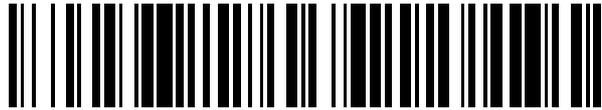


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 706**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2013 PCT/JP2013/062683**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13162048**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013 E 13728542 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2841054**

54 Título: **Preparación inyectable**

30 Prioridad:

23.04.2012 US 201261636938 P
15.03.2013 US 201361792089 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KANEKO, DAIKI;
MATSUDA, TAKAKUNI y
HOSHIKA, YUSUKE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 743 706 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

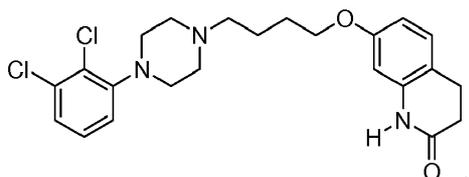
Preparación inyectable

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación inyectable que comprende una composición que comprende un fármaco que es poco soluble en un medio de dispersión, en donde el fármaco poco soluble es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, un agente de suspensión específico y un medio de dispersión, y a una jeringa precargada que contiene la preparación inyectable.

Técnica anterior

10 El aripiprazol usado como un ingrediente activo de una composición farmacéutica es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



Una composición farmacéutica que comprende aripiprazol se conoce como un antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

15 Una composición farmacéutica que comprende aripiprazol como ingrediente activo se conoce por su uso, por ejemplo, en la siguiente forma. Una composición similar a una torta, que se prepara al suspender aripiprazol y un vehículo para este en un medio de dispersión y liofilizar la suspensión, se mezcla con un dispersante deseado (preferiblemente, agua para inyección) antes del uso y se resuspende, y la resuspensión (preparación inyectable) se inyecta por vía intramuscular o subcutánea a un paciente (véase, por ejemplo, la Literatura de patentes 1 y 2).

20 La forma de uso de la composición farmacéutica según se describe en la Literatura de patentes (PTL, por sus siglas en inglés) 1 y 2 requiere un vial que contiene una composición similar a una torta, un contenedor que contiene un medio de dispersión, y una jeringa para su uso en el momento de la administración a un paciente. Por consiguiente, se desea una preparación farmacéutica que pueda simplificar la estructura de los instrumentos médicos usados y reducir el tamaño y el peso y que sea más conveniente para su uso.

25 Además, la Literatura de patentes (PTL) 3 describe una suspensión y una composición en torta que contiene un ingrediente activo de un tamaño de partícula medio específico, y aceite de silicio y/o derivado de aceite de silicio en una cantidad específica, en las que la aglomeración del ingrediente activo causada cuando el aceite de silicio y/o derivado de aceite de silicio está contenido en esta se puede suprimir sin un tratamiento especial, tal como homogeneización ultrasónica.

Lista de citas

30 Literatura de patentes

PTL 1: Patente estadounidense n.º 5.006.528

PTL 2: JP2007-509148A

PTL 3: WO 2012/026562 A1

Compendio de la invención

35 Problema técnico

40 Para obtener una preparación farmacéutica de este tipo que pueda simplificar la estructura de los instrumentos médicos usados y reducir el tamaño y el peso y que sea más conveniente en el momento de su uso, se puede contemplar el desarrollo de, por ejemplo, una jeringa precargada producida al cargar una suspensión (preparación inyectable) como tal en una jeringa. Sin embargo, en el caso de una suspensión que contiene como ingrediente activo un fármaco que es poco soluble en agua como medio de dispersión (también denominado de aquí en adelante en la presente memoria "fármaco poco soluble"), el fármaco poco soluble es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, las partículas del ingrediente activo precipitan con el tiempo, lo que resulta en la formación de una torta y dificulta redispersar la suspensión. Incluso si la suspensión se puede redispersar, la redispersión requieren agitación vigorosa, por ejemplo, mediante el

uso de un dispositivo o similares, que es clínicamente inconveniente. Por lo tanto, se ha deseado una preparación inyectable estable durante el almacenamiento que comprenda el fármaco poco soluble como ingrediente activo y que no pueda formar una torta debido a la precipitación de las partículas con el tiempo.

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación inyectable muy estable durante el almacenamiento que comprende una composición que comprende el fármaco poco soluble como ingrediente activo y un medio de dispersión. Más específicamente, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación inyectable que pueda proporcionar con facilidad una suspensión en la que un ingrediente activo está bien disperso en el momento de su uso (administración a un paciente), sin formación de una torta debido a la precipitación del fármaco poco soluble, incluso después de un almacenamiento prolongado.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una jeringa precargada de peso ligero, más compacta al cargar una jeringa con la preparación inyectable mencionada anteriormente. Más preferiblemente, un objeto de la presente invención es proporcionar una jeringa precargada de peso ligero, más compacta que permita la administración de una suspensión con baja viscosidad simplemente al presionar el vástago del émbolo de la jeringa para expulsar la preparación inyectable a través de una aguja de jeringa después de agitar suavemente la jeringa o sin agitación.

15 Solución al problema

Para alcanzar los objetos mencionados anteriormente, los presentes inventores llevaron a cabo una investigación exhaustiva. Como resultado, los inventores hallaron que cuando una preparación inyectable que comprende el fármaco poco soluble como ingrediente activo en una concentración particular comprende, además, un medio de dispersión y un agente de suspensión específico (también denominado de aquí en adelante en la presente memoria agente de suspensión A), se evita la formación de una torta debido a la precipitación del ingrediente activo, incluso cuando se almacena durante un período de tiempo largo después de la producción (por ejemplo, hasta que se administra a un paciente). Los inventores llevaron a cabo una investigación adicional y lograron la presente invención.

20

La presente invención incluye el objeto presentado en los siguientes puntos.

25 Punto 1. Una preparación inyectable que comprende una composición que comprende un fármaco poco soluble, un medio de dispersión y un agente de suspensión,

el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta, la composición tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C, en donde el fármaco poco soluble es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, y en donde el fármaco poco soluble está contenido en una concentración de 200 a 600 mg/mL.

30

Punto 2. Una preparación inyectable según el Punto 1, la composición tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 25 °C.

35

Punto 3. La preparación inyectable según el Punto 1 o 2 que comprende una composición que comprende al menos agua como medio de dispersión.

Punto 4. Una composición en gel que comprende

40 un fármaco poco soluble que es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,

agua, y

un agente de suspensión,

en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,

45 y en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 μm y está contenido en una concentración de 200 a 600 mg/mL.

Punto 5. La preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3 o la composición según el Punto 4, en donde el agente de suspensión está contenido en una concentración de 0,05 a 150 mg/mL.

- Punto 6. La preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3 y 5, o la composición según los Puntos 4 o 5, en donde la concentración de polietilenglicol es 0,05 a 2 mg/mL, y la concentración de carboximetilcelulosa o una sal de esta es 0,5 a 50 mg/mL.
- 5 Punto 7. La preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3, 5 o 6, o la composición según uno cualquiera de los Puntos 4 a 6, en donde el agente de suspensión contiene, además, polivinilpirrolidona.
- Punto 8. La preparación inyectable según el Punto 7, o la composición según el Punto 7, en donde el valor K de la polivinilpirrolidona es 12 a 20, y la concentración de la polivinilpirrolidona es 0,5 a 20 mg/mL, la concentración de polietilenglicol es 0,1 a 100 mg/mL, la concentración de carboximetilcelulosa o una sal de esta es 0,5 a 100 mg/mL, y
10 el fármaco poco soluble está contenido en una concentración de 250 a 450 mg/mL.
- Punto 9. La preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3 y 5 a 8, o la composición según uno cualquiera de los Puntos 4 a 8, en donde el fármaco poco soluble es aripiprazol o una sal de este.
- Punto 10. La preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3 y 5 a 8, o la composición según uno cualquiera de los Puntos 4 a 8, en donde el fármaco poco soluble es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de este.
15
- Punto 11. La preparación inyectable o la composición según el Punto 10, en donde la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona está en la forma de un dihidrato.
- Punto 12. La preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3 y 5 a 11, o la composición según uno cualquiera de los Puntos 4 a 11, en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula secundario medio que es hasta tres veces el diámetro de partícula primario medio de esta, pero no mayor.
20
- Punto 13. La composición según uno cualquiera de los Puntos 4 a 12, que tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y que tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- 25 Punto 14. La composición según el Punto 13, que tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y que tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 25 °C.
- Punto 15. Una preparación inyectable que comprende la composición según uno cualquiera de los Puntos 4 a 14.
- 30 Punto 16. Un método para producir una composición en gel, según se define en uno cualquiera de los Puntos 4 a 14, que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, el método comprende
- dejar reposar una mezcla líquida a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más, la mezcla líquida comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una
35 concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión,
- el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta, y
- el aripiprazol o una sal de este, o la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta tiene un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm.
- Punto 17. El método según el Punto 16 que comprende:
- 40 pulverizar aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta hasta un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm en una mezcla líquida que comprende el aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión, el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta; y
- 45 dejar reposar la mezcla líquida pulverizada a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.
- Punto 18. Un método para producir una jeringa precargada que se precarga con una composición en gel según uno cualquiera de los Puntos 4 a 14, que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, el método comprende:

cargar en una jeringa una mezcla líquida que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión, en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,

5 y en donde el aripiprazol o una sal de este, o la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta tiene un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm; y

dejar reposar la mezcla líquida a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.

Punto 19. El método según el Punto 18 que comprende:

10 pulverizar aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta hasta un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm en una mezcla líquida que comprende el aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión, en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta; y

15 cargar la mezcla líquida pulverizada en la jeringa y dejar reposar la mezcla líquida pulverizada a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.

Punto 20. Una preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3, Puntos 5 a 12 y 15 que comprende la composición que comprende

un fármaco poco soluble que es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,

20 agua, y

un agente de suspensión, en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta, y en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 1 a 10 µm y está contenido en una concentración de 200 a 400 mg/mL,

25 la composición está en forma de un gel cuando se deja reposar, y cambia a una disolución cuando se somete a un impacto, y

que es una preparación de liberación sostenida adecuada para administración una vez al mes.

Punto 21. La preparación inyectable según el Punto 20, en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 2 a 7 µm.

30 Punto 22. Una preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3, Punto 5 a 12 y 15 que comprende la composición que comprende

un fármaco poco soluble que es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,

agua, y

35 un agente de suspensión, en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta, y en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 4 a 30 µm y está contenido en una concentración de 300 a 600 mg/mL,

40 la composición está en forma de un gel cuando se deja reposar, y cambia a una disolución cuando se somete a un impacto, y

que es una preparación de liberación sostenida adecuada para administración una vez cada dos a tres meses.

Punto 23. La preparación inyectable según el Punto 22, en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 5 a 20 µm.

45 Punto 24. Una composición en gel, según se define en cualquiera de los Puntos 4 a 14, que comprende aripiprazol o una sal de este, la composición se obtiene mediante el método según el Punto 16 o 17.

Punto 25. Una jeringa precargada que se carga con una composición en gel, según se define en cualquiera de los Puntos 4 a 14 y 24, que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, la jeringa se obtiene mediante el método según el Punto 18 o 19.

Punto 26. Un kit que comprende la jeringa precargada según el Punto 25.

Punto 27. La preparación inyectable según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3, 5 a 12, 15 y 20 a 23, para su uso en un método para tratar o prevenir una reagudización de la esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión.

5 Punto 28. La preparación inyectable según el Punto 27, en donde la preparación inyectable se administra por vía intramuscular o subcutánea.

La expresión "comprender" usada en la presente memoria también incluye los significados de "consistir esencialmente en" y "consistir en".

Efectos ventajosos de la invención

10 La preparación inyectable de la presente invención tiene excelente estabilidad durante el almacenamiento sin formación de torta causada por la precipitación de las partículas del fármaco poco soluble (es decir, ingrediente activo).

Por lo tanto, es innecesario preparar una suspensión en el momento del uso, y hay menos probabilidad de que se produzca una obstrucción de la aguja de la jeringa.

15 Más específicamente, debido a que (α) la preparación inyectable de la presente invención se convierte en gel durante el reposo, se inhibe la precipitación y formación de una torta de las partículas del fármaco poco soluble y, por consiguiente, se proporciona excelente estabilidad durante el almacenamiento. Además, debido a que (β) la preparación inyectable de la presente invención incluso en forma de gel puede ganar fluidez con facilidad cuando se somete a un impacto leve, la preparación se puede inyectar con facilidad en el momento del uso (en el momento de la inyección). En particular, debido a que la preparación inyectable gelificada (composición en gel) gana fluidez
20 (forma un estado de disolución) al presionar simplemente el émbolo de una jeringa y expulsar la preparación a través de una aguja de la jeringa, la preparación se puede expulsar sin contratiempos a través de la aguja como está. Por lo tanto, la preparación se puede dispersar bien por vía intramuscular o subcutáneo con relativamente menos perturbación y dolor local en el momento de la inyección.

25 Según se describió anteriormente, la preparación inyectable de la presente invención tiene excelente estabilidad durante el almacenamiento. Esto permite que la preparación inyectable se cargue como está en una jeringa para preparar una jeringa precargada y, por lo tanto, proporcionar un instrumento médico con tamaño y peso reducidos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una fotografía de la preparación inyectable obtenida en el Ejemplo 1 inmediatamente después de la producción.

30 La Figura 2 muestra una fotografía de la preparación inyectable obtenida en el Ejemplo 1, que se inclinó lentamente después de reposar durante un cierto período.

La Figura 3 muestra una fotografía de la preparación inyectable obtenida en el Ejemplo 1 que reposó durante un cierto período, después el contenedor se golpeó e inclinó.

35 La Figura 4a muestra fotografías de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A1 a A6, cada una se almacenó en un contenedor transparente y se dejó reposar a 5 °C durante cinco días, después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente.

La Figura 4b muestra fotografías de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A1 a A6, cada una se almacenó en un contenedor transparente y se dejó reposar a 25 °C durante cinco días, después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente.

40 La Figura 4c muestra fotografías de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A1 a A6, cada una se almacenó en un contenedor transparente y se dejó reposar a 40 °C durante cinco días, después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente.

La Figura 5a muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A1 a A6 medidas usando un reómetro (temperatura de medición: 5 °C).

45 La Figura 5b muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A1 a A6 medidas usando un reómetro (temperatura de medición: 25 °C).

La Figura 5c muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A1 a A6 medidas usando un reómetro (temperatura de medición: 40 °C).

- La Figura 6 muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción B medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- La Figura 7 muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción C medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- 5 La Figura 8 muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción D medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- La Figura 9a muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción E medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C. En la Figura, 5d, 25d y 40d indican respectivamente las temperaturas de medición a 5 °C, 25 °C y 40 °C.
- 10 La Figura 9b muestra la preparación inyectable del Ejemplo de producción E almacenado en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días.
- La Figura 9c muestra la preparación inyectable del Ejemplo de producción E almacenado en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días (es decir, cada uno que se muestra en la Figura 9b), después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente.
- 15 La Figura 10a muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción F1 (Povidona K17, 0,1 mg/mL) y el Ejemplo de producción F2 (Povidona K17, 4 mg/mL) medidas usando un reómetro a 5 °C o 25 °C. En la Figura, 5d y 25d indican las temperaturas de medición a 5 °C y 25 °C, respectivamente.
- La Figura 10b muestra las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción F1 (Povidona K17, 0,1 mg/mL) y el Ejemplo de producción F2 (Povidona K17, 4 mg/mL) almacenadas en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días.
- 20 La Figura 10c muestra las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción F1 (Povidona K17, 0,1 mg/mL) y el Ejemplo de producción F2 (Povidona K17, 4 mg/mL) almacenadas en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días (es decir, cada una que se muestra en la Figura 10b), después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente.
- 25 La Figura 11 muestra las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción G (que contenía 400 mg/mL de 4-aminobenzoato de etilo), el Ejemplo de producción H (que contenía 300 mg/mL de probucol) y el Ejemplo de producción I (que contenía 300 mg/mL de cilostazol), cada una se almacenó en un contenedor transparente y se dejó reposar a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días, después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente.
- 30 La Figura 12 muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción G medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- La Figura 13 muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción H medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- La Figura 14 muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción I medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- 35 La Figura 15 muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción J medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C. En la Figura, 5d, 25d y 40d indican las temperaturas de medición a 5 °C, 25 °C y 40 °C, respectivamente.
- La Figura 16 es un gráfico que muestra los perfiles de concentración sérica media-tiempo después de la administración de las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción K, el Ejemplo de producción L, el Ejemplo comparativo 200 y el Ejemplo comparativo 400 al músculo crural de ratas (n=4, media ± desviación típica).
- 40 La Figura 17 muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A3 a A6 medidas después de dejarlas reposar a 40 °C durante cinco minutos en un reómetro y llevarlas nuevamente hasta 25 °C.
- 45 La Figura 18 muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción B y C medidas después de dejarlas reposar a 40 °C durante cinco minutos en un reómetro y llevarlas nuevamente hasta 25 °C. La Figura 18 también muestra las viscosidades medidas en el Ejemplo de prueba 2 a 5 °C o 25 °C.
- La Figura 19a muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción E y el Ejemplo de producción E' medidas después de dejarlas reposar a 40 °C durante cinco minutos en un reómetro y llevarlas nuevamente hasta 25 °C. La Figura 19a también muestra las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo
- 50

de producción E' medidas a 5 °C o 25 °C de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 3. La Figura 19a muestra, además, las viscosidades de la preparación inyectable del Ejemplo de producción E medidas a 5 °C o 25 °C en el Ejemplo de prueba 3.

5 La Figura 19b muestra la preparación inyectable del Ejemplo de producción E' (Povidona K17, 4 mg/mL) almacenado en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días, después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente. Solo la preparación inyectable almacenada a 40 °C se gelificó.

La Figura 20a muestra las viscosidades de las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción M1 y el Ejemplo de producción M2 medidas usando un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.

10 La Figura 20b muestra las preparaciones inyectables del Ejemplo de producción M1 y el Ejemplo de producción M2 almacenadas en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días, después el contenedor se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente.

Descripción de realizaciones

15 La preparación inyectable de la presente invención comprende una composición que comprende el fármaco poco soluble, un agente de suspensión específico (agente de suspensión (A)) y un medio de dispersión. Por lo tanto, de aquí en adelante en la presente memoria, una explicación relativa a la preparación inyectable de la presente invención es equivalente a una explicación relativa a la composición. Por ejemplo, cuando se explica que la preparación inyectable de la presente invención comprende un cierto componente, significa que la preparación inyectable de la presente invención comprende una composición específica que comprende un componente específico. El "fármaco poco soluble", según se usa en la presente memoria, se refiere a aripiprazol o una sal de este, o a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta.

20 Cuando el fármaco poco soluble está en forma de una sal, la sal no está particularmente limitada, siempre y cuando sea una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de esta incluyen sales de metal alcalino (p. ej., sales de sodio y sales de potasio); sales de metal alcalinotérreo (p. ej., sales de calcio y sales de magnesio), y sales de metal similares; sales de amonio; carbonatos de metal alcalino (p. ej., carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio); carbonatos de hidrógeno metal alcalino (p. ej., carbonato de hidrógeno litio, carbonato de hidrógeno sodio, carbonato de hidrógeno potasio); hidróxidos de metal alcalino (p. ej., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio), y sales de bases inorgánicas similares; trialquil(inferior)aminas (p. ej., trimetilamina, trietilamina y N-etildisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilaminilina, N-alquil(inferior)-morfolinas (p. ej., N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y sales de bases orgánicas similares; clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de ácidos inorgánicos similares; formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, glutamato, pamoato y sales de ácidos orgánicos similares. El término "alquilo (inferior)", según se usa en la presente memoria, se refiere a un

35 "alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono."

40 Cuando el fármaco poco soluble contenido en la preparación inyectable de la presente invención es aripiprazol o una sal de este, la forma cristalina de aripiprazol o una sal de este no está particularmente limitada. El aripiprazol o una sal de este puede estar en forma de monohidrato (hidrato de aripiprazol A) o en diversas formas anhidras, que se sabe que existe en forma de cristal anhidro B, cristal anhidro C, cristal anhidro D, cristal anhidro E, cristal anhidro F y cristal anhidro G. Todas estas formas cristalinas se pueden usar como aripiprazol o una sal de este en la preparación inyectable de la presente invención. Entre estas, es preferible una forma de monohidrato.

Dichos fármacos poco solubles son compuestos conocidos y se pueden producir fácilmente mediante métodos conocidos, o también se pueden usar productos disponibles comercialmente.

45 La preparación inyectable de la presente invención preferiblemente comprende al menos agua como medio de dispersión. El agua, o un disolvente acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico se pueden usar preferiblemente como un medio de dispersión que comprende al menos agua. Los disolventes orgánicos que se pueden usar son aquellos que son miscibles con agua, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y alcoholes similares; acetona y cetonas similares; tetrahidrofurano y éteres similares; dimetilformamida; y mezclas de estos. Entre estos, son preferibles los alcoholes y el etanol es particularmente preferible. Aunque no está

50 particularmente limitada, la cantidad de agua en el disolvente acuoso es preferiblemente, por ejemplo, aproximadamente 50 %p. o más. Como medio de dispersión, el agua es preferible, y el agua estéril para inyección es particularmente preferible.

El agente de suspensión específico (agente de suspensión A) contenido en la preparación inyectable de la presente invención comprenden polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta.

Si se usa adicionalmente polivinilpirrolidona, tiene preferiblemente un valor K (valor K según Fikentscher) de aproximadamente 10 a 90, más preferiblemente, aproximadamente 12 a 30 e, incluso más preferiblemente, aproximadamente 12 a 20. La polivinilpirrolidona para uso tiene preferiblemente un peso molecular promedio de aproximadamente 2000 a 700 000, más preferiblemente, aproximadamente 2000 a 40 000 e, incluso más preferiblemente, aproximadamente 2000 a 10 000. El uso de una polivinilpirrolidona que tiene un valor K y un peso molecular promedio dentro de los intervalos mencionados anteriormente es ventajoso para gelificar la suspensión de un fármaco poco soluble tras el reposo, inhibir la formación de una torta debido a la precipitación de las partículas y proporcionar una preparación inyectable con excelente estabilidad durante el almacenamiento. Los ejemplos de polivinilpirrolidonas incluyen povidona K12, povidona K17, povidona K25, povidona K30 y similares. La más preferible es la povidona K17. Dichas diversas polivinilpirrolidonas se pueden usar solas o en una combinación de dos o más.

Los polietilenglicoles (macrogoles) para uso como agente de suspensión A tienen preferiblemente un peso molecular promedio de aproximadamente 100 a 10 000, más preferiblemente, aproximadamente 150 a 8000 e, incluso más preferiblemente, aproximadamente 200 a 5000. El uso de un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio dentro de los intervalos mencionados anteriormente puede inhibir la formación de una torta debido a la precipitación de las partículas y proporcionar una preparación inyectable con excelente estabilidad durante el almacenamiento. Los ejemplos de polietilenglicoles incluyen polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000 y similares disponibles comercialmente. El más preferible es el polietilenglicol 400. Dichos polietilenglicoles se pueden usar solos o en una combinación de dos o más.

Los ejemplos de carboximetilcelulosa o una sal de esta incluyen carboximetilcelulosa y sales de carboximetilcelulosa, preferiblemente, tales como sales de metal alcalino de carboximetilcelulosa y sales de amonio de carboximetilcelulosa. Los ejemplos específicos de estas incluyen carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboximetilcelulosa de litio, carboximetilcelulosa de amonio y similares. Entre estas, son preferibles la carboximetilcelulosa y la carboximetilcelulosa de sodio, y la carboximetilcelulosa de sodio es particularmente preferible. Dicha carboximetilcelulosa o sales de esta se pueden usar solas o en una combinación de dos o más.

Cuando se deja reposar durante algún tiempo después de la producción, la preparación inyectable de la presente invención tiene alta viscosidad y pierde fluidez (es decir, se gelifica). Sin embargo, después de haberse gelificado, la preparación inyectable recupera fluidez cuando se somete a un ligero impacto (por ejemplo, por batido, agitación, golpe, impacto externo o presión por ser expulsada a través de una aguja de jeringa). Aunque no se desea una interpretación restrictiva, se considera que la preparación inyectable de la presente invención exhibe viscosidad estructural. La viscosidad estructural es un tipo de flujo no newtoniano y se refiere a la siguiente propiedad: a medida que se aplica una tensión de cizallamiento creciente, las uniones más débiles en la estructura interna del líquido se rompen y la viscosidad aparente disminuye, de manera que la conducta de flujo se vuelve más próxima al flujo newtoniano.

Cuando dicha preparación inyectable fluida se deja reposar nuevamente durante algún tiempo, vuelve al estado de gel; después de un impacto leve (p. ej., batido, agitación, etc.), la preparación inyectable gelificada se vuelve fluida; y cuando se deja reposar nuevamente, la preparación se convierte en un gel. Por lo tanto, se considera que la preparación inyectable exhibe una propiedad tixotrópica (tixotropía).

Esta propiedad se puede confirmar al medir la viscosidad de la preparación inyectable con un reómetro. El reómetro es un viscosímetro avanzado que puede usar diversos parámetros y medir con precisión la viscosidad en las condiciones de cada parámetro. Cuando la viscosidad de la preparación inyectable de la presente invención se mide mediante un reómetro mientras se aumenta gradualmente la velocidad de cizallamiento, la viscosidad tiende a bajar gradualmente. Se usa preferiblemente un reómetro rotativo como el reómetro. Dichos reómetros incluyen, por ejemplo, Discovery Hybrid Rheometer-2-(DHR-2) y Discovery Hybrid Rheometer-3 (DHR-3) (fabricados por TA Instruments).

