

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 383**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2013 PCT/US2013/030933**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13142202**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013 E 13765136 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 2827867**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden ésteres de glicerol**

30 Prioridad:

19.03.2012 US 201261612731 P

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

03.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PERRY, JASON, M.;
HICKEY, MAGALI, B.;
REMENAR, JULIUS, F. y
VANDIVER, JENNIFER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 764 383 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden ésteres de glicerol.

5 Campo técnico

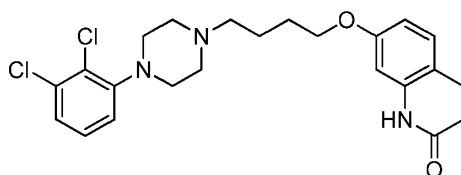
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica inyectable que comprende un éster de glicerol de un ácido graso, en el que el ácido graso es aceite de sésamo. Estas composiciones son útiles para la administración de fármacos antipsicóticos.

10

Antecedentes de la invención

Las patentes U.S. Nos. 4,734,416 y 5,006,528 divulgan aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo, como agente antipsicótico atípico útil en el tratamiento de la esquizofrenia, la enfermedad bipolar, la depresión y otros trastornos del CNS. El aripiprazol tiene la siguiente estructura química:

15



20 El aripiprazol se vende bajo el nombre comercial Abilify®. Actúa como un agonista parcial de dopamina D₂, agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A} y es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2A}. Actualmente, Abilify® se administra por vía oral en un programa de dosificación de una vez al día como tabletas Abilify® (aripiprazol), tabletas Abilify Discmelt® (aripiprazol) que se desintegran oralmente y solución oral Abilify® (aripiprazol). En una realización, la inyección Abilify® para uso intramuscular es un producto de solución de acción rápida para tratar la agitación asociada con la esquizofrenia y la enfermedad bipolar. Se ha informado de un cumplimiento deficiente y variable del paciente con un horario de dosificación de fármacos psiquiátricos una vez al día.

25

Se han realizado esfuerzos para proporcionar formas de dosificación de fármacos que pueden aumentar el cumplimiento de los pacientes y, por lo tanto, disminuir la tasa de recaída en el tratamiento de la esquizofrenia. La Patente U.S. No 7,807,680 y la Publicación U.S. No. 2005/0032811 describen formulaciones inyectables estériles de aripiprazol de acción prolongada. Los estudios sobre inyecciones de base libre de aripiprazol mostraron un perfil farmacocinético prolongado, pero también se informaron incidentes de irritación de tejido inaceptable (moderada a grave) después de la inyección IM y SC.

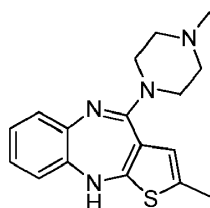
30

35 La Patente U.S. No. 7,115,587 divulga una formulación inyectable que administra una solución de aripiprazol compleja con una β-ciclodextrina sustituida al sitio muscular con irritación disminuida en comparación con las suspensiones inyectables que contienen aripiprazol no complejo. La inyección de Abilify® para uso intramuscular es un vial de dosis única, listo para usar que consta de 9.75 mg/1.3ml de aripiprazol y 150 mg/ml de sulfobutileter β-ciclodextrina. Se han informado problemas de formulación debido a la carga de fármacos y la baja solubilidad del aripiprazol en β-ciclodextrina a pH neutro.

40

La olanzapina (1,2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina) es un fármaco antipsicótico de segunda generación comercializado como Zyprexa®. Es útil para el tratamiento de trastornos tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión psicótica y el síndrome de Tourette. Este ingrediente farmacéutico activo actúa como un antagonista de los receptores de serotonina 5-HT₂, así como de los receptores de dopamina D₁/D₂, al tiempo que exhibe propiedades anticolinérgicas y antimuscarínicas. La olanzapina pertenece a la familia de las benzodiazepinas y tiene la siguiente estructura:

45



50

Este compuesto se divulga, por ejemplo, en las patentes U.S. Nos. 5,229,382 y 6,169,084. Un producto para inyección intramuscular de liberación prolongada que contiene la sal insoluble en agua olanzapina pamoato monohidrato está aprobado para uso en la esquizofrenia. Al igual que el aripiprazol, la olanzapina puede causar reacciones adversas en el sitio cuando se inyecta en un sujeto. La Publicación U.S. No. 2010/331356 divulga sistemas de suministro de

fármacos auto-microemulsificación y microemulsiones. La Publicación U.S. No. 2006/154918 divulga formulaciones inyectables de olanzapina nanoparticulada. La Publicación U.S. No. 2011/015156 divulga compuestos de lactama y su uso para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

5 Resumen de la invención

Existe una necesidad de composiciones farmacéuticas mejoradas de aripiprazol, olanzapina, profármacos de los mismos y otros agentes antipsicóticos, para uso de liberación prolongada, mejorando así el cumplimiento del paciente y optimizando el perfil farmacológico del agente activo.

10 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un agente antipsicótico insoluble en agua; (b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo; y (c) un vehículo acuoso; en donde la composición forma una suspensión acuosa, floculada, inyectable. La composición puede comprender componentes adicionales, tales como (d) un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en donde el ácido carboxílico comprende 8-20 átomos de carbono (por ejemplo, polisorbato 20). La composición farmacéutica puede ser inyectable.

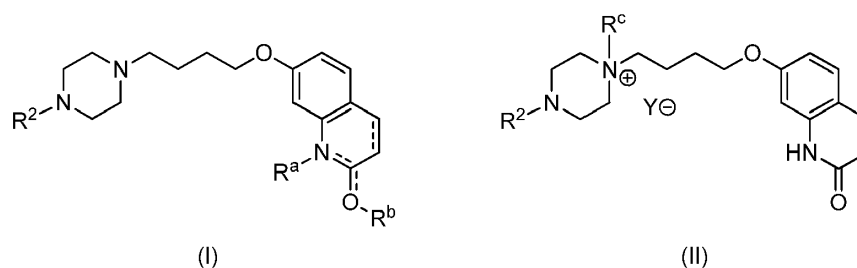
Estas composiciones farmacéuticas pueden tomar una variedad de formas. Tales formas incluyen, pero no se limitan a, sistemas completamente dispersos y floculados.

20 Como se describe a continuación, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento tienen una serie de ventajas. Por ejemplo, el usuario puede resuspender fácilmente las composiciones, por ejemplo, agitándolas a mano, en poco tiempo antes de la administración. En otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, sistemas floculados, pueden usarse para mejorar la reacción tisular local de fármacos antipsicóticos en formulaciones de liberación prolongada. Al mitigar los resultados adversos asociados con la inyección de estos fármacos, el cumplimiento de los fármacos se mejorará en gran medida.

Un éster de glicerol puede ser ésteres de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido cáprico, ácido láurico o ácido caprílico. Un éster de glicerol puede ser mezclas de cualquiera o todos estos ésteres específicos.

