La proporción y cantidad del regulador del pH son tales que la preparación inyectable que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo se puede ajustar hasta un pH descrito a continuación (preferentemente un pH de aproximadamente 4 a 9, más preferentemente aproximadamente 4,5 a 8,5, e incluso más preferentemente aproximadamente 5 a 8). Para lograr el pH deseado, se selecciona adecuadamente un ácido o una base.

Se obtiene una suspensión suspendiendo el Compuesto (I) o una sal del mismo, y un vehículo para el Compuesto (I) o una sal del mismo, en agua para inyección. Aunque no existe limitación particular, es preferible que el vehículo se disuelva en agua para inyección para preparar una disolución inyectable y el Compuesto (I) o una sal del mismo se suspenda en la disolución inyectable.

Se usa agua esterilizada (agua pura) como el agua para inyección. La cantidad de agua para inyección es preferentemente aproximadamente 0,7 a 1,0 ml, y más preferentemente aproximadamente 0,8 a 0,9 ml por ml de la preparación inyectable.

Según la preparación inyectable de la presente invención, la suspensión como tal se pueden usar como una preparación inyectable.

5 La preparación inyectable obtenida tiene preferentemente un pH de aproximadamente 4 a 9, más preferentemente aproximadamente 4,5 a 8,5, e incluso más preferentemente aproximadamente 5 a 8. Cuando el pH se establece a aproximadamente 5 o más, se puede preparar preferentemente una suspensión estable en la que una cantidad más pequeña de un fármaco se disuelve en una inyección disolvente. Cuando el pH se establece a aproximadamente 8 o menos, se puede preparar preferentemente una suspensión estable por la que se reduce la estimulación.

10 El Compuesto (I) o una sal del mismo, y un vehículo para el Compuesto (I) o una sal del mismo usado en la preparación inyectable de la presente invención, pueden ser un producto liofilizado o una mezcla en polvo. Dicho producto liofilizado se puede obtener, por ejemplo, suspendiendo el Compuesto (I) o una sal del mismo y un vehículo para el Compuesto (I) o una sal del mismo en agua, y luego liofilizando la suspensión. Las proporciones de Compuesto (I) o una sal del mismo, y un vehículo para el Compuesto (I) o una sal del mismo, en el producto liofilizado o mezcla en polvos se pueden establecer adecuadamente a las proporciones anteriores por la posterior adición de agua para inyección.

15 El producto liofilizado o mezcla en polvo también se puede formular en una preparación inyectable mediante la adición de agua para inyección en el momento de uso.

20 El método de producción de la preparación inyectable de la presente invención no está particularmente limitado. Por ejemplo, cuando se usa un aglutinante de partículas acuoso como el aglutinante de partículas, la preparación inyectable se puede producir usando un proceso que comprende las etapas de disolver un vehículo en agua para inyección para preparar una disolución inyectable y además suspender el Compuesto (I) o una sal del mismo en la disolución inyectable obtenida.

25 Cuando se usa un aglutinante de partículas aceitoso como el aglutinante de partículas, la preparación inyectable se puede producir, por ejemplo, usando un proceso que comprende las etapas de disolver un vehículo en agua para inyección y añadir un aglutinante de partículas aceitoso filtrado a través de un filtro oleófilo esterilizado para obtener una disolución inyectable, además incorporar el Compuesto (I) o una sal del mismo en la disolución inyectable obtenida, y agitar y calentar la mezcla resultante.

La preparación inyectable que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo según la presente invención casi no crea problemas de cumplimiento del paciente y se puede administrar preferentemente para suministrar un fármaco.

30 Cuando la preparación inyectable que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo según la presente invención se produce, es particularmente preferible que todas las etapas de producción sean estériles. Es decir, es preferible que un Compuesto (I) estéril o una sal del mismo, y un vehículo estéril, se mezclen asépticamente para formar una suspensión estéril.

35 El método de obtención de un polvo a granel estéril del Compuesto (I) o una sal del mismo incluye, por ejemplo, los siguientes métodos: esterilización por medio de irradiación ionizante con un haz de electrones o rayos gamma, cristalización aséptica, irradiación UV, esterilización en autoclave, etc.; esterilización por gas con óxido de etileno o peróxido de hidrógeno; esterilización por filtro de partículas en suspensión; y una técnica aséptica dentro de una cabina de flujo laminar.

40 Los vehículos (un aglutinante de partículas, un dispersante (agente de suspensión), un agente de isotonzación, un estabilizador, un tampón, un regulador del pH, un disolvente) y agua se esterilizan preferentemente por esterilización en autoclave, filtración, etc. después de ser preparados.

45 La preparación que comprende el Compuesto (I) o una sal del mismo según la presente invención se puede usar preferentemente para tratar esquizofrenia y trastornos asociados (tales como trastorno bipolar y demencia) en pacientes humanos. Una dosis preferible de la preparación inyectable de la presente invención es, por ejemplo, una inyección única o múltiples inyecciones de la preparación que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo en una concentración de aproximadamente 50 a 150 mg por ml de la preparación, que puede ser administrada una vez al mes. Aunque la preparación inyectable se administra preferentemente por vía intramuscular, también es aceptable la inyección subcutánea.

50 Debido a que el periodo de liberación sostenida durante el que se libera el Compuesto (I) o una sal del mismo en el cuerpo es largo, la preparación inyectable de la presente invención es útil como medicación de absorción lenta (una preparación inyectable de liberación sostenida). Además, la preparación inyectable de la presente invención es menos irritante y también es excelente en términos de estabilidad. Debido a que la mala jeringabilidad da como resultado elevada irritación, es preferible buena jeringabilidad.

55 Según la preparación inyectable de la presente invención, una cantidad terapéutica de la preparación inyectable de liberación sostenida anterior se puede administrar a un paciente en necesidad de tratamiento y puede tratar enfermedades del sistema nervioso central.

Los ejemplos específicos de enfermedades del sistema nervioso central tratadas por la preparación inyectable de la presente invención que contiene un dihidrato del compuesto de benzotiofeno incluyen esquizofrenia, tal como esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria y crónica, alteración psíquica, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno bipolar I y trastorno bipolar II), manía, depresión, depresión endógena, depresión mayor, depresión melancólica y resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno de ansiedad (por ejemplo, crisis de angustia, trastorno de angustia, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno por estrés agudo), trastorno somatoforme (por ejemplo, histeria, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno por dolor e hipocondría), trastorno facticio, trastorno disociativo, trastorno sexual (por ejemplo, disfunción sexual, trastorno de la libido, trastorno de la excitación sexual y disfunción eréctil), trastorno de la alimentación (por ejemplo, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), trastorno del sueño, trastorno de adaptación, trastorno relacionado con sustancias (por ejemplo, abuso de bebidas alcohólicas, intoxicación por bebidas alcohólicas y adicción a las drogas, adicción a las anfetaminas y narcotismo), anhedonia (por ejemplo, anhedonia iatrogénica, anhedonia de una causa psíquica o mental, anhedonia asociada a depresión, anhedonia asociada a esquizofrenia), delirio, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades neurodegenerativas, SPCD (síntomas psicológicos y conductuales de la demencia) causados por deterioro cognitivo, deterioro cognitivo en esquizofrenia, deterioro cognitivo causado por esquizofrenia resistente al tratamiento, refractaria o crónica, vómitos, cinetosis, obesidad, migraña, dolor, retraso mental, trastorno autista (autismo), síndrome de Tourette, trastorno de tic, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno disocial, síndrome de Down, etc.; y diversas otras enfermedades del sistema nervioso central. La preparación farmacéutica de la presente invención es extremadamente eficaz para la mejora de estas enfermedades del sistema nervioso central. En particular, la preparación farmacéutica de la presente invención es eficaz para el tratamiento o la prevención de la reaparición de esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión.

Los aglutinantes de partículas de la preparación inyectable de la presente invención comprenden (i) cloruro sódico, y (ii) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano y polietilenglicol. En particular, en la preparación inyectable usando un dihidrato del Compuesto (I), es preferible el uso del aglutinante de partículas.

Conteniendo el Compuesto (I) o una sal del mismo o Compuesto (I) o una sal del mismo y cloruro sódico, el Compuesto (I) o una sal del mismo pueden formar deseablemente partículas secundarias; sin embargo, la jeringabilidad no es excelente. El Compuesto (ii) descrito anteriormente mejora la jeringabilidad; por tanto, se usan (i) cloruro sódico y el componente (ii) en combinación como un aglutinante de partículas.

Como se ha descrito anteriormente, la preparación inyectable de la presente invención es tal que las partículas secundarias del Compuesto (I) o una sal del mismo precipitan cuando reposan durante un largo periodo de tiempo, pero el precipitado no solidifica; tras una simple operación tal como agitación suave o sacudiéndolo ligeramente con la mano, las partículas secundarias se suspenden fácilmente y revierten a una suspensión. Por tanto, es útil una jeringa precargada en la que la preparación inyectable de la presente invención se carga con antelación, en particular, en la práctica clínica. En otras palabras, una jeringa que se precarga con la preparación inyectable tiene excelente estabilidad al almacenamiento y es simple y conveniente puesto que incluso cuando ocurre la precipitación debido a que la jeringa precargada reposó algún tiempo, vuelve fácilmente a una suspensión sacudiéndola con la mano, etc. El alcance de la presente invención engloba dicha jeringa precargada y un kit que comprende la jeringa precargada.

Efecto de la invención

La presente invención proporciona una forma de administración de medicación de acción prolongada del Compuesto (I) o una sal del mismo, que es utilizable como una preparación inyectable de liberación sostenida que libera una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto (I) o una sal del mismo durante un periodo de al menos una semana. La preparación inyectable de la presente invención presenta propiedades de liberación sostenida superiores después de la administración en comparación con una preparación inyectable que contiene el Compuesto (I) o una sal del mismo en forma de partículas primarias. (Más específicamente, no se observa un aumento excesivo en la concentración en sangre y la sostenibilidad de la eficacia medicinal es igual o mejor). Además, incluso cuando las partículas secundarias del Compuesto (I) o una sal del mismo han precipitado después de dejarlas reposar durante un largo periodo de tiempo, el precipitado no solidifica, y vuelve fácilmente a una suspensión a medida que las partículas secundarias son fácilmente suspendidas por una simple operación tal como agitación suave o sacudiéndolo con la mano. Por tanto, la preparación inyectable de la presente invención puede ser fácilmente restaurada a una suspensión a partir del precipitado que se forma después del almacenamiento a largo plazo (es decir, durante cinco días o más), y la suspensión restaurada como tal se puede inyectar preferentemente en un paciente.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 1 de producción.

La Fig. 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 1 de producción.

La Fig. 3 muestra el espectro de absorción de infrarrojos del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 1 de producción.

5 La Fig. 4 muestra el espectro de Raman del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 1 de producción.

La Fig. 5 muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 2 de producción.

10 La Fig. 6 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 2 de producción.

La Fig. 7 muestra el espectro de absorción de infrarrojos del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 2 de producción.

La Fig. 8 muestra el espectro de Raman del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 2 de producción.

15 La Fig. 9 muestra el espectro de Raman del dihidrato del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 3 de producción.

La Fig. 10 muestra el espectro de RMN ¹H del anhídrido del compuesto de benzotiofeno representado por la Fórmula (I) sintetizado en el Ejemplo 4 de producción.

20 La Fig. 11 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del anhídrido del compuesto de benzotiofeno sintetizado en el Ejemplo 4 de producción.

La Fig. 12 muestra el espectro de absorción de infrarrojos del anhídrido del compuesto de benzotiofeno sintetizado en el Ejemplo 4 de producción.

25 La Fig. 13 es un gráfico que muestran los perfiles de concentración media en sangre-tiempo obtenidos en el Ejemplo 1 de prueba en el que las preparaciones inyectables que contienen el Compuesto (I) de los Ejemplos 1 y 2 como un principio activo se administraron a ratas.

La Fig. 14 es un gráfico que muestran los perfiles de concentración media en sangre-tiempo obtenidos en el Ejemplo 2 de prueba en el que las preparaciones inyectables que contienen el Compuesto (I) de los Ejemplos 3 y 4 como un principio activo se administraron a ratas.

30 La Fig. 15 es un gráfico que muestran los perfiles de concentración media en sangre-tiempo obtenidos en el Ejemplo 3 de prueba en el que las preparaciones inyectables del Ejemplo A, Ejemplo B, Ejemplo comparativo A y Ejemplo comparativo B se administraron a ratas.

La Fig. 16 es un gráfico que muestran los perfiles de concentración media en sangre-tiempo obtenidos en el Ejemplo 4 de prueba en el que las preparaciones inyectables de los ejemplos C a F se administraron a ratas.

35 La Fig. 17 es un gráfico que muestran los valores de R_f de una preparación inyectable de cada ejemplo medidos en el Ejemplo 5 de prueba.

Modo para llevar a cabo la invención

Ejemplos

La presente invención se describe en más detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos de prueba.

Ejemplo 1 de producción: Síntesis del dihidrato del Compuesto (I)

40 Se mezclaron metanol (149 l), 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (14,87 kg) e hidróxido potásico (6,21 kg) en un recipiente de reacción, y se agitó la mezcla resultante. Después de la disolución, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (47,46 kg) a la misma, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante siete horas. Después de eso, la mezcla se agitó a 10 °C durante una hora. Se centrifugó el cristal precipitado y se lavó con metanol (15 l). Se recogió el cristal húmedo y se puso en un tanque. Se añadió agua (149 l) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, el resultado se lavó con agua (30 l). Se recogió el cristal húmedo y se puso en un tanque. Después de añadir metanol (74 l), la mezcla se agitó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta 10 °C, y luego se agitó. Se centrifugó el cristal precipitado y se lavó con metanol (15 l). El cristal separado se secó a 60 °C obteniéndose 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (15,07 kg).