En particular, debido a que (α) la preparación inyectable de la presente invención se convierte en gel durante el reposo, se inhibe la precipitación y formación de una torta de las partículas del fármaco poco soluble y, por consiguiente, se proporciona excelente estabilidad durante el almacenamiento. Además, debido a que (β) la preparación inyectable de la presente invención incluso en forma de gel puede ganar fluidez con facilidad cuando se somete a un impacto leve, la preparación se puede inyectar con facilidad en el momento del uso (en el momento de la inyección). En particular, debido a que la preparación inyectable gelificada (composición en gel) gana fluidez (forma un estado de disolución) al presionar simplemente el émbolo de una jeringa y expulsar la preparación a través de una aguja de la jeringa, la preparación se puede expulsar sin contratiempos a través de la aguja como está. Por lo tanto, la preparación se puede dispersar bien por vía intramuscular o subcutáneo con relativamente menos perturbación y dolor local en el momento de la inyección.

Se puede confirmar si la preparación inyectable se gelifica o no (es decir, si la preparación proporciona el efecto indicado anteriormente (α) o no) si la preparación exhibe o no una viscosidad de aproximadamente 40 Pa·s o más

ES 2 743 706 T3

- 5 en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$, según se mide mediante un reómetro. Específicamente, si tiene una viscosidad de aproximadamente $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$ indica que la preparación inyectable que se mide ha perdido fluidez y está en forma de un gel. En particular, si tiene una viscosidad de aproximadamente $100 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más en el intervalo de
- 10 velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$ indica que la preparación inyectable que se mide sin duda ha perdido fluidez y está en forma de un gel. El valor de la viscosidad medido es preferiblemente aproximadamente 40 a $20\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, más preferiblemente, aproximadamente 50 a $10\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, incluso más preferiblemente, aproximadamente 75 a $5000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, y particularmente, preferiblemente, aproximadamente 100 a $3000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$. Además, en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$, la viscosidad es preferiblemente aproximadamente $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más (particularmente, aproximadamente $100 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más), más preferiblemente, aproximadamente 40 a $20\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, incluso más preferiblemente, aproximadamente 50 a aproximadamente $10\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, todavía más preferiblemente, aproximadamente 75 a $5000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, y particularmente, preferiblemente a aproximadamente 100 a $3000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.
- 15 Se puede confirmar si la preparación inyectable proporciona el efecto indicado anteriormente (β) o no si la preparación exhibe o no una viscosidad de $0,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s^{-1} , según se mide mediante un reómetro. Específicamente, si tiene una viscosidad de aproximadamente $0,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s^{-1} indica que la preparación inyectable que se mide ha adquirido fluidez y está en forma de una disolución. El
- 20 valor de la viscosidad medido es preferiblemente aproximadamente $0,1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos, y más preferiblemente, aproximadamente $0,05 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s^{-1} . Además, en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s^{-1} , la viscosidad es preferiblemente aproximadamente $0,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos, más preferiblemente, aproximadamente $0,1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos, e incluso más preferiblemente, aproximadamente $0,05 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos.
- 25 Se puede confirmar particularmente si la preparación inyectable se gelifica o no (es decir, si la preparación proporciona el efecto indicado anteriormente (α) o no) si la preparación exhibe o no una viscosidad de aproximadamente $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$, según se mide mediante un reómetro a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Específicamente, si tiene una viscosidad de aproximadamente $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$ indica que la
- 30 preparación inyectable que se mide ha perdido fluidez y está en forma de un gel. En particular, si tiene una viscosidad de aproximadamente $100 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$ indica que la preparación inyectable que se mide sin duda ha perdido fluidez y está en forma de un gel. El valor de la viscosidad medido es preferiblemente aproximadamente 40 a $20\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, más preferiblemente, aproximadamente 50 a $10\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, incluso más preferiblemente, aproximadamente 75 a $5000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, y particularmente, preferiblemente, aproximadamente 100 a $3000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, en al menos un punto en el intervalo de velocidad de
- 35 cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$. Además, en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$, la viscosidad es preferiblemente aproximadamente $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más (particularmente, aproximadamente $100 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más), más preferiblemente, aproximadamente 40 a $20\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, incluso más preferiblemente, aproximadamente 50 a aproximadamente $10\,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, todavía más preferiblemente, aproximadamente 75 a $5000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, y particularmente, preferiblemente a aproximadamente 100 a $3000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.
- 40 Se puede confirmar particularmente si la preparación inyectable proporciona el efecto indicado anteriormente (β) o no si la preparación exhibe o no una viscosidad de $0,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1.000 s^{-1} , según se mide mediante un reómetro a $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Específicamente, si tiene una viscosidad de aproximadamente $0,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1.000 s^{-1} indica que la preparación inyectable que se mide ha adquirido fluidez y está en forma de una disolución. El
- 45 valor de la viscosidad medido es preferiblemente aproximadamente $0,1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos, y más preferiblemente, aproximadamente $0,05 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s^{-1} . Además, en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s^{-1} , la viscosidad es preferiblemente aproximadamente $0,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos, más preferiblemente, aproximadamente $0,1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos, e incluso más preferiblemente, aproximadamente $0,05 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o menos.
- 50 La medición de la viscosidad en estos intervalos de velocidad de cizallamiento ($0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$ y 900 a 1000 s^{-1}) preferiblemente se lleva a cabo al medir secuencialmente la viscosidad mientras se parte de la velocidad de cizallamiento más baja y gradualmente se aumenta la velocidad de cizallamiento. Preferiblemente, por ejemplo, la viscosidad se mide secuencialmente en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,001$ a 1000 s^{-1} usando un reómetro.
- 55 Cuando se grafican los resultados de la medición de viscosidad secuencial de la composición en gel con la velocidad de cizallamiento (s^{-1}) en la abscisa (eje x) y la viscosidad ($\text{Pa}\cdot\text{s}$) en la ordenada (eje y), se obtiene un gráfico bruscamente decreciente. Mediante el uso de este gráfico, el contenido indicado anteriormente se puede reexplicar de la siguiente manera. A modo de ejemplo, si tiene una viscosidad de $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de $0,01$ a $0,02 \text{ s}^{-1}$ significa que al menos una parte del gráfico en el intervalo
- 60 de velocidad de cizallamiento de $0,01 \leq x \leq 0,02$ satisface y ≥ 40 . Como ejemplo adicional, si tiene una viscosidad de

40 Pa·s o más en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ significa que todo el gráfico en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 ≤ x ≤ 0,02 satisface y ≥ 40. Como ejemplo adicional, si tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹ significa que al menos una parte del gráfico en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 ≤ x ≤ 1000 satisface y ≤ 0,2. Y como ejemplo adicional, si tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹ significa que todo el gráfico en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 ≤ x ≤ 1000 satisface y ≤ 0,2. Como reómetro, por ejemplo, se puede usar el Discovery Hybrid Rheometer-2 (DHR-2) o Discovery Hybrid Rheometer-3 (DHR-3) (producidos por TA Instruments).

El uso del agente de suspensión específico (agente de suspensión (A) indicado anteriormente en combinación con el fármaco poco soluble es una de las principales razones por las que la preparación inyectable de la presente invención puede proporcionar los efectos (α) y (β) indicados anteriormente. Más específicamente, aunque se conoce una muy amplia variedad de agentes de suspensión para fármacos poco solubles, la mayoría de los agentes de suspensión no logra proporcionar una composición que puede producir los efectos (α) y (β) mencionados anteriormente; el agente de suspensión A mencionado anteriormente es muy adecuada para obtener una preparación inyectable que tiene los efectos (α) y (β) mencionados anteriormente. Por consiguiente, la preparación inyectable de la presente invención se puede obtener al preparar una suspensión usando un fármaco poco soluble y un medio de dispersión en combinación con el agente de suspensión A, medir la viscosidad, y seleccionar la suspensión que satisface las condiciones indicadas anteriormente.

Otros factores importantes para obtener los efectos (α) y (β) mencionados anteriormente son, por ejemplo, el diámetro de partícula y la concentración del fármaco poco soluble.

El fármaco poco soluble contenido en la preparación inyectable de la presente invención típicamente tiene un diámetro de partícula primario medio de aproximadamente 0,5 a 100 μm, preferiblemente, aproximadamente 0,5 a 50 μm, más preferiblemente, aproximadamente 0,5 a 30 μm, incluso más preferiblemente, aproximadamente 1 a 20 μm, todavía incluso más preferiblemente, aproximadamente 1 a 10 μm, todavía más preferiblemente, aproximadamente 1 a 5 μm y, particularmente preferiblemente, aproximadamente 2 a 5 μm. El diámetro de partícula secundario medio del fármaco poco soluble es preferiblemente hasta tres veces, pero no mayor que, y más preferiblemente, hasta el doble, pero no mayor que, el diámetro de partícula primario medio de esta.

El término "diámetro de partícula primario" se refiere al diámetro de las partículas individuales que no están aglomeradas, sino que están separadas entre sí. El "diámetro de partícula primario medio" se calcula a partir del diámetro medio en volumen calculado a partir de una distribución de tamaño de partícula primario medio medida mediante un método de difracción de láser. En la presente invención, el diámetro de partícula primario medio se mide mientras se hace circular la preparación inyectable en un medio con agua con irradiación ultrasónica. El "diámetro de partícula secundario" se refiere al diámetro de las partículas que están aglomeradas. El "diámetro de partícula secundario medio" se calcula a partir del diámetro medio en volumen calculado a partir de una distribución de tamaño de partícula secundario medio medida mediante un método de difracción de láser. En la presente invención, el diámetro de partícula secundario medio se mide mientras se hace circular la preparación inyectable en un medio con agua sin irradiación ultrasónica.

Por ejemplo, se puede usar SALD-3000J (fabricado por Shimadzu Corporation) para medir el diámetro de partícula medio mediante el método de difracción de láser.

El diámetro de partícula secundario medio no es más pequeño que el diámetro de partícula primario medio (excluido el intervalo de error de medición). Las preparaciones inyectables que comprenden un fármaco poco soluble cuyo diámetro de partícula primario medio y diámetro de partícula secundario medio son casi iguales (es decir, cuyas partículas apenas se aglomeran) también están incluidas dentro del alcance de la preparación inyectable de la presente invención. Son preferibles los fármacos poco solubles que tienen un diámetro de partícula secundario medio que es mayor que el diámetro de partícula primario medio de estas a menos que se lleva a cabo una operación específica (una operación para pulverizar las partículas secundarias en partículas primarias) tal como irradiación ultrasónica.

Cuando el diámetro de partícula primario medio del fármaco poco soluble se fija en 1 μm o más y se usa como una inyección, se pueden obtener ventajosamente propiedades de liberación sostenida a largo plazo. El diámetro de partícula primario medio del fármaco poco soluble preferiblemente se fija en aproximadamente 100 μm o menos, más preferiblemente, aproximadamente 50 μm o menos, incluso más preferiblemente, aproximadamente 30 μm o menos, todavía más preferiblemente, 10 μm o menos, y particularmente preferiblemente, aproximadamente 2 a 5 μm, porque inhibe la precipitación del fármaco poco soluble durante la producción de la composición de la presente invención o durante el período desde la producción de esta hasta la administración a un paciente, y también evita la obstrucción de la aguja de la jeringa en el momento de la inyección.

Como método para preparar un fármaco poco soluble que tiene el diámetro de partícula primario medio mencionado anteriormente, se usó preferiblemente un proceso de molienda en húmedo. El proceso de molienda en húmedo es preferiblemente molienda con bolas en húmedo, homogeneización con alta presión, homogeneización con alto

cizallamiento o similares. Además de dichos métodos de pulverización, se pueden emplear también otros molinos con alta y baja energía (tales como molinos de rodillos).

La cristalización controlada, etc., puede mencionarse como otro de los métodos que se pueden usar.

5 Además, como método para producir un fármaco poco soluble que tiene el diámetro de partícula primario medio mencionado anteriormente, se puede usar un método de cristalización por chorro convergente (véase JP2007-509153A) para el cual Bristol-Myers Squibb Corp. ha presentado una solicitud de patente, o un proceso de molienda en húmedo mediante el uso de un homogeneizador de alta presión (véase JP2007-200088A) para el cual Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. ha presentado una solicitud de patente. Es más preferible el proceso de molienda en húmedo (en particular, un proceso de molienda en húmedo de dos etapas) mediante el uso de un homogeneizador de alta presión para el cual Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. ha presentado una solicitud de patente.

10 La preparación inyectable de la presente invención contiene el fármaco poco soluble en una concentración de aproximadamente 200 a 600 mg/mL, más preferiblemente, aproximadamente 200 a 500 mg/mL, incluso más preferiblemente, aproximadamente 200 a 480 mg/mL, y todavía más preferiblemente, aproximadamente 250 a 450 mg/mL.

15 La preparación inyectable que comprende el agente de suspensión A mencionado anteriormente y un fármaco poco soluble que cumple las condiciones de diámetro de partícula medio y concentración mencionadas anteriormente pueden proporcionar de manera más ventajosa los efectos (α) y (β) mencionados anteriormente.

20 La concentración de agente de suspensión A en la preparación inyectable de la presente invención es preferiblemente aproximadamente 0,05 a 150 mg/mL, más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 100 mg/mL, y todavía más preferiblemente, aproximadamente 0,2 a 50 mg/mL.

Cuando la preparación inyectable de la presente invención comprende los agentes de suspensión indicados anteriormente como el agente de suspensión A, la concentración total de estos es preferiblemente aproximadamente 0,05 a 150 mg/mL, más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/mL y, además, preferiblemente, aproximadamente 0,2 a 50 mg/mL.

25 Además del fármaco poco soluble, el agente de suspensión A y el medio de dispersión, la preparación inyectable de la presente invención puede contener, además, un agente de suspensión distinto del agente de suspensión A (denominado también de aquí en adelante en la presente memoria "agente de suspensión B"), un tampón, un regulador del pH, un excipiente, un lubricante, un plastificante, un desintegrador, un aglutinante, un tensioactivo, un conservante, un agente saborizante, un agente perfumante, un agente de tonicidad y aditivos similares.

30 Por ejemplo, los aditivos descritos en JP2007-509148A pueden usarse como dichos aditivos.

Los ejemplos de otros agentes de suspensión que pueden usarse de manera adecuada como el agente de suspensión B incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos (incluidos tensioactivos no iónicos e iónicos). Los ejemplos específicos de estos incluyen cloruro de cetil piridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, glicerol, gomo acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetostearílico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres de polioxietilentalquilo (p. ej., éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino polioxietileno; bromuro de dodecil trimetil amonio, estearato de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfato, sulfato de dodecil sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superiona y tritón), poloxaminas (p. ej., Tetric 908 (marca registrada), también conocido como Poloxamine 908 (marca registrada), que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); fosfolípidos cargados, tales como dimiristoil fosfatidil glicerol y dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetric 1508 (marca registrada) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico sódico (p. ej., Aerosol OT (marca registrada), que es un éster de dioctilo de ácido sulfosuccínico sódico (American Cyanamid)); Duponol P (marca registrada), que es sulfato de lauril sodio (DuPont); Tritons X-200 (marca registrada), que es un sulfonato de alquil aril poliéter (Rohm and Haas); Crodestas F-110 (marca registrada), que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-IOG (marca registrada) o Surfactant 10-G (marca registrada) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (Croda, Inc.); y SA9OHC, que es $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_2CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (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-tiogluconosido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glucopiranosido; n-heptil- β -D-tiogluconosido; n-hexil- β -D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil- β -D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glucopiranosido; octil- β -D-tiogluconosido; y similares.

Dichos agentes de suspensión B son excipientes farmacéuticos conocidos, y se describen en detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Dichos agentes de suspensión B están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica.

- 5 La concentración de agente de suspensión B es preferiblemente aproximadamente 0,1 a 50 mg/mL, más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 20 mg/mL, y más preferiblemente, aproximadamente 0,3 a 15 mg/mL.

Además de (i) polietilenglicol y carboximetilcelulosa, se usa polivinilpirrolidona preferiblemente mezclada con ellos. En este caso, la concentración de polivinilpirrolidona es preferiblemente aproximadamente 0,1 mg/mL o más, y más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 100 mg/mL, mientras que la concentración de polietilenglicol es preferiblemente 0,05 a 100 mg/mL, y más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 50 mg/mL. Cuando se usa polietilenglicol 400 como un polietilenglicol, la concentración de polietilenglicol 400 es preferiblemente aproximadamente 0,1 a 100 mg/mL, más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 10 mg/mL, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 0,5 a 5 mg/mL. Cuando se usa polietilenglicol 4000 como un polietilenglicol, la concentración de polietilenglicol 4000 es preferiblemente aproximadamente 0,1 a 40 mg/mL.

- 10
- 15 La concentración de polietilenglicol es preferiblemente aproximadamente 0,05 a 2 mg/mL, y más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 1 mg/mL.

La concentración de carboximetilcelulosa o una sal de esta es preferiblemente aproximadamente 0,5 a 50 mg/mL, más preferiblemente, 1 a 30 mg/mL, e incluso más preferiblemente, 2 a 20 mg/mL.

- 20 Al contener carboximetilcelulosa o una sal de esta, se puede suprimir un aumento de la viscosidad durante la producción. Esto permite que un fármaco poco soluble tal como aripiprazol o una sal de este se pulverice en un tamaño de partícula deseable de manera eficaz y, por lo tanto, preferible. Además, al contener polietilenglicol, se puede evitar preferiblemente la sinéresis incluso cuando la preparación inyectable resultante se almacena durante un largo período de tiempo.

- 25 El medio de dispersión se incorpora en una cantidad adecuado para que el contenido de fármaco poco soluble esté dentro del intervalo mencionado anteriormente. Por ejemplo, el medio de dispersión se agrega en tal cantidad como para producir un volumen final de preparación inyectable de aproximadamente 0,2 a 5,0 mL, más específicamente, aproximadamente 0,4 a 3,0 mL, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 0,5 a 2,0 mL.

- 30 Cuando la composición (preparación inyectable) producida usando el fármaco poco soluble, el medio de dispersión y el agente de suspensión A no se gelifica después del reposo, puede gelificarse mediante tratamiento térmico (envejecimiento). Incluso en este caso, siempre que se proporcionen ventajosamente los efectos de la presente invención, la preparación resultante se puede usar preferiblemente como la preparación inyectable de la presente invención. Específicamente, siempre que la preparación inyectable gelificada de dicho modo cumpla las condiciones indicadas anteriormente y, en particular, tenga una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y tenga una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1.000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 25 °C, la preparación puede usarse adecuadamente como la preparación inyectable de la presente invención. Por ejemplo, al fijar las condiciones de temperatura después del reposo a una temperatura más alta o al dejar reposar temporalmente la preparación a una temperatura más alta y después dejarla reposar a temperaturas ambientes (aproximadamente 25 °C), se puede promover preferiblemente la gelificación de la preparación inyectable y producir, por lo tanto, la preparación inyectable de la presente invención.

- 40 El envejecimiento se lleva a cabo mediante calentamiento, por ejemplo, a aproximadamente 30 °C o más (preferiblemente aproximadamente 30 °C a 70 °C, más preferiblemente, aproximadamente 40 °C a 60 °C, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 45 °C a 55 °C) durante varios minutos a varios días (por ejemplo, preferiblemente durante aproximadamente 5 minutos a 5 días, más preferiblemente, durante aproximadamente 1 hora a 3 días, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 12 a 24 horas). Sin embargo, el calentamiento a una temperatura de 90 °C o más alta es indeseable porque provocaría la evaporación del agua. El envejecimiento tiende a aumentar el diámetro de partícula secundario del fármaco poco soluble. Sin embargo, incluso cuando se lleva a cabo el envejecimiento, el diámetro de partícula secundario medio del fármaco poco soluble es preferiblemente hasta tres veces, pero no mayor que, y más preferiblemente, hasta el doble, pero no mayor que, el diámetro de partícula primario medio de esta, según se describió anteriormente. También es indeseable dejar reposar la preparación inyectable a una temperatura tan baja como la temperatura en que se congela la preparación inyectable.

Como puede entenderse a partir de lo anterior, cuando la preparación inyectable se deja reposar para gelificar la preparación, la temperatura de reposo es preferiblemente aproximadamente 5 °C a 70 °C, más preferiblemente, aproximadamente 20 °C a 70 °C, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 25 °C a 65 °C.

- 55 El tiempo de reposo depende de la cantidad de preparación inyectable que se va a gelificar y la temperatura de reposo, y puede ser cualquier extensión de tiempo, siempre que no sea menor que el tiempo necesario para que la

preparación se gelifique. Por ejemplo, el tiempo de reposo es preferiblemente 5 minutos o más, más preferiblemente, 10 minutos o más, incluso más preferiblemente, 30 minutos o más, y todavía más preferiblemente, 1 hora o más. Cuando el tiempo de reposo es 1 hora o más, un tiempo de reposo preferible es 4 horas o más, más preferiblemente, 12 horas o más, e incluso más preferiblemente, 24 horas o más. No hay ningún límite superior particular para el tiempo de reposo, y el tiempo puede ser, por ejemplo, de aproximadamente varios días (2, 3, 4 o 5 días).

Según se describió anteriormente, el envejecimiento se puede incorporar durante el reposo (preferiblemente en el inicio del reposo).

La preparación inyectable de la presente invención puede contener un agente de tonicidad. Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, glicerol, sorbitol, glucosa, xilitol, trehalosa, maltosa, maltitol, y similares. Dichos agentes de tonicidad pueden usarse solos o en una combinación de dos o más. El cloruro de sodio es más preferible. Dicho agente de tonicidad se agrega en una cantidad para convertir la composición en isotónica.

El tampón se usa para ajustar el pH de la suspensión hasta aproximadamente 6 a 8 y, preferiblemente, aproximadamente 7. Para alcanzar dicho pH, la concentración del tampón se puede fijar de forma adecuada según el tipo de tampón. La concentración del tampón es preferiblemente aproximadamente 0,02 a 2 mg/mL, y más preferiblemente, aproximadamente 0,03 a 1 mg/mL.

Los ejemplos específicos de tampones incluyen, pero no se limitan a, fosfato de sodio, fosfato de hidrógeno monosódico, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de potasio, hidratos de estos, tampón TRIS, y similares. Dichos tampones se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más. Se prefieren el fosfato de sodio, el fosfato de hidrógeno monosódico, el fosfato de hidrógeno disódico, e hidratos de estos.

El regulador del pH se usa en una cantidad para ajustar la suspensión acuosa del fármaco poco soluble hasta un pH de aproximadamente 6 a 7,5 y, preferiblemente, aproximadamente 7. Se usa un ácido o una base dependiendo del pH de la preparación inyectable de la presente invención. Cuando la preparación inyectable se debe ajustar hasta un pH más bajo, se puede usar un regulador de pH ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido acético. Se usa preferiblemente ácido clorhídrico. Cuando la preparación inyectable se debe ajustar hasta un pH más alto, se puede usar un regulador de pH básico, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio. Se usa preferiblemente hidróxido de sodio. Dichos reguladores del pH pueden usarse solos o en una combinación de dos o más.

Aunque el método para preparar la preparación inyectable de la presente invención no está particularmente limitado, la preparación inyectable se prepara al mezclar un fármaco poco soluble, agente de suspensión A y un medio de dispersión, opcionalmente con aditivos. Más específicamente, después de que se mezclan el agente de suspensión A y un medio de dispersión opcionalmente con aditivos, la disolución vehículo obtenida se mezcla con un fármaco poco soluble, y la mezcla resultante se somete a molienda en húmedo mediante el método indicado anteriormente y se proporciona, por lo tanto, la preparación inyectable de la presente invención. Para evitar la gelificación de la preparación inyectable, la preparación inyectable se produce preferiblemente a una temperatura baja (por ejemplo, aproximadamente 2 a 10 °C, particularmente, aproximadamente 5 °C).

Una preparación inyectable estable durante el almacenamiento que comprende un fármaco poco soluble que tiene un diámetro de partícula medio deseado puede obtenerse mediante el método indicado anteriormente.

La preparación inyectable de la presente invención se formula de manera adecuada en una forma de dosificación que se puede administrar una vez al mes, una vez cada dos meses, o una vez cada tres meses. Aunque la preparación inyectable se administra preferiblemente por vía intramuscular, la inyección subcutánea también es aceptable.

En particular, cuando el fármaco poco soluble contenido en la preparación inyectable de la presente invención es aripiprazol o una sal de este, la preparación inyectable se usa preferiblemente para tratar la esquizofrenia y trastornos asociados (tal como trastorno bipolar, depresión y demencia) en pacientes humanos o para evitar la reaparición de síntomas de dichas enfermedades.

Según se describió anteriormente, la preparación inyectable de la presente invención que contiene un agente de suspensión específico A, inhibe la formación de una torta debido a la precipitación de un fármaco poco soluble durante el período desde la producción de esta hasta la administración a un paciente y, por lo tanto, tiene excelente estabilidad durante el almacenamiento, y se puede expulsar sin contratiempos desde una jeringa a través de una aguja de jeringa delgada en el momento de la inyección.