En un aspecto, la invención proporcionada aquí es una composición farmacéutica que comprende:

35 (a) un agente antipsicótico insoluble en agua, en donde el agente antipsicótico insoluble en agua es aripiprazol, un compuesto de fórmula I o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



40 en donde

R^a está ausente, y R^b es -CH₂OC(O)R¹, -CH₂OC(O)OR¹, -CH₂OC(O)N(R¹)₂ o -C(O)R¹;

o

45 R^b está ausente, y R^a es -CH₂OC(O)R¹, -CH₂OC(O)OR¹, -CH₂OC(O)N(R¹)₂ o -C(O)R¹;

R^c es -CH₂OC(O)R¹, -CH₂OC(O)OR¹, -CH₂OC(O)N(R¹)₂ o -C(O)R¹;

50 en donde cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido; y

en donde el alifático, arilo o heteroarilo sustituido están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo,

carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático;

5 en donde cada R² se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

en donde Y[⊖] es un contraión farmacéuticamente aceptable; y

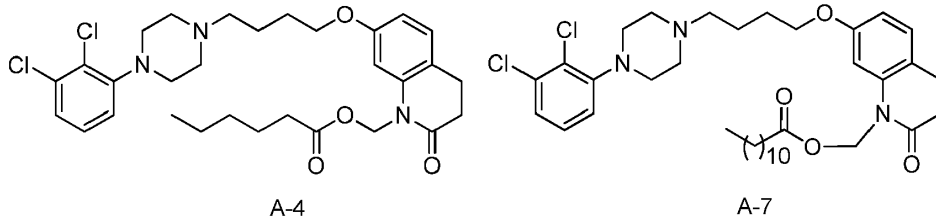
10 en donde ----- representa un enlace simple o doble;

(b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo; y

(c) un vehículo acuoso;

15 en donde la composición forma una suspensión acuosa, floculada, inyectable.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene un agente antipsicótico insoluble en agua que es el Compuesto A-4 o el Compuesto A-7:



20 En otra realización, la composición comprende los componentes (a) y (b) en una relación que da como resultado flóculos que comprenden el componente (a), en donde los flóculos se asientan a una altura del lecho que es mayor que la altura del sedimento de una formulación sin componente (b), de tal manera que los componentes (a) y (b) se puedan resuspender para inyección. En todavía otra realización, cuando la composición comprende además el componente (d), la composición comprende los componentes (b) y (d) en una relación que da como resultado flóculos del componente (a) en donde los flóculos se asientan a una altura del lecho que es mayor que la altura del sedimento de una formulación sin los componentes (b) y (d), de tal manera que los componentes (a), (b) y (d) se puedan resuspender para inyección.

25 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una altura del lecho que es al menos un aumento del 10 al 80% en la altura del sedimento en comparación con una composición no floculada después de 24 horas de asentamiento sin molestias. En otras realizaciones, la altura del lecho tiene al menos un aumento de 10 a 70, 10 a 60, 10 a 50, 10 a 40, 10 a 30 o 10 a 20% en la altura del sedimento en comparación con una composición no floculada después de 24 horas de asentamiento sin molestias.

35 En otra realización de la composición farmacéutica, los componentes (a) y (b), y opcionalmente (d), se pueden resuspender para inyección dentro de 1-60 segundos de la agitación manual.

40 En una realización, la composición farmacéutica contiene la relación de componentes (a) a (b) o la relación de (a), (b) y (d) de tal manera que la composición puede inyectarse usando una aguja de calibre 20 o mayor.

45 En todavía otra realización, cuando la composición comprende además el componente (d), la relación de los componentes (b) a (d) es de aproximadamente 0.5 - 1 a 20 a 1, en peso.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica contiene la relación de componentes (b) a (c) que es aproximadamente 19 a 1, 18 a 1, 17 a 1, 16 a 1, 15 a 1, 14 a 1, 13 a 1, 12 a 1, 11 a 1, 10 a 1, 9 a 1, 8 a 1, 7 a 1, 6 a 1, 5 a 1, 4 a 1, 3 a 1, 2 a 1, 1.5 a 1, 1.4 a 1, 1.3 a 1, 1.2, a 1, 1.1 a 1, 0.9 a 1, 0.8 a 1, 0.7 a 1 o 0.6 a 1 en peso.

50 La cantidad de componente (b) en la composición farmacéutica puede variar. En una realización, la cantidad de componente (b) en la composición farmacéutica puede ser del 0.1% al 20% en peso, por ejemplo, del 0.3% al 10% en peso, por ejemplo, del 0.3% al 5% en peso, por ejemplo, del 0.3% al 1% en peso. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende 0.1 a 19, 0.1 a 18, 0.1 a 17, 0.1 a 16, 0.1 a 15, 0.1 a 14, 0.1 a 13, 0.1 a 12, 0.1 a 11, 0.1 a 10, 0.1 a 9, 0.1 a 8, 0.1 a 7, 0.1 a 6, 0.1 a 5, 0.1 a 4, 0.1 a 3, 0.1 a 2, 0.1 a 1, 0.5 a 20, 1 a 20, 2, a 20, 3 a 20, 4 a 20, 5 a 20, 6 a 20, 7 a 20, 8 a 20, 9 a 20, 10 a 20, 11 a 20, 12 a 20, 13 a 20, 14 a 20, 15 a 20, 16 a 20, 17 a 20, 18 a 20 o 19 a 20% en peso del componente (b).

55 Como se discutió anteriormente, cuando la composición farmacéutica comprende además el componente (d), (d) puede ser polisorbato 20. En una realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0.05 - 1.0

por ciento en peso de polisorbato 20. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.2 por ciento en peso de polisorbato 20. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0.1 - 1, 0.2 - 1, 0.3 - 1, 0.4 - 1, 0.5 - 1, 0.6 - 1, 0.7 - 1, 0.8 - 1, 0.9 - 1, 0.05 - 0.9, 0.05 - 0.8, 0.05 - 0.7, 0.05 - 0.6, 0.05 - 0.5, 0.05 - 0.4, 0.05 - 0.3, 0.05 - 0.2 o 0.05 - 0.1 por ciento en peso de polisorbato 20.

5 En otra realización, la composición farmacéutica tiene aproximadamente 5 - 35, o aproximadamente 5-15, por ciento en peso de aripiprazol, un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En otra realización, se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

15 (b) aceite de sésamo;

(c) polisorbato 20; y

(d) un portador acuoso.

20 En un aspecto, se proporciona aquí una composición inyectable que comprende un agente antipsicótico insoluble en agua y aceite de sésamo. En una realización, estas composiciones inyectables están formuladas para modular la reacción tisular asociada con el suministro de un agente antipsicótico insoluble en agua que es aripiprazol, un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o compuestos A-4 o A-7. En una realización, la composición inyectable está formulada para modular la reacción del tejido a través de una reducción de la irritación en el sitio de inyección. En otra realización, la composición inyectable comprende además un regulador en el que el regulador es un regulador de fosfato, citrato, tartrato o acetato.