45

Después de eso, se mezclaron agua (20 l), carbonato de potasio (1,84 kg), clorhidrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina (3,12 kg) y etanol (8 l) en un recipiente de reacción, y luego se agitó a 50 °C. Se añadió 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (2,80 kg) a la mezcla, y se agitó a reflujo durante nueve horas. Después de concentrar el disolvente hasta 8 l a presión normal, la mezcla se agitó a 90 °C durante una hora, y luego se enfrió hasta 9 °C. Se centrifugó el cristal precipitado, y luego se lavó secuencialmente con agua (8 l) y etanol (6 l). El cristal separado se secó a 60 °C obteniéndose un producto en bruto. Se mezclaron el producto en bruto (4,82 kg) y etanol (96 l) en un recipiente de reacción, y se introdujo ácido acético (4,8 l) en el recipiente de reacción. La mezcla se agitó a reflujo durante una hora para disolver el producto en bruto. Después de introducir el ácido clorhídrico (1,29 kg), la mezcla se enfrió hasta 10 °C. La mezcla se calentó otra vez, se sometió a reflujo durante una hora y se enfrió hasta 7 °C. Se centrifugó el cristal precipitado y se lavó con etanol (4,8 l). El cristal separado se secó a 60 °C obteniéndose clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (5,09 kg). Se mezclaron en un recipiente de reacción el clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona resultante (5,00 kg), etanol (45 l) y agua (30 l). La mezcla se agitó a reflujo para disolver el clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona. Se añadieron carbono activo (500 g) y agua (5 l) a la misma, y se realizó un tratamiento de carbono activo a reflujo durante 30 minutos. Después de realizar la filtración en caliente, se hizo circular en el recipiente de reacción una disolución que contenía hidróxido sódico (511 g) disuelta en agua (1,5 l), mientras se agitaba el filtrado a reflujo. Después de agitar a reflujo durante 30 minutos, se introdujo agua (10 l) a la misma, y la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 40 °C. Se centrifugó el cristal precipitado y se lavó con agua (125 l). El cristal separado se secó a 80 °C obteniéndose 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,76 kg).

Se mezclaron en un recipiente de reacción la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,2 kg) obtenida anteriormente, etanol (64 l), agua (74 l) y ácido acético (1,77 kg) para preparar una mezcla líquida de ácido. La mezcla líquida se agitó a reflujo para disolver la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (temperatura de reflujo: 84 °C). Después del enfriamiento hasta -5 °C, se introdujo la disolución obtenida anteriormente, durante un periodo de 30 minutos, en una disolución que contenía 25 % de hidróxido sódico (5,9 kg) y agua (54 l) que se enfrió hasta 0 °C, para preparar una mezcla líquida con pH 10. Después de agitar a 5 °C o menos durante una hora, la mezcla se calentó a 20 a 30 °C y se agitó adicionalmente durante siete horas para realizar la separación sólido-líquido. Se realizó el lavado con agua (320 l) hasta que desapareció el álcali en el componente sólido (es decir, hasta que el valor de pH del filtrado fue 7). Entonces, el componente sólido se secó al aire hasta que su peso fue constante (es decir, hasta que ya no se observó ningún cambio de peso) obteniéndose un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (sin moler, 3,21 kg).

La Fig. 1 muestra el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS) del dihidrato sintetizado por el método anterior. Como se muestra en la Fig. 1, en el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS), se observaron picos a 1,64 ppm (tt, J = 7,4 Hz, J = 7,4 Hz, 2H), 1,80 ppm (tt, J = 7,0 Hz, J = 7,0 Hz, 2H), 2,44 ppm (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 ppm (a, 4H), 3,06 ppm (a, 4H), 3,32 ppm (s, 4H + H₂O), 4,06 ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,29 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 ppm (dd, J = 7,8 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 ppm (dd, J = 0,5 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 ppm (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 ppm (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), y 11,57 ppm (s, 1H).

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del dihidrato sintetizado por el método anterior usando un difractómetro de rayos X (D8 ADVANCE, producido por Bruker AXS). La Fig. 2 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo. Como se muestra en la Fig. 2, en el espectro de difracción de rayos X de polvo, se observaron picos de difracción a 2θ = 8,1°, 8,9°, 15,1°, 15,6° y 24,4°. Además de los mencionados anteriormente, también se observaron picos de difracción a 2θ = 11,6°, 12,2°, 14,0°, 16,3°, 18,1°, 18,4°, 18,9°, 19,5°, 20,5°, 21,5°, 22,6°, 23,3°, 25,0°, 26,4°, 27,1°, 28,1°, 28,5°, 28,9°, 29,8°, 30,4°, 30,7°, 31,6°, 32,9°, 33,9°, 34,4°, 35,2°, 36,0°, 36,7°, 37,4° y 38,3°.

Se midió el espectro de IR (KBr) del dihidrato sintetizado por el método anterior. La Fig. 3 muestra el espectro de IR (KBr). Como se muestra en la Fig. 3, en el espectro de IR (KBr), se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda 3509 cm⁻¹, 2934 cm⁻¹, 2812 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹, 1626 cm⁻¹, 1447 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹ y 839 cm⁻¹.

Se midió el espectro de Raman del dihidrato sintetizado por el método anterior. La Fig. 4 muestra el espectro de Raman. Como se muestra en la Fig. 4, en el espectro de Raman, se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda 1497 cm⁻¹, 1376 cm⁻¹, 1323 cm⁻¹, 1311 cm⁻¹, 1287 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹ y 781 cm⁻¹.

Además de las mencionadas anteriormente, también se observó absorción en la proximidad de los números de onda 1656 cm⁻¹, 1613 cm⁻¹, 1563 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹, 1468 cm⁻¹, 1446 cm⁻¹, 1241 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1145 cm⁻¹, 1096 cm⁻¹, 1070 cm⁻¹, 971 cm⁻¹ y 822 cm⁻¹.

Además, se midió el contenido de agua del dihidrato sintetizado por el método anterior usando un medidor de humedad (CA-100, producido por Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd.) por el método de Karl Fischer. Los resultados mostraron que el dihidrato tuvo un contenido de agua de 7,79 % en peso.

Ejemplo 2 de producción: Síntesis de dihidrato finamente molido

Se molió el cristal de dihidrato (2,73 kg) obtenido en el Ejemplo 1 de producción usando un molino de chorro. Aquí, se estableció la presión del aire a 5 kgf/cm², y se estableció la velocidad rotacional del alimentador a 20 rpm. Como resultado, se obtuvo dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona finamente molido (2,61 kg, 95,6 %).

El dihidrato (producto finamente molido) así obtenido tuvo un diámetro medio de partículas de 5,5 µm. El diámetro medio de partículas se midió usando un Microtrack HRA, producido por Nikkiso Co., Ltd.

La Fig. 5 muestra el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS) del dihidrato sintetizado por el método anterior. Como se muestra en la Fig. 5, en el espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, TMS), se observaron picos a 1,64 ppm (tt, J = 7,3 Hz, J = 7,3 Hz, 2H), 1,80 ppm (tt, J = 6,9 Hz, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44 ppm (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,62 ppm (a, 4H), 3,06 ppm (a, 4H), 3,32 ppm (s, 4H + H₂O), 4,06 ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,29 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 ppm (dd, J = 2,3 Hz, J = 9,3 Hz, 1H), 6,88 ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 ppm (dd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,61 ppm (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H) y 11,57 ppm (s, 1H).

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del dihidrato sintetizado por el método anterior del mismo modo que en el Ejemplo 1 de producción. La Fig. 6 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo. Como se muestra en la Fig. 6, en el espectro de difracción de rayos X de polvo, se observaron picos de difracción a 2θ = 8,2°, 8,9°, 15,2°, 15,7° y 24,4°.

Además de los mencionados anteriormente, también se observaron picos de difracción a 2θ = 6,8°, 12,2°, 14,0°, 14,5°, 17,4°, 18,1°, 18,5°, 19,0°, 19,2°, 19,6°, 20,3°, 20,6°, 21,5°, 22,7°, 23,4°, 25,0°, 26,1°, 27,1°, 28,6°, 29,0°, 30,4°, 34,0°, 34,5°, 35,3° y 36,7°.

Se midió el espectro de IR (KBr) del dihidrato sintetizado por el método anterior del mismo modo que en el Ejemplo 1 de producción. La Fig. 7 muestra el espectro de IR (KBr). Como se muestra en la Fig. 7, en el espectro de IR (KBr), se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda 3507 cm⁻¹, 2936 cm⁻¹, 2812 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹, 1626 cm⁻¹, 1447 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹ y 839 cm⁻¹.

Se midió el espectro de Raman del dihidrato sintetizado por el método anterior. La Fig. 8 muestra el espectro de Raman. Como se muestra en la Fig. 8, en el espectro de Raman, se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda 1496 cm⁻¹, 1376 cm⁻¹, 1323 cm⁻¹, 1311 cm⁻¹, 1286 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹ y 781 cm⁻¹.

Además de las mencionadas anteriormente, también se observó absorción en la proximidad de los números de onda 1656 cm⁻¹, 1614 cm⁻¹, 1563 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹, 1467 cm⁻¹, 1446 cm⁻¹, 1241 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1145 cm⁻¹, 1095 cm⁻¹, 1069 cm⁻¹, 971 cm⁻¹ y 822 cm⁻¹.

Además, se midió el contenido de agua del dihidrato sintetizado por el método anterior usando un medidor de humedad (CA-100, producido por Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd.) por el método de Karl Fischer. Los resultados mostraron que el dihidrato tuvo un contenido de agua de 6,74 % en peso.

Ejemplo 3 de producción: Síntesis de hidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona

Se mezclaron 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (5,0 kg), etanol (100 l), agua (115 l) y ácido DL-láctico (2,29 kg) para preparar una mezcla líquida de ácido. La mezcla líquida se agitó a reflujo para disolver la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (temperatura de reflujo: 82 °C). Después del enfriamiento hasta -5 °C, se introdujo la disolución obtenida anteriormente, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos, en una disolución que contenía hidróxido sódico (1,48 kg) y agua (135 l) que se enfrió hasta 1 °C, para preparar una mezcla líquida con pH 11. Después de agitarse a aproximadamente 2 a 5 °C durante tres horas, la mezcla se calentó a 45 °C y se agitó adicionalmente a 45 a 50 °C durante dos horas para realizar la separación sólido-líquido. Se realizó el lavado con agua (200 l) hasta que desapareció el álcali en el componente sólido (es decir, hasta que el valor de pH del filtrado fue 7). Se lavó adicionalmente el componente sólido con una mezcla líquida de etanol (15 l) y agua (20 l). Entonces, se secó componente sólido a temperatura ambiente hasta que su peso fue constante obteniéndose un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (sin moler, 5,11 kg).

El hidrato así obtenido fue el mismo que el obtenido en el Ejemplo 1 de producción.

Se midió el espectro de Raman del hidrato sintetizado por el método anterior. La Fig. 9 muestra el espectro de Raman. Como se muestra en la Fig. 9, en el espectro de Raman, se observaron bandas de absorción en la proximidad de los números de onda 1497 cm⁻¹, 1376 cm⁻¹, 1323 cm⁻¹, 1311 cm⁻¹, 1287 cm⁻¹, 1223 cm⁻¹ y 782 cm⁻¹.

Además de las mencionadas anteriormente, también se observó absorción en la proximidad de los números de onda 1656 cm^{-1} , 1614 cm^{-1} , 1563 cm^{-1} , 1512 cm^{-1} , 1468 cm^{-1} , 1446 cm^{-1} , 1241 cm^{-1} , 1203 cm^{-1} , 1145 cm^{-1} , 1126 cm^{-1} , 1096 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 972 cm^{-1} y 822 cm^{-1} .

Ejemplo 4 de producción: Síntesis del anhídrido del Compuesto (I)

5 Se mezclaron la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (700 g) sintetizada en el Ejemplo 1 de producción, etanol (14 l) y ácido acético (1,4 l) en un recipiente de reacción. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo ($76\text{ }^{\circ}\text{C}$) para disolver la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (158 ml) a la misma, y entonces se enfrió hasta $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ mientras se agitaba. Después de eso, la mezcla se calentó otra vez, se agitó a reflujo durante una hora, y luego se enfrió hasta $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos. El sólido precipitado se filtró por succión y se lavó con etanol (0,7 l). Entonces, el componente sólido se secó al aire a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que su peso fue constante obteniéndose un clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (814 g). Se mezclaron el clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (800 g), etanol (7,2 l) y agua (4,8 l) en un recipiente de reacción, y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$) mientras se agitaba. Después de realizar filtración en caliente, se disolvió el clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona. Se circuló una disolución que contenía hidróxido sódico (81,6 g) disuelto en agua (240 ml) en la disolución anteriormente obtenida, y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos. Se alimentó agua (2,4 l) a la mezcla, seguido por enfriamiento hasta $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mientras se agitaba. Se separó por filtración el precipitado sólido y se lavó con agua (16 l). El sólido se secó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ obteniéndose un anhídrido de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona sólido blanco (637 g).