En particular, cuando la preparación inyectable de la presente invención tiene viscosidad estructural, la preparación inyectable está en un estado de disolución que exhibe fluidez inmediatamente después de su preparación (véase la Figura 1). Cuando se deja reposar la preparación inyectable en disolución, la preparación inyectable se convierte en un gel y ya no fluye incluso cuando se inclina lentamente (véase la Figura 2). La preparación inyectable en forma de

- un gel es tan estable que la formación de una torta de partículas de un fármaco poco soluble debido a la precipitación de las partículas no se produce incluso cuando se deja reposar durante un largo período de tiempo. La preparación inyectable gelificada forma rápidamente un estado de disolución por batido, agitación, golpe, impacto externo o presión por ser expulsada a través de una aguja de jeringa (véase la Figura 3). En la preparación inyectable en estado de disolución, el fármaco poco soluble no forma una torta debido a la precipitación, sino que se dispersa uniformemente para reproducir la preparación inyectable inmediatamente después de la producción.
- Aunque no se desea una interpretación restrictiva, se hipotetiza que el siguiente mecanismo provoca la viscosidad estructural y la tixotropía de dicha preparación inyectable.
- Se considera que la preparación inyectable tiene una estructura tal que parte del agente de suspensión A está acoplada a las partículas del fármaco poco soluble en un medio de dispersión; por lo tanto, el agente de suspensión A acoplado provoca una interacción entre las partículas del fármaco poco soluble.
- Supuestamente, hay una interacción intermolecular e interpartícula entre las moléculas del agente de suspensión A acopladas a la superficie de partícula del fármaco poco soluble, o entre las moléculas del agente de suspensión A acopladas a la superficie de partícula del fármaco poco soluble y las del agente de suspensión A que están presentes en estado no acoplado en el medio de dispersión, o entre las partículas del fármaco poco soluble y, por lo tanto, se forma una estructura de red. Se asume que la preparación inyectable se convierte en un gel debido a esta estructura de red.
- La interacción intermolecular debido al agente de suspensión A que forma la estructura de red es una fuerza de unión débil. Por lo tanto, debido al batido, agitación, golpe, impacto externo, la presión por ser expulsada a través de una aguja de jeringa, etc., la estructura de red colapsa, con el resultado de que la preparación inyectable gelificada se convierte en una disolución. Cuando la preparación inyectable está en estado de disolución, la estructura de red se reconstruye y la preparación inyectable se vuelve a convertir en gel tras el reposo.
- La preparación inyectable de la presente invención también es ventajosa en el sentido de que puede cargarse en un vial o jeringa como está.
- Un ejemplo de una forma de dosificación convencional de aripiprazol o una sal de este es tal que se prepara una suspensión que comprende aripiprazol o una sal de este como ingrediente activo y la suspensión se liofiliza en un vial. Antes de su uso, se agrega agua para inyección al vial, y la formulación resultante se extrae hacia dentro de una jeringa y después se administra a un paciente.
- Según una forma de uso de la presente invención, la preparación inyectable se carga en un vial o una jeringa como está y se usa. Por lo tanto, la preparación inyectable de la presente invención se puede obtener fácilmente sin la necesidad de liofilización en el proceso de producción.
- En particular, la preparación inyectable de la presente invención puede cargarse como está en una jeringa para su uso como una jeringa precargada. Esto simplifica la estructura de la jeringa y reduce el tamaño y peso. Cuando la preparación inyectable de la presente invención se carga en una jeringa, en una realización preferida, se puede administrar una suspensión en disolución simplemente al presionar el vástago del émbolo de la jeringa y expulsar la preparación inyectable de la invención a través de una aguja de jeringa sin la necesidad de agitar la jeringa. Así se proporciona una jeringa precargada que ofrece conveniencia y funcionalidad clínica y, por lo tanto, es muy útil en el ámbito médico e industrial. Un ejemplo preferible para producir una jeringa precargada es tal que se produce una preparación inyectable de la manera descrita anteriormente, la preparación se precarga en una jeringa, y después se deja reposar de la manera descrita anteriormente para provocar que la preparación inyectable se gelifique. La presente invención también incluye un kit equipado con la jeringa precargada descrita anteriormente.
- Se usa aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta como el fármaco poco soluble contenido en la preparación inyectable de la presente invención. Por lo tanto, a continuación, se explican las realizaciones de la preparación inyectable que contienen aripiprazol o una sal de este como un fármaco poco soluble, o las de la preparación inyectable que contienen 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de estos como un fármaco poco soluble. Sin embargo, a menos que se defina de cualquier otra manera más adelante, las explicaciones anteriores son también aplicables a la preparación inyectable que contiene un aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta como un fármaco poco soluble.
- La preparación inyectable de la presente invención que contiene aripiprazol o una sal de este, preferiblemente, comprende aripiprazol o una sal de este, agua y un agente de suspensión, el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,
- en donde el aripiprazol o una sal de este tiene un diámetro de partícula primario medio de aproximadamente 0,5 a 30 μm y la concentración de aripiprazol o una sal de este es 200 a 600 mg/mL.

En particular, cuando la preparación inyectable de la presente invención comprende aripiprazol o una sal de este (que de aquí en adelante puede denominarse "la preparación de inyectable de aripiprazol de la presente invención"), la concentración de aripiprazol o una sal de este es importante. Cuando la concentración de este está fuera del intervalo de 200 a 600 mg/mL, es difícil obtener una preparación inyectable que logra ambos efectos (α) y (β) descritos anteriormente. En particular, cuando la concentración de este es 100 mg/mL o menor, es difícil producir una preparación inyectable que puede formar un gel incluso si se usa el agente de suspensión A (o si se lleva a cabo, además, un tratamiento de envejecimiento). Por lo tanto, cuando la preparación inyectable de la presente invención comprende aripiprazol o una sal de este, es particularmente importante una combinación del uso de un agente de suspensión específico (agente de suspensión A) y una concentración específica de aripiprazol o una sal de este (200 a 600 mg/mL y, más preferiblemente, 250 a 450 mg/mL). Cuando la preparación inyectable de la presente invención comprende una sal de aripiprazol, la concentración descrita anteriormente es preferiblemente la calculada como aripiprazol.

La preparación inyectable que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta de la presente invención comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, agua, y un agente de suspensión, el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,

en donde 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta tiene un diámetro de partícula primario medio de aproximadamente 0,5 a 30 μ m y la concentración de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta es 200 a 600 mg/mL.

En particular, cuando la preparación inyectable de la presente invención comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta (que de aquí en adelante puede denominarse "la preparación de inyectable de brexpiprazol de la presente invención"), la concentración de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta es importante. Cuando la concentración de este está fuera del intervalo de 200 a 600 mg/mL, es difícil obtener una preparación inyectable que logra ambos efectos (α) y (β) descritos anteriormente. En particular, cuando la concentración de este es 100 mg/mL o menor, es difícil producir una preparación inyectable que puede formar un gel incluso si se usa el agente de suspensión A (o si se lleva a cabo, además, un tratamiento de envejecimiento). Por lo tanto, cuando la preparación inyectable de la presente invención comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, es particularmente importante una combinación del uso de un agente de suspensión específico (agente de suspensión A) y una concentración específica de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta (200 a 600 mg/mL y, más preferiblemente, 250 a 450 mg/mL). Cuando la preparación inyectable de la presente invención comprende una sal de brexpiprazol, la concentración descrita anteriormente es preferiblemente la calculada como brexpiprazol.

Cuando el agente de suspensión en la preparación inyectable comprende polivinilpirrolidona además de polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta, la concentración de polivinilpirrolidona es, según se describió anteriormente, preferiblemente 0,1 a 100 mg/mL, más preferiblemente, 1 a 50 mg/mL, e incluso más preferiblemente, 2 a 20 mg/mL. En esta composición, la concentración de polietilenglicol es preferiblemente aproximadamente 0,05 a 100 mg/mL, y más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 50 mg/mL. La concentración de carboximetilcelulosa o una sal de esta es preferiblemente aproximadamente 0,5 a 50 mg/mL, más preferiblemente, 1 a 30 mg/mL, e incluso más preferiblemente, 2 a 20 mg/mL.

Al contener carboximetilcelulosa o una sal de esta, se puede suprimir un aumento de la viscosidad durante la producción. Esto permite que aripiprazol o una sal de este, brexpiprazol o una sal de este, se pulverice en un tamaño de partícula deseable de manera eficaz y, por lo tanto, preferible. Además, al contener polietilenglicol, se puede evitar preferiblemente la sinéresis incluso cuando la preparación inyectable resultante se almacena durante un largo período de tiempo. El agente de suspensión que comprende polivinilpirrolidona además de polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta como agente de suspensión A (i-3) es preferible ya que se pueden lograr ambos efectos descritos anteriormente.

La preparación inyectable de aripiprazol de la presente invención o la preparación inyectable de brexpiprazol de la presente invención comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta como agente de suspensión A y la concentración de polietilenglicol es preferiblemente aproximadamente 0,05 a 2 mg/mL y, más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a 1 mg/mL. La concentración de carboximetilcelulosa o una sal de esta es preferiblemente aproximadamente 0,5 a 50 mg/mL, más preferiblemente, 1 a 30 mg/mL, e incluso más preferiblemente, 2 a 20 mg/mL.

Cuando la preparación inyectable de aripiprazol de la presente invención o la preparación inyectable de brexpiprazol de la presente invención comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta como agente de suspensión A y comprende, además, uno o más agentes de suspensión distintos, la polivinilpirrolidona está preferiblemente contenida como el uno o más agentes de suspensión distintos. Específicamente, la preparación inyectable de la presente invención comprende, como agente de suspensión A, polietilenglicol y carboximetilcelulosa

o una sal de esta, y cuando comprende, además, uno o más agentes de suspensión distintos, es más preferible que estén contenidos los agentes de suspensión de (i-3) polivinilpirrolidona, polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta. En este caso, la concentración de polietilenglicol, carboximetilcelulosa o una sal de esta, y polivinilpirrolidona son las mismas descritas en (i-3) anteriormente.

- 5 En la preparación inyectable de aripiprazol de la presente invención o la preparación inyectable de brexpiprazol de la presente invención, cuando se usan los agentes de suspensión de (i-3), la composición particularmente preferible contiene 0,5 a 20 mg/mL de polivinilpirrolidona, 0,1 a 100 mg/mL de polietilenglicol, 0,5 a 50 mg/mL de carboximetilcelulosa o una sal de esta, y 250 a 450 mg/mL (más preferiblemente, 300 a 400 mg/mL) de aripiprazol o una sal de este. En este caso, es más preferible que el polietilenglicol sea polietilenglicol 400 o polietilenglicol 4000.
- 10 Incluso más preferiblemente, la polivinilpirrolidona tiene un valor K de aproximadamente 12 a 20. Todavía más preferiblemente, el aripiprazol o una sal de este tiene un diámetro de partícula primario medio de aproximadamente 1 a 10 μm .

- Debido a que un diámetro de partícula primario medio indebidamente grande del aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de este puede provocar precipitación, el diámetro de partícula primario medio es, preferiblemente, aproximadamente 0,5 a 30 μm y más preferiblemente, aproximadamente 1 a 20 μm . Para mantener el efecto de liberación sostenida, cuando la preparación inyectable de la presente invención está en una forma de dosificación que se administra una vez al mes, el aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta tiene un diámetro de partícula primario medio preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 μm y más preferiblemente, 2 a 7 μm , e incluso más preferiblemente, 2 a 4 μm . Cuando la preparación inyectable de la presente invención está en una forma de dosificación que se administra una vez cada dos o tres meses, el aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta tiene un diámetro de partícula primario medio preferiblemente de aproximadamente 1 a 50 μm y más preferiblemente, 4 a 30 μm , e incluso más preferiblemente, 5 a 20 μm . El diámetro de partícula secundario medio es preferiblemente hasta tres veces, pero no mayor que, y más preferiblemente, hasta el doble, pero no mayor que, el diámetro de partícula primario medio.

- La preparación inyectable de aripiprazol de la presente invención se explica en mayor detalle más adelante. La concentración de aripiprazol o una sal de este en la preparación inyectable de la presente invención que se administra una vez al mes es, calculada como aripiprazol, aproximadamente 200 a 600 mg/mL, preferiblemente, aproximadamente 200 a 400 mg/mL y, más preferiblemente, aproximadamente 300 mg/mL. En la preparación inyectable de la presente invención que se administra una vez al mes, el aripiprazol o una sal de este tiene un diámetro de partícula primario medio preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 μm , más preferiblemente, 1 a 5 μm , e incluso más preferiblemente, 2 a 4 μm . El volumen de dosificación es preferiblemente 0,3 a 3 mL, más preferiblemente, 0,6 a 2 mL e, incluso más preferiblemente, 1 a 1,5 mL.

- La concentración de aripiprazol o una sal de este en la preparación inyectable de la presente invención que se administra una vez cada dos o tres meses es preferiblemente, calculada como aripiprazol, aproximadamente 300 a 600 mg/mL, más preferiblemente, aproximadamente 350 a 500 mg/mL e, incluso más preferiblemente, aproximadamente 400 mg/mL. En la preparación inyectable de la presente invención que se administra una vez cada dos o tres meses, el aripiprazol o una sal de este tiene un diámetro de partícula primario medio preferiblemente de aproximadamente 1 a 30 μm , más preferiblemente, 4 a 20 μm , e incluso más preferiblemente, 5 a 10 μm . Cuando la preparación inyectable se administra una vez cada dos meses, el volumen de dosificación es preferiblemente 0,5 a 5 mL, más preferiblemente, 1 a 3 mL e, incluso más preferiblemente, 1,5 a 2,5 mL. Cuando la preparación inyectable se administra una vez cada tres meses, el volumen de dosificación es preferiblemente 0,7 a 8 mL, más preferiblemente, 1,5 a 4,5 mL e, incluso más preferiblemente, 2 a 4 mL.

- La preparación inyectable de brexpiprazol de la presente invención se explica en mayor detalle más adelante. La concentración de brexpiprazol o una sal de este en la preparación inyectable de la presente invención que se administra una vez al mes es, calculada como brexpiprazol, aproximadamente 200 a 600 mg/mL, preferiblemente, aproximadamente 200 a 400 mg/mL y, más preferiblemente, aproximadamente 300 mg/mL. En la preparación inyectable de la presente invención que se administra una vez al mes, el brexpiprazol o una sal de este tiene un diámetro de partícula primario medio preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 μm , más preferiblemente, 1 a 5 μm , e incluso más preferiblemente, 2 a 4 μm . El volumen de dosificación es preferiblemente 0,3 a 3 mL, más preferiblemente, 0,6 a 2 mL e, incluso más preferiblemente, 1 a 1,5 mL.

- La concentración de brexpiprazol en la preparación inyectable de la presente invención o una sal de este de la presente invención que se administra una vez cada dos o tres meses es preferiblemente, calculada como aripiprazol, aproximadamente 300 a 600 mg/mL, más preferiblemente, aproximadamente 350 a 500 mg/mL e, incluso más preferiblemente, aproximadamente 400 mg/mL. En la preparación inyectable de la presente invención que se administra una vez cada dos o tres meses, el brexpiprazol o una sal de este tiene un diámetro de partícula primario medio preferiblemente de aproximadamente 1 a 30 μm , más preferiblemente, 4 a 20 μm , e incluso más preferiblemente, 5 a 10 μm . Cuando la preparación inyectable se administra una vez cada dos meses, el volumen de dosificación es preferiblemente 0,5 a 5 mL, más preferiblemente, 1 a 3 mL e, incluso más preferiblemente, 1,5 a 2,5

mL. Cuando la preparación inyectable se administra una vez cada tres meses, el volumen de dosificación es preferiblemente 0,7 a 8 mL, más preferiblemente, 1,5 a 4,5 mL e, incluso más preferiblemente, 2 a 4 mL.

5 La preparación inyectable de aripiprazol de la presente invención o la preparación inyectable de brexpiprazol de la presente invención logra los efectos (α) y (β) descritos anteriormente. Pueden estar en forma de un gel o pueden tener fluidez (es decir, pueden estar en forma de una disolución). Según se describió anteriormente, el logro de los efectos de los efectos (α) y (β) se puede confirmar objetivamente mediante el uso de un réómetro rotativo.

10 Un método preferible para producir la preparación inyectable de aripiprazol o la preparación inyectable de brexpiprazol según la presente invención comprende preparar una mezcla líquida de los materiales de partida y pulverizar aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, contenida en la mezcla líquida hasta un diámetro de partícula primario medio deseado, opcionalmente con envejecimiento posterior.

15 Un método particularmente preferible para producir la preparación inyectable de aripiprazol en gel según la presente invención comprende dejar reposar una mezcla líquida a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más, la mezcla líquida comprende aripiprazol o una sal de este con un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 μ m en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión que comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta.

20 Por ejemplo, se puede usar preferiblemente un método de producción que comprende las siguientes etapas: pulverizar aripiprazol o una sal de este hasta un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 μ m en una mezcla líquida que comprende el aripiprazol o una sal de este en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión, el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta; y

dejar reposar la mezcla líquida pulverizada a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.

25 Un método particularmente preferible para producir la preparación inyectable de brexpiprazol en gel según la presente invención comprende dejar reposar una mezcla líquida a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más, la mezcla líquida comprende 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta con un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 μ m en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión que comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta.

30 Por ejemplo, se puede usar preferiblemente un método de producción que comprende las siguientes etapas: pulverizar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta hasta un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 μ m en una mezcla líquida que comprende la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión, el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta; y

dejar reposar la mezcla líquida pulverizada a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.

35 En la producción de estas preparaciones inyectables, es preferible dejar reposar las preparaciones inyectables a 5 a 70 °C durante cinco minutos o más, según se describió anteriormente, y más preferiblemente, llevar a cabo un tratamiento de envejecimiento. Al llevar a cabo un tratamiento de envejecimiento, se puede producir más fácilmente una composición en gel en comparación con el caso donde, por ejemplo, una preparación inyectable se deja reposar a baja temperatura o se coloca en una condición en la que se aplica un impacto de manera intermitente. Es menos probable que las condiciones del tratamiento de envejecimiento mencionado anteriormente causen problemas, tales como la evaporación del agua, la gelificación firme de la preparación inyectable y la incapacidad de la preparación inyectable para volver con facilidad a ser una disolución cuando se le aplica un impacto.

40 La concentración del agente de suspensión contenido en la mezcla líquida es preferiblemente la misma que la del agente de suspensión contenido en la preparación inyectable. Esto se debe a que la concentración del agente de suspensión en la mezcla líquida se convertirá directamente en la concentración de este en la preparación inyectable resultante.

45 Según se describió anteriormente, el aripiprazol o una sal de esta agregado a la mezcla líquida usada para producir la preparación inyectable de aripiprazol de la presente invención puede estar, por ejemplo, en forma de un monohidrato (hidrato de aripiprazol A) y diversas formas anhidras, es decir, cristal anhidro B, cristal anhidro C, cristal anhidro D, cristal anhidro E, cristal anhidro F o cristal anhidro G. Preferiblemente, el aripiprazol o una sal de esta está en forma de un monohidrato y particularmente, preferiblemente, en la forma de hidrato de aripiprazol A. Estos pueden usarse solos o en una combinación de dos o más.

La 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta agregada a la mezcla líquida usada para producir la preparación inyectable de brexpiprazol de la presente invención no está limitada y puede

estar, por ejemplo, en forma de un anhídrido o dihidrato y, preferiblemente, está en la forma de un dihidrato. Estos pueden usarse solos o en una combinación de dos o más.

5 El método para pulverizar aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta contenido en la mezcla líquida no está particularmente limitado y se puede emplear cualquiera de los métodos conocidos. Por ejemplo, pueden usarse los métodos descritos anteriormente. Más específicamente, se usa preferiblemente un proceso de molienda en húmedo. Para el proceso de molienda en húmedo, se usan preferiblemente molienda con bolas en húmedo, homogeneización alta presión, homogeneización con alto cizallamiento y similares. Además de los métodos de pulverización mencionados anteriormente, se pueden emplear también otros molinos con alta y baja energía (tales como molinos de rodillos). También se pueden usar 10 cristalización controlada y otros métodos. Además, se puede usar un método de cristalización por chorro convergente (véase JP2007-509153A) para el cual Bristol-Myers Squibb Corp. ha presentado una solicitud de patente, o un proceso de molienda en húmedo mediante el uso de un homogeneizador de alta presión (véase JP2007-200088A) para el cual Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. ha presentado una solicitud de patente. Entre estos, es más preferible un proceso de molienda en húmedo mediante el uso de un homogeneizador de alta presión (en particular, un proceso de molienda en húmedo de dos etapas), para el cual Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. ha presentado una solicitud de patente.

En la producción de la preparación inyectable de aripiprazol en gel o la preparación inyectable de brexpiprazol en gel, al cargar la mezcla líquida en una jeringa y dejarla reposar en ella, se puede obtener una jeringa precargada que contiene una preparación inyectable de aripiprazol en gel o una preparación de brexpiprazol en gel precargada en ella. 20

En la jeringa precargada obtenida de este modo, la preparación inyectable (composición en gel) contenida en ella adquiere fluidez (se convierte en una disolución) simplemente al presionar el vástago del émbolo de la jeringa y expulsarla a través de una aguja de la jeringa. Esto permite que la preparación inyectable de la presente invención se expulse sin contratiempos por la aguja de la jeringa como está (es decir, lograr el efecto (β) descrito 25 anteriormente). Además, se pueden suprimir la precipitación y la formación de torta de aripiprazol o una sal de este, o de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta y lograr, de este modo, excelente estabilidad durante el almacenamiento (es decir, lograr el efecto (α) descrito anteriormente). Esto hace que la preparación inyectable de la presente invención sea muy útil en centros clínicos.

La presente invención abarca un kit que comprende la jeringa precargada.

30 Ejemplos

La presente invención se explica más específicamente en los ejemplos a continuación. La abreviatura "q.s." corresponde a "quantum sufficiat", que significa "cantidad suficiente".

Ejemplos 1 a 7

35 Se disolvieron el agente de suspensión, cloruro de sodio y dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado que se muestran en la Tabla 1 en agua (agua para inyección). La disolución se reguló hasta un valor de pH 7,0 mediante el uso de hidróxido de sodio para preparar una disolución vehículo. Se suspendió un ingrediente activo (monohidrato de aripiprazol) en la disolución vehículo resultante. La suspensión resultante se pulverizó de manera preliminar mediante el uso de CLEARMIX S1.5 (fabricado por M Technique Co., Ltd.) y se pulverizó finamente mediante el uso de un homogeneizador con alta presión (Panda modelo NS1001L2K, fabricado por Niro Soavi) para preparar 40 preparaciones inyectables. Después de la etapa de suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo, todas las etapas para producir las preparaciones inyectables se llevaron a cabo a temperatura de 10 °C o menor.

Inmediatamente después de la producción, todas las preparaciones inyectables estaban en forma de una suspensión similar a una disolución que tenía fluidez. La Figura 1 muestra una fotografía de la preparación inyectable del Ejemplo 1 inmediatamente después de la producción. Cada una de las preparaciones inyectables resultantes se colocó en un contenedor transparente y se dejó reposar a 25 °C durante una hora, todas las preparaciones inyectables perdieron fluidez y se convirtieron, de este modo, en preparaciones inyectables similares a un gel. La Figura 2 muestra una fotografía del contenedor que aloja la preparación inyectable del Ejemplo 1 en él, que se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente después del reposo. Además, cuando se agitaron suavemente, todas las preparaciones inyectables gelificadas volvieron a un estado de disolución y volvieron a exhibir fluidez. La 45 Figura 3 muestra una fotografía del contenedor que aloja la preparación inyectable del Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia) en él después de que se dejó reposar, posteriormente se golpeó el contenedor (es decir, se aplicó un impacto débil a la preparación gelificada) y se apoyó el contenedor horizontalmente.

Después de que las preparaciones inyectables producidas en los Ejemplos 1 a 7 se gelificaron, las preparaciones se almacenaron a 40 °C durante una semana y después se agitaron. La Tabla 1 muestra el diámetro de partícula medio (diámetro de partícula secundario medio) de cada una de las preparaciones resultantes. La Tabla 1 también muestra los diámetros de partícula medios (diámetro de partícula primario medio) cuando se aplicó tratamiento ultrasónico 55

con agitación. Los diámetros de partícula se midieron mediante un método de difracción de luz mediante el uso de un SALD-3000J (fabricado por Shimadzu Corporation). Los diámetros de partícula medios de fármacos contenidos en las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción) descritos más adelante también se midieron mediante el método de difracción de luz mediante el uso de un SALD-3000J.

- 5 Después de agitar las preparaciones inyectables de los Ejemplos 1 a 7, se recogió 1,0 a 1,2 mL de cada muestra. Se midió la viscosidad mediante el uso de un viscosímetro rotativo de tipo B (TVE-30H, nombre del modelo de un viscosímetro rotativo de cono y placa fabricado por Tokimec Inc.) en las condiciones de 25 °C, 50 rpm y 120 segundos. La Tabla 1 muestra los resultados de la evaluación. La viscosidad se midió según el Método 2, Determinación de la viscosidad definido por la farmacopea japonesa.

10 Tabla 1

Componente	Función	Ejemplo 1 (ref.)	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
		Cantidad (mg/mL)						
Monohidrato de aripiprazol	Ingrediente activo	416*	416*	416*	416*	416*	416*	416*
Carboximetilcelulosa sódica	Agente de suspensión	5	5	5	5	10	10	8
Povidona K17	Agente de suspensión	0,5	0,5	4	4	4	4	-
Polietilenglicol 400	Agente de suspensión	-	0,1	0,1	-	1	-	-
Polietilenglicol 4000	Agente de suspensión	-	-	-	1	-	1	0,1
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	5,7	5,7	5,7	5,7	5,1	5,1	5,7
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Agua para inyección		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Diámetro de partícula medio (µm)	Diámetro de partícula secundario**	4,1	4,2	3,6	4,8	4,1	5,2	6,3
	Diámetro de partícula primario***	2,7	2,7	2,4	2,8	2,9	3,1	4,5
Viscosidad (Pa·s)		77,1	72,0	72,2	63,8	91,8	88,3	157,7

*: Concentración de monohidrato de aripiprazol (400 mg/mL como un anhídrido)
 **: En los Ejemplos 1 a 6, la medición se llevó a cabo en una celda de lote sin irradiación ultrasónica. En el Ejemplo 7, la medición se llevó a cabo en agua en circulación sin irradiación ultrasónica.
 ***: En los Ejemplos 1 a 6, la medición se llevó a cabo en disolvente de hidroxipropilcelulosa al 0,2% en circulación con irradiación ultrasónica. En el Ejemplo 7, la medición se llevó a cabo en agua en circulación con irradiación ultrasónica.