30 En otra realización, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para uso en un método para tratar trastornos del sistema nervioso central, se proporciona administrando una cantidad efectiva de la composición farmacéutica a un individuo que necesita tal tratamiento. En otra realización, el trastorno es ansiedad o depresión, trastorno bipolar, irritabilidad relacionada con el autismo, una condición psicótica, esquizofrenia o enfermedades esquizofreniformes, o manía aguda.

35 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los resultados de las evaluaciones de altura del lecho asentado descritas en la sección experimental. Los datos indican que las composiciones farmacéuticas que contienen aceite de sésamo tienen alturas de lecho sedimentadas más altas que las composiciones sin aceite de sésamo.

40 Descripción detallada de la invención

Composiciones farmacéuticas

45 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un agente antipsicótico insoluble en agua; (b) un éster de glicerol de un ácido graso, en el que el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo; y (c) un vehículo acuoso; en donde la composición forma una suspensión acuosa, floculada, inyectable. La composición puede comprender componentes adicionales, tales como (d) un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en el que el ácido carboxílico comprende 8-20 átomos de carbono (por ejemplo, polisorbato 20). Esta composición es particularmente útil para la formulación de un agente antipsicótico insoluble en agua en una composición farmacéutica inyectable. En una realización, el derivado de polioxietileno es polisorbato 20. La composición farmacéutica puede comprender además un vehículo acuoso, tal como solución salina regulada con fosfato, así como cualquiera de los componentes farmacéuticos descritos aquí.

55 Las composiciones descritas en este documento poseen una serie de ventajas. Por ejemplo, las composiciones ofrecen niveles de excipiente minimizados a la vez que cooptimizan tanto la resuspendibilidad como la inyectabilidad aceptable, y mantienen buenos atributos fisicoquímicos del agente antipsicótico. Estas propiedades pueden determinarse con base en las comparaciones del rendimiento del vehículo con base en la altura del lecho asentado y la facilidad cualitativa de resuspensión. En resumen, la redispersabilidad de una composición farmacéutica se puede evaluar preparando un número formulaciones diferentes (agente antipsicótico con una variedad de excipientes) y comparando la altura relativa de los lechos asentados. En general, las alturas de lechos asentados más altas son indicativas de partículas floculadas o con baja agregación. Estas suspensiones se asientan más rápido al principio, pero su estado de agregación holgada permite una redispersión más fácil y una mejor estabilidad física, ya que las partículas no pueden empaquetarse tan apretadamente como las suspensiones completamente dispersas, lo que conduce a tiempos de resuspensión reducidos utilizando, por ejemplo, agitación manual. En una realización, las

composiciones farmacéuticas, por ejemplo, una composición farmacéutica de los componentes (a) y (b), o (a), (b) y (c), o (a), (b), (c) y (d), se puede resuspender para inyección dentro de 1-60 segundos de agitación a mano.

5 Como se usa en el presente documento, el término "floculación" se refiere a la formación de una agregación suelta de partículas discretas mantenidas juntas en una estructura similar a una red por adsorción física de macromoléculas, puentes durante la interacción química (precipitación), o cuando las fuerzas de atracción de van der Waals de mayor rango exceden las fuerzas de atracción de rango más corto. (Véase Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems Volume 2. Edited by Herbert A. Lieberman, Martin M. Rieger, and Gilbert S. Banker. (1996) Pg. 18). La "agregación suelta de partículas discretas" se puede denominar en el presente documento "flóculos".

10 En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un agente antipsicótico insoluble en agua y (b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo, y el éster de glicerol puede ser un mono, di, o triglicéridos, forman una composición floculada en ausencia de un surfactante adicional, tal como, por ejemplo, polisorbato 20. En otra realización, un surfactante adicional, tal como un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en donde el ácido carboxílico comprende 8-20 átomos de carbono (denominado en el presente documento "componente (d)" o "d" puede usarse en la formación de una solución floculada.

15 Las composiciones farmacéuticas que contienen el componente (b) (un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo) tienen alturas de lecho asentadas significativamente altas, que, como se describe anteriormente, dan como resultado una capacidad de resuspensión mejorada y, por lo tanto, facilidad de uso. Como se muestra en la Figura 1, esta altura del lecho aumenta a medida que aumenta la cantidad de componente (b). A medida que aumenta la altura del lecho, disminuye el tiempo necesario para la resuspensión. Como se describe a continuación, el fenómeno de floculación se atribuye únicamente a la influencia adicional del

20 componente (b).

25 En consecuencia, en una realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende los componentes (a), (b) y (c), o (a), (b), (c) y (d), en una proporción que da como resultado flóculos, en donde los flóculos se asientan a una altura de lecho de sedimento mayor que la predeterminada, de tal manera que los componentes (a), (b) y (c), o los componentes (a), (b), (c) y (d), puedan resuspenderse para inyección. Los flóculos pueden estar compuestos por el componente (a), los componentes (a) y (b), o los componentes (a), (b) y (d). Una altura de lecho de sedimento predeterminada se refiere a una altura de lecho que es más alta que la altura del lecho de una composición farmacéutica comparativa que no tiene ninguno de los componentes (b) o ninguno de los componentes (b) o (d). En una realización, la altura del lecho se compone de al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 u 80% de aumento en la altura del sedimento en comparación con una composición farmacéutica no floculada después de 24 horas de asentamiento sin molestias. En otra realización, la altura del lecho se compone de al menos un aumento del 10 al 80% en la altura del sedimento en comparación con una composición farmacéutica no floculada después de 24 horas de asentamiento sin molestias.

30 Además de las ventajas de resuspendibilidad e inyectabilidad descritas anteriormente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden dar como resultado reacciones tisulares reducidas.

35 En consecuencia, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para uso en un método de modulación de reacciones tisulares asociadas con el suministro de un agente antipsicótico insoluble en agua a un huésped, que comprende el agente antipsicótico insoluble en agua y el componente (b) (un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo). En otra realización, la composición de agente antipsicótico/componente (b) se administra al huésped a través de una aguja.

40 Específicamente, la composición proporcionada en el presente documento da como resultado una reacción tisular disminuida normalmente asociada con agentes antipsicóticos, tales como aripiprazol, derivados de los mismos, profármacos de los mismos y sales de los mismos.

45 Como se usa en el presente documento, el término "reacción tisular" (TR) se refiere a respuestas de cuerpos extraños a un producto farmacológico (agente activo y/o vehículo utilizado para la administración). Por ejemplo, la reacción local del tejido al producto farmacológico da como resultado el flujo de células inmunes, la subsecuente encapsulación del producto farmacológico y, usualmente, el desarrollo de una cavidad central llena de líquido. La presencia de fibroblastos, neutrófilos, macrófagos y células gigantes a menudo se observa a través del examen histológico. El término "TR indebida" o "TR inaceptable" se refiere a TR moderada a severa que es inaceptable para el paciente y, por lo tanto, tiene un impacto desfavorable en la comodidad y el cumplimiento del paciente. El término "TR reducida" se refiere a una TR generalmente mínima a leve que es aceptable para el paciente y, por lo tanto, no genera un evento adverso relacionado ni impacta desfavorablemente en el cumplimiento del paciente. Como tal, la composición inyectable proporcionada en el presente documento se caracteriza por una TR indebida disminuida y una TR más aceptable después de la inyección del producto farmacológico. En una realización, una "reacción tisular" es una forma de "reacción en el sitio de inyección".