Se midió el espectro de RMN ^1H del anhídrido obtenido anteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 1 de producción. La Fig. 10 muestra el espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , TMS). Como se muestra en la Fig. 10, en el espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , TMS), se observaron picos a 1,63 ppm (tt, $J = 7,3\text{ Hz}$, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H), 1,80 ppm (tt, $J = 7,3\text{ Hz}$, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H), 2,44 ppm (t, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H), 2,61 ppm (m, 4H), 3,05 ppm (m, 4H), 4,05 ppm (t, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H), 6,29 ppm (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 6,80 ppm (d, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,4\text{ Hz}$, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 6,88 ppm (dd, $J = 7,8\text{ Hz}$, $0,8\text{ Hz}$, 1H), 7,27 ppm (dd, $J = 7,8\text{ Hz}$, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,39 ppm (dd, $J = 5,6\text{ Hz}$, $0,8\text{ Hz}$, 1H), 7,55 ppm (d, $J = 9,4\text{ Hz}$, 1H), 7,61 ppm (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,69 ppm (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 7,80 ppm (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H) y 11,60 (s, 1H).

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del anhídrido obtenido anteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 1 de producción. La Fig. 11 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo. Como se muestra en la Fig. 11, en el espectro de difracción de rayos X de polvo, se observaron picos de difracción a $2\theta = 14,4^{\circ}$, $19,1^{\circ}$, $20,2^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ y $23,2^{\circ}$.

Se midió el espectro de IR (KBr) del anhídrido obtenido anteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 2 de producción. La Fig. 12 muestra el espectro de IR (KBr). Como se muestra en la Fig. 12, la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona tuvo bandas de absorción en el espectro de IR (KBr) en la proximidad de los números de onda 2941 cm^{-1} , 2818 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} , 1624 cm^{-1} , 1449 cm^{-1} , 1221 cm^{-1} y 833 cm^{-1} .

Se midió el contenido de agua del anhídrido sintetizado por el método anterior del mismo modo que en el Ejemplo 2 de producción. Los resultados revelaron que el anhídrido obtenido anteriormente tenía un contenido de agua de $0,04\%$ en peso.

40 Preparación inyectable

Se produjeron las preparaciones inyectables descritas a continuación usando un dihidrato del Compuesto (I) (el dihidrato obtenido en el Ejemplo 1 de producción se molió en un tamaño de partículas deseables) o un anhídrido del Compuesto (I), ambos producidos por el método descrito anteriormente, y los siguientes componentes. A menos que se defina de otro modo, se usaron el dihidrato del Compuesto (I), y el anhídrido del Compuesto (I), después de ser molidos a 2 a $6\text{ }\mu\text{m}$. Se midió el tamaño de partículas usando un analizador por difracción láser del tamaño de partículas (SALD-3000J o SALD-3100, producido por Shimadzu Corporation). Cuando una preparación inyectable contiene 108 mg del dihidrato del Compuesto (I) por 1 ml de la preparación, 100 mg del Compuesto (I) están contenidos en la preparación inyectable.

- Polietilenglicol 400 (Macrogol 400, producido por Wako Pure Chemical Industries)
- 50 • Cloruro sódico (producido por Nacalai Tesque, Inc.)
- Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (producido por Nacalai Tesque, Inc.)
- Dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio (producido por Wako Pure Chemical Industries)
- Éster de ácidos mono-grasos de polioxietilensorbitano (polisorbato 80, producido por NOF Corporation)
- DL-metionina (producido por Wako Pure Chemical Industries)

- Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol (Pluronic F68, producido por BASF Japan Ltd.)
 - Hidróxido sódico (producido por Wako Pure Chemical Industries)
 - Sorbitol (D(-)-sorbitol, producido por Wako Pure Chemical Industries)
 - Carboximetilcelulosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio, producida por Hercules Chemical Co., Ltd.)
- 5 • Benzoato de bencilo (producido por Nacalai Tesque, Inc.)

Ejemplo 1: Síntesis de la preparación inyectable que comprende un anhídrido que contiene un aglutinante de partículas acuoso del Compuesto (I) como un principio activo

Se pesaron polietilenglicol 400 (8640 mg), polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol (300 mg), cloruro sódico (12000 mg), DL-metionina (750 mg), dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (226 mg), dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio (176 mg) y polisorbato 80 (90 mg), como vehículo, y se mezclaron en un vaso de precipitados de 500 ml. Se añadió agua para inyección (240 ml) para disolver el vehículo. Después de confirmar que el vehículo se disolvió completamente en el agua para inyección, la disolución resultante se hizo pasar a través de un filtro de poliétersulfona (PES) (Millipore Express PLUS alto caudal, 73 mm/0,22 µm, SCGP U11 RE, producido por Nihon Millipore K. K.) en una cabina de flujo laminar (cabina biológica de flujo laminar, MCV-B161F, producida por Biomedix). Se añadió un anhídrido del Compuesto (I) (30000 mg) a la disolución que se había pasado a través del filtro en la cabina de flujo laminar para preparar una suspensión. Se ajustó la mezcla para tener un valor de pH de aproximadamente 7 usando hidróxido sódico 1 N o 5 N que se había pasado a través de un filtro de PES. Se midió el volumen de la disolución resultante usando una probeta graduada, y se extrajo una porción de la misma (0,5 ml). Después de medir el contenido del Compuesto (I) por el método de HPLC, se añadió agua para inyección a la misma para ajustar la concentración del Compuesto (I) hasta 100 mg/ml.

Después de eso, cada formulación se puso individualmente en un vial (φ 23 × 35 y una abertura de 13 mm, producido por Iwata Glass Industrial Co., Ltd.), y entonces se procesó en un autoclave (121 °C, 20 minutos) obteniéndose una preparación inyectable. La preparación inyectable resultante tuvo un valor de pH de 6,54.

Se midió el diámetro de partículas del anhídrido del Compuesto (I) contenido en la preparación inyectable resultante usando un analizador por difracción láser del tamaño de partículas (SALD-3000J o SALD-3100, producido por Shimadzu Corporation). Específicamente, se definió el diámetro medio de partículas secundarias como el diámetro de partículas medido usando una celda de circulación y usando agua como el medio de medición. Se definió el diámetro medio de partículas primarias como el diámetro medio de partículas en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente, excepto que la medición se realizó mientras que el medio de medición se sometió a irradiación ultrasónica (esto también es cierto para los ejemplos descritos a continuación). El anhídrido del Compuesto (I) tuvo un diámetro medio de partículas secundarias de 10,480 µm. Se confirmó que las partículas del anhídrido del Compuesto (I) se agregaron para formar partículas secundarias.

Ejemplo 2: Síntesis de la preparación inyectable que comprende un dihidrato que contiene aglutinante de partículas acuoso del Compuesto (I) como un principio activo

Se produjo una preparación inyectable del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que se usó el dihidrato del Compuesto (I) en lugar del anhídrido del Compuesto (I) y no se realizó el proceso de autoclave. La preparación inyectable resultante tuvo un valor de pH de 7,08.

Se midió el diámetro de partículas del dihidrato del Compuesto (I) contenido en la preparación inyectable resultante del mismo modo que en el Ejemplo 1. El dihidrato del Compuesto (I) tuvo un diámetro de partículas medio de 9,819 µm. Se confirmó que las partículas del dihidrato del Compuesto (I) se agregaron para formar partículas secundarias.

Los componentes de las preparaciones inyectables obtenidas en los Ejemplos 1 y 2, y la cantidad de cada componente en ella (es decir, las formulaciones de preparaciones inyectables), se muestran en la Tabla 1 a continuación.

45 Tabla 1

Componentes	Cantidad (mg)	
	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Anhídrido del Compuesto (I)	100	-
Dihidrato del Compuesto (I)	-	108
Polietilenglicol 400	28,8	28,8

Componentes	Cantidad (mg)	
	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Cloruro sódico	40	5
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,756	0,756
Dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio	0,588	0,588
Polisorbato 80	0,3	0,3
DL-metionina	2,5	2,5
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	1	1
Hidróxido sódico	c.s.	c.s.
Agua para inyección	c.s.	c.s.
Total	1 ml	1 ml

5 Se reprodujo del mismo modo la preparación inyectable del Ejemplo 2 (Ejemplo 2b). Al mismo tiempo, se produjeron una preparación inyectable (Ejemplo 2c) usando 10 mg/ml de cloruro sódico en lugar de 5 mg/ml, y una preparación inyectable (Ejemplo 2a), excluyendo el polietilenglicol del Ejemplo 2c. Específicamente, se produjeron preparaciones inyectables (Ejemplos 2a, 2b y 2c) como se muestra en la Tabla 2. Además, las preparaciones inyectables de los Ejemplos 2a, 2b y 2c se dejaron reposar a 60 °C durante un mes y luego se analizaron su dispersabilidad y redispersabilidad. Se midieron el diámetro medio de partículas primarias y el diámetro medio de partículas secundarias antes y después de reposar. La Tabla 2 también muestra los resultados.

Tabla 2

Componentes	Cantidad (mg)		
	2a	2b	2c
Dihidrato del Compuesto (I)	108	108	108
Polietilenglicol 400	-	28,8	28,8
Cloruro sódico	10	5	10
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,756	0,756	0,756
Dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio	0,588	0,588	0,588
Polisorbato 80	0,3	0,3	0,3
DL-metionina	2,5	2,5	2,5
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	1	1	1
Hidróxido sódico	c.s.		
Agua para inyección	c.s.		
pH	7,0		
Total	1 ml		
Dispersabilidad (60 °C/1M, Rf)	0,72	0,67	0,78
Redispersabilidad (60 °C/1M)	A	A	A
Diámetro medio de partículas (Inicial, µm)	4,4	5,0	4,9
Columna superior/partícula primaria, Columna inferior/partícula secundaria	9,8	10,3	8,9

Diámetro medio de partículas (60 °C/1M, μm)	3,9	3,8	4,2
Columna superior/partícula primaria, Columna inferior/partícula secundaria	10,3	10,4	10,8

En la tabla, los valores mostrados en la columna de "Dispersabilidad (60 °C/1M, Rf)" indican los múltiplos de la altura de precipitación formada tras dejar que cada preparación inyectable repose a 60 °C durante un mes después de la producción con respecto a la altura de la superficie del líquido. Específicamente, los números indican la relación de la altura de precipitación cuando la altura de la superficie del líquido se define como 1 (60 °C/1M significa que la muestra se dejó reposar a 60 °C durante un mes).

Además, el símbolo "A" en la columna "Redispersabilidad (60 °C/1M)" indica que la preparación inyectable volvió fácilmente a una suspensión cuando se sacudió suavemente a mano después de que la precipitación hubiera ocurrido debido al reposo a 60 °C durante un mes.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia): Síntesis de la preparación inyectable que comprende un anhídrido que contiene aglutinante de partículas aceitoso del Compuesto (I) como un principio activo

Se pesó carboximetilcelulosa (15000 mg) y se dispuso en un vaso de precipitados de 300 ml. Se añadió agua para inyección (120 ml) al mismo, y la carboximetilcelulosa se disolvió usando un homogeneizador (OMNI TH, producido por OMNI International Co., Ltd.) a 50 °C. Posteriormente, se pesaron sorbitol (75000 mg), dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (117 mg) y polisorbato 80 (150 mg) y se añadieron al vaso de precipitados de 300 ml. Entonces, la mezcla se agitó completamente. Después de disolver la disolución resultante, se pasó a través de un filtro de poliétersulfona (PES) (Millipore Express PLUS alto caudal, 73 mm/0,22 μm , SCGP U11 RE, producido por Nihon Millipore K.K.) en una cabina de flujo laminar (cabina biológica de flujo laminar, MCV-B161F, Biomedix, producida por Biomedix). En la cabina de flujo laminar, se añadió benzoato de bencilo que había pasado a través de un filtro de politetrafluoroetileno (PTFE) (Millex®-FG, 0,2 μm , 25 mm, producido por Nihon Millipore K.K., esterilizado por óxido de etileno) a la línea de 10 ml de un matraz graduado cuyo peso tara se pesó con antelación. Entonces, se midió el peso del matraz graduado. Se estimó la cantidad de benzoato de bencilo necesaria para añadir basándose en la densidad calculada a partir del peso medido. Se añadió la cantidad necesaria de benzoato de bencilo a la disolución pasada a través de un filtro de PES, y luego se mezcló completamente. Se añadió al mismo un anhídrido del Compuesto (I) (16215 mg) pesado en la cabina de flujo laminar. Se ajustó la mezcla para tener un valor de pH de aproximadamente 7 usando hidróxido sódico 1 N o 5 N que se había pasado a través de un filtro de PES. Se midió su volumen usando una probeta graduada, y se extrajo una porción del mismo (0,5 ml). Después de medir el contenido del Compuesto (I) por el método de HPLC, se añadió agua para inyección al mismo para ajustar la concentración del Compuesto (I) hasta 100 mg/ml. La preparación inyectable resultante tuvo un valor de pH de 6,95.

Se midió el diámetro de partículas del anhídrido del Compuesto (I) contenido en la preparación inyectable resultante del mismo modo que en el Ejemplo 1. El anhídrido del Compuesto (I) tuvo un diámetro de partículas medio de 13,237 μm . Se confirmó que las partículas del anhídrido del Compuesto (I) se agregaron para formar partículas secundarias.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia): Síntesis de la preparación inyectable que comprende un dihidrato que contiene aglutinante de partículas aceitoso del Compuesto (I) como un principio activo

Se produjo una preparación inyectable del mismo modo que en el Ejemplo 3, excepto que se usó un dihidrato del Compuesto (I) en lugar de un anhídrido del Compuesto (I). La preparación inyectable resultante tuvo un valor de pH de 7,06.