Ejemplo de prueba 1 (ejemplos de referencia)

5 Las preparaciones inyectables que tienen las composiciones que se muestran en la Tabla 2 más adelante (Ejemplos de producción A1 a A6) se produjeron del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 7 descritos anteriormente (es decir, al mezclar los componentes distintos del ingrediente activo, regular el valor del pH de la mezcla hasta 7,0 para preparar una disolución vehículo, suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo y después pulverizar la suspensión). El diámetro de partícula primario medio y el diámetro de partícula secundario medio del monohidrato de aripiprazol en cada Ejemplo de producción se midieron inmediatamente después de la producción. Los resultados
10 revelaron que todos los Ejemplos de producción tenían un diámetro de partícula primario medio de aproximadamente 2,0 a 4,0 μm y un diámetro de partícula secundario medio de aproximadamente 2,0 a 7,5 μm (Tabla 2).

Tabla 2

Componente	Función	Ejemplo de producción A1	Ejemplo de producción A2	Ejemplo de producción A3	Ejemplo de producción A4	Ejemplo de producción A5	Ejemplo de producción A6
		Cantidad (mg/mL)					
Monohidrato de aripiprazol	Ingrediente activo	312*	312*	312*	312*	312*	312*
Povidona K17	Agente de suspensión	0,1	1	4	10	50	100
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Agua para inyección		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Diámetro de partícula medio (μm)	Diámetro de partícula secundario**	7,3	2,8	2,3	2,5	2,3	2,3
	Diámetro de partícula primario***	3,6	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3

*: Concentración de monohidrato de aripiprazol (300 mg/mL como un anhídrido)
 **: En los Ejemplos de producción A1 a A6, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica.
 ***: En los Ejemplos de producción A1 a A6, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.

15 Después de la producción, cada preparación de los Ejemplos de producción se colocó en un contenedor transparente y después se almacenó en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días. La Figura 4a (almacenamiento a 5 °C), la Figura 4b (almacenamiento a 25 °C) y la Figura 4c (almacenamiento a 40 °C) muestran fotografías de las preparaciones inyectables contenidas cada una en un contenedor que se inclinó lentamente y se apoyó horizontalmente después del almacenamiento. En la explicación del Ejemplo de prueba 1 (en particular, en las

Figuras y Tablas), el Ejemplo de producción A1, el Ejemplo de producción A2, el Ejemplo de producción A3, el Ejemplo de producción A4, el Ejemplo de producción A5 y el Ejemplo de producción A6 pueden denominarse respectivamente "Povidona K17, 0,1 mg/mL", "Povidona K17, 1,0 mg/mL", "Povidona K17, 4,0 mg/mL", "Povidona K17, 10,0 mg/mL", "Povidona K17, 50,0 mg/mL" y "Povidona K17, 100 mg/mL".

5 A partir de los resultados que se muestran en las Figuras 4a a 4c, se confirmó que la tendencia a la gelificación aumenta con una concentración más baja de polivinilpirrolidona (Povidona K17) y que la tendencia a la gelificación aumentar con una temperatura de reposo más alta. Sin embargo, cuando la muestra se dejó en reposo a 90 °C, el agua se evaporó y la muestra no fue adecuada como preparación inyectable.

10 Cada preparación de los Ejemplos de producción de almacenó a 5 °C. Después de agitar suficientemente las preparaciones manualmente para que volvieran a un estado de disolución (toda preparación que permaneció en estado de disolución incluso después del reposo también se agitó para confirmar que estaba en estado de disolución), se midió la viscosidad de cada preparación mediante el uso de un reómetro. Las mediciones de viscosidad se llevaron a cabo en las siguientes condiciones.

15 • Instrumento de medición: Reómetro (Discovery Hybrid Rheometer-2 (DHR-2) o Discovery Hybrid Rheometer-3 (DHR-3) (fabricados por TA Instruments).

• Velocidad de cizallamiento: $10^{-5} \rightarrow 1000$ (1/s)

• Temperatura de medición: 5, 25 o 40 °C

• Cilindro concéntrico

20 • Después de almacenarse a 5 °C, cada preparación de los Ejemplos de producción se agitó manualmente para formar una disolución y se colocaron 10 mL de cada una en un instrumento de medición. Después de colocarse en el instrumento de medición, cada preparación se dejó reposar a las temperaturas de medición durante 5 a 10 minutos y después se inició la medición (la intención era formar un gel en el instrumento de medición al dejar que reposara en el instrumento de medición, en el caso donde una preparación inyectable puede formar un gel).

25 A continuación, se midieron las viscosidades de las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción) mediante el uso del mismo instrumento de medición con el mismo cambio de intervalo de velocidad de cizallamiento, según se describió anteriormente, en donde también se usó un cilindro concéntrico. Además, la medición también se inició después de que se dejaron reposar las muestras durante 5 a 10 minutos a las temperaturas de medición después de colocarlas en el instrumento de medición, según se describió anteriormente.

30 La Figura 5a (temperatura de medición: 5 °C), la Figura 5b (temperatura de medición: 25 °C) y la Figura 5c (temperatura de medición: 40 °C) muestran los resultados de la medición de viscosidad. Cabe señalar que estas Figuras muestran los resultados medidos a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 10^{-2} a 1000 (1/s). Las Tablas 3 a 5 resumen los datos de las viscosidades específicas obtenidos en cada medición, en términos de la viscosidad medida a la velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y la viscosidad medida a la velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s). La Tabla 3 corresponde a los datos de la Figura 5a, la
35 Tabla 4 corresponde a los datos de la Figura 5b y la Tabla 5 corresponde a los datos de la Figura 5c.

Tabla 3

(Temperatura de medición: 5 °C)						
Povidona K17 (mg/mL)	0,1	1	4	10	50	100
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)					
0,01-0,02	1203,6	155,6	14,8	8,33	13,7	22,5
900-1000	0,024	0,012	0,009	0,010	0,015	0,024

Tabla 4

(Temperatura de medición: 25 °C)						
Povidona K17 (mg/mL)	0,1	1	4	10	50	100
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)					
0,01-0,02	3416,5	938,6	109,4	171,4	165,9	225,8
900-1000	0,034	0,012	0,008	0,009	0,011	0,016

Tabla 5

(Temperatura de medición: 40 °C)						
Povidona K17 (mg/mL)	0,1	1	4	10	50	100
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)					
0,01-0,02	3777,0	2145,0	1152,9	1053,2	987,1	1193,0
900-1000	0,042	0,018	0,011	0,011	0,013	0,018

- 5 Los resultados, en particular, aquellos en la Figura 5b y Tabla 4 (resultados de medición a 25 °C), indican que cuando la concentración de polivinilpirrolidona es aproximadamente 2 a 50 mg/mL, se alcanzó la viscosidad más baja a cualquier velocidad de cizallamiento, y también se logró la gelificación. Se confirmó una tendencia de que cuanto más baja es la concentración de polivinilpirrolidona, más alta es la viscosidad. A concentraciones más altas de polivinilpirrolidona, la viscosidad tendió a volverse baja hasta que la concentración de polivinilpirrolidona alcanzó aproximadamente 20 a 50 mg/mL, y la viscosidad tendió a volverse alta nuevamente cuando la concentración de polivinilpirrolidona alcanzó tanto como aproximadamente 100 mg/mL o más.

Ejemplo de prueba 2

15 Las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción B, C y D) que tienen las composiciones que se muestran en la Tabla 6 se produjeron del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 7 (es decir, al mezclar los componentes distintos del ingrediente activo, regular el valor del pH de la mezcla hasta 7,0 para preparar una disolución vehículo, suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo y después pulverizar la suspensión). Estas preparaciones inyectables se gelificaron después de reposar a 25 °C o 40 °C. Estas preparaciones inyectables volvieron a un estado de disolución cuando se agitaron de manera suave manualmente, incluso después de que se habían gelificado una vez. Los resultados de medición del diámetro de partícula medio del monohidrato de aripiprazol fueron los siguientes. El Ejemplo de producción B tenía un diámetro de partícula primario medio de 2,2 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 2,4 µm. El Ejemplo de producción C tenía un diámetro de partícula primario medio de 4,2 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 4,3 µm. El Ejemplo de producción D tenía un diámetro de partícula primario medio de 3,9 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 3,9 µm.

Tabla 6

Componente	Función	Ejemplo de producción B	Ejemplo de producción C	Ejemplo de producción D
		Cantidad (mg/mL)		
Monohidrato de aripiprazol	Ingrediente activo	312*	416*	624**

ES 2 743 706 T3

Componente	Función	Ejemplo de producción B	Ejemplo de producción C	Ejemplo de producción D
		Cantidad (mg/mL)		
Carboximetilcelulosa sódica	Agente de suspensión	5	5	5
Povidona K17	Agente de suspensión	4	4	4
Polietilenglicol 400	Agente de suspensión	1	1	1
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74	0,74	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	6,1	5,4	3,5
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.	q.s.	q.s.
Agua para inyección		q.s.	q.s.	q.s.
Diámetro de partícula medio (µm)	Diámetro de partícula secundario****	2,4	4,3	3,9
	Diámetro de partícula primario****	2,2	4,2	3,9
*: Concentración de monohidrato de aripirazol (300 mg/mL como un anhídrido) *: Concentración de monohidrato de aripirazol (400 mg/mL como un anhídrido) **: Concentración de monohidrato de aripirazol (600 mg/mL como un anhídrido) **: En los Ejemplos de producción B a D, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica. ****: En los Ejemplos de producción B a D, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.				

5 Después de almacenarse a 5 °C, las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción B a D se agitaron manualmente para formar un estado de disolución y se colocaron en un reómetro para medir la viscosidad de cada preparación a 5 °C, 25 °C o 40 °C (temperatura de medición). Después de almacenarse a 5 °C, las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción B y C estaban en forma de disolución. Después de almacenarse a 5 °C, la preparación inyectable del Ejemplo de producción D estaba en forma de gel.

10 Las Figuras 6 a 8 muestran los resultados de medición. Las Tablas 7 a 9 muestran las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s). (La Figura 6 y Tabla 7 muestran los resultados de medición del Ejemplo de producción B, la Figura 7 y Tabla 8 muestran los resultados de medición del Ejemplo de producción C y la Figura 8 y Tabla 9 muestran los resultados de medición del Ejemplo de producción D.)

Tabla 7

(Ejemplo de producción B)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	16,9	245,8	1527,3

(Ejemplo de producción B)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
900-1000	0,021	0,015	0,018

Tabla 8

(Ejemplo de producción C)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	12,9	115,7	1645,4
900-1000	0,030	0,018	0,019

Tabla 9

(Ejemplo de producción D)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	266,6	2007,0	9231,9
900-1000	0,115	0,084	0,093

5

Ejemplo de prueba 3 (ejemplos de referencia)

La preparación inyectable (Ejemplo de producción E) que tiene la composición que se muestra en la Tabla 10 se produjo del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 7 (es decir, al mezclar los componentes distintos del ingrediente activo, regular el valor del pH de la mezcla hasta 7,0 para preparar una disolución vehículo, suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo y después pulverizar la suspensión). La preparación del Ejemplo de producción E volvió a un estado de disolución después de que se agitó de manera suave manualmente, incluso si ya se había gelificado una vez. Los resultados de medición del diámetro de partícula medio del monohidrato de aripiprazol fueron los siguientes. El Ejemplo de producción E tenía un diámetro de partícula primario medio de 5,4 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 9,5 µm.

10

15 Tabla 10

Componente	Función	Ejemplo de producción E
		Cantidad (mg/mL)
Monohidrato de aripiprazol	Ingrediente activo	208*

Componente	Función	Ejemplo de producción E
		Cantidad (mg/mL)
Povidona K17	Agente de suspensión	0,1
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	7,0
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.
Agua para inyección		q.s.
Diámetro de partícula medio (µm)	Diámetro de partícula secundario**	9,5
	Diámetro de partícula primario***	5,4

*: Concentración de monohidrato de aripiprazol (200 mg/mL como un anhídrido)
 **: En el Ejemplo de producción E, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica.
 *** : En el Ejemplo de producción E, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.

5 Después de almacenarse a 5 °C, la preparación inyectable del Ejemplo de producción E se agitó bien manualmente para formar un estado de disolución y se colocó en un reómetro para medir la viscosidad de esta a 5 °C, 25 °C o 40 °C (temperatura de medición). La Figura 9a muestra los resultados. La Tabla 11 muestra las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1.000 (1/s).

Tabla 11

(Ejemplo de producción E)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	45,2	170,5	376,4
900-1000	0,008	0,007	0,008

10 Después de la producción, la preparación inyectable del Ejemplo de producción E se almacenó en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días. La preparación inyectable del Ejemplo de producción E se gelificó en todas las condiciones (la Figura 9b muestra fotografías de las preparaciones inyectables, cada una se almacenó en un contenedor en condición inmóvil durante cinco días y la Figura 9c muestra fotografías de los contenedores que almacenan cada uno una preparación inyectable en ellos, que se inclinaron lentamente y se apoyaron horizontalmente después del almacenamiento).

15 Los resultados de medición de viscosidad de los Ejemplos de producción A1 a E indican que cuando una preparación inyectable tiene una viscosidad medida a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) de aproximadamente 40 (Pa·s) o mayor, la preparación está en estado de gel, y cuando la velocidad de cizallamiento se vuelve mayor, la preparación forma una disolución. En particular, los resultados indican que cuando una preparación inyectable tiene una viscosidad medida a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 20 1000 (1/s) de aproximadamente 0,2 Pa·s o menor, la preparación se puede inyectar como está.

Ejemplo de prueba 4 (Ejemplos de referencia)

Las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción F1 y F2) que tienen las composiciones que se muestran en la Tabla 12 se produjeron del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 7 (es decir, al mezclar los componentes distintos del ingrediente activo, regular el valor del pH de la mezcla hasta 7,0 para preparar una disolución vehículo, suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo y después pulverizar la suspensión). Las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción F1 y F2 no se gelificaron. Los resultados de medición del diámetro de partícula medio del monohidrato de aripiprazol fueron los siguientes. El Ejemplo de producción F1 tenía un diámetro de partícula primario medio de 3,2 μm y un diámetro de partícula secundario medio de 5,6 μm . El Ejemplo de producción F2 tenía un diámetro de partícula primario medio de 2,7 μm y un diámetro de partícula secundario medio de 2,7 μm .

Tabla 12

Componente	Función	Ejemplo de producción F1	Ejemplo de producción F2
		Cantidad (mg/mL)	Cantidad (mg/mL)
Monohidrato de aripiprazol	Ingrediente activo	104*	104*
Povidona K17	Agente de suspensión	0,1	4
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	8,0	8,0
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.	q.s.
Agua para inyección		q.s.	q.s.
Diámetro de partícula medio (μm)	Diámetro de partícula secundario**	5,6	2,7
	Diámetro de partícula primario***	3,2	2,7

*: Concentración de monohidrato de aripiprazol (100 mg/mL como un anhidrato)
 **: En los Ejemplos de producción F1 y F2, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica.
 ***: En los Ejemplos de producción F1 y F2, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.

Después de almacenarse a 5 °C, las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción F1 y F2 se agitaron bien manualmente y se colocaron en un reómetro para medir la viscosidad de estas a 5 °C o 25 °C (temperatura de medición). La Figura 10a muestra los resultados.

La Tabla 13 muestra las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1.000 (1/s).

Tabla 13

(Ejemplos de producción F1 y F2)				
Povidona K17 (mg/mL)	0,1		4,0	
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	5 °C	25 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)			
0,01-0,02	13,1	20,4	0,52	1,17
900-1000	0,010	0,006	0,009	0,005

Después de la producción, las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción F1 y F2 se almacenaron en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días. Como resultado, las preparaciones de los Ejemplos de producción F1 y F2 no se gelificaron en ninguna de las condiciones. La Figura 10b muestra fotografías de las preparaciones inyectables, cada una se almacenó en un contenedor en condición inmóvil durante cinco días y la Figura 10c muestra fotografías de los contenedores que almacenan cada uno una preparación inyectable en ellos, que se inclinaron lentamente y se apoyaron horizontalmente después del almacenamiento. En la explicación del Ejemplo de prueba 4 (en particular, en las Figuras y Tablas), el Ejemplo de producción F1 y el Ejemplo de producción F2 pueden denominarse respectivamente "Povidona K17, 0,1 mg/mL" y "Povidona K17, 4,0 mg/mL". En particular, la Figura 10b muestra que la precipitación de las partículas se produjo en ambos Ejemplos de producción F1 y F2. Esto indica que los Ejemplos de producción F1 y F2 no son adecuados para la preparación inyectable de la presente invención que mantiene la dispersión uniforme de las partículas al formar un gel.

Los resultados de los Ejemplos de prueba 1 a 4 revelaron que cuando una preparación inyectable que comprende un fármaco poco soluble se produce usando polivinilpirrolidona como un agente de suspensión, se puede obtener una preparación inyectable que se gelifica por el reposo y vuelve a ser una disolución después de aplicarle un leve impacto (p. ej., agitación manual).

También revelaron que, en particular, cuando se usa aripiprazol como un fármaco poco soluble, se puede producir una preparación inyectable que se gelifica por el reposo y vuelve a ser una disolución después de aplicarle un leve impacto (p. ej., agitación manual) al formar la preparación de tal manera que tengan un diámetro de partícula primario medio específico de aripiprazol y una concentración de aripiprazol en el intervalo de 200 mg/mL a 600 mg/mL. Revelaron, además, que la preparación preferiblemente se gelifica al almacenarse en una condición inmóvil a una temperatura de aproximadamente 20 a 70 °C y vuelve a ser una disolución cuando se le aplica un ligero impacto.

25 **Ejemplo de prueba 5 (Ejemplos de referencia)**

Las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción G, H e I) que tienen las composiciones que se muestran en la Tabla 14 se produjeron del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 7 (es decir, al mezclar los componentes distintos del ingrediente activo, regular el valor del pH de la mezcla hasta 7,0 para preparar una disolución vehículo, suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo y después pulverizar la suspensión). En los Ejemplos de producción, se usaron fármacos poco solubles distintos de aripiprazol (Tabla 14). Después de la producción, se midieron las viscosidades de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción G, H e I y el diámetro de partícula medio de los fármacos poco solubles de la misma manera que en los Ejemplos de producción descritos anteriormente. Las preparaciones de los Ejemplos de producción G, H e I volvieron a un estado de disolución después de que se agitaron de manera suave manualmente, incluso si ya se habían gelificado una vez.

35

Tabla 14

Componente	Función	Ejemplo de producción G	Ejemplo de producción H	Ejemplo de producción I
		Cantidad (mg/mL)		
Fármaco poco soluble	Ingrediente activo	4-aminobenzoato de etilo	Probucol	Cilostazol
	Cantidad	400	300	300
Carboximetilcelulosa sódica	Agente de suspensión	5	5	5
Povidona K17	Agente de suspensión	4	50	4
Polietilenglicol 400	Agente de suspensión	1	1	1
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74	0,74	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	5,4	6,1	6,1
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.	q.s.	q.s.
Agua para inyección		q.s.	q.s.	q.s.
Diámetro de partícula medio (µm)	Diámetro de partícula secundario	71,5	5,7	6,2
	Diámetro de partícula primario	40,5	3,3	3,6
*: En los Ejemplos de producción G a I, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica.				
** : En los Ejemplos de producción G a I, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.				

5 Después de la producción, cada preparación de los Ejemplos de producción se colocó en un contenedor transparente y se almacenó en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días. La Figura 11 muestra fotografías de los contenedores que almacenan cada uno una preparación inyectable, que se inclinaron lentamente y se apoyaron horizontalmente después del almacenamiento.

10 Después de almacenarse a 5 °C, cada preparación de los Ejemplos de producción se agitó bien manualmente y se colocó en un reómetro para medir la viscosidad de esta a 5 °C, 25 °C o 40 °C (temperatura de medición) de la misma manera descrita anteriormente. La Figura 12 muestra los resultados de medición de viscosidad de Ejemplo de producción G. La Figura 13 muestra los resultados del Ejemplo de producción H. La Figura 14 muestra los resultados del Ejemplo de producción I. Las Tablas 15 a 17 resumen los datos de las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s). La Tabla 15 corresponde a los datos de la Figura 12, la Tabla 16 corresponde a los datos de la Figura 13 y la Tabla 17 corresponde a los datos de la Figura 14.

15

Tabla 15

(Ejemplo de producción G)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	11,6	181,0	611,7
900-1000	0,053	0,032	0,033

Tabla 16

(Ejemplo de producción H)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	5,7	16,3	46,2
900-1000	0,052	0,028	0,020

5 Tabla 17

(Ejemplo de producción I)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	73,3	218,0	1430,8
900-1000	0,048	0,029	0,027

Ejemplo de prueba 6

10 La preparación inyectable (Ejemplo de producción J) que tiene la composición que se muestra en la Tabla 18 se produjo del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 7 (es decir, al mezclar los componentes distintos del ingrediente activo, regular el valor del pH de la mezcla hasta 7,0 para preparar una disolución vehículo, suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo y después pulverizar la suspensión). La preparación inyectable del Ejemplo de producción J se había gelificado antes del reposo a 5 °C, 25 °C o 40 °C y volvió a un estado de disolución después de que se agitó de manera suave manualmente, incluso si ya se había gelificado una vez. Los resultados de medición del diámetro de partícula medio del monohidrato de aripiprazol fueron los siguientes. El Ejemplo de producción J tenía un diámetro de partícula primario medio de 5,5 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 6,9 µm.

15

Tabla 18

Componente	Función	Ejemplo de producción J
		Cantidad (mg/mL)
Monohidrato de aripiprazol	Ingrediente activo	416*
Carboximetilcelulosa sódica	Agente de suspensión	5
Polietilenglicol 4000	Agente de suspensión	0,1
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	5,7
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.
Agua para inyección		q.s.
Diámetro de partícula medio (μm)	Diámetro de partícula secundario**	6,9
	Diámetro de partícula primario***	5,5

*: Concentración de monohidrato de aripiprazol (400 mg/mL como un anhídrido)
 **: En el Ejemplo de producción J, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica.
 ***: En el Ejemplo de producción J, la medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.

5 Después de almacenarse a 5 °C, la preparación inyectable del Ejemplo de producción J se agitó bien manualmente para formar un estado de disolución y se colocó en un reómetro para medir la viscosidad de esta a 5 °C, 25 °C o 40 °C (temperatura de medición). La Figura 15 muestra los resultados. La Tabla 19 muestra las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s). La preparación inyectable del Ejemplo de producción J se gelificó después de almacenarse en condición inmóvil a 5 °C durante cinco días.

Tabla 19

(Ejemplo de producción J)			
Temperatura de medición	5 °C	25 °C	40 °C
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)		
0,01-0,02	187,2	3593,0	10666,7
900-1000	0,029	0,027	0,044

10

Ejemplo de prueba 7

Las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción K y L) que tienen las composiciones que se muestran en la Tabla 20 a continuación se produjeron del mismo modo que en los Ejemplos 1 a 7 (es decir, al mezclar los componentes distintos del ingrediente activo, regular el valor del pH de la mezcla hasta 7,0 para preparar una

5 disolución vehículo, suspender el ingrediente activo en la disolución vehículo y después pulverizar la suspensión). Después de la producción, se llevó a cabo un tratamiento de envejecimiento al dejar que las preparaciones inyectables reposaran a 60 °C durante 12 horas. Se prepararon preparaciones inyectables liofilizadas que contenían aripiprazol en una cantidad de 200 mg/mL o 400 mg/mL (Ejemplo comparativo 200 o Ejemplo comparativo 400) de la misma manera que se describe en los Ejemplos del documento WO2005/041937. Los resultados de medición del diámetro de partícula medio del monohidrato de aripiprazol fueron los siguientes. El Ejemplo de producción K tenía un diámetro de partícula primario medio de 2,8 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 4,3 µm. El Ejemplo de producción L tenía un diámetro de partícula primario medio de 6,1 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 7,9 µm. El Ejemplo comparativo 200 tenía un diámetro de partícula primario medio de 2,1 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 2,1 µm. El Ejemplo comparativo 400 tenía un diámetro de partícula primario medio de 2,0 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 2,1 µm.

15 Estas preparaciones inyectables se inyectaron en el músculo crural de ratas macho a una dosis de 50 mg/kg (Ejemplo de producción K y Ejemplo comparativo 200) y a una dosis de 100 mg/kg (Ejemplo de producción L y Ejemplo comparativo 400). Para evaluar la transferencia de aripiprazol hacia la sangre después de la administración, se recogieron muestras de sangre después de 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21, 28, 42 y 56 días de la administración, y se midió la concentración de aripiprazol en el suero de cada muestra. Las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción K y L se envasaron cada una en un vial después de la producción y se gelificaron al permitir que reposaran dentro de este. Antes de la administración, las preparaciones inyectables se agitaron suavemente para pasar el gel a un estado de disolución y después se administraron. Las preparaciones inyectables del Ejemplo comparativo 200 y el Ejemplo comparativo 400 se liofilizaron una vez, después se reconstituyeron usando agua antes de la administración.

La Figura 16 muestra los resultados obtenidos en forma de gráfico.