5 La modulación de la respuesta tisular después de la administración de SC se describe mediante la reducción del peso del sitio de inyección (que comprende el depósito de fármacos y el tejido circundante) que proporciona una evaluación cuantitativa de la gravedad de la respuesta. La modulación de la respuesta tisular después de la administración IM se describe por la capacidad de propagación del fármaco y la morfología de depósito resultante; la propagación del fármaco a lo largo de los planos fasciales del músculo es deseable en lugar de la formación de una masa concentrada de fármaco en un área pequeña.

10 Se ha descrito la morfología de depósito resultante de la inyección IM de aripiprazol y profármacos de aripiprazol. Las inyecciones de formulaciones de fármacos de liberación lenta, incluido el aripiprazol, comúnmente dan como resultado la formación de "estructuras similares a quistes", caracterizadas por una cápsula vascularizada de forma aproximadamente esférica y que comprende diversos tipos de células, con o sin y un compartimento central de fluido seroso. Las respuestas tisulares a las formulaciones de liberación lenta se producen cuando el cuerpo monta una respuesta inmune para eliminar el material del sitio de inyección; esta reacción se conoce comúnmente como una respuesta a cuerpo extraño. La naturaleza esférica de estas reacciones puede provocar molestias y dolor localizados, ya que la FBR aumenta de tamaño al comprimir las fibras nerviosas que inervan el tejido muscular y con la liberación de citoquinas proinflamatorias del sitio.

20 En una realización particular, la modulación de la reacción del tejido es la reducción en la reacción del tejido en el sitio de inyección. En una realización, la reacción en el sitio de inyección se reduce en una cantidad particular, por ejemplo, aproximadamente 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, etc.

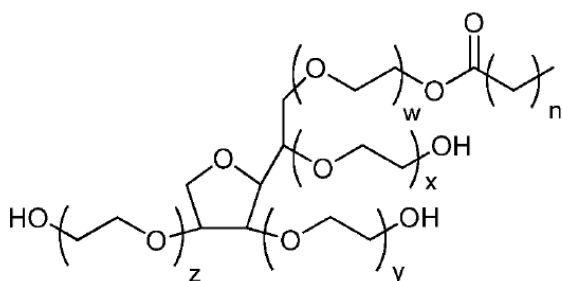
25 Cuando el agente antipsicótico/éster de glicerol de un ácido graso (que comprende o no comprende adicionalmente el componente (d)) derivado de polioxietileno de una composición de éster de sorbitán/alcohol bencílico debe usarse como una composición inyectable, que incluye pero no se limita a inyección a través de una aguja o inyección sin aguja, se puede formular en un portador inyectable convencional. Los portadores adecuados incluyen soluciones biocompatibles y farmacéuticamente aceptables.

30 Como se describió anteriormente, la composición farmacéutica que comprende los componentes (a) y (b) puede comprender el componente (d): un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en donde el ácido carboxílico comprende 8-20 átomos de carbono. En una realización particular, el componente (c) es polisorbato 20, vendido bajo la marca registrada TWEEN®. El polisorbato se puede agregar en una cantidad que reduce la tensión superficial de un producto farmacológico o ayuda a la estabilidad de la suspensión del producto farmacológico.

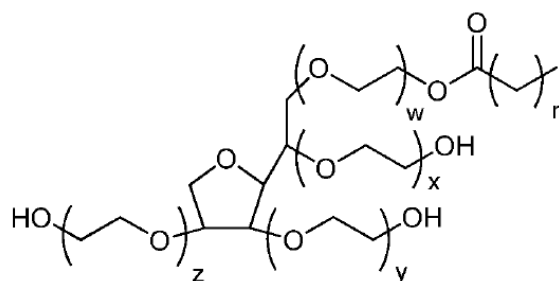
35 Se puede usar una variedad de ésteres de glicerol de un ácido graso en las composiciones farmacéuticas descritas aquí. Generalmente, el ácido graso comprende de 4 a 28 átomos de carbono, y el éster de glicerol es un mono, di o triglicérido. El éster de glicerol puede ser ésteres de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido cáprico, ácido láurico o ácido caprílico, o mezclas de los mismos.

40 La cantidad de componente (b) en la composición farmacéutica puede variar. En una realización, la cantidad de componente (b) en la composición farmacéutica puede ser del 0.1% al 20% en peso, por ejemplo, del 0.3% al 10% en peso, por ejemplo, del 0.3% al 5% en peso, por ejemplo, del 0.3% al 1% en peso.

45 A continuación se proporcionan dibujos representativos del derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico utilizado en las composiciones farmacéuticas:



Derivado de Polioxietileno de un Éster de sorbitán
 $w+x+y+z = 20$
 $n = 6-12$



Polisorbato 20
 $w+x+y+z = 20$
 $n = 10$

Como se discutió anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden formar composiciones floculadas en presencia o ausencia del componente (d), por ejemplo, polisorbato 20.

5 Para las composiciones que comprenden los componentes (a), (b) y (d), o (a), (b), (c) y (d), las relaciones de (b) y (d) pueden variar. En una realización, la relación de componentes (b) a (c) es aproximadamente 0.5 - 1 a 20 a 1, en peso.

En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.05 - 1.0 por ciento en peso de componente (d), por ejemplo, polisorbato 20.

10 En una realización, la relación de componentes (b) a (c) es tal que la composición puede inyectarse usando una aguja de calibre 20-25. Por ejemplo, la aguja puede ser una aguja de calibre 20, 21 o 23.5.

15 Las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden tener cantidades variables de agente antipsicosis. El agente antipsicosis puede ser aripiprazol, sales de este compuesto, hidratos de este compuesto y/o profármacos de este compuesto. En una realización, la composición comprende aproximadamente 1-35 por ciento en peso de aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 5-15 por ciento en peso de aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 10 por ciento en peso de aripiprazol, aripiprazol o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 24-26 por ciento en peso de aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 15-35, por ejemplo, 18-26, por ejemplo, 20-24, por ejemplo, 25 aproximadamente 22 por ciento en peso de aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

30 El vehículo acuoso de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento puede ser un regulador. El regulador se puede seleccionar de un regulador de fosfato, citrato, tartrato o acetato. En una realización particular, el regulador es un regulador de fosfato.