Se midió el diámetro de partículas del dihidrato del Compuesto (I) contenido en la preparación inyectable resultante del mismo modo que en el Ejemplo 1. El dihidrato del Compuesto (I) tuvo un diámetro de partículas medio de 8,025 μm . Se confirmó que las partículas del dihidrato del Compuesto (I) se agregaron para formar partículas secundarias.

Los componentes de las preparaciones inyectables obtenidas en los Ejemplos 3 y 4, y la cantidad de cada componente en su interior, se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Componentes	Cantidad (mg)	
	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Anhídrido del Compuesto (I)	100	-
Dihidrato del Compuesto (I)	-	108
Sorbitol	50	45

Componentes	Cantidad (mg)	
	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Carboximetilcelulosa de sodio	10	10
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,78	0,624
Dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio	-	2,148
Benzoato de bencilo	0,3	0,8
Polisorbato 80	1	1
Hidróxido sódico	c.s.	c.s.
Agua para inyección	c.s.	c.s.
Total	1 ml	1 ml

5 Entonces se reprodujo la preparación inyectable del Ejemplo 4 del mismo modo (Ejemplo 4b). Al mismo tiempo, se produjeron preparaciones inyectables del mismo modo, excepto que se usó benzoato de bencilo en una cantidad de 0,6 mg/ml (Ejemplo 4a) o 1,0 mg/ml (Ejemplo 4c) en lugar de 0,8 mg/ml. Específicamente, se produjeron las preparaciones inyectables (Ejemplos 4a, 4b, y 4c) mostradas en la Tabla 4. Además, las preparaciones inyectables de los Ejemplos 4a, 4b, y 4c se dejaron reposar a 60 °C durante un mes, y luego se analizaron su dispersabilidad y redispersabilidad. Se midieron el diámetro medio de partículas primarias y el diámetro medio de partículas secundarias antes y después de reposar. La Tabla 4 también muestra los resultados.

Tabla 4

Componentes	Cantidad (mg)			
	4a	4b	4c	
Dihidrato del Compuesto (I)	108	108	108	
Sorbitol	45	45	45	
Carboximetilcelulosa de sodio	10	10	10	
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,624	0,624	0,624	
Dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio	2,148	2,148	2,148	
Benzoato de bencilo	0,6	0,8	1	
Polisorbato 80	1	1	1	
Hidróxido sódico	c.s.			
Agua para inyección	c.s.			
pH	7,0			
Total	1 ml			
Dispersabilidad (60 °C/1M, valor Rf)	0,64	0,80	0,73	
Redispersabilidad (60 °C/1M)	A	A	A	
Diámetro medio de partículas (Inicial, µm)	Primarias	3,9	3,8	3,7
	Secundarias	8,0	7,6	7,5
Diámetro medio de partículas (60 °C/1M, µm)	Primarias	4,3	4,4	4,4
	Secundarias	11,9	11,6	11,6

Las recitaciones en las columnas en la tabla anterior son las mismas que en la Tabla 2.

Se reprodujeron las preparaciones inyectables de los Ejemplos 1 y 3 (Ejemplos 1a y 3a), y se midieron sus diámetros medios de partículas. Los resultados revelaron que la preparación inyectable del Ejemplo 1a tuvo un diámetro medio de partículas primarias de 5,0 µm y un diámetro medio de partículas secundarias de 10,3 µm, y la preparación inyectable del Ejemplo 3a tuvo un diámetro medio de partículas primarias de 3,9 µm y un diámetro medio de partículas secundarias de 15,1 µm.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

Se produjo una preparación inyectable del mismo modo que en el Ejemplo 3, excepto que se usó un dihidrato del Compuesto (I) en lugar de un anhídrido del Compuesto (I), se usó alcohol bencílico (10 mg/ml) en lugar de benzoato de bencilo (0,3 mg/ml). El diámetro medio de partículas secundarias del dihidrato del Compuesto (I) en la preparación inyectable fue 6,9 µm y su diámetro medio de partículas primarias fue 2,3 µm. A partir de este resultado, se confirmó que las partículas del dihidrato del Compuesto (I) se agregaron para formar partículas secundarias. Cuando la preparación inyectable se dejó reposar durante cuatro días a temperatura ambiente, ocurrió la precipitación, pero volvió fácilmente a una suspensión cuando se sacudió suavemente a mano.

Ejemplos 1 y 2 de prueba

Se inyectaron cada una de las preparaciones inyectables que comprenden un anhídrido del Compuesto (I) o un dihidrato del Compuesto (I) producido en los Ejemplos 1 a 4 como un principio activo en el músculo crural de ratas macho a una dosis de 25 mg/kg. Para evaluar la transferencia del Compuesto (I) en la sangre después de la administración, se recogieron muestras de sangre 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21 y 28 días después de la administración, y se midió la concentración del Compuesto (I) en la sangre de cada muestra.

La Fig. 13 muestra los perfiles de concentración media en sangre-tiempo obtenidos administrando las preparaciones inyectables producidas en los Ejemplos 1 y 2. La Fig. 14 muestra los perfiles de concentración media en sangre-tiempo obtenidos administrando las preparaciones inyectables producidas en los Ejemplos 3 y 4. Como es evidente a partir de las Fig. 13 y 14, en cualquier caso en el que se administró la preparación inyectable que comprende un anhídrido o dihidrato del Compuesto (I), se sostuvo una concentración eficaz en sangre del Compuesto (I) durante al menos 28 días. En particular, los resultados del Ejemplo 2 de prueba (Fig. 14) revelaron que se administró cuando una preparación inyectable que contiene un dihidrato del Compuesto (I) producido en el Ejemplo 4, no se observó un excesivo aumento en la concentración de sangre, y se obtuvo una concentración estable en sangre.

Ejemplo 3 de prueba

Se produjeron las preparaciones inyectables (Ejemplo A y Ejemplo B) mostradas en la Tabla 5 del mismo modo que en los Ejemplos 3 y 4, respectivamente.

Tabla 5

Componentes	Cantidad (mg)	
	Ejemplo A	Ejemplo B
Anhídrido del Compuesto (I)	100	-
Dihidrato del Compuesto (I)	-	108
Sorbitol	50	50
Carboximetilcelulosa de sodio	10	10
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,78	0,78
Benzoato de bencilo	1	0,8
Polisorbato 80	1	1
Hidróxido sódico	c.s. (ajustado hasta pH7)	c.s. (ajustado hasta pH7)
Agua para inyección	c.s.	c.s.
Total	1 ml	1 ml

Se produjeron las preparaciones inyectables liofilizadas (Ejemplo comparativo A y Ejemplo comparativo B) mostradas en la Tabla 6 a continuación usando el mismo método que el desvelado en el ejemplo del documento de patente JP2012-232958A (el contenido de JP2012-232958A se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia). Las preparaciones inyectables se produjeron a una escala de 100 ml.

5 Tabla 6

Componentes	Cantidad (mg)	
	Ejemplo comparativo A	Ejemplo comparativo B
Anhídrido del Compuesto (I)	100	-
Dihidrato del Compuesto (I)	-	108
Manitol	41,6	41,6
Carboximetilcelulosa de sodio	8,32	8,32
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,78	0,624
Hidróxido sódico	c.s. (ajustado hasta pH7)	c.s. (ajustado hasta pH7)
Agua para inyección	c.s.	c.s.
Total	1 ml	1 ml

10 Se inyectaron cada una de las preparaciones inyectables del Ejemplo A, Ejemplo B, Ejemplo comparativo A y Ejemplo comparativo B en el músculo crural de ratas macho a una dosis de Compuesto (I) de 25 mg/kg. Para evaluar la transferencia del Compuesto (I) en la sangre después de la administración, se recogieron muestras de sangre 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21 y 28 días después de la administración, y se midió la concentración del Compuesto (I) en la sangre de cada muestra. Las preparaciones inyectables liofilizadas de los Ejemplos comparativos A y B son tales que el Compuesto (I) o una sal del mismo no forma partículas secundarias.

15 La Fig. 15 muestra los resultados obtenidos en forma de un gráfico. A partir de la Fig. 15, se confirmó que, en comparación con el caso en el que no se forman las partículas secundarias, la preparación inyectable de la presente invención en la que Compuesto (I) o una sal del mismo forma partículas secundarias con un diámetro de partículas específico conduce a una supresión del fenómeno de absorción rápida después del comienzo de la administración y convierte en excelente la sostenibilidad de la eficacia medicinal.

Ejemplo 4 de prueba

20 Se produjeron las preparaciones inyectables que tienen las composiciones mostradas en la Tabla 7 (Ejemplos C a F) del mismo modo que en el Ejemplo 2.

Tabla 7

Componentes	Cantidad (mg)			
	Ejemplo C	Ejemplo D	Ejemplo E	Ejemplo F
Dihidrato del Compuesto (I)	108	108	108	108
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,756	0,756	0,756	0,756
Dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio	0,588	0,588	0,588	0,588
Polisorbato 80	0,3	0,3	0,3	0,3
Cloruro sódico	10	5	10	5
DL-metionina	2,5	2,5	-	-
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	1	1	1	1
Polietilenglicol 400	-	28,8	-	28,8

Componentes	Cantidad (mg)			
	Ejemplo C	Ejemplo D	Ejemplo E	Ejemplo F
Hidróxido sódico	c.s. (pH7,0)	c.s. (pH7,0)	c.s. (pH7,0)	c.s. (pH7,0)
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

5 Se inyectaron cada una de las preparaciones inyectables de los Ejemplos C a F en el músculo crural de ratas macho a una dosis de Compuesto (I) de 25 mg/kg. Para evaluar la transferencia del Compuesto (I) en la sangre después de la administración, se recogieron muestras de sangre 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21 y 28 días después de la administración, y se midió la concentración del Compuesto (I) en la sangre de cada muestra.

La Fig. 16 muestra los resultados obtenidos en forma de un gráfico. La Tabla 8 muestra $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{28d\acute{a}a}$ después de administrar una preparación inyectable de cada ejemplo.

Tabla 8

Formulación	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$ABC_{28d\acute{a}a}$ (ng·día/ml)
Ejemplo C	26,2 ± 4,9	290,9 ± 43,3
Ejemplo D	36,9 ± 4,6	377,0 ± 26,9
Ejemplo E	21,7 ± 8,7	259,1 ± 75,2
Ejemplo F	28,3 ± 3,4	299,5 ± 21,9
		Media ± DE

10 A partir de los resultados mostrados anteriormente, se confirmó que la concentración en sangre del Compuesto (I) se mantuvo durante un mes desde el momento de la administración para todas las preparaciones inyectables de los Ejemplos C a F.

Ejemplo 5 de prueba

15 Se disolvió cada componente de vehículo en agua para inyección del mismo modo que en el Ejemplo 2. Se suspendió un dihidrato del Compuesto (I) en las disoluciones inyectables resultantes obteniéndose preparaciones inyectables (Ejemplos G-1 a G-6, Ejemplos H-1 a H-6, Ejemplo I-1 a I-6 y Ejemplos J-1 a J-6) que tienen las formulaciones mostradas en las Tablas 9 a 12.

Tabla 9

Serie de Ejemplos G

	Cantidad (mg)					
	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5	G-6
Dihidrato del Compuesto (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8
Hidróxido sódico	5	5	5	5	5	5
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dodecahidrato de hidrogenofosfato disodio	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588

ES 2 727 454 T3

	Cantidad (mg)					
	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5	G-6
Polisorbato 80	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	0	0,1	0,3	1	3	10
Hidróxido sódico	c.s. (ajustado hasta pH7)					
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	1 ml					

Tabla 10

Serie de Ejemplos H

	Cantidad (mg)					
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
Dihidrato del Compuesto (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8
Cloruro sódico	5	5	5	5	5	5
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dodecahidrato de hidrogenofosfato de disodio	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588
Polisorbato 80	0	0	0	0	0	0
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	0	0,1	0,3	1	3	10
Hidróxido sódico	c.s. (ajustado hasta pH7)					
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	1 ml					

5 Tabla 11

Serie de Ejemplos I

	Cantidad (mg)					
	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6
Dihidrato del Compuesto (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	0	0	0	0	0	0

	Cantidad (mg)					
	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6
Cloruro sódico	5	5	5	5	5	5
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dodecahidrato de hidrogenofosfato disodio	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588
Polisorbato 80	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	0	0,1	0,3	1	3	10
Hidróxido sódico	c.s. (ajustado hasta pH7)					
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	1 ml					

Tabla 12

Serie de Ejemplos J

	Cantidad (mg)					
	J-1	J-2	J-3	J-4	J-5	J-6
Dihidrato del Compuesto (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	0	0	0	0	0	0
Cloruro sódico	5	5	5	5	5	5
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dodecahidrato de hidrogenofosfato disodio	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588
Polisorbato 80	0	0	0	0	0	0
Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	0	0,1	0,3	1	3	10
Hidróxido sódico	c.s. (ajustado hasta pH7)					
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	1 ml					

La Tabla 13 muestra el valor de Rf (la altura de precipitación cuando la altura de la superficie del líquido definida es 1) de cada ejemplo.