Tabla 20

Componente	Función	Ejemplo de producción K	Ejemplo de producción L	Ejemplo comparativo 200	Ejemplo comparativo 400
		Cantidad (mg/mL)			
Monohidrato de aripiprazol	Ingrediente activo	312*	416**	208***	416"
Carboximetilcelulosa sódica	Agente de suspensión	5	5	8,32	8
Povidona K17	Agente de suspensión	4	4	-	-
Polietilenglicol 400	Agente de suspensión	10	10	-	-
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74	0,74	0,74	0,74
Sacarosa	Agente de tonicidad	50,5	46	-	-
Manitol	Agente de tonicidad	-	-	41,6	31
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Agua para inyección		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Diámetro de partícula	Diámetro de partícula	4,3	7,9	2,1	2,1

Componente	Función	Ejemplo de producción K	Ejemplo de producción L	Ejemplo comparativo 200	Ejemplo comparativo 400
		Cantidad (mg/mL)			
medio (µm)	secundario				
	Diámetro de partícula primario	2,8	6,1	2,1	2,0
*: Concentración de monohidrato de aripiprazol (300 mg/mL como un anhídrido) **: Concentración de monohidrato de aripiprazol (400 mg/mL como un anhídrido) *** : Concentración de monohidrato de aripiprazol (200 mg/mL como un anhídrido) ****: La medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica. *****: La medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.					

5 El Ejemplo de producción K exhibió un perfil de farmacocinético (PK) con casi el mismo nivel que el Ejemplo comparativo 200. El perfil PK del Ejemplo de producción K fue deseable para una preparación inyectable de liberación sostenida que se administra una vez al mes. El Ejemplo de producción L exhibió una $C_{m\acute{a}x}$ más baja que el Ejemplo comparativo 400 e igual o mejor propiedad de liberación sostenida. En otras palabras, el perfil PK del Ejemplo de producción L es más preferible para una preparación inyectable de liberación sostenida que se administra una vez cada dos a tres meses.

Ejemplo de prueba 8

10 Se volvieron a medir las viscosidades de las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción A3 a A6) que se almacenaron a 5 °C en el Ejemplo de prueba 1. Específicamente, la medición de la viscosidad se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 1, excepto por las siguientes etapas. Las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción A3 a A6 después del reposo a 5 °C estaban en un estado de disolución; sin embargo, antes de colocarlas en un reómetro, se agitaron manualmente para confirmar que estaban en un estado de disolución. A continuación, se dejaron reposar a 40 °C durante cinco minutos y volvieron a 25 °C en el reómetro para medir su viscosidad.

15 La Figura 17 muestra los resultados de la medición de viscosidad. La Tabla 21 resume los datos de las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s).

Tabla 21

(Ejemplos de producción A3 a A6: Después de reposar a 40 °C durante cinco minutos, la medición se llevó a cabo a 25 °C)				
PVP-17PF (mg/mL)	4	10	50	100
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)			
0,01-0,02	875,9	955,8	768,1	1029,6
900-1000	0,011	0,012	0,017	0,024

20

Ejemplo de prueba 9

25 Se volvieron a medir las viscosidades de las preparaciones inyectables (Ejemplos de producción B y C) que se almacenaron a 5 °C en el Ejemplo de prueba 2. Específicamente, la medición de la viscosidad se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 2, excepto por las siguientes etapas. Las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción B y C después del reposo a 5 °C estaban en un estado de disolución; sin embargo,

antes de colocarlas en un reómetro, se agitaron manualmente para confirmar que estaban en un estado de disolución. A continuación, se dejaron reposar a 40 °C durante cinco minutos y volvieron a 25 °C en el reómetro para medir su viscosidad.

5 La Figura 18 muestra los resultados de la medición de viscosidad. La Figura 18 también muestra las viscosidades medidas a 5 °C o 25 °C en el Ejemplo de prueba 2. Entre los resultados que se muestran en la Figura 18, la Tabla 22 resume los datos de las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s). En la Tabla 22, "40→25" indica que la viscosidad se midió después de que la preparación se dejó reposar a 40 °C durante cinco minutos en el reómetro y después volvió 25 °C (esto también corresponde a las siguientes Tablas).

10 Tabla 22

Ejemplo de producción (concentración de aripiprazol)	Ejemplo de producción B (300 mg/mL)			Ejemplo de producción C (400 mg/mL)		
Temperatura de medición (°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)					
0,01-0,02	16,9	245,8	741,3	12,9	115,7	1189,5
900-1000	0,021	0,015	0,017	0,030	0,018	0,027

Ejemplo de prueba 10 (Ejemplo de referencia)

15 La preparación inyectable (Ejemplo de producción E') se produjo de la misma manera que en la producción del Ejemplo de producción E en el Ejemplo de prueba 3, excepto que se cambió la concentración de Povidona K17 de 0,1 mg/mL a 4 mg/mL. A continuación, la preparación del Ejemplo de producción E' se almacenó a 5 °C, 25 °C o 40 °C. Se midieron las viscosidades de las preparaciones de los Ejemplos de producción E y E' después de que se dejaron reposar a 5 °C de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 3. Específicamente, la preparación inyectable del Ejemplo de producción E' después de que se dejó reposar a 5 °C estaba en un estado de disolución; sin embargo, antes de colocarlas en un reómetro, las preparaciones de los Ejemplos de producción E y E' se agitaron manualmente para confirmar que estaban en un estado de disolución. A continuación, se dejaron reposar a 20 40 °C durante cinco minutos y volvieron a 25 °C en el reómetro para medir su viscosidad. La preparación del Ejemplo de producción E' también se sometió a la medición de viscosidad llevada a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 3 (temperaturas de medición: 5 °C y 25 °C).

25 La Figura 19a muestra los resultados de la medición de viscosidad. La Figura 19a muestra, además, las viscosidades del Ejemplo de producción E medidas a 5 °C o 25 °C en el Ejemplo de prueba 3. Entre los resultados que se muestran en la Figura 19a, la Tabla 23 resume los datos de las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s).

Tabla 23

Ejemplo de producción (concentración de Povidona)	Ejemplo de producción E (0,1 mg/mL)			Ejemplo de producción E' (4,0 mg/mL)		
Temperatura de medición (°C)	5	25	40→25	5	25	40→25
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)					
0,01-0,02	45,2	170,5	179,8	7,02	25,1	177,3
900-1000	0,008	0,007	0,008	0,007	0,006	0,008

30

La preparación inyectable del Ejemplo de producción E' se almacenó en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días. Solo la preparación almacenada a 40 °C se gelificó (la Figura 19b muestra fotografías de los contenedores que almacenan cada uno una preparación inyectable, que se inclinaron lentamente y se apoyaron horizontalmente después del almacenamiento. En la Figura, el Ejemplo de producción E' puede denominarse "Povidona K17, 4,0 mg/mL").

Ejemplo de prueba 11 (Ejemplos de referencia)

Mediante el uso de dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona como ingrediente activo, se produjeron las preparaciones inyectables que tienen las composiciones que se muestran en la Tabla 24 a continuación (Ejemplos de producción M1 y M2) de la misma manera que durante la producción de los Ejemplos de producción A1 y A2 en el Ejemplo de prueba 1. El dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona se obtuvo en el Ejemplo de síntesis 1 descrito más adelante.

Incluso después de haberse gelificado una vez, las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción M1 y M2 se convirtieron en una disolución después de agitarse de manera suave manualmente. Los resultados de medición del diámetro de partícula medio del dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona fueron los siguientes. El Ejemplo de producción M1 tenía un diámetro de partícula primario medio de 8,8 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 10,8 µm. El Ejemplo de producción M2 tenía un diámetro de partícula primario medio de 8,3 µm y un diámetro de partícula secundario medio de 10,2 µm.

Tabla 24

Componente	Función	Ejemplo de producción M1	Ejemplo de producción M2
		Cantidad (mg/mL)	Cantidad (mg/mL)
Dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona	Ingrediente activo	324*	324*
Povidona K17	Agente de suspensión	0,1	1,0
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado	Tampón	0,74	0,74
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	7,0	7,0
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s.	q.s.
Agua para inyección		q.s.	q.s.
Diámetro de partícula medio (µm)	Diámetro de partícula secundario**	10,8	10,2
	Diámetro de partícula primario***	8,8	8,3

*: Concentración de dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (300 mg/mL como un anhídrido)
 **: La medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación sin irradiación ultrasónica.
 ***: La medición se llevó a cabo en medio de agua en circulación con irradiación ultrasónica.

Se midieron las viscosidades de las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción M1 y M2 después de que se dejaron reposar a 5 °C. Específicamente, la preparación del Ejemplo de producción M2 después de que se dejó reposar a 5 °C estaba en un estado de disolución; sin embargo, antes de colocarlas en un reómetro, ambas preparaciones de los Ejemplos de producción M1 y M2 se agitaron manualmente para confirmar que estaban en un estado de disolución y se midieron sus viscosidades a 5 °C, 25 °C o 40 °C (temperatura de medición) de la misma manera que en el Ejemplo de prueba 1.

La Figura 20a muestra los resultados de la medición de viscosidad. Entre los resultados que se muestran en la Figura 20a, la Tabla 25 resume los datos de las viscosidades específicas medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 0,01 a 0,02 (1/s) y las medidas a una velocidad de cizallamiento en el intervalo de 900 a 1000 (1/s).

Tabla 25

Ejemplo de producción (concentración de Povidona)	Ejemplo de producción M1 (0,1 mg/mL)			Ejemplo de producción M2 (1 mg/mL)		
Temperatura de medición (°C)	5	25	40	5	25	40
Velocidad de cizallamiento (1/s)	Viscosidad (Pa·s)					
0,01-0,02	176,7	816,6	1791,5	19,0	63,7	208,8
900-1000	0,031	0,030	0,038	0,009	0,008	0,008

5

Después de la producción, las preparaciones inyectables de los Ejemplos de producción M1 y M2 se almacenaron en condición inmóvil a 5 °C, 25 °C o 40 °C durante cinco días. Todas se gelificaron, excepto la preparación del Ejemplo de producción M2 almacenada a 5 °C (la Figura 20b muestra fotografías de los contenedores que almacenan cada uno una preparación inyectable, que se inclinaron lentamente y se apoyaron horizontalmente después de dejarlos reposar durante cinco días. En la explicación del Ejemplo de prueba 11, el Ejemplo de producción M1 y el Ejemplo de producción M2 pueden denominarse respectivamente "Povidona K17, 0,1 mg/mL" y "Povidona K17, 1,0 mg/mL".

10

Ejemplo de síntesis 1

Se mezclaron metanol (149 L), 7-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (14,87 kg) e hidróxido de potasio (6,21 kg) en un recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó. Después de lograr la disolución, se agregó 1-bromo-4-clorobutano (47,46 kg) a estos y la mezcla resultante se agitó con reflujo durante siete horas. A continuación, la mezcla se agitó a 10 °C durante una hora. El cristal precipitado se centrifugó y lavó con metanol (15 L). Se recogió el cristal húmedo y se colocó en un tanque. Se agregó agua (149 L) a este y posteriormente se agitó a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, el resultado se lavó con agua (30 L). Se recogió el cristal húmedo y se colocó en un tanque. Después de agregar metanol (74 L), la mezcla se agitó con reflujo durante una hora, se enfrió hasta 10 °C y después se agitó. El cristal precipitado se centrifugó y lavó con metanol (15 L). El cristal separado se secó a 60 °C para obtener 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (15,07 kg).

15

20

A continuación, 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 después se agitaron a 50 °C. Se agregó 7-(4-clorobutoxi)-1H-quinolin-2-ona (2,80 kg) a la mezcla y se agitó con reflujo durante nueve horas. Después de concentrar el disolvente hasta 8 L con presión normal, la mezcla se agitó a 90 °C durante una hora y después se enfrió hasta 9 °C. El cristal precipitado se centrifugó y después se lavó secuencialmente con agua (8 L) y etanol (6 L). El cristal separado se secó a 60 °C para obtener un producto bruto. Se mezclaron el producto 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 con reflujo durante una hora hasta disolver el producto bruto. Después de introducir ácido clorhídrico (1,29 kg), la mezcla se enfrió hasta 10 °C. La mezcla se calentó nuevamente, se sometió a reflujo durante una hora y se enfrió hasta 7 °C. El cristal precipitado se centrifugó y se lavó con etanol (4,8 L). El cristal separado se secó a 60 °C para obtener clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (5,09 kg). Se mezclaron 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) en un recipiente de reacción. La mezcla se agitó con reflujo para disolver el clorhidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona. Se agregaron carbón activado (500 g) y agua (5 L) a este y se llevó a cabo un tratamiento con carbón activado con reflujo durante 30 minutos. Después de llevar a cabo filtración en caliente, se hizo fluir una disolución que contenía hidrato de sodio (511 g) disuelto en agua (1,5 L) hacia el recipiente de reacción mientras se agitaba el filtrado con reflujo. Después de agitar con reflujo durante 30 minutos, se introdujo agua (10 L) en este y la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 40 °C. El cristal precipitado se centrifugó y se lavó con agua (125 L). El cristal separado se secó a 80 °C para obtener 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona (3,76 kg).

25

30

35

40

Se mezclaron la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona obtenida anteriormente (3,2 kg), etanol (64 L), agua (74 L) y ácido acético (1,77 kg) en un recipiente de reacción para preparar una mezcla líquida ácida. La mezcla líquida se agitó con reflujo para disolver la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-

45

5 quinolin-2-ona (temperatura de reflujo: 84 °C). Después de enfriar hasta -5 °C, se introdujo la disolución obtenida anteriormente, en un período de 30 minutos, en una disolución que contenía hidróxido de sodio al 25 % (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 hasta 20 a 30 °C y se agitó adicionalmente durante siete horas para llevar a cabo la separación sólido-líquido. Se llevó a cabo lavado con agua (320 L) hasta que el álcali en el componente sólido desapareció (es decir, hasta que el valor del pH del filtrado alcanzó 7). A continuación, el componente sólido se secó con aire hasta que su peso se volvió constante (es decir, hasta que no se observó más un cambio de peso) para obtener un dihidrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona blando sólido (no molido, 3,21 kg).

10

REIVINDICACIONES

1. Una preparación inyectable que comprende una composición que comprende un fármaco poco soluble, un medio de dispersión y un agente de suspensión, el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,
- 5 la composición tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C,
- en donde el fármaco poco soluble que es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,
- 10 y en donde el fármaco poco soluble está contenido en una concentración de 200 a 600 mg/mL.
2. Una preparación inyectable según la reivindicación 1, la composición tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 25 °C.
- 15 3. La preparación inyectable según la reivindicación 1 o 2 que comprende una composición que comprende al menos agua como un medio de dispersión.
4. Una composición en gel que comprende
- un fármaco poco soluble que es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,
- 20 agua, y
- un agente de suspensión,
- en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,
- y en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm y está contenido en una concentración de 200 a 600 mg/mL.
- 25 5. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición según la reivindicación 4, en donde el agente de suspensión está contenido en una concentración de 0,05 a 150 mg/mL.
6. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, o la composición según la reivindicación 4 o 5, en donde la concentración de polietilenglicol es 0,05 a 2 mg/mL, y la concentración de carboximetilcelulosa o una sal de esta es 0,5 a 50 mg/mL.
- 30 7. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 o 6, o la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el agente de suspensión contiene, además, polivinilpirrolidona.
8. La preparación inyectable según la reivindicación 7, o la composición según la reivindicación 7, en donde el valor K de la polivinilpirrolidona es 12 a 20, y la concentración de la polivinilpirrolidona es 0,5 a 20 mg/mL,
- 35 la concentración de polietilenglicol es 0,1 a 100 mg/mL, la concentración de carboximetilcelulosa o una sal de esta es 0,5 a 50 mg/mL, y
- el fármaco poco soluble está contenido en una concentración de 250 a 450 mg/mL.
9. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 8, o la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el fármaco poco soluble es aripiprazol o una sal de este.
- 40 10. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 8, o la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el fármaco poco soluble es 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta.
11. La preparación inyectable o la composición según la reivindicación 10, en donde la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona está en la forma de un dihidrato.
- 45 12. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 11, o la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula secundario medio que es hasta tres veces el diámetro de partícula primario medio de esta, pero no mayor.

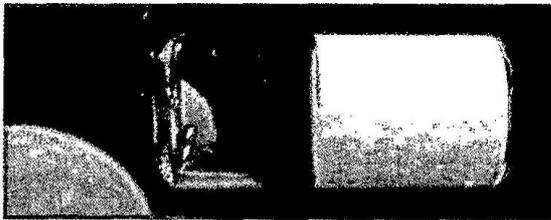
13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, que tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y que tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 5 °C, 25 °C o 40 °C.
- 5 14. La composición según la reivindicación 13, que tiene una viscosidad de 40 Pa·s o más en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ y que tiene una viscosidad de 0,2 Pa·s o menos en al menos un punto en el intervalo de velocidad de cizallamiento de 900 a 1000 s⁻¹, según se mide mediante un reómetro a 25 °C.
15. Una preparación inyectable que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14.
- 10 16. Un método para producir una composición en gel, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, el método comprende
- dejar reposar una mezcla líquida a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más, la mezcla líquida comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una
- 15 concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión,
- el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta, y
- el aripiprazol o una sal de este, o la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta tiene un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm.
17. El método según la reivindicación 16 que comprende:
- 20 pulverizar aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta hasta un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm en una mezcla líquida que comprende el aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión, el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta; y
- 25 dejar reposar la mezcla líquida pulverizada a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.
18. Un método para producir una jeringa precargada que se precarga con una composición en gel según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,
- el método comprende:
- 30 cargar en una jeringa una mezcla líquida que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión,
- en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,
- y en donde el aripiprazol o una sal de este, o la 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta tiene un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm; y
- 35 dejar reposar la mezcla líquida a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.
19. El método según la reivindicación 18 que comprende:
- pulverizar aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta hasta un diámetro de partícula primario medio de 0,5 a 30 µm en una mezcla líquida que comprende el
- 40 aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta en una concentración de 200 a 600 mg/mL, agua y un agente de suspensión,
- en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta; y
- cargar la mezcla líquida pulverizada en la jeringa y dejar reposar la mezcla líquida pulverizada a 5 a 70 °C durante 5 minutos o más.
- 45 20. Una preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, reivindicaciones 5 a 12 y 15 que comprende la composición que comprende
- un fármaco poco soluble que es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,

- agua, y
- un agente de suspensión,
- en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,
- y en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 1 a 10 μm y está contenido en una concentración de 200 a 400 mg/mL,
- la composición está en forma de un gel cuando se deja reposar, y cambia a una disolución cuando se somete a un impacto, y
- que es una preparación de liberación sostenida adecuada para administración una vez al mes.
21. La preparación inyectable según la reivindicación 20, en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 2 a 7 μm .
22. Una preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, reivindicaciones 5 a 12 y 15 que comprende la composición que comprende
- un fármaco poco soluble que es aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta,
- agua, y
- un agente de suspensión,
- en donde el agente de suspensión comprende polietilenglicol y carboximetilcelulosa o una sal de esta,
- y en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 4 a 30 μm y está contenido en una concentración de 300 a 600 mg/mL,
- la composición está en forma de un gel cuando se deja reposar, y cambia a una disolución cuando se somete a un impacto, y
- que es una preparación de liberación sostenida adecuada para administración una vez cada dos a tres meses.
23. La preparación inyectable según la reivindicación 22, en donde el fármaco poco soluble tiene un diámetro de partícula primario medio de 5 a 20 μm .
24. Una composición en gel, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, que comprende aripiprazol o una sal de este, la composición se obtiene mediante el método según la reivindicación 16 o 17.
25. Una jeringa precargada que se precarga con una composición en gel, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14 y 24, que comprende aripiprazol o una sal de este, o 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una sal de esta, la jeringa se obtiene mediante el método según la reivindicación 18 o 19.
26. Un kit que comprende la jeringa precargada según la reivindicación 25.
27. La preparación inyectable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 12, 15 y 20 a 23, para su uso en un método para tratar o prevenir una reagudización de la esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión.
28. La preparación inyectable según la reivindicación 27, en donde la preparación inyectable se administra por vía intramuscular o subcutánea.

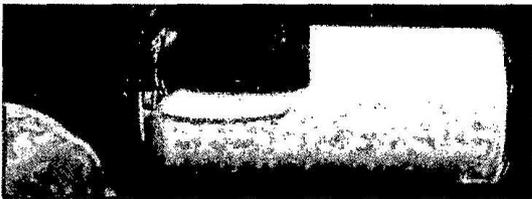
[Fig.1]



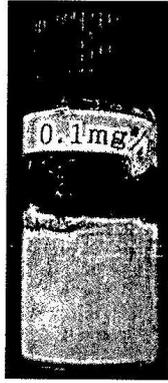
[Fig.2]



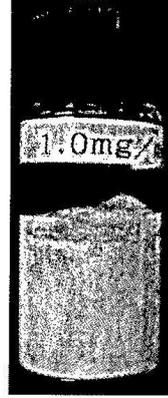
[Fig.3]



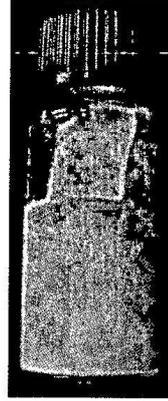
[Fig.4a]



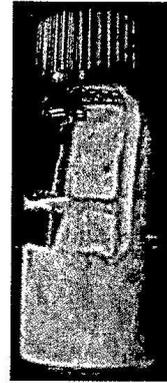
Povidona K17: 0,1 mg/mL



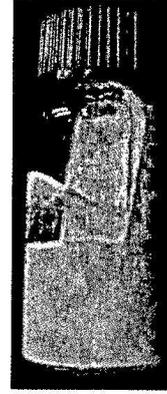
1,0 mg/mL



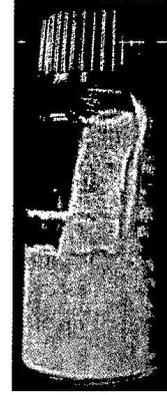
4,0 mg/mL



Povidona K17: 10,0 mg/mL

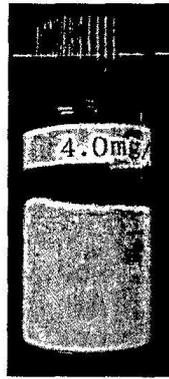


50,0 mg/mL

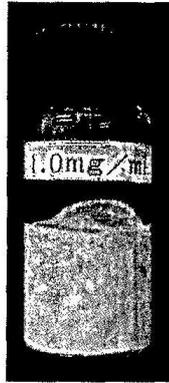


100 mg/mL

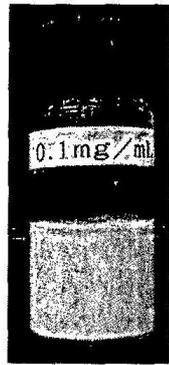
[Fig. 4b]



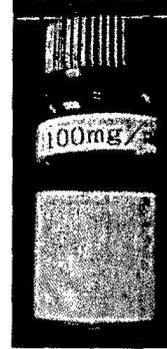
4,0 mg/mL



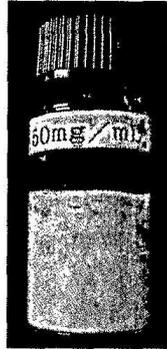
1,0 mg/mL



Povidona K17: 0,1 mg/mL



100 mg/mL

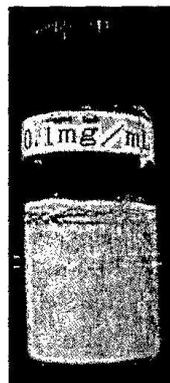


50,0 mg/mL

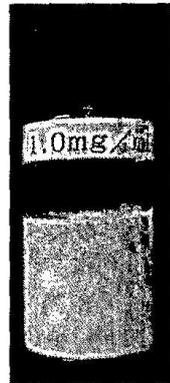


Povidona K17: 10,0 mg/mL

[Fig. 4c]