35 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden comprender además componentes adicionales. Por ejemplo, el uso de agentes humectantes o surfactantes adicionales en una composición farmacéutica puede promover uno o más de los siguientes:

(1) Reducción de la tensión superficial, que puede ayudar a humedecer, ya que un líquido de 'tensión superficial más baja' humedecerá las superficies o partículas más fácilmente que un líquido de 'tensión superficial alta'. Disminuir la tensión superficial de un líquido también puede disminuir la incidencia de la formación de espuma. La tensión superficial de un líquido será menor a medida que se agregue más surfactante;

40 (2) Formación de micelas (es decir, estructuras surfactantes esféricas o no esféricas en solución que tienen la capacidad de disolver componentes no solubles); y/o

45 (3) Aumento de la estabilidad física de la suspensión.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener un vehículo acuoso, que es un vehículo que diluye y suspende el fármaco. El diluyente de interés en este documento es uno que es farmacéuticamente aceptable (seguro y no tóxico para la administración a un humano) y es útil para la preparación de una formulación reconstituida. Los diluyentes de ejemplo incluyen agua estéril, agua estéril para inyección (WFI), agua bacteriostática para inyección (BWI), una solución regulada con pH (por ejemplo, solución salina regulada con fosfato), solución salina estéril, solución de Ringer o solución de dextrosa. El regulador puede ser fosfato, citrato, tartrato o acetato. En una realización particular, el diluyente es solución salina regulada con fosfato, que es una solución salina a base de agua que contiene ya sea cloruro de sodio o cloruro de potasio, y fosfato de sodio o fosfato de potasio. En una realización, el regulador de fosfato comprende solución salina isotónica con regulador de fosfato 5-50 mM a pH 4.0 - 9.0, por ejemplo, 5.0 - 8.0, por ejemplo, 5.0 - 7.5.

60 Las composiciones farmacéuticas pueden contener además un surfactante adicional que se adsorbe preferentemente a una interfaz entre dos fases inmiscibles, tal como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o una interfaz disolvente orgánico/aire. Los surfactantes adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes grasos tales como polietilenglicoles (PEG) y alcohol cetílico.

Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además un dispersante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, carboximetilcelulosa de calcio y silicato de aluminio y magnesio de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. o una mezcla de los mismos. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende carboximetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender opcionalmente un antioxidante para inhibir la oxidación de ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 terciario-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sodio, ácido dihidroguaretico, sorbato de potasio, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido sórbico, ascorbato de potasio, vitamina E, butilfenol 4-cloro-2,6-diterciario, alfa-tocoferol y propilgallato.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además un lípido, por ejemplo, un lípido neutro. Los lípidos neutros incluyen cualquier lípido que permanezca cargado neutralmente a un pH entre aproximadamente 4 y 9. Los lípidos neutros incluyen, sin limitación, colesterol, otros esteroides y derivados de los mismos, fosfolípidos y combinaciones de los mismos y otros lípidos neutros. Los fosfolípidos incluyen cualquier fosfolípido o combinación de fosfolípidos capaces de formar liposomas. Incluyen fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, lecitina y fracciones de los mismos, ácido fosfatídico, fosfatidilgliceroles, fosfatidilinositoles, fosfatidilserinas, plasmógenos y esfingomielinas. Las fosfatidilcolinas incluyen, sin limitación, las obtenidas de huevo, soja u otras fuentes vegetales o aquellas que son parcial o totalmente sintéticas o de longitud de cadena lipídica variable e insaturación, POPC, OPPC, PC de soja natural o hidrogenada, PC, DMPC, DPPC, DSPC, DOPC de huevo natural o hidrogenado y derivados de los mismos. En una realización, las fosfatidilcolinas son POPC, PC de soja no hidrogenada y PC de huevo no hidrogenado. Las fosfatidiletanolaminas incluyen, sin limitación, DOPE, DMPE y DPPE y derivados de los mismos. Los fosfatidilgliceroles incluyen, sin limitación, DMPG, DLPG, DPPG y DSPG. Los ácidos fosfatídicos incluyen, sin limitación, DSPA, DMPA, DLPA y DPPA.

Las composiciones farmacéuticas también pueden emplear ventajosamente un agente potenciador de la densidad, tal como un azúcar, por ejemplo, manitol o sorbitol y/o un agente de ajuste de la tonicidad, tal como cloruro de sodio o glicerol.

Otros portadores farmacéuticos que podrían usarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también incluyen agua, soluciones acuosas de metilcelulosa, solución salina, soluciones de dextrosa, soluciones de fructosa, etanol o aceites de origen animal, vegetativo o sintético. El portador farmacéutico también puede contener conservantes y reguladores como se conocen en la técnica.

El término "composición farmacéutica", "formulación", "composición inyectable", etc., se usan como sinónimos en toda la solicitud.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar en forma de una emulsión. El término "emulsión" como se usa en esta especificación denota un sistema de dos fases en el que una fase se dispersa finamente en la otra fase. Se puede usar un emulsionante en las composiciones farmacéuticas para formar la emulsión. El término emulsionante, como se usa en esta invención, denota un agente que puede reducir y/o eliminar la superficie y la tensión interfacial en un sistema de dos fases. Tal agente posee grupos hidrofílicos y lipofílicos en el agente emulsionante.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar en forma de dispersión. Como se usa en el presente documento, el término "dispersión" debe entenderse como una mezcla en la que partículas finas de una sustancia (por ejemplo, un fármaco) se dispersan por toda otra sustancia (por ejemplo, un líquido). Las dispersiones incluyen suspensiones y coloides.

Los métodos de la invención incluyen administrar las composiciones descritas en este documento, obteniendo así un perfil de liberación prolongada o de liberación sostenida en el paciente. La "liberación prolongada" o la "liberación sostenida" incluyen formas de dosificación cuyas características de liberación del fármaco, en el transcurso del tiempo y/o ubicación, se eligen para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por las formas de dosificación convencionales, tal como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata. Un perfil de liberación prolongada incluye suministros que logran una cantidad terapéuticamente efectiva del agente antipsicótico, por ejemplo, aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, está presente en el plasma del individuo durante al menos aproximadamente 7 días, preferiblemente al menos aproximadamente 14 días, o más preferiblemente al menos aproximadamente 21 días alternativamente durante al menos 2, 3, 4, 6 u 8 semanas o hasta tres meses.

En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse como una dosis individual o única (indivisa). Sin embargo, la composición también es útil para aquellos individuos que requieren terapia constante o crónica, tal como aquellos que reciben dosis repetidas durante varias horas, días, semanas, meses o más. En tales regímenes de dosificación, el método puede comprender una primera administración de una primera composición de liberación prolongada y una segunda administración de una segunda composición de liberación prolongada. La segunda composición puede ser la misma, sustancialmente igual o diferente que la primera y puede incluir el mismo agente activo o un agente activo diferente. Por ejemplo, la segunda composición puede administrarse aproximadamente a los 7 días, o más, tal como al menos aproximadamente 14 días, o al menos aproximadamente 17 días, después de la primera administración, donde la primera administración da como resultado la liberación del agente durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 días o más.

Las composiciones farmacéuticas inyectables descritas en el presente documento pueden inyectarse en un paciente de varias maneras. El término "inyectable" como se usa en el presente documento se refiere a una composición que es adecuada para suministrarse a un individuo en una inyección, tal como con un dispositivo para inyección, que incluye uno que emplea una jeringa o un cartucho, que puede alojarse en un dispositivo para inyección manual o un dispositivo de autoinyección, por ejemplo. Específicamente, la composición inyectable es adecuada para administración parenteral. Como se usa en el presente documento, el término "administración parenteral" se refiere a la administración mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, administración intravenosa, administración intradérmica, administración subcutánea o administración intramuscular. El término "administración intravenosa" significa administración en una vena. La "administración intradérmica" es la inyección en la capa superior de la piel (es decir, la dermis), justo debajo de la epidermis. "Administración subcutánea" se refiere a la administración justo debajo de la piel. La "administración intramuscular" es la inyección directamente en un músculo.

Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(b) aceite de sésamo;

(c) polisorbato 20; y

(d) un portador acuoso.

En otro aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

En todavía otro aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en una relación en peso de aproximadamente 5 - 35%;

(b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo en una relación en peso de aproximadamente 0.3 - 20%;

(c) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%; y

(d) un portador acuoso.

En otro aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en una relación en peso de aproximadamente 5 - 15%;

(b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo en una relación en peso de aproximadamente 0.3 - 20%;

(c) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%; y

(d) un portador acuoso.

En aún otro aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en una relación en peso de aproximadamente 5 - 15%;

(b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo en una relación en peso de aproximadamente 0.3 - 5%;

(c) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%; y

(d) un portador acuoso.

En otro aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en una relación en peso de aproximadamente 5 - 35%;

(b) un éster de glicerol de un ácido graso, en el que el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo en una relación en peso de aproximadamente 0.3 - 5%;

5 (c) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%; y

(d) un portador acuoso.

Agentes antipsicóticos

10 Como se discutió anteriormente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son útiles para la administración de fármacos antipsicóticos a un sujeto. Como se usa en el presente documento, el término "antipsicótico" se refiere a todos los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Las condiciones comunes para las que se prescriben antipsicóticos incluyen esquizofrenia, manía y trastorno delirante, aunque los antipsicóticos también se
15 usan para contrarrestar la psicosis asociada con un amplio rango de otros diagnósticos. Los antipsicóticos también actúan como estabilizadores del humor, lo que los hace adecuados para el tratamiento del trastorno bipolar (incluso cuando no están presentes síntomas de psicosis). Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son particularmente útiles para formular un antipsicótico insoluble en agua en una composición inyectable.

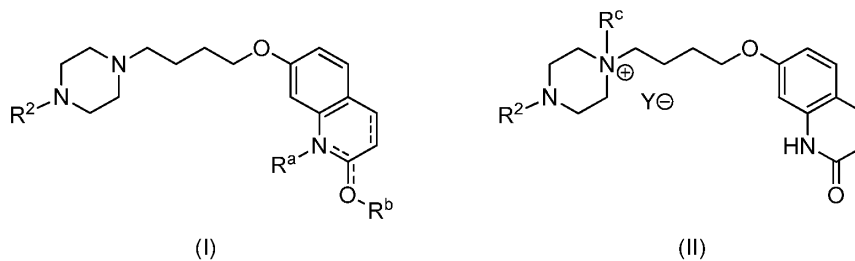
20 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles para la administración de agentes antipsicóticos insolubles en agua. Como se usa en el presente documento, un agente antipsicótico insoluble en agua es uno que se disuelve en una cantidad de agua en un grado inferior al 100%. El término "insoluble en agua" no necesariamente se refiere a insolubilidad completa o 100% en agua. En ciertas realizaciones, el material insoluble en agua se disuelve en una extensión de menos del 50%. En otras realizaciones, el material insoluble en agua se disuelve
25 en una extensión de menos del 10%. En una realización particular, el material insoluble en agua se disuelve en una extensión de menos del 1%. El término "insoluble en agua" puede referirse a la solubilidad según lo prescrito en la Farmacopea de los Estados Unidos.

30 En una realización, el fármaco antipsicótico de la composición farmacéutica es aripiprazol. La sustancia farmacológica de aripiprazol puede comprender, consistir esencialmente en, o consistir en aripiprazol (en forma cristalina, no cristalina o amorfa), una sal de aripiprazol, un solvato de aripiprazol (incluidos etanolatos e hidratos) u otros polimorfos de aripiprazol. Las sales preferidas incluyen aquellas sales insolubles en un vehículo acuoso. Son adecuadas las sales farmacéuticas tales como el hidrocloreuro y diversas sales de carboxilato farmacéuticamente aceptables.

35 La sustancia farmacológica de aripiprazol también puede incluir profármacos de aripiprazol. El término "profármaco" está reconocido en la técnica y está destinado a abarcar compuestos que, bajo condiciones fisiológicas, se convierten en compuestos activos, por ejemplo, los descritos aquí. Un método común para hacer un profármaco es seleccionar unidades estructurales que se hidrolizan o de otro modo se escinden bajo condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto deseado. En otras realizaciones, el profármaco se convierte por una actividad enzimática del animal
40 huésped.

Los profármacos de aripiprazol preferidos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas incluyen los profármacos descritos en la Publicación U.S. No. 2011/0003828.

45 En una realización particular, el profármaco de aripiprazol es un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



en donde

50 R^a está ausente, y R^b es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;

o

55 R^b está ausente, y R^a es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;

R^c es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;

en donde cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido; y

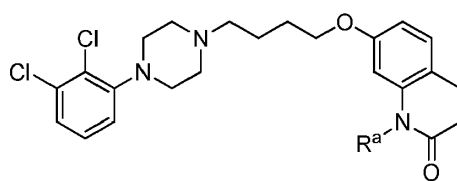
5 en donde cada R² se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

en donde Y[⊖] es un contraión farmacéuticamente aceptable; y

10 en donde ----- representa un enlace simple o doble.

Los contraiones adecuados incluyen, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, acetato, benzoato, tartrato, citrato, propionato, gluconato, lactato, maleato, fumarato, camsilato, gluceptato, mesilato, napsilato, pamoato, bases conjugadas de ácidos carboxílicos orgánicos, y similares.

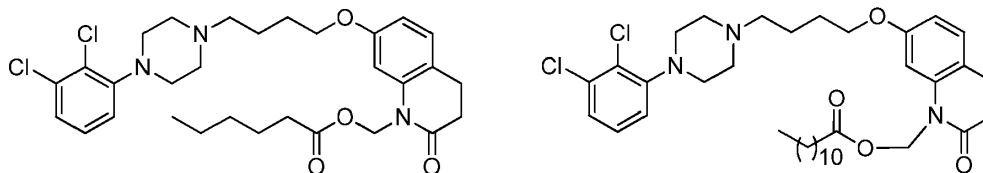
15 En una realización de fórmula (I), el profármaco de aripiprazol es un compuesto de fórmula (I'):



(I')

en donde R^a es CH₂OC(O)R¹ y en donde R¹ se selecciona de alifático sustituido o no sustituido.

20 En una realización particular de fórmula (I'), R¹ es -CH₂OC(O)-(CH₂)₄CH₃ (Compuesto A-4). En otra realización particular de fórmula (I'), R¹ es -CH₂OC(O)-(CH₂)₁₀CH₃ (Compuesto A-7). Los compuestos A-4 y A-7 se representan a continuación:



A-4

A-7

25 En consecuencia, el aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II puede denominarse un "agente antipsicótico".