Se midieron los valores de Rf después de permitir que cada ejemplo reposara a temperatura ambiente durante cinco días mientras se aplicaba vibración. El tubo de ensayo y el medidor de la vibración usado para la medición son del siguiente modo.

- Tubo de ensayo en el que se cargó cada ejemplo

Un tubo de ensayo equipado con una tapa de rosca (NR-10, fabricado por Maruemu Corporation),

Material (cuerpo): Vidrio de borosilicato,

Longitud: 105 mm,

10 Forma: Fondo redondo,

Capacidad: 12 ml,

Diámetro externo (ϕ) \times altura total: ϕ 16,5 mm \times 105 mm

- Medidor de la vibración en el que se dispuso cada tubo de ensayo

Unidad de manipulación del aire DH-14, fabricada por Sinko Industries Ltd.

15 (Se usó la unidad de manipulación del aire como un medidor de la vibración poniendo encima cada tubo de ensayo que contenía una preparación inyectable.)

Se midieron los niveles de vibración de la unidad de manipulación del aire usando un medidor del nivel de vibración (VM-53A, fabricado por RION Co., Ltd.), y se observaron los siguientes niveles de vibración:

Dirección del eje X: 68 dB, dirección del eje Y: 76 dB y dirección del eje Z: 90 dB.

20 Se considera que la aplicación de vibración hace el precipitado más denso, facilitando la formación de una torta dura. Por tanto, las condiciones para la medición del valor de Rf descritas anteriormente son más extremas que quedarse en reposo.

La Fig. 17 es un gráfico que muestra los resultados de la Tabla 13. En la Tabla 13 y la Fig. 17, PS80 representa Polisorbato 80, PEG representa Macrogol 400 y F68 representa polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol (Pluronic F68). El símbolo (+) que aparece después de algunos componentes significa que el componente estaba contenido en ellos, y (-) indica que el componente no estaba contenido en ellos. Esto también es aplicable a la Tabla 14 mostrada a continuación.

Tabla 13

	F68, 0 mg	F68, 0,1 mg	F68, 0,3 mg	F68, 1 mg	F68, 3 mg	F68, 10 mg
PS80(-), PEG(-) [Serie de Ejemplos J]	0,88	0,86	0,81	0,78	0,73	0,72
PS80(+), PEG(-) [Serie de Ejemplos I]	0,88	0,83	0,84	0,84	0,80	0,78
PS80(-), PEG(+) [Serie de Ejemplos H]	0,89	0,86	0,84	0,78	0,75	0,73
PS80(+), PEG(+) [Serie de Ejemplos G]	0,88	0,88	0,88	0,84	0,84	0,78

30 Ejemplo 6 de prueba

Se evaluó la jeringabilidad de las preparaciones inyectables de los Ejemplos G-1 a G-6, Ejemplos H-1 a H-6, Ejemplos I-1 a I-6 y Ejemplos J-1 a J-6 como se describe a continuación.

Después de la producción, se dejaron reposar las preparaciones inyectables de los Ejemplos G-1 a G-6, Ejemplos H-1 a H-6, Ejemplos I-1 a I-6 y Ejemplos J-1 a J-6 durante cinco días mientras que aplicó vibración. Después de eso, se invirtieron las preparaciones inyectables de los Ejemplos G-1 a G-6, Ejemplos H-1 a H-6, Ejemplos I-1 a I-6 y Ejemplos J-1 a J-6 para redispersar los precipitados en ellas. Los precipitados en todas las preparaciones inyectables se redispersaron preferentemente invirtiéndose solo una vez.

35

ES 2 727 454 T3

- 5 Después de eso, se cargaron 500 µl de cada preparación inyectable en una jeringa equipada con una aguja (27G × 1,5 pulgadas (3,81 cm), fabricada por Terumo Corporation), y entonces se confirmó la inyectabilidad de cada preparación inyectable en músculo extraído (muslo de pollo). La Tabla 14 muestra los resultados. En la Tabla 14, "a" indica que se pudo inyectar toda la cantidad de la preparación inyectable (es decir, la jeringabilidad fue satisfactoria); y "b" indica que se produjo la obstrucción de la aguja de la jeringa, y que la cantidad de la preparación inyectable no se pudo inyectar en su totalidad.

Tabla 14

	F68, 0 mg	F68, 0,1 mg	F68, 0,3 mg	F68, 1 mg	F68, 3 mg	F68, 10 mg
PS80(-), PEG(-) [Serie de Ejemplos J]	b	b	a	a	a	a
PS80(+), PEG(-) [Serie de Ejemplos I]	b	a	a	a	a	a
PS80(-), PEG(+) [Serie de Ejemplos H]	a	a	a	a	a	a
PS80(+), PEG(+) [Serie de Ejemplos G]	a	a	a	a	a	a

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación inyectable que comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma, aglutinantes de partículas y agua para inyección, comprendiendo los aglutinantes de partículas (i) cloruro sódico y (ii) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano y polietilenglicoles.
2. La preparación inyectable según la reivindicación 1, en la que los aglutinantes de partículas comprenden cloruro sódico y un polietilenglicol.
3. La preparación inyectable según la reivindicación 2, en la que el polietilenglicol es macrogol 400 o macrogol 4000.
- 10 4. La preparación inyectable según la reivindicación 2 o 3, que comprende además un éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitano.
5. La preparación inyectable según la reivindicación 4, en la que el éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitano es oleato de polioxietilen (20) sorbitano.
- 15 6. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que partículas secundarias se forman por la agregación de partículas (partículas primarias) de la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma, teniendo las partículas secundarias un diámetro medio de partículas (un diámetro medio de partículas secundarias) de 4 a 17 μm .
7. La preparación inyectable según la reivindicación 6, en la que las partículas primarias de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma tienen un diámetro medio de partículas primarias de 1 a 10 μm .
- 20 8. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene un pH de 5 a 8.
9. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la preparación libera un principio activo de tal manera que su concentración en sangre terapéuticamente eficaz se mantenga durante al menos una semana.
- 25 10. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de la misma es un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona.
11. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que es para tratar o prevenir la recaída de esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión.
- 30 12. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la preparación se administra por vía intramuscular o por vía subcutánea.
13. Una jeringa precargada que se precarga con la preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