Povidona K17: 0,1 mg/mL



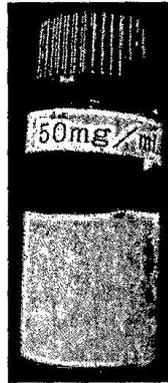
1,0 mg/mL



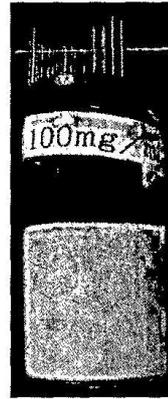
4,0 mg/mL



Povidona K17: 10,0 mg/mL

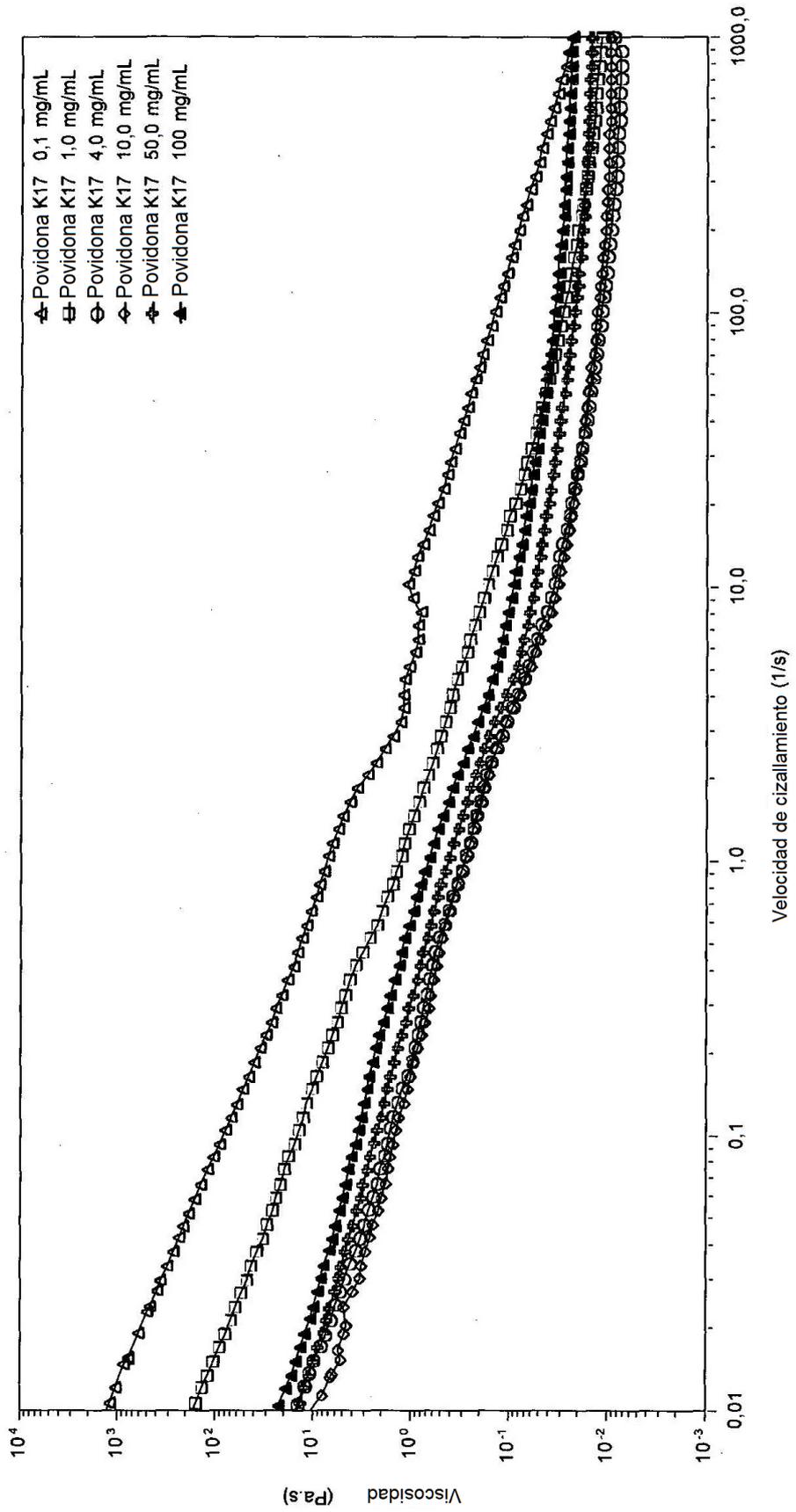


50,0 mg/mL

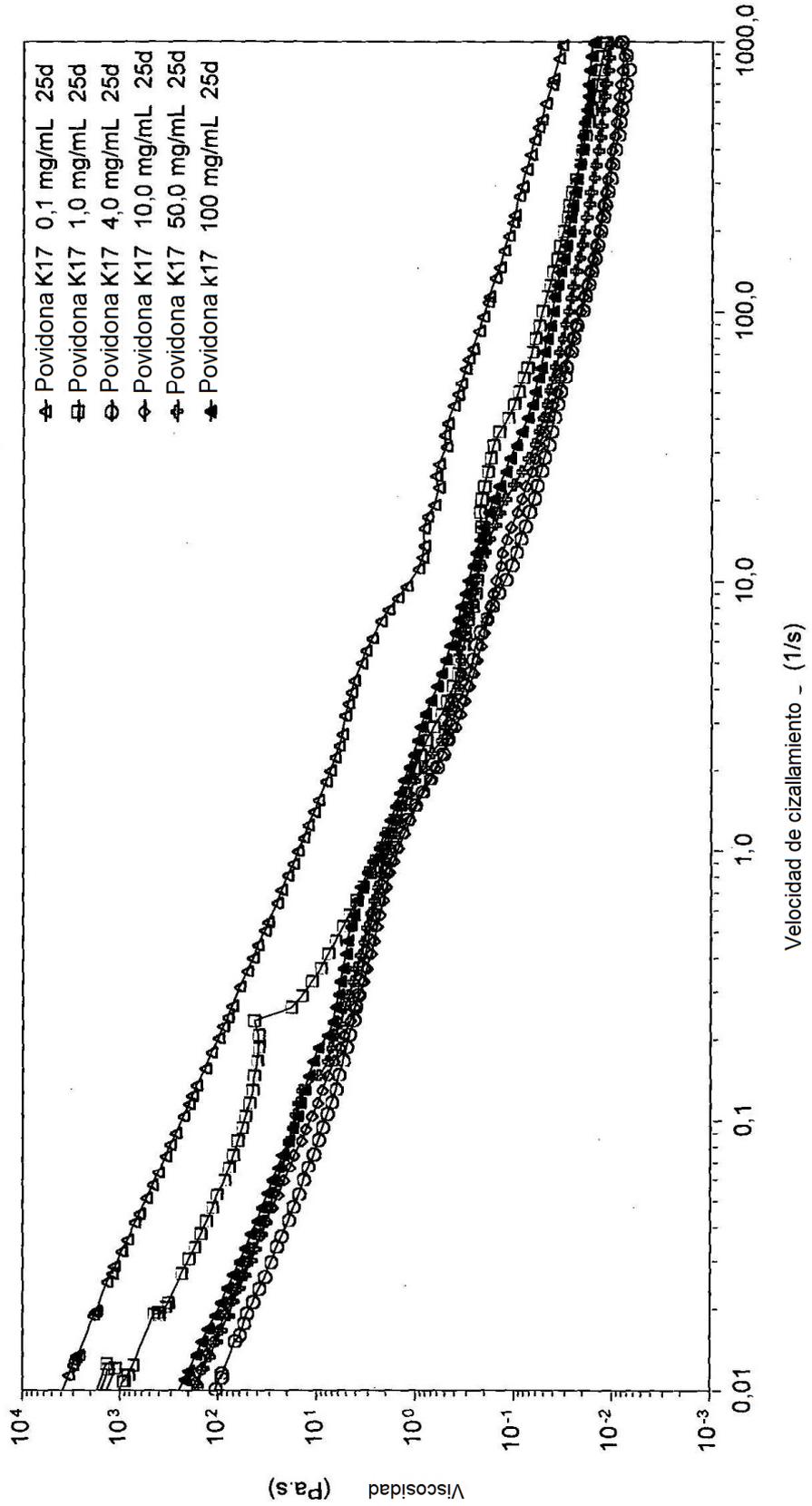


100 mg/mL

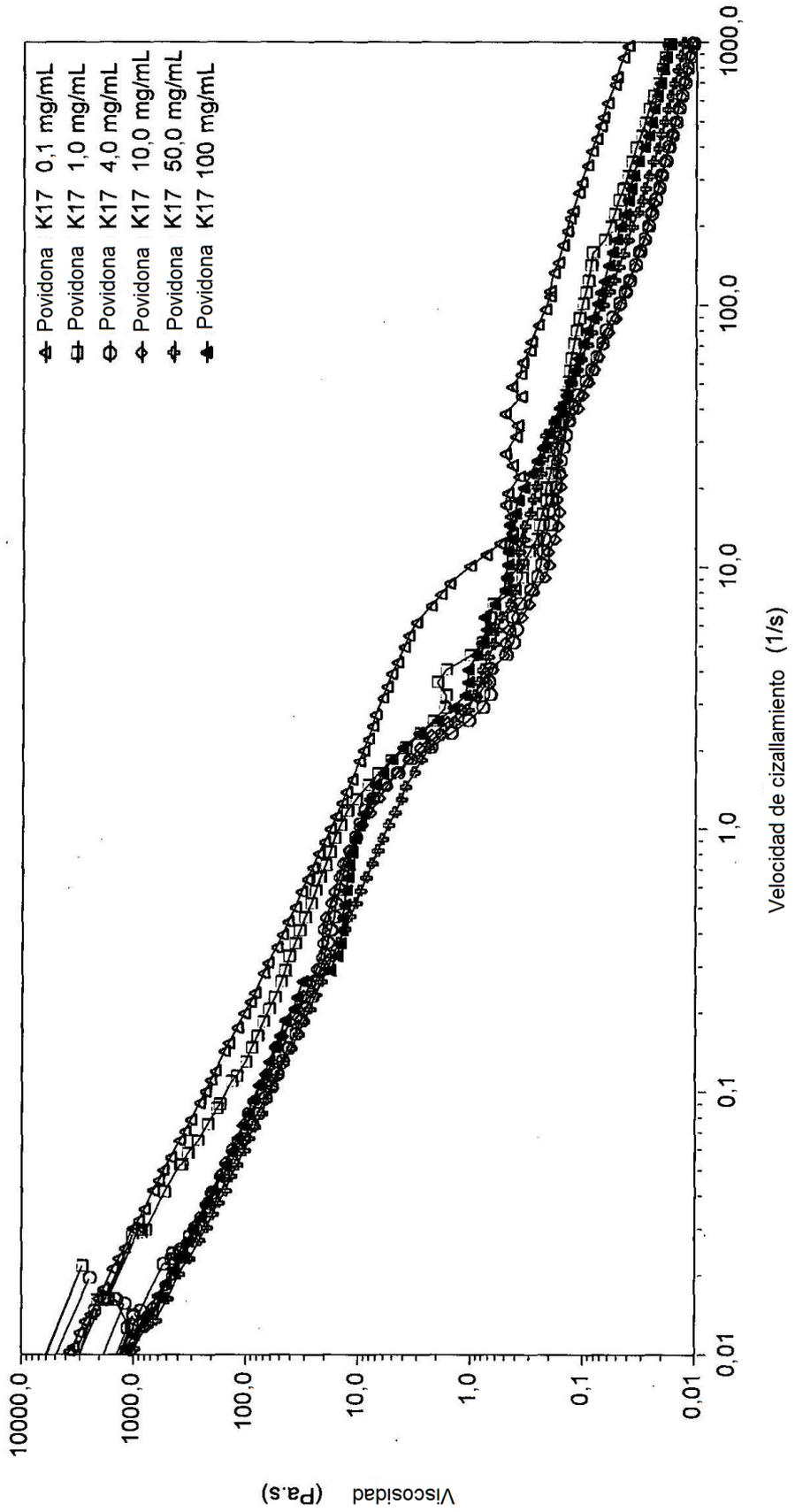
[Fig. 5a]



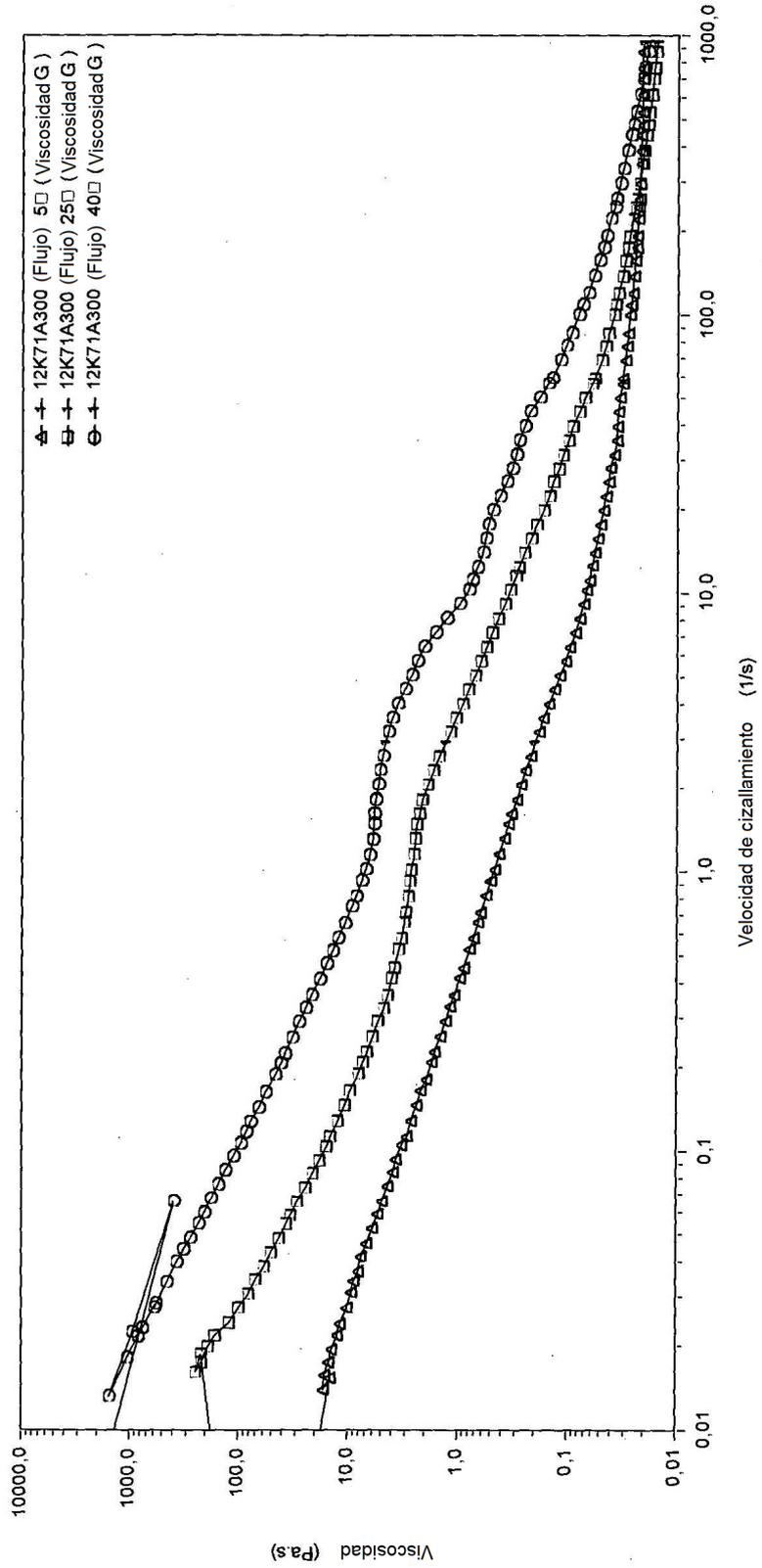
[Fig. 5b]



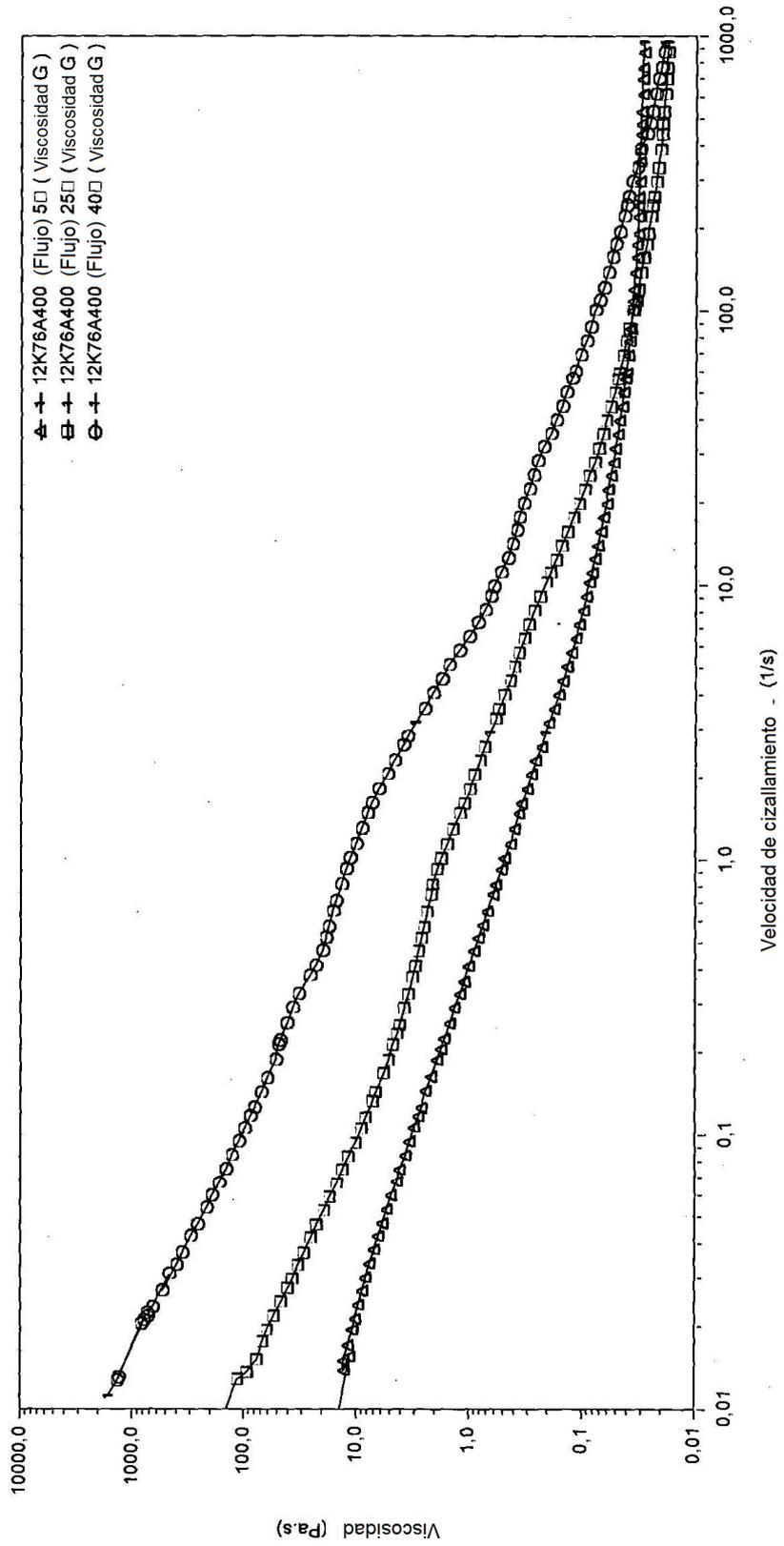
[Fig. 5c]



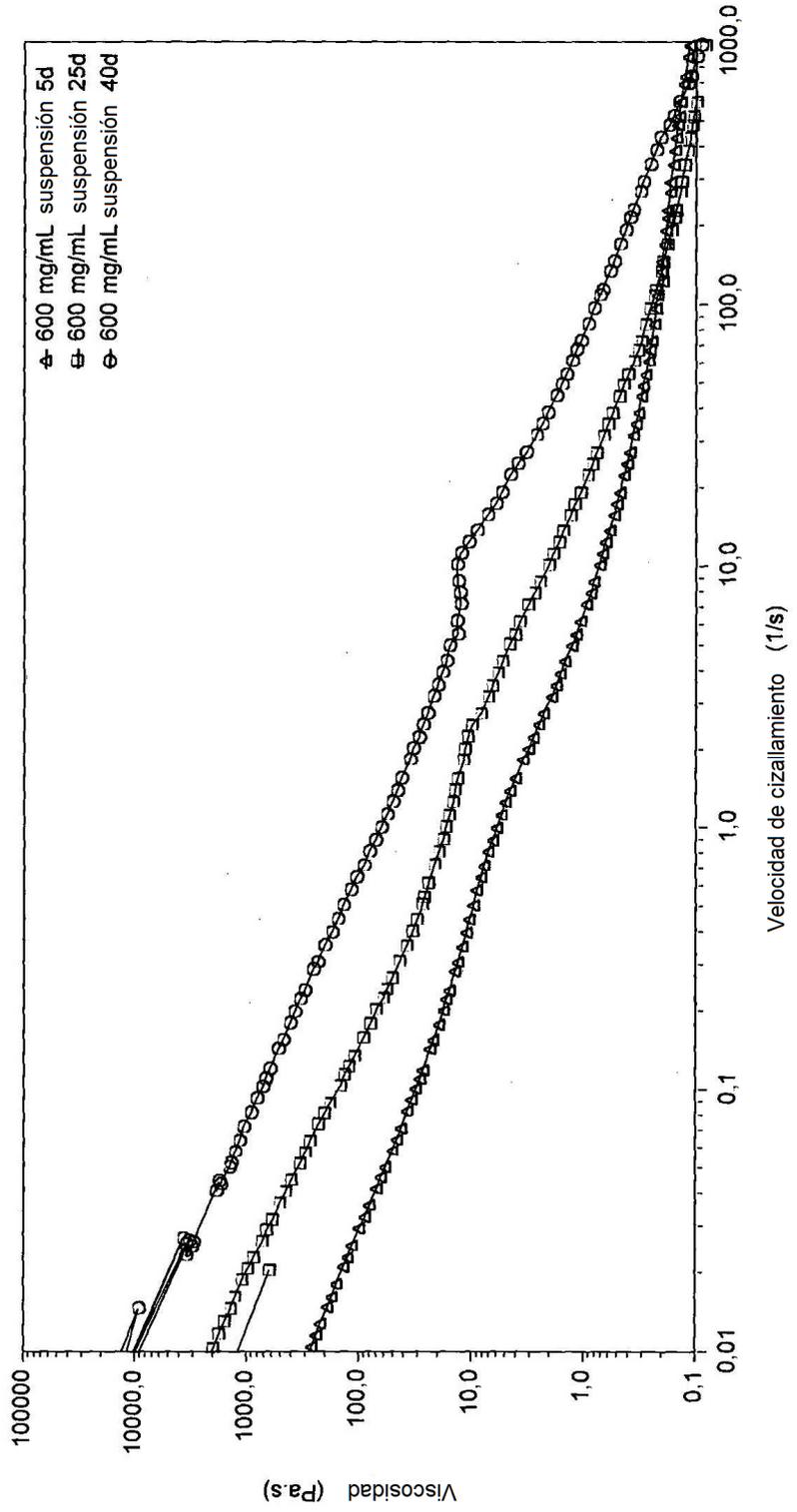
[Fig. 6]



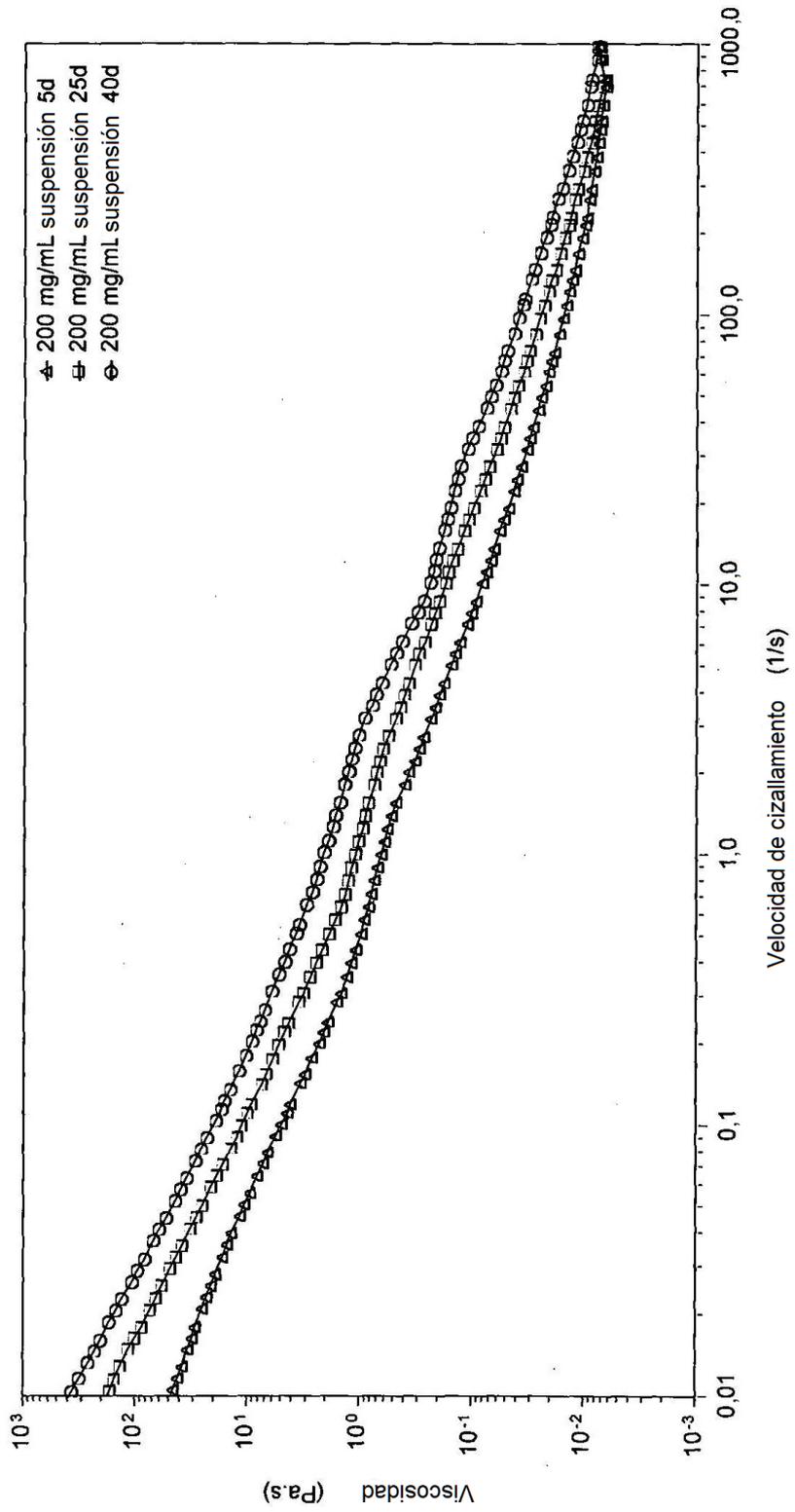
[Fig. 7]