30 Un "grupo alifático" o "alifático" es una unidad estructural no aromática que puede estar saturado (por ejemplo, enlace simple) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, contener carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido.

35 Un grupo alifático, cuando se usa como un enlazador, contiene preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 átomos, más típicamente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 átomos. Un grupo alifático, cuando se usa como sustituyente, contiene preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 19 átomos. Además de los grupos hidrocarburo alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilo, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar adicionalmente sustituidos. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido descritos aquí.

45 En ciertas realizaciones, los grupos alifáticos de la presente invención son cadenas de alquilo que contienen de 5 a 11 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos son cadenas de alquilo que contienen de 15 a 19 átomos de carbono.

50 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde tales anillos pueden estar unidos de manera pendiente o pueden estar fusionados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. En una realización, el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente una o más veces con halógeno, alquilo C₁₋₆ u O-alquilo C₁₋₆.

El término "heteroarilo" abarca radicales heterocíclico insaturados. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4- triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.) tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b] piridazinilo, etc.), etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc. ; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc ; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2, 5-tiadiazolilo, etc.), etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcóxialquilo, carboxialquilo, alcocixarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar adicionalmente sustituido.

Por simplicidad, las unidades estructurales químicas que se definen y mencionan en su totalidad pueden ser unidades estructurales químicas univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o unidades estructurales multivalentes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, una unidad estructural "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}^3\text{-CH}^2\text{-}$), o en otros casos, una unidad estructural de enlace bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso aquellos expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquileno". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren unidades estructurales divalentes y se indican como "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", aquellos expertos en la técnica entenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren a la unidad estructural divalente correspondiente.

El término "compuesto" se define en el presente documento para incluir sales, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y similares farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen una fórmula como se establece en el presente documento.

Métodos de tratamiento

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de una variedad de trastornos en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, las composiciones divulgadas pueden usarse para tratar condiciones seleccionadas de: trastornos tales como déficit cerebral subsecuente a cirugía de desviación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, déficits cerebrales secundarios al estado epiléptico prolongado, migraña (incluyendo dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluidas sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluido el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno por estrés posttraumático (PTSD), trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluido el desfase horario y el trabajo por turnos), neuralgia del trigémino, pérdida auditiva, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos los estados de dolor agudo y crónico, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor posttraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluida la narcolepsia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno de conducta.

También se describe un método para tratar trastornos cardíacos y cardiovasculares tales como angina, arritmia e hipertensión, en un paciente que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 La divulgación se refiere además al tratamiento de fiebre, diabetes, alergia, asma, infección, inflamación y úlceras en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 La divulgación se refiere además al tratamiento de la modulación del sueño que comprende la administración de una composición de la invención. La modulación del sueño incluye disminuir el tiempo de inicio del sueño, aumentar la duración promedio del sueño y aumentar la duración máxima del sueño.

15 En una realización particular, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar ansiedad, depresión, trastorno bipolar, irritabilidad relacionada con el autismo y condiciones psicóticas que incluyen manía aguda, esquizofrenia y enfermedades esquizofreniformes en un sujeto.

20 El término "tratado", "tratar" o "tratamiento" incluye la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado con la psicosis o un trastorno relacionado del CNS. El término "tratado", "tratar" o "tratamiento" tal como se utiliza en referencia a una enfermedad o condición significará intervenir en tal enfermedad o condición para prevenir o retrasar el desarrollo, prevenir o retrasar la progresión de, detener la progresión de, o eliminación de la enfermedad o condición.

Como se usa en el presente documento, el término "modulación" o "modular" se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada con una reacción en el sitio de inyección.

25 El término "sujeto" tiene la intención de incluir animales, que son capaces de sufrir de o padecer demencia asociada con psicosis o un trastorno relacionado del CNS, que incluye, sin limitación, trastornos psicóticos que incluyen manía aguda, esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes, trastorno bipolar, ansiedad y depresión. Ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano, por ejemplo, un humano que sufre de, está en riesgo de sufrir de, o es potencialmente capaz de sufrir cualquiera de las enfermedades descritas aquí.

30 El término "alrededor" o "aproximadamente" usualmente significa dentro del 20%, más preferiblemente dentro del 10%, y lo más preferiblemente todavía dentro del 5% de un valor o rango dado. Alternativamente, especialmente en sistemas biológicos, el término "alrededor de" significa dentro de aproximadamente un log (es decir, un orden de magnitud), preferiblemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

35 En una realización, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del agente a un sujeto usando las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende además definir una cantidad que resulta en la mejora de cualquier parámetro o síntoma clínico. La dosis real puede variar con cada paciente y no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad. En el caso de los antipsicóticos, el manejo de las exacerbaciones y el mantenimiento de la remisión de los síntomas psiquiátricos son los objetivos principales de la terapia, y la selección del fármaco y la dosis apropiados en una enfermedad en particular equilibra estos objetivos con la minimización de los eventos adversos atribuibles al fármaco.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto usado en el tratamiento descrito en el presente documento puede ser determinada fácilmente por el médico asistente, como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Al determinar la dosis terapéuticamente efectiva, el médico tratante considera una serie de factores, que incluyen, pero no se limitan a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

45 Las dosificaciones adecuadas preferidas para los compuestos usados en el tratamiento descrito en el presente documento son del orden de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, preferiblemente aproximadamente 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 95, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580 a aproximadamente 600 mg en total de activos. Los horarios de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, la administración puede ser de una a tres veces al día durante un período de tiempo de un día a varios días, semanas, meses e incluso años, e incluso puede ser durante la vida del paciente. Hablando en términos prácticos, una dosis unitaria de cualquier composición dada utilizada en el tratamiento descrito en este documento puede administrarse en una variedad de programas de dosificación, dependiendo del criterio del clínico, las necesidades del paciente, y así sucesivamente. El programa de dosificación específico será conocido por los expertos en la técnica o puede determinarse experimentalmente utilizando métodos de rutina. Los programas de dosificación de ejemplo

incluyen, sin limitación, administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, y así sucesivamente. Las preparaciones de dosis unitarias proporcionadas en el presente documento pueden contener aripiprazol, un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II en el rango de

Un experto en la técnica puede determinar las cantidades preferidas de acuerdo con el modo de administración seleccionado. Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar utilizando técnicas conocidas en el arte. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto se mezclará con un portador farmacéuticamente aceptable.

Ejemplificación de la invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos proféticos. Estos ejemplos y ejemplos proféticos no deben interpretarse como limitantes adicionales.