Fig. 1

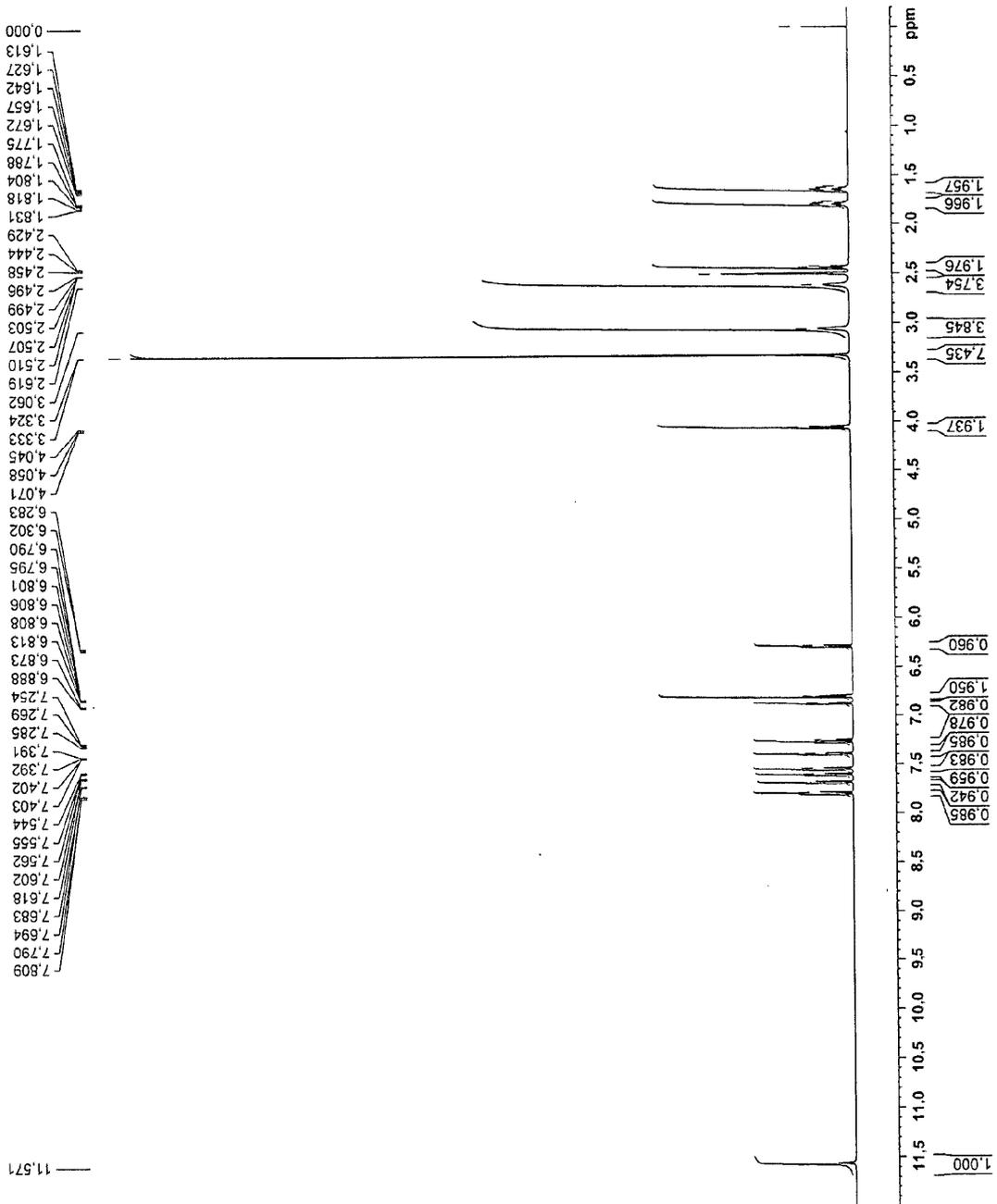


Fig. 2

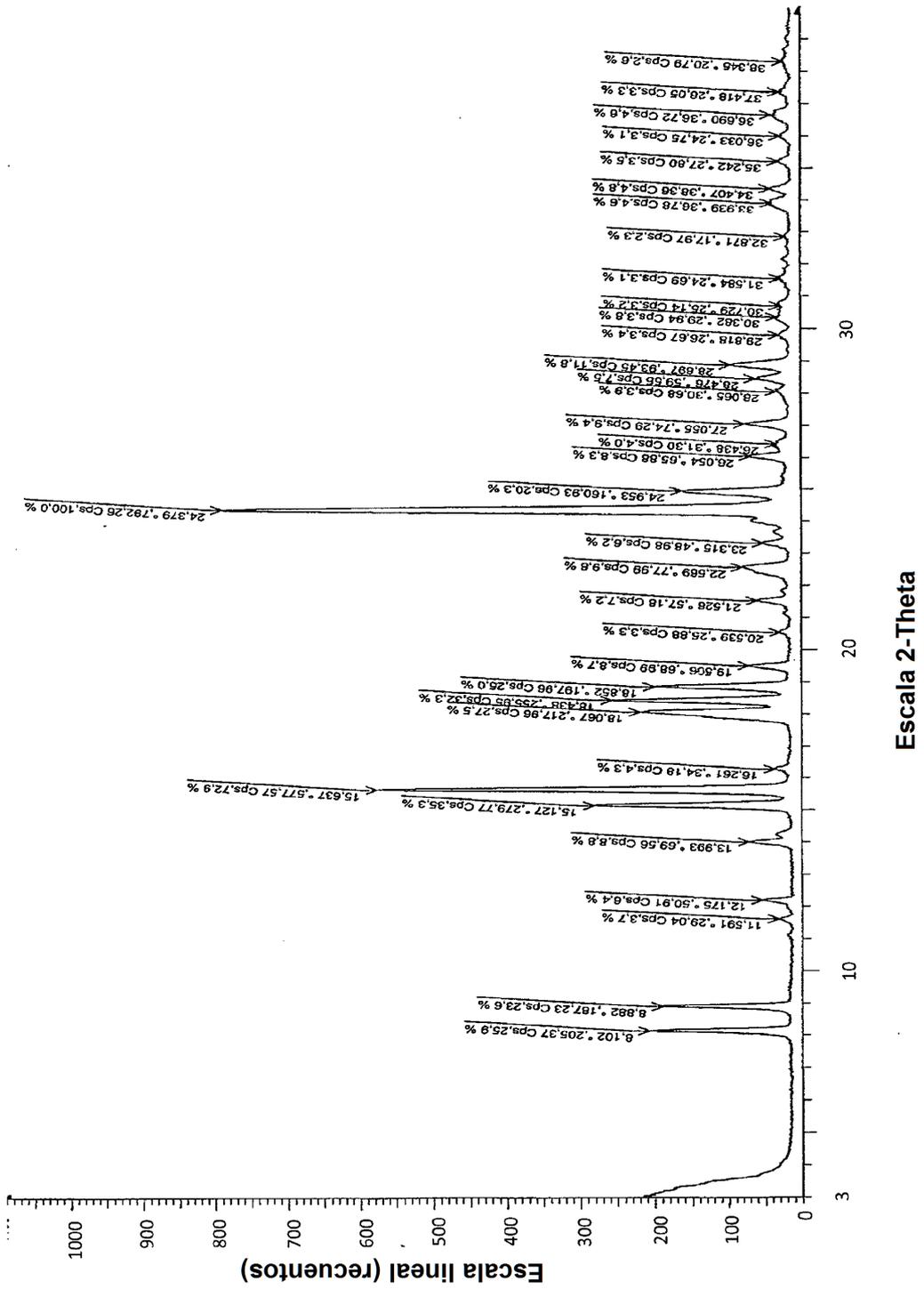


Fig. 3

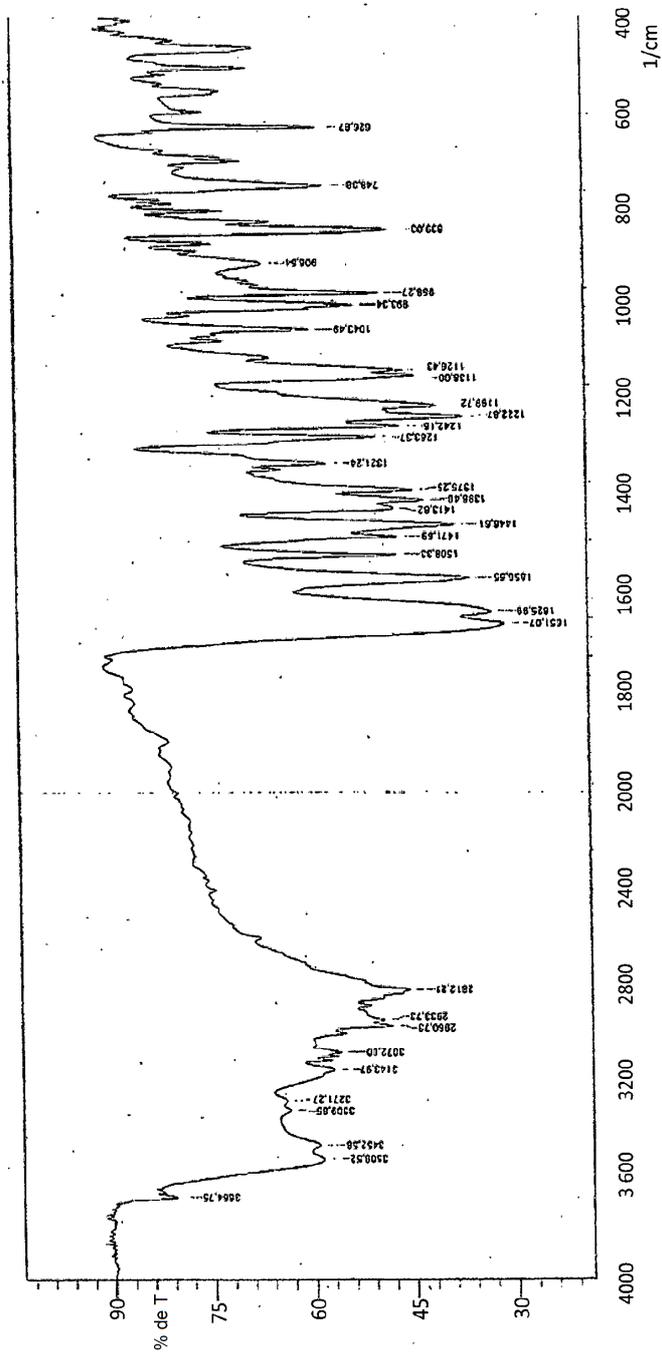


Fig. 4

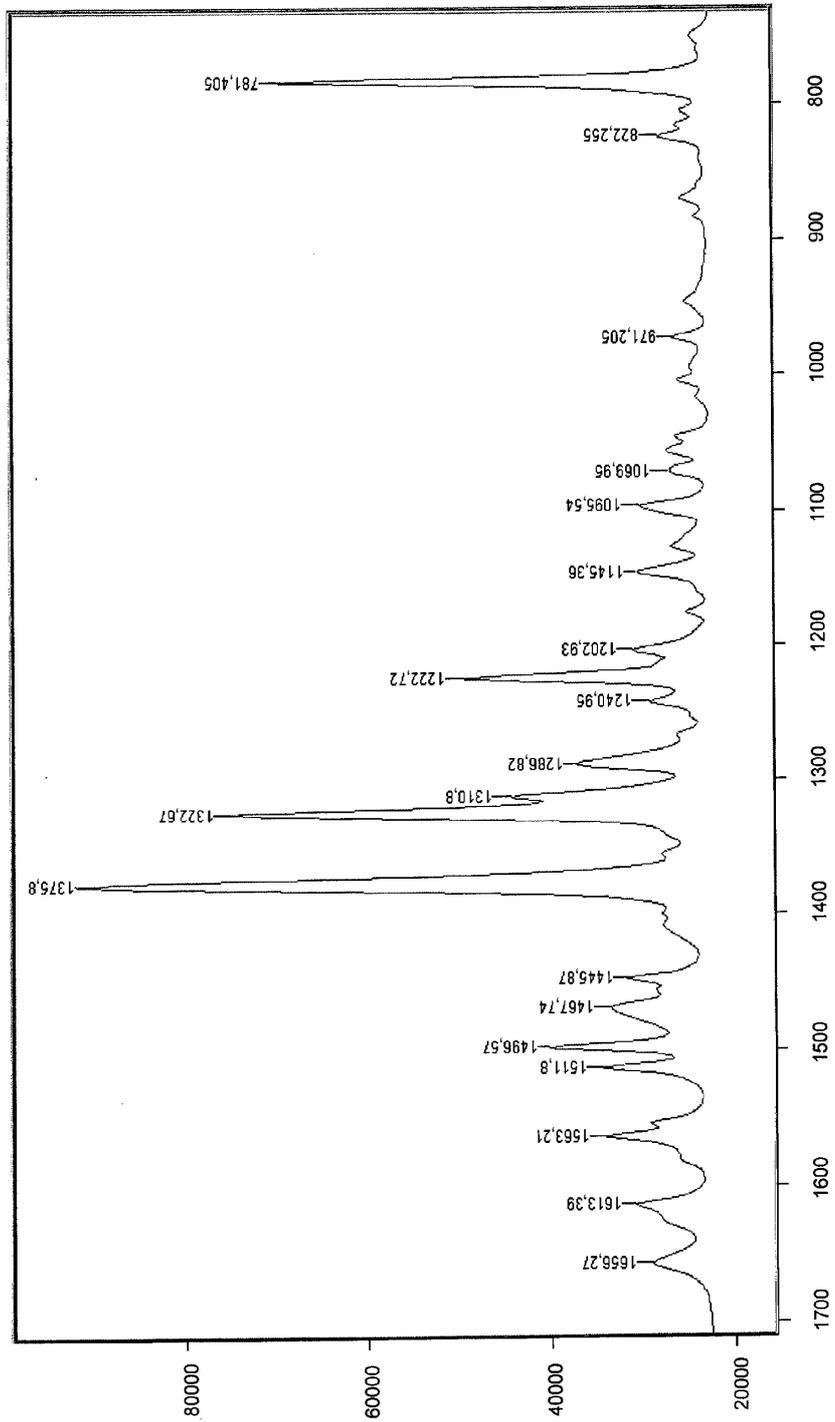


Fig. 5

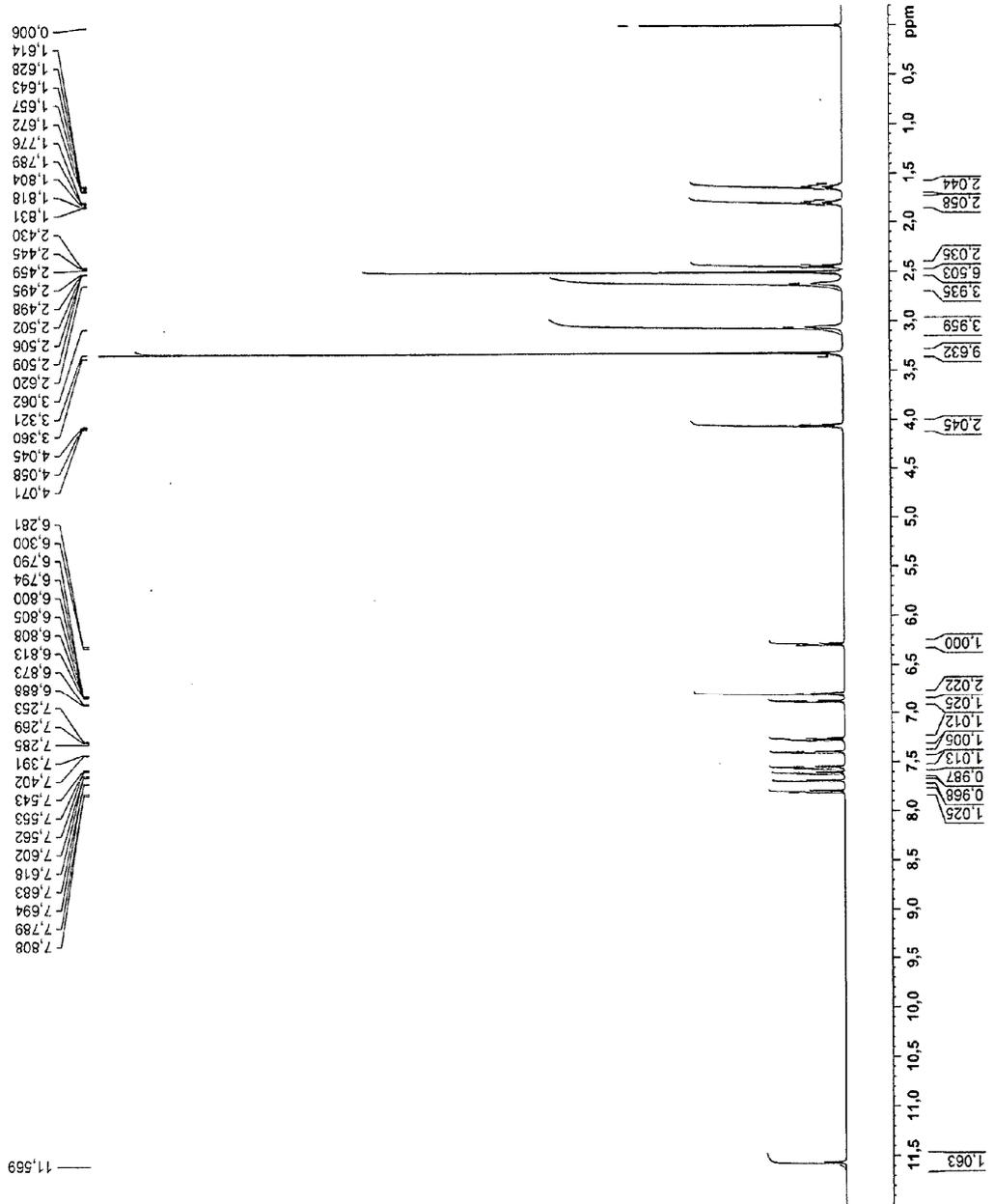


Fig. 6