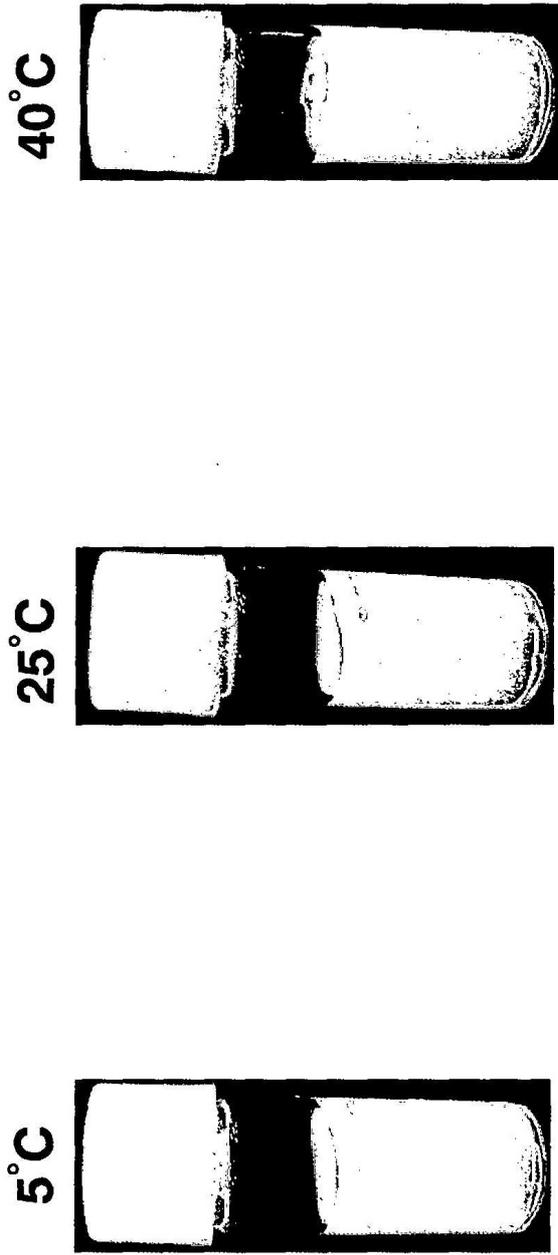
[Fig. 8]



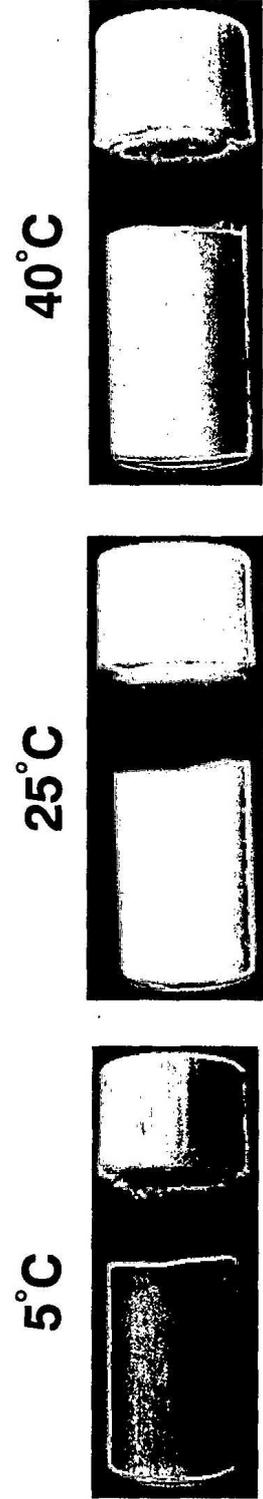
[Fig. 9a]



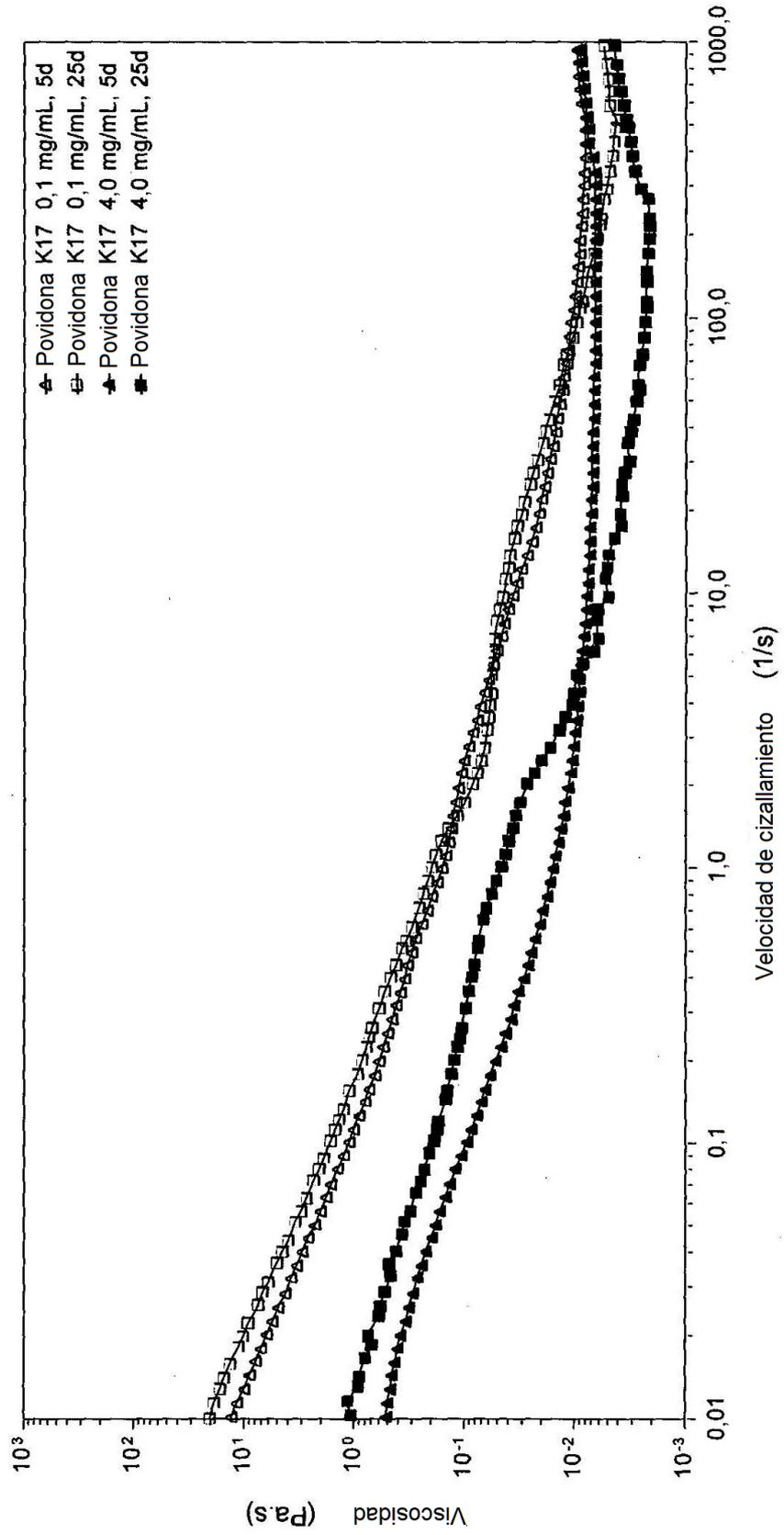
[Fig. 9b]



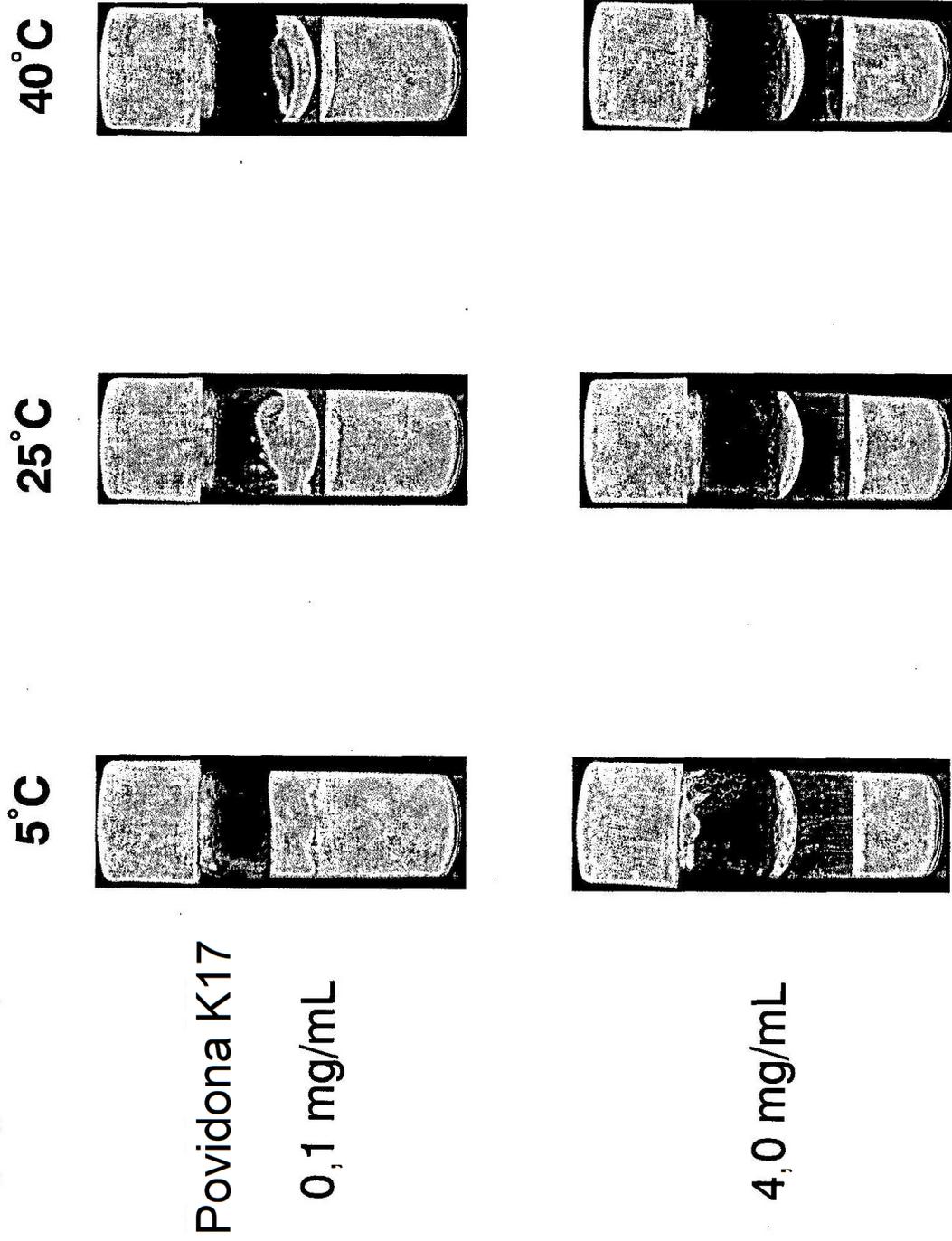
[Fig. 9c]



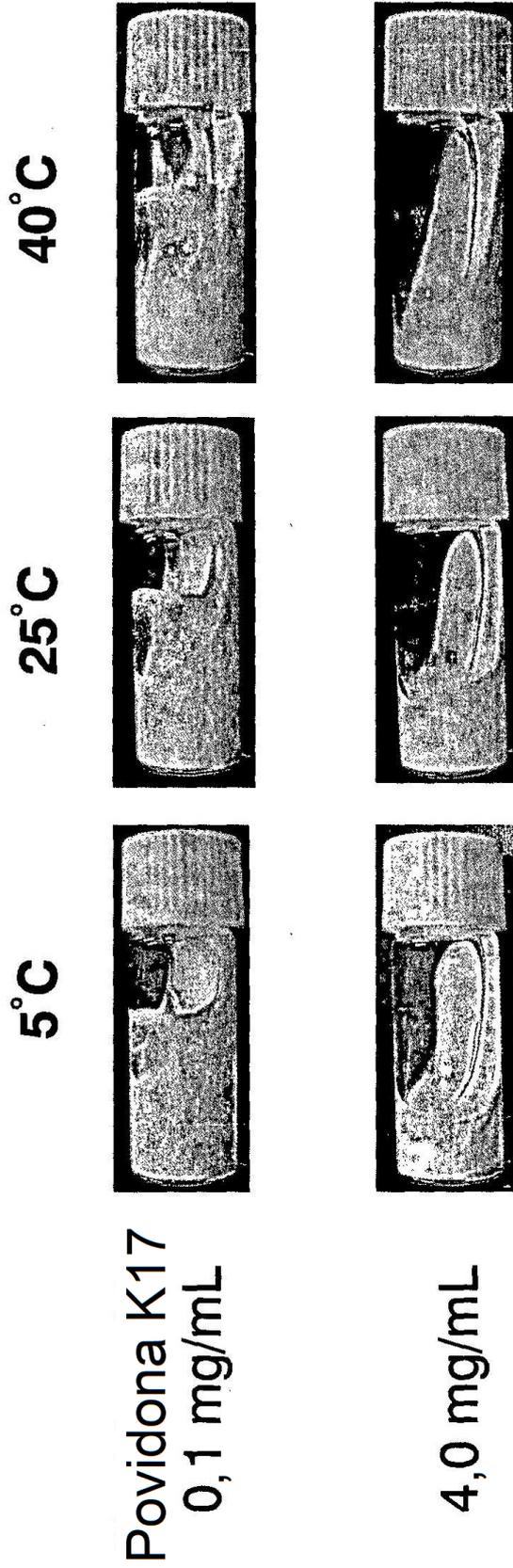
[Fig. 10a]



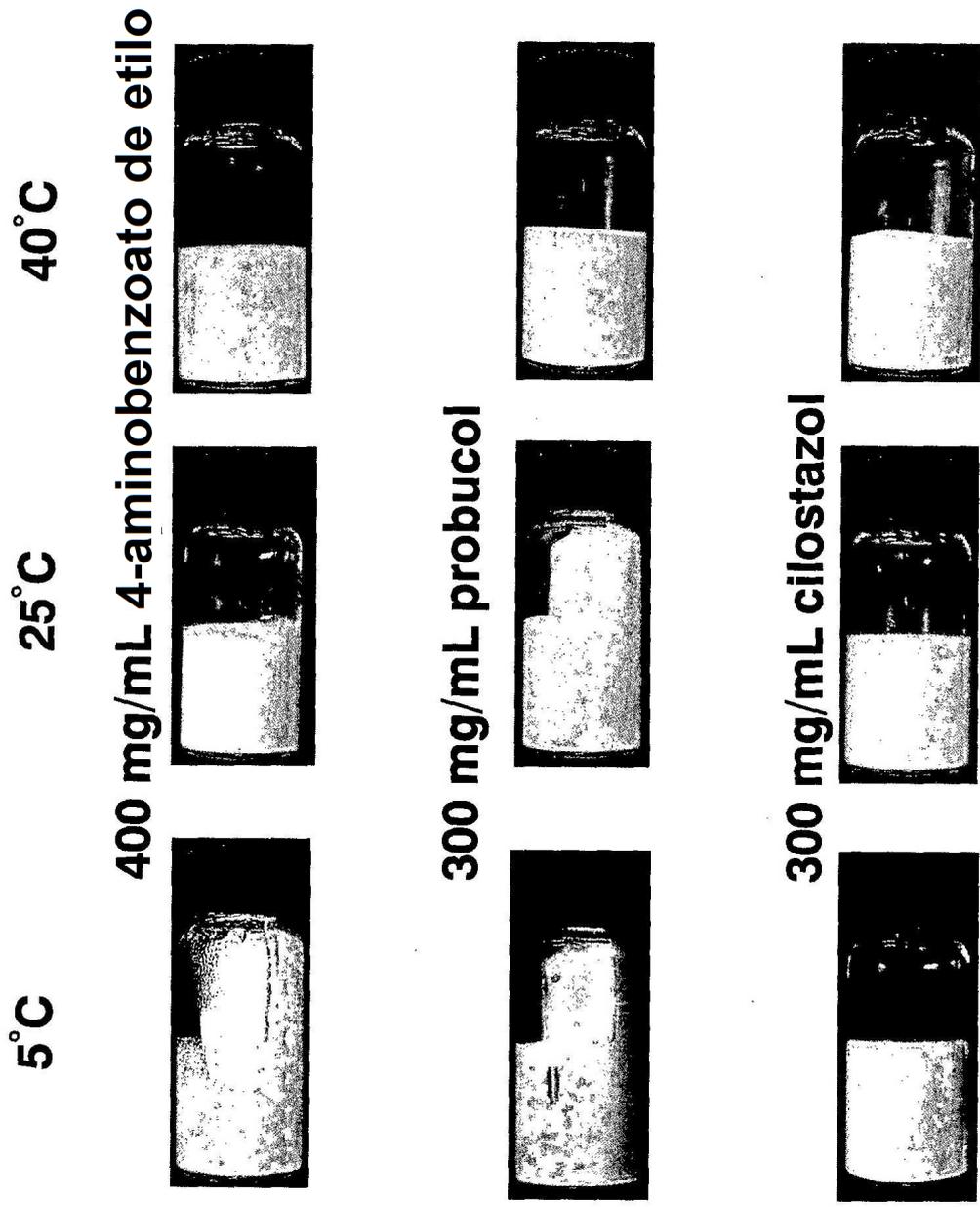
[Fig. 10b]



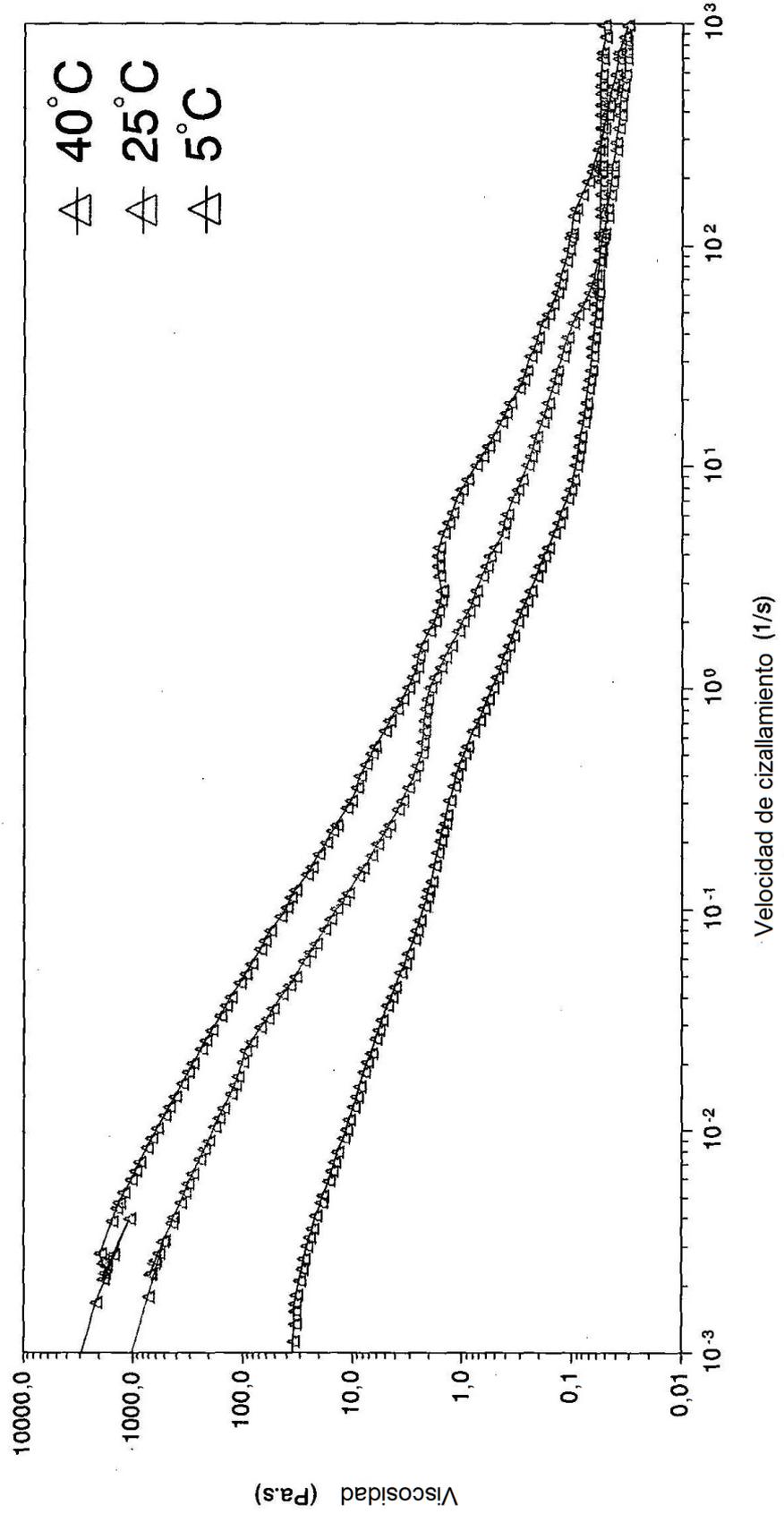
[Fig. 10c]



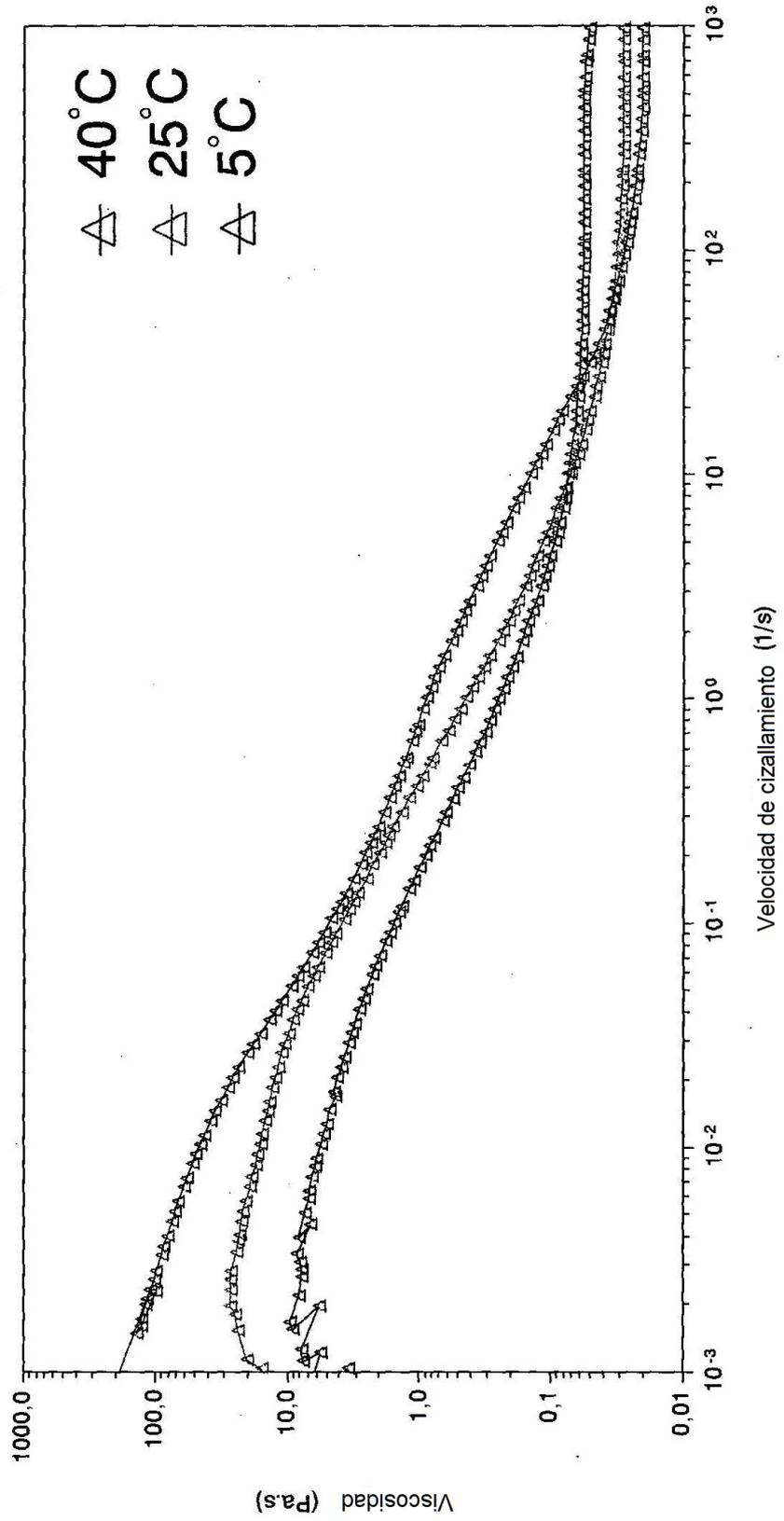
[Fig. 11]