Fig. 7

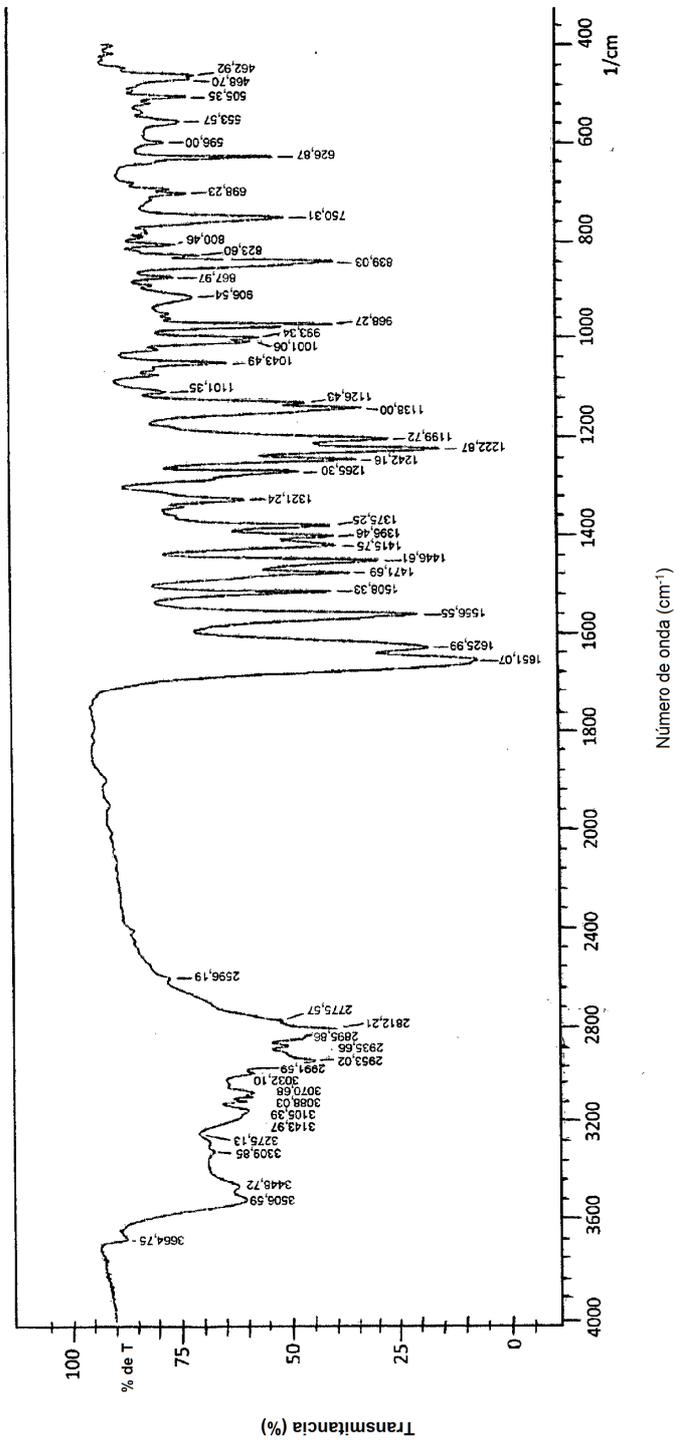


Fig. 8

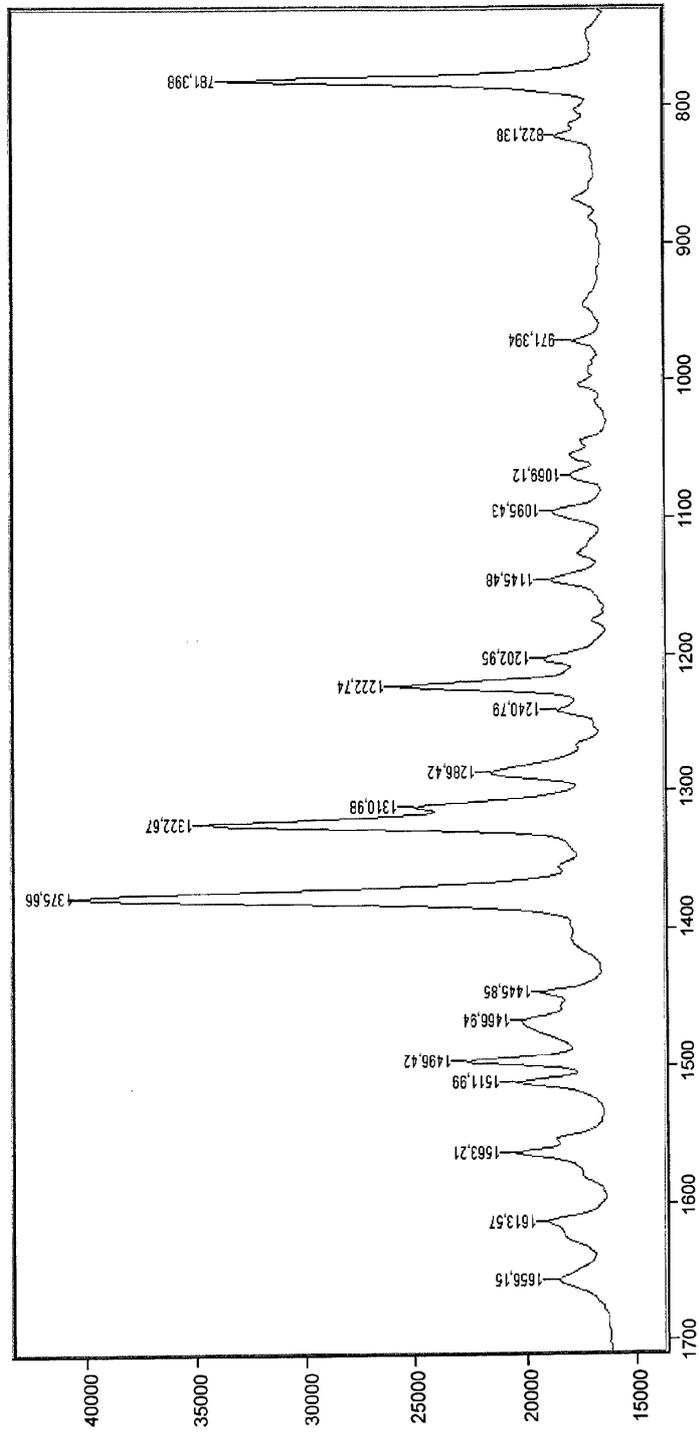


Fig. 9

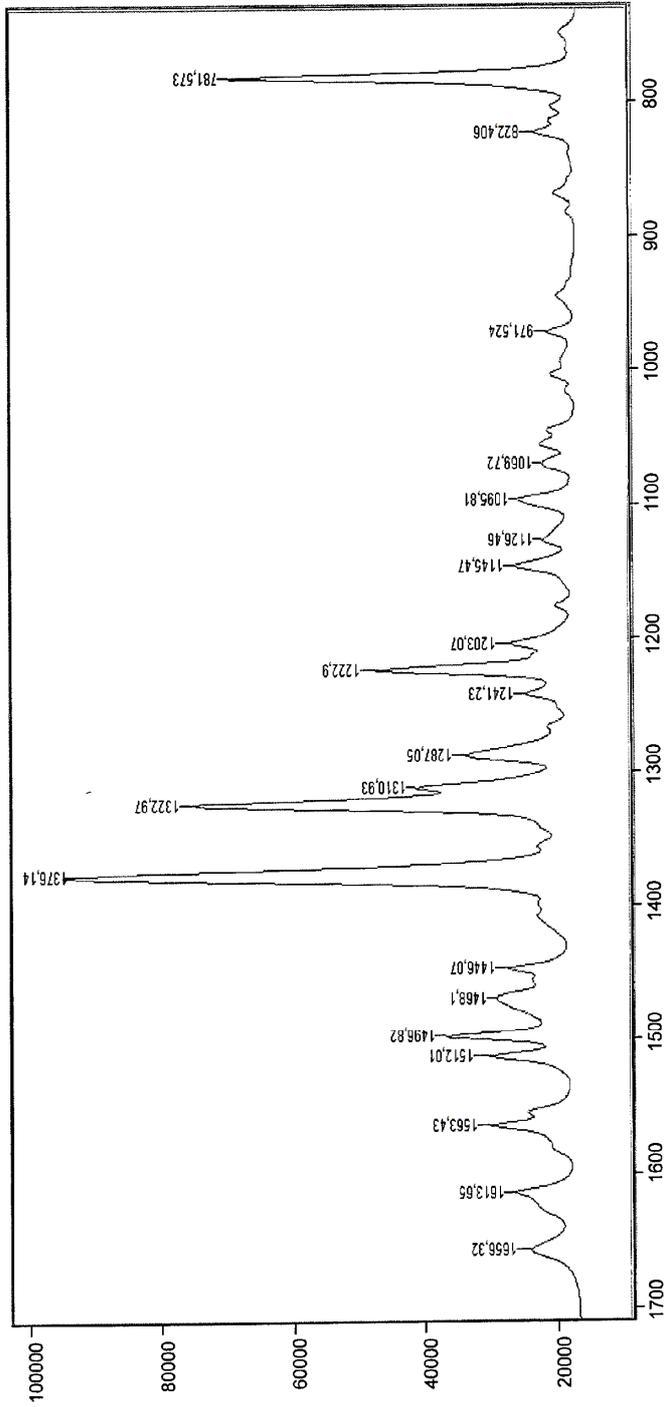


Fig. 10

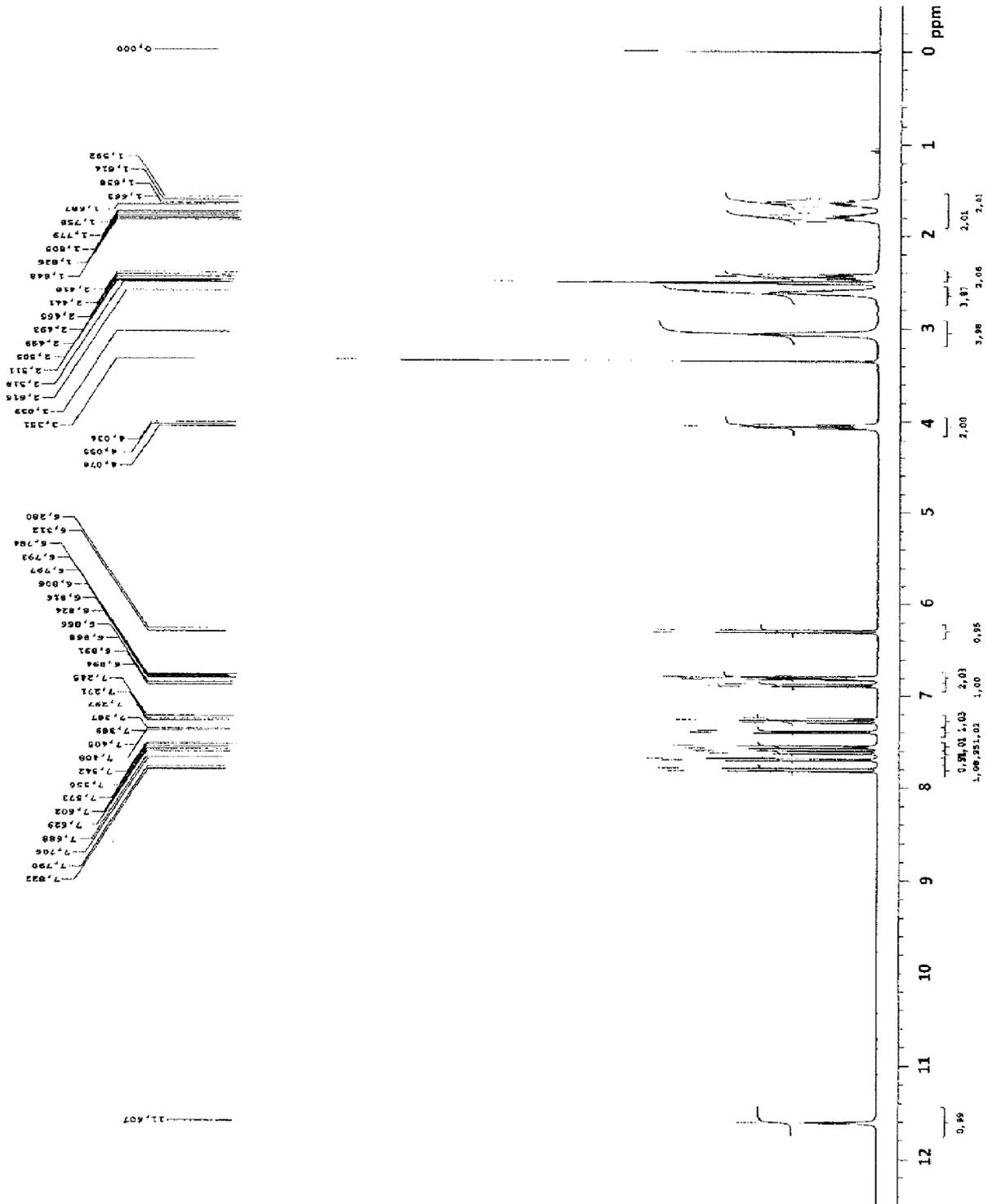


Fig. 11

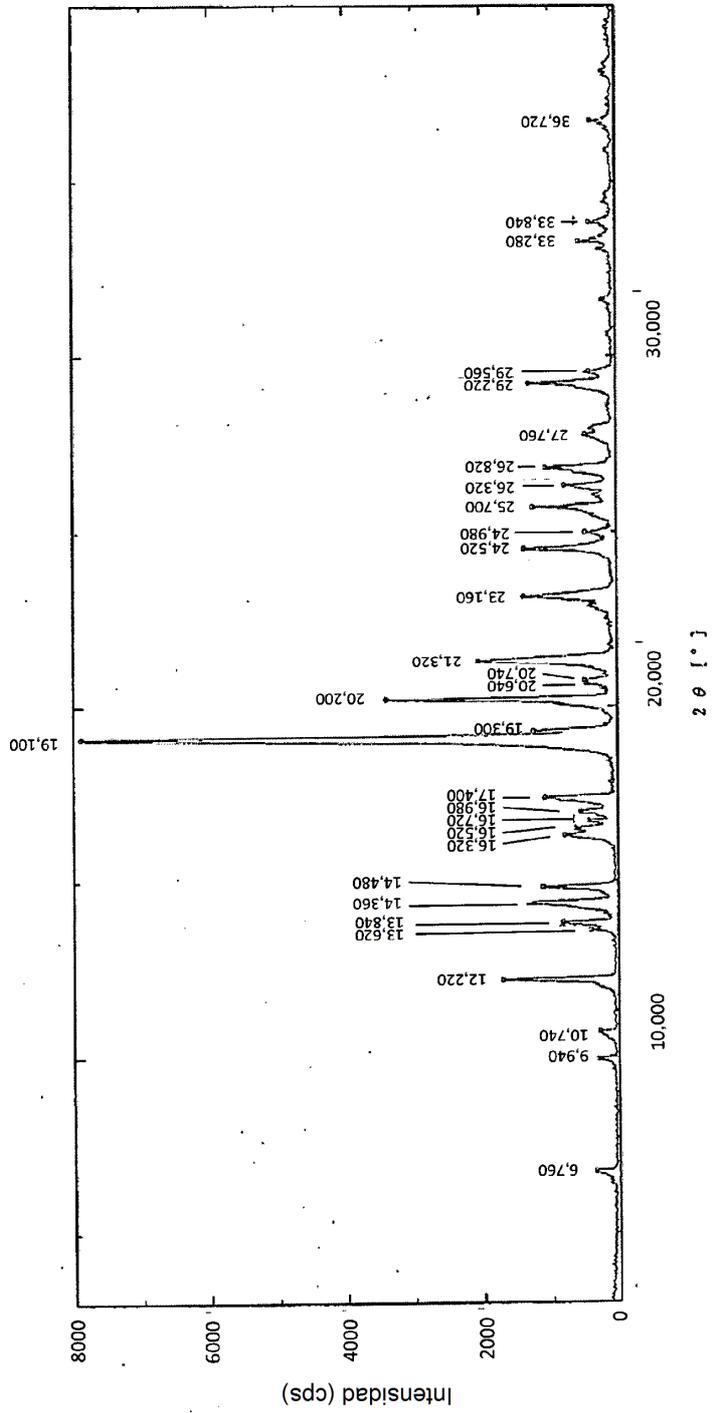


Fig. 12