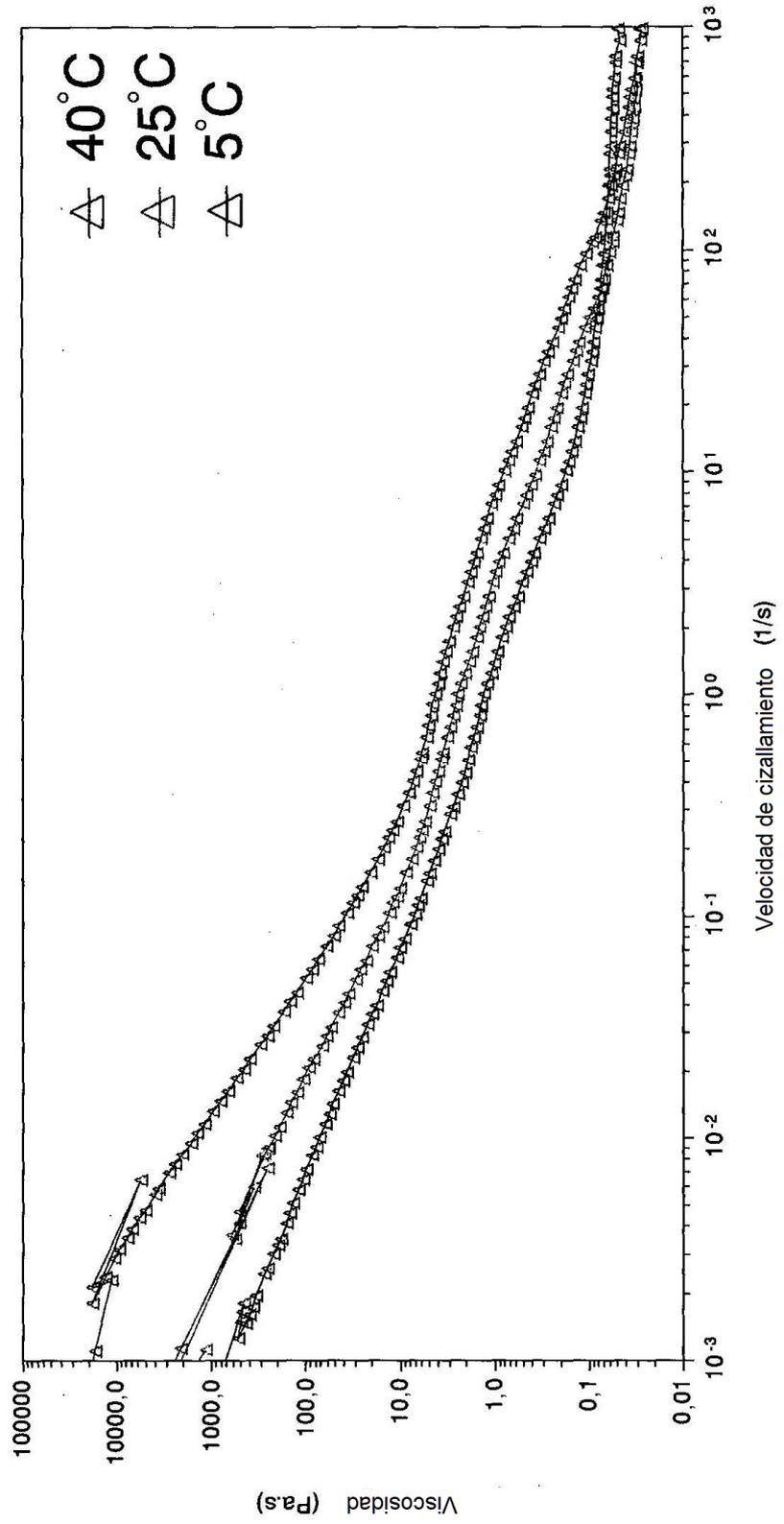
[Fig. 12]



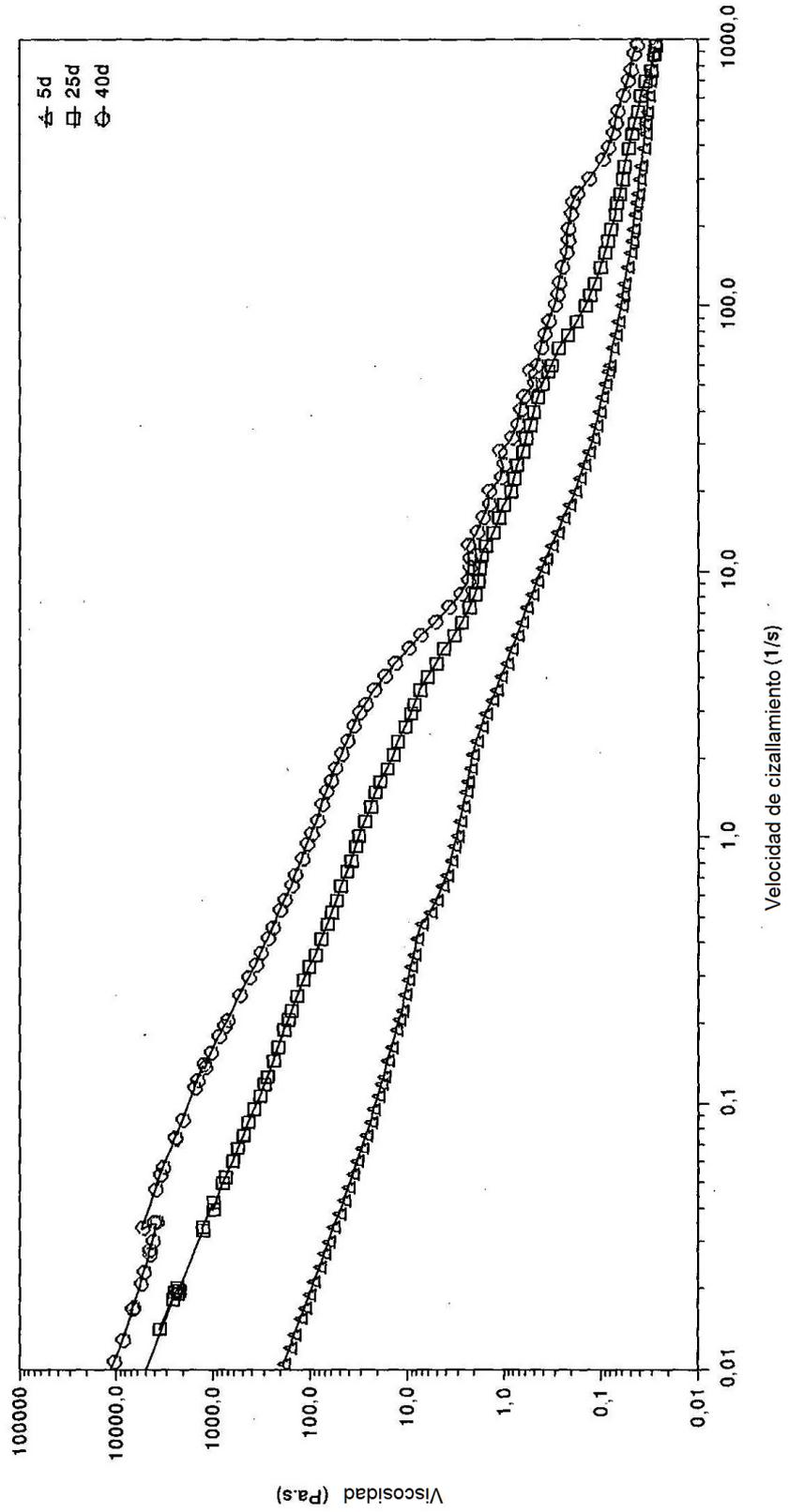
[Fig. 13]

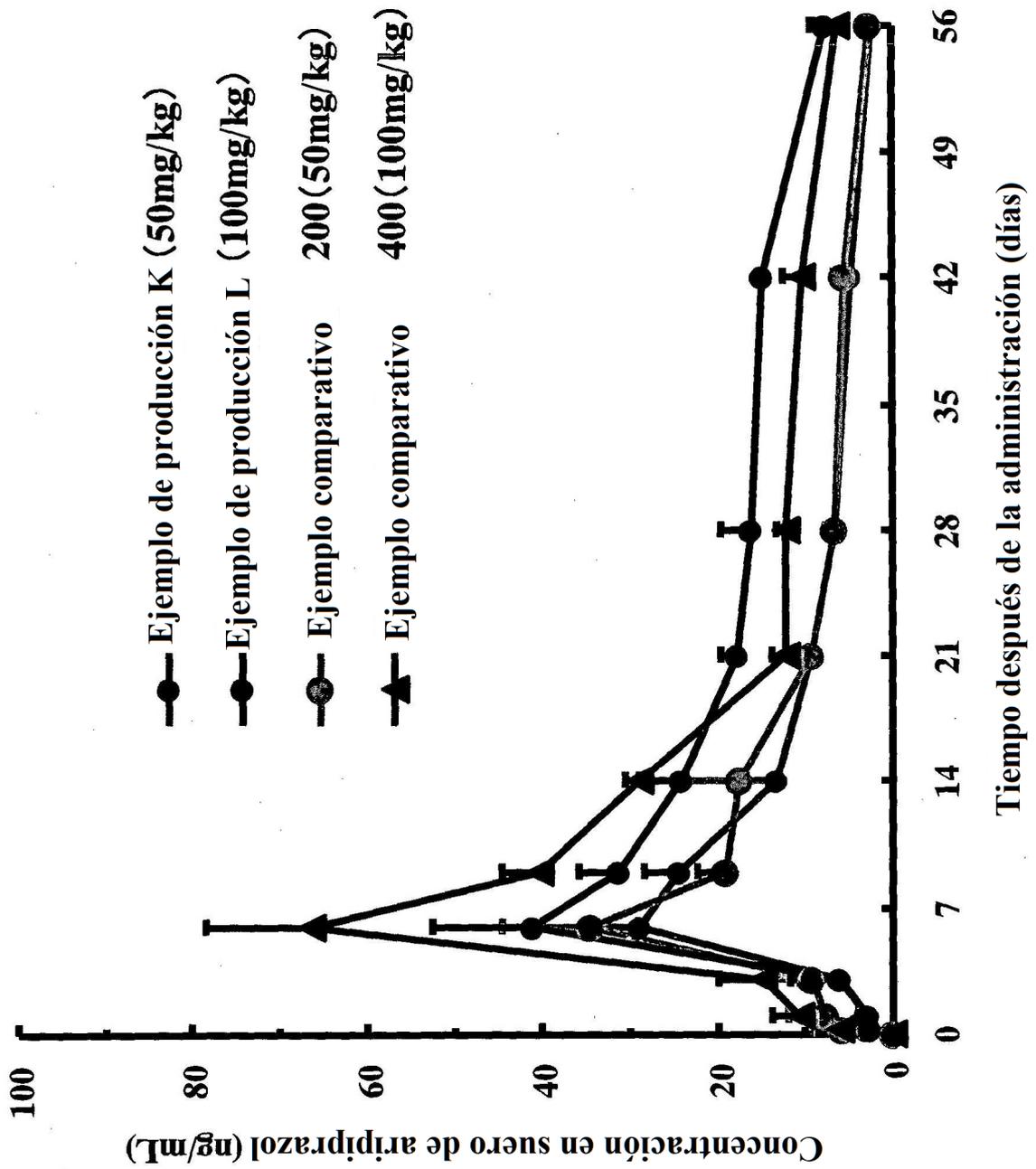


[Fig. 14]



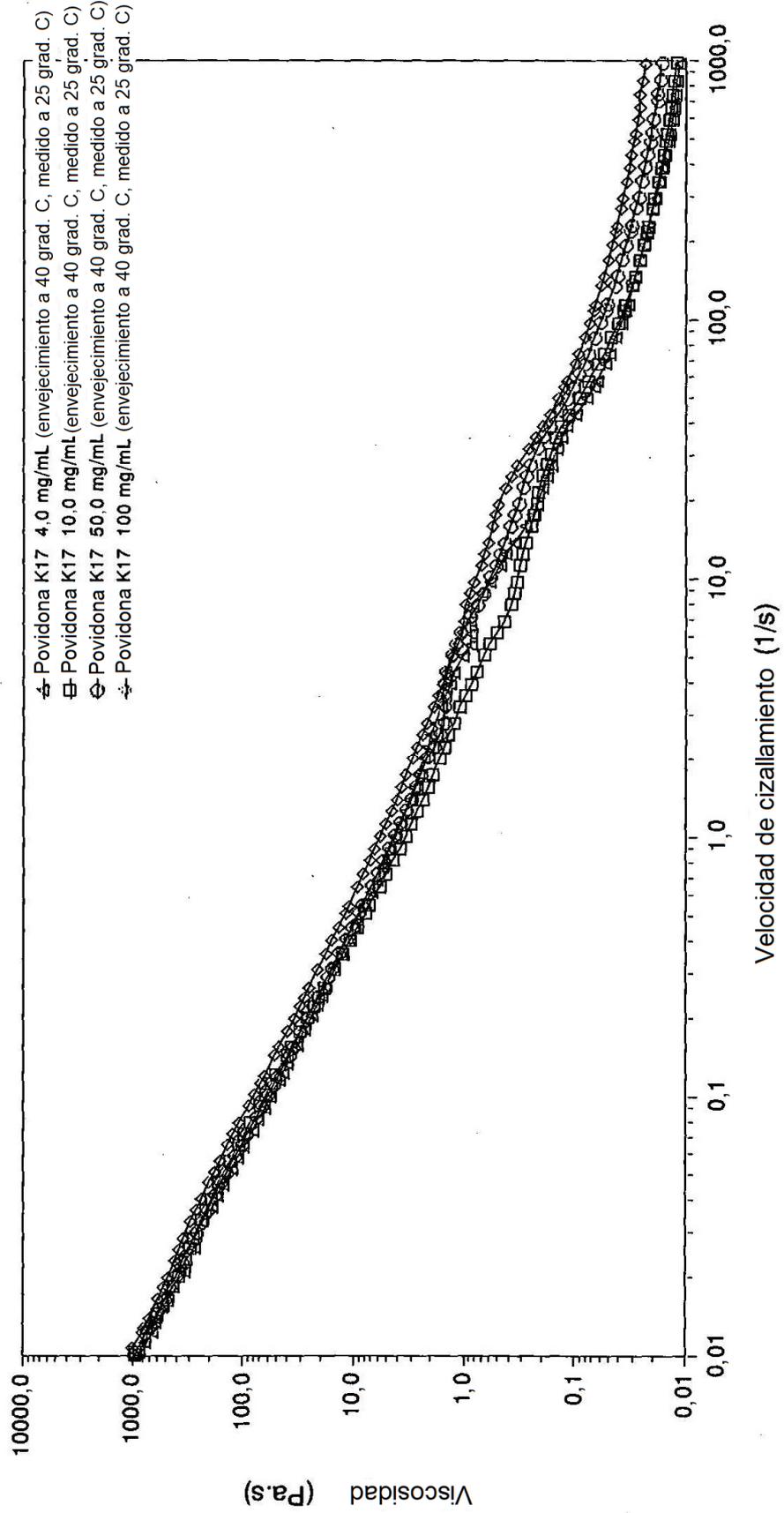
[Fig. 15]



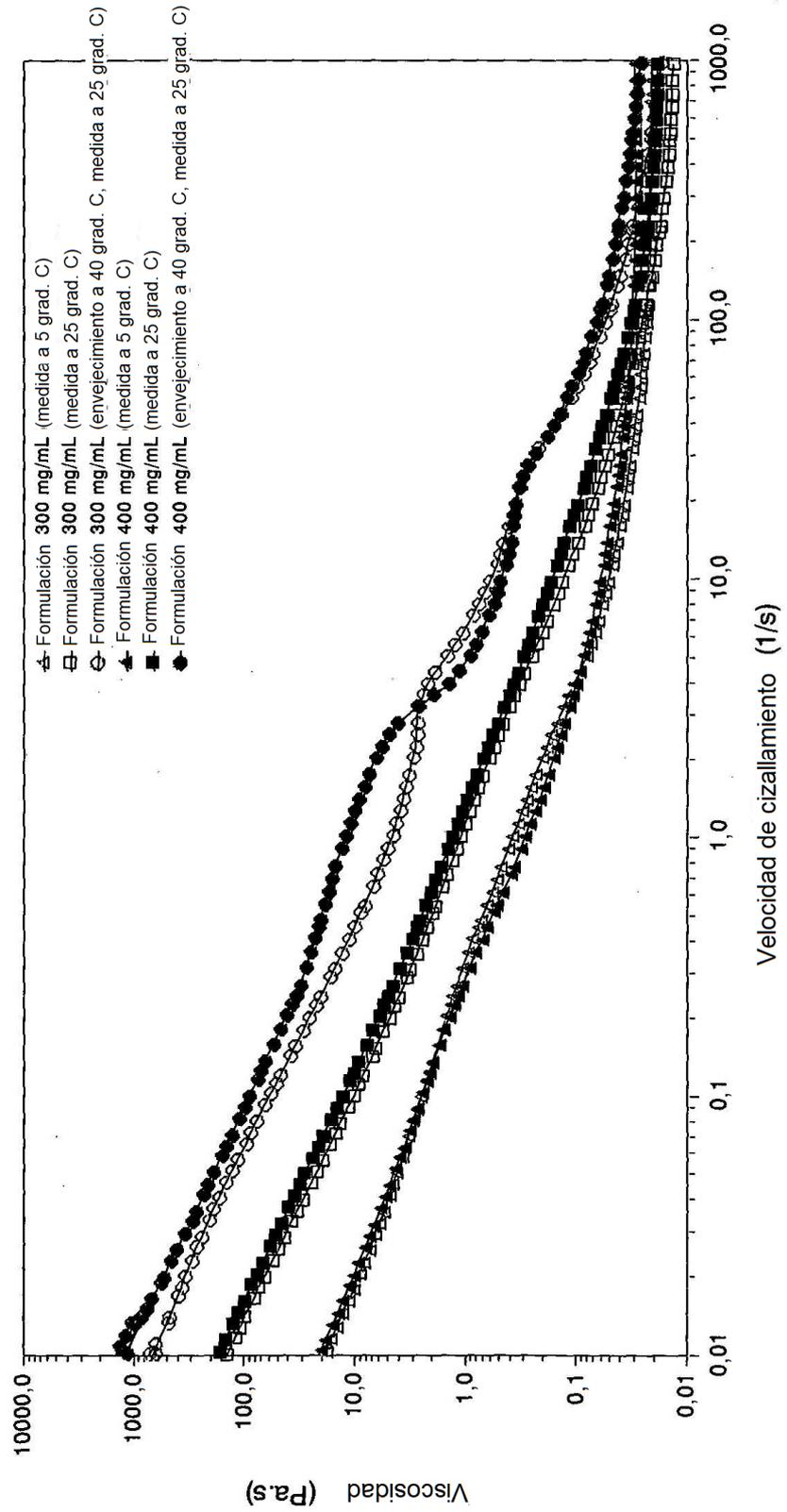


[Fig. 16]

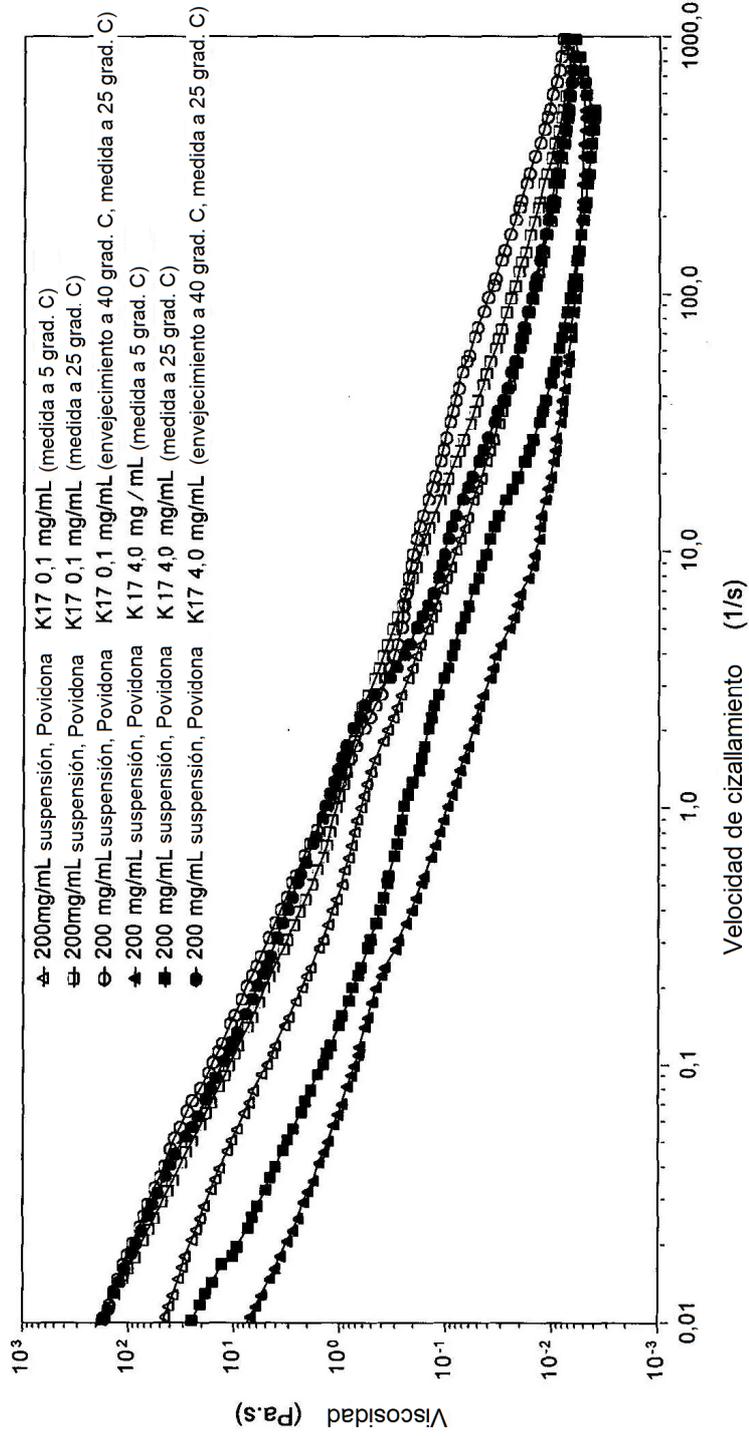
[Fig. 17]



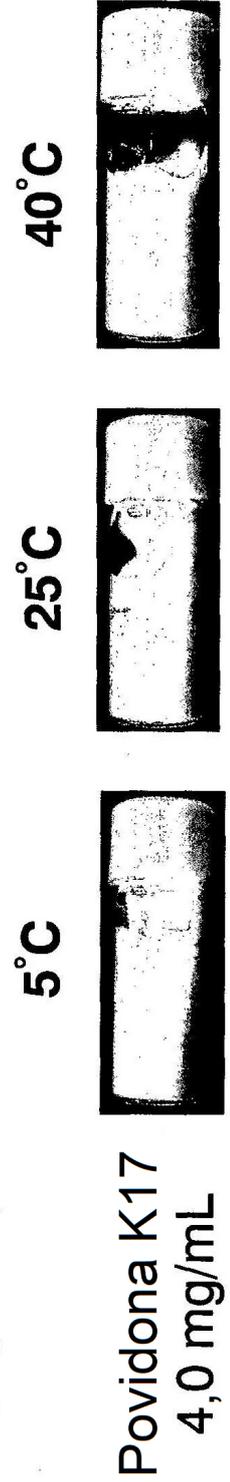
[Fig. 18]



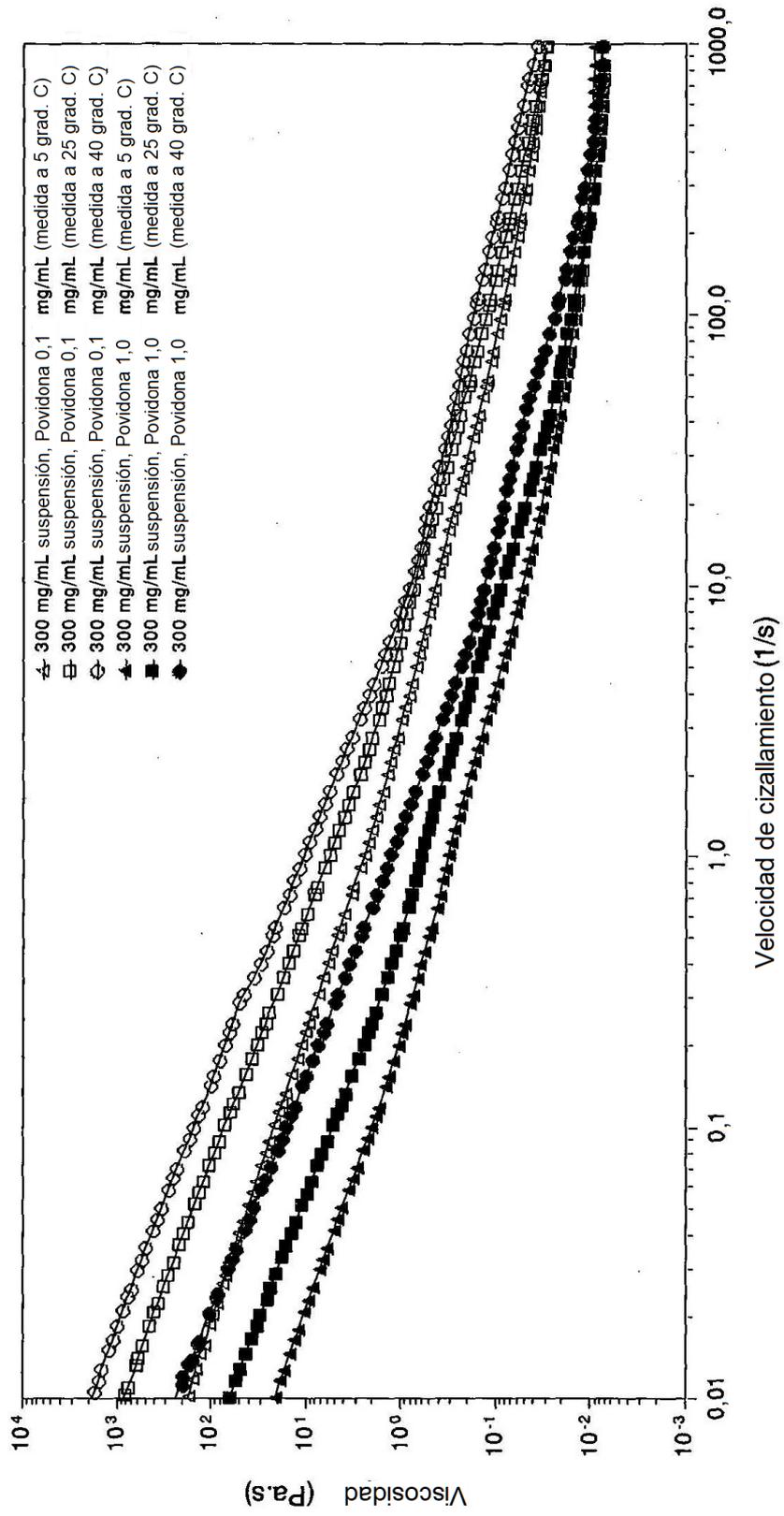
[Fig. 19a]



[Fig. 19b]



[Fig. 20a]



[Fig. 20b]