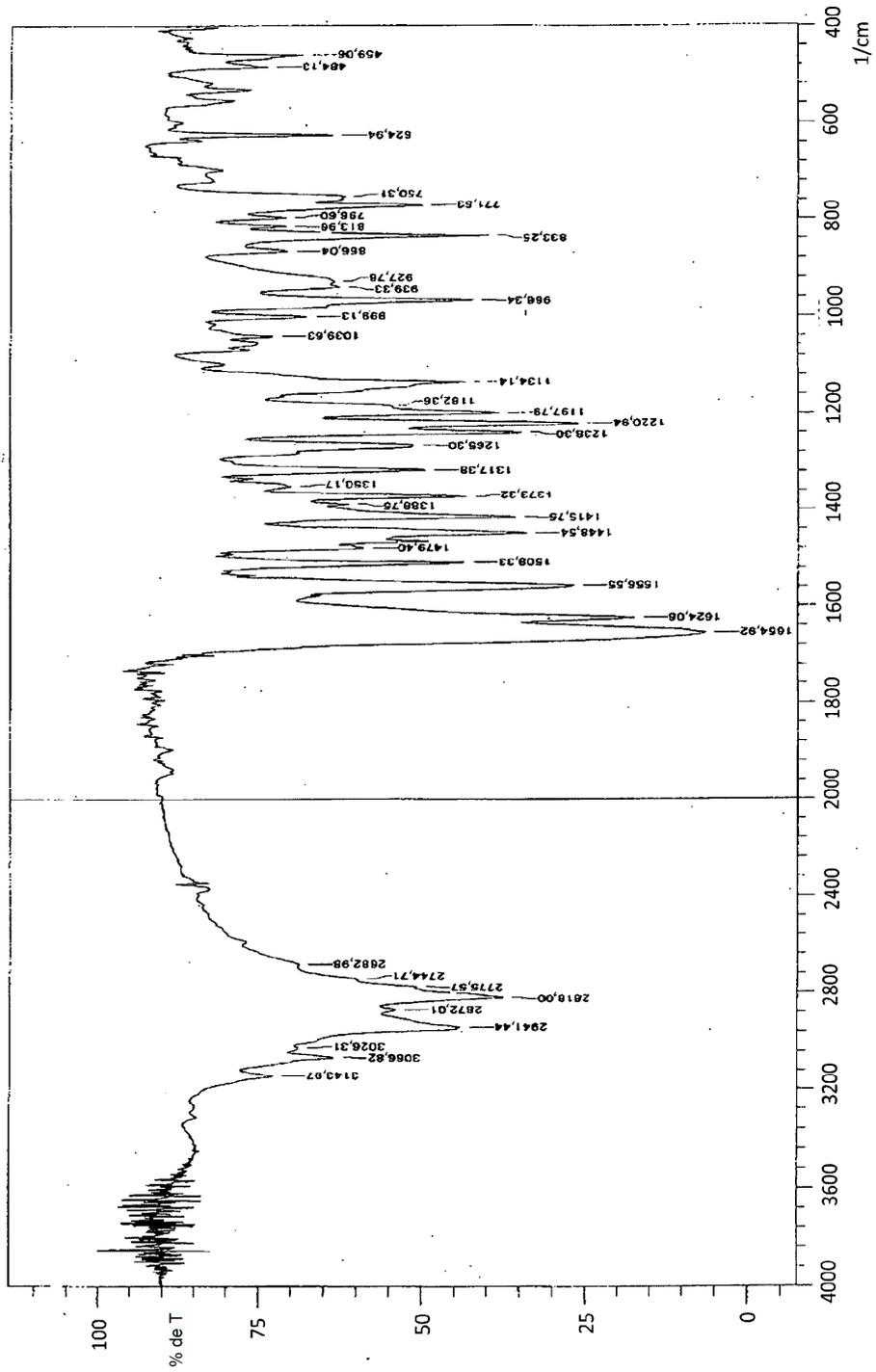


Fig. 13

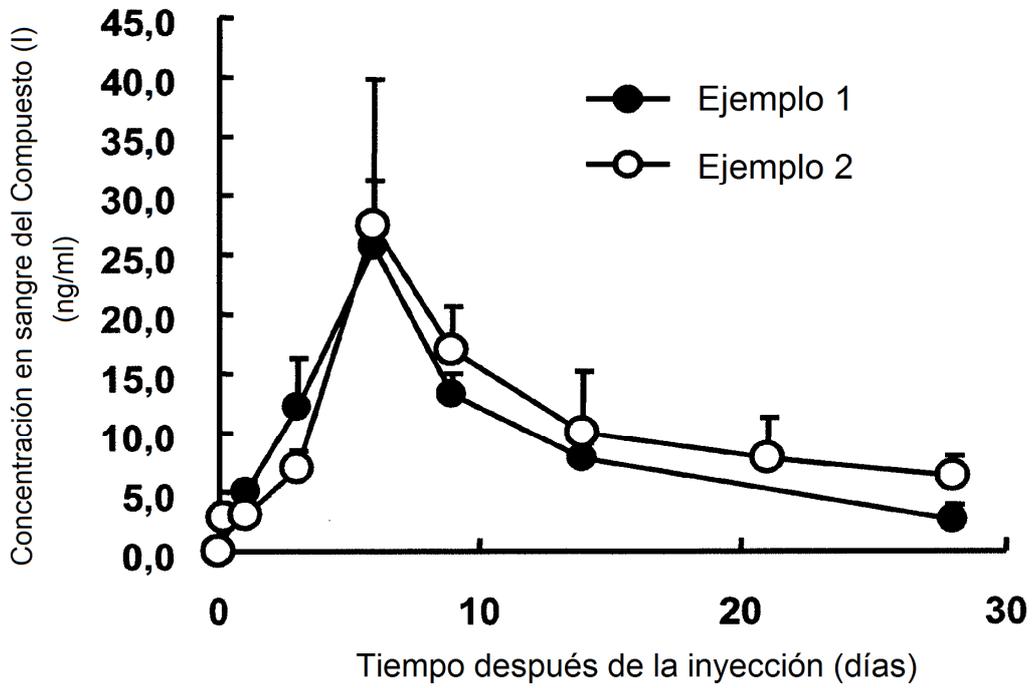


Fig. 14

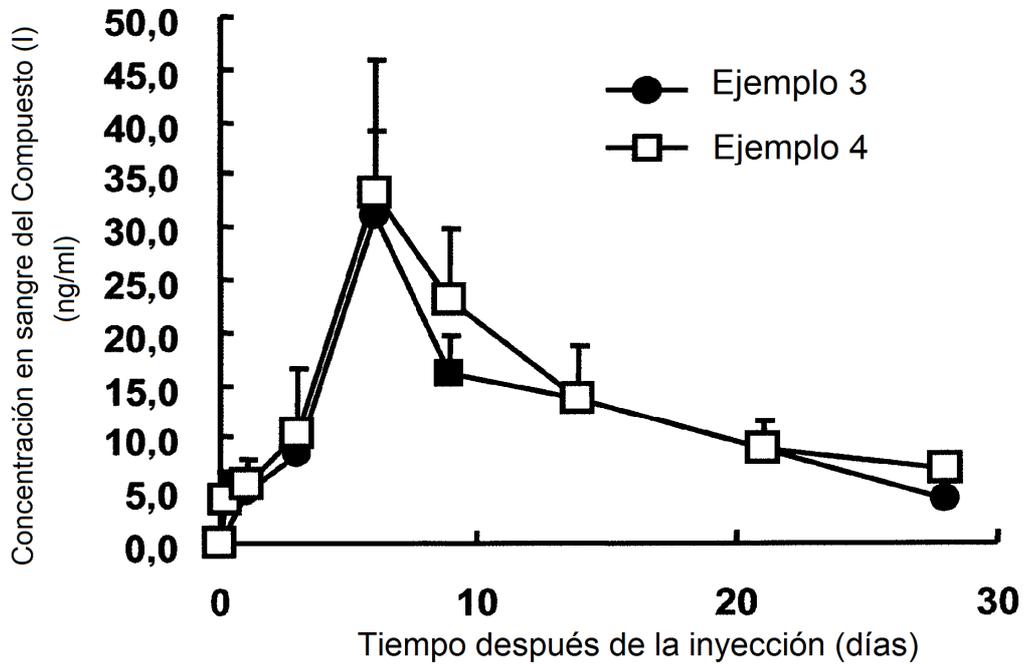


Fig. 15

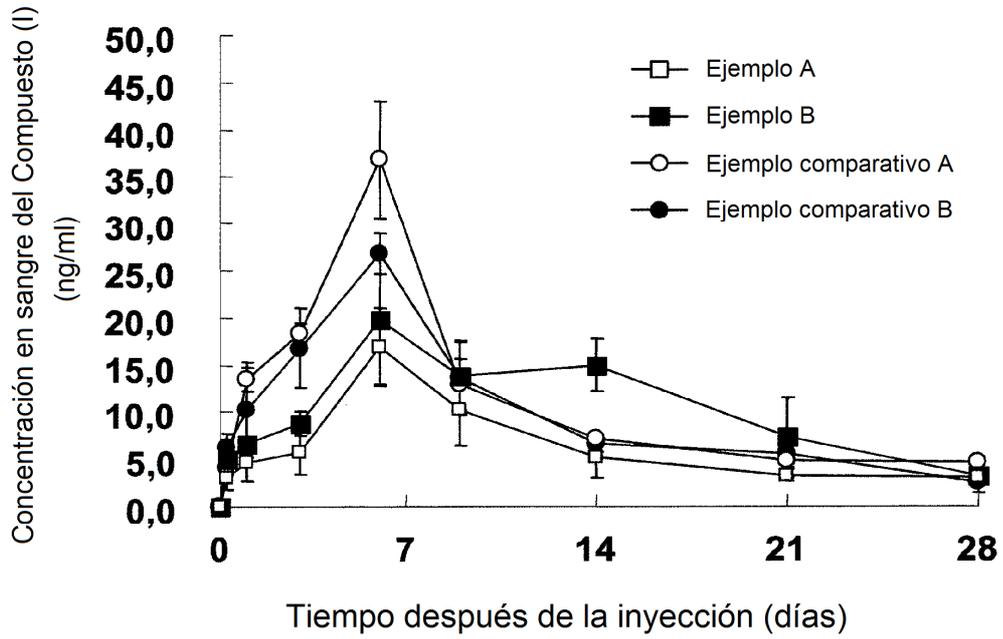


Fig. 16

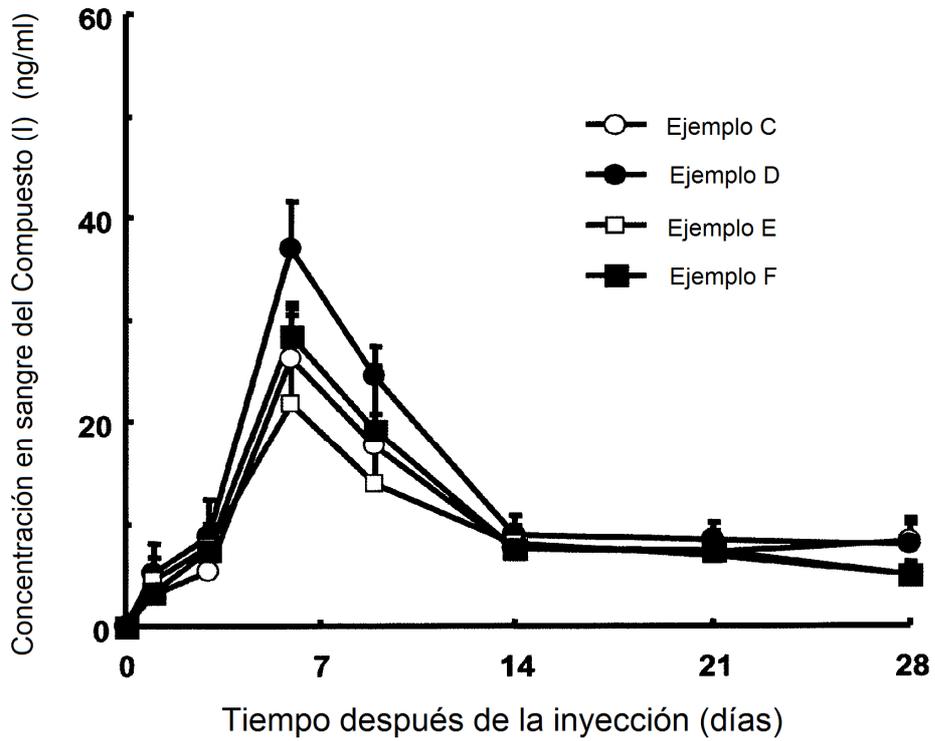


Fig. 17