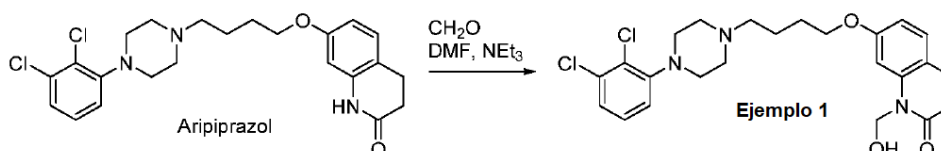
Ejemplo I - Optimización de la formulación del producto farmacéutico antipsicótico

Como se muestra en la Figura 1, las composiciones farmacéuticas que contienen el componente (b) (por ejemplo, aceite de sésamo) tienen alturas de lecho asentadas significativamente más altas que las composiciones sin el componente (b). Las muestras en la foto son para 10% de carga de fármaco en peso del Compuesto 0-7 en polisorbato acuoso al 0.2% 20 con: (izquierda) 0.5% de aceite de sésamo, (centro) sin aditivos adicionales, (derecha) 0.5% de laurato de sorbitán. Después de la preparación inicial, se dejó reposar todas las suspensiones durante cuatro días y luego se alinearon frente a una pantalla negra y se fotografiaron.

Los viales de aceite de sésamo y polisorbato 20 se resuspendieron invirtiéndolos repetidamente. El control (polisorbato 20 solo) requirió aproximadamente 30-35 ciclos de inversión durante 60-70 segundos. La muestra de aceite de sésamo requirió solo 7-8 ciclos de inversión durante 14-16 segundos.

Ejemplo II - procedimientos de síntesis de profármaco

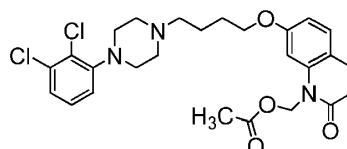
Síntesis de profármacos de aripiprazol



Compuesto A-1: Preparación de 7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-1-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Una mezcla de Aripiprazol (20 g, 45 mmol), trietilamina (1 ml, 7.1 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37%, 70 ml) y dimetilformamida (200 ml) se calentó hasta 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua/salmuera (1:1, 3 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo vacío para dar hemi-aminal A-1 como un sólido blanco (18.6 g, que contiene 25% de aripiprazol, 65% de rendimiento con base en A-1).

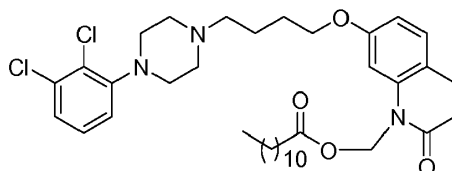
Compuesto 1: acetato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo



Una solución del Compuesto A-1 (50.63 g, 0.105 mol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 80 ml) se trató con anhídrido acético (15.3 ml, 0.16 mol) y se calentó durante 2.0 horas a 60°C (baño en aceite). A la solución anterior, se añadió trietilamina (2.0 ml, 0.014 mol) y se agitó durante 16 horas a 60 °C. El disolvente se eliminó usando un evaporador rotador. A la mezcla cruda resultante, se añadieron acetato de etilo (150 ml) y heptano (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa al 5%, 250 ml). Después de la separación de las dos capas, el pH de la capa acuosa se ajustó por encima de 7. La capa acuosa se extrajo adicionalmente usando la mezcla orgánica. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de NaHCO₃ al 5%, seguido de agua desionizada y salmuera. La solución se secó con

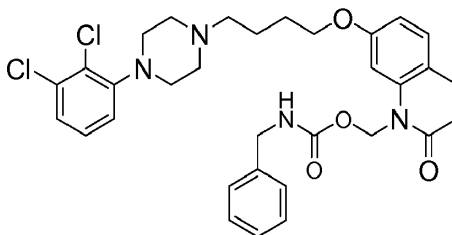
MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El producto resultante se purificó usando cromatografía en columna de sílica gel usando etanol: acetato de etilo (5:95) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se añadió ácido d-tartárico (12.5 g disuelto en etanol: agua 60: 5), dando como resultado la precipitación del producto deseado (48.78 g, rendimiento del 89%). ¹H NMR (CDC13, 300MHz) δ 1.73 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 2.68 (m, 6H), 2.87 (dd, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.59 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.15 (m, 2H).

Compuesto A-7: dodecanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metilo



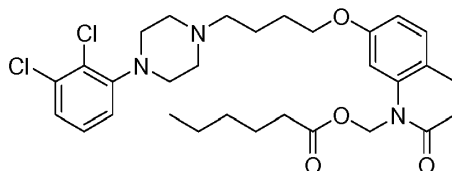
El Compuesto A-7 se preparó de manera análoga al Compuesto 1. El producto deseado se aisló como un sólido cristalino (0.3 g, 21% de rendimiento). El peso molecular se confirmó por análisis de espectrómetro de masas. ¹H NMR (CDC13, 300MHz) δ 0.87 (t, 3H), 1.24 (m, 16H), 1.62 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.68 (m, 6H), 2.86 (dd, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.59 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H).

Compuesto A-28:encilcarbamato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metilo



A una solución de hemi-aminal A1 (4 g, 8.4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.15 g, 1.3 mmol) y trietilamina (1.1 ml, 7.5 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadióencilisocianato (1.03 ml, 8.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se calentó luego a 35°C durante 20 horas, se enfrió y se lavó con agua/salmuera (1:1, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre sílica eluyendo con acetato de etilo/diclorometano/metanol (1:1:0.1) para dar el producto deseado como una espuma blanquecina (530 mg, 14% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.58-1.88 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.60-2.72 (m, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 4H), 3.96 (t, 2H), 4.40 (d, 2H), 5.13 (NH), 5.96 (s, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H); m/z (M⁺H) 611.12 y 613.10.

Compuesto A-4: hexanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metilo



El Compuesto A-4 se preparó de manera análoga al Compuesto A-28. El producto deseado se aisló como un sólido amarillo (3.69 g, 87% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.78 (t, 3H), 1.11-1.28 (m, 4H), 1.40-1.78 (m, 6H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.40-2.60 (m, 6H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 4H), 3.88-4.00 (m, 2H), 5.75-5.83 (m, 2H), 6.55-6.62 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H). m/z (M⁺H) 576.4 y 578.4.

Profármacos de olanzapina (incluidos con fines de referencia)

Síntesis de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de clorometilo [A]

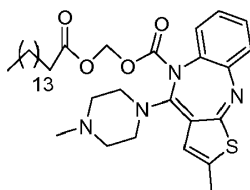
A una solución de olanzapina (18.0 g, 57.7 mmol) y trietilamina (16 ml, 0.12 mol) en diclorometano (250 ml) se calentó hasta 35 °C y una vez que se formó una solución transparente, la reacción se enfrió hasta 5 °C. A esto se añadió

cloroformiato de clorometilo (7.6 ml, 86.5 mmol) durante 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), luego se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml) y agua (350 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. La fase orgánica se concentró bajo vacío a 45 °C hasta un volumen de ~150 ml. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se evaporaron ~20-30 ml adicionales bajo vacío. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo. Después de secar bajo vacío a 35 °C durante 90 minutos, se obtuvo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo [b] tieno [2,3-e] [1,4] diazepin-5 -carboxilato de clorometilo [A] (17.1 g, 73%) como un sólido amarillo. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.14 (4H, m), 6.27-6.22 (1H, m), 5.84-5.69 (1H, m), 5.47-5.23 (1H, m), 3.89-3.63 (4H, m), 2.66-2.22 (10H, m).

Procedimiento general para la síntesis de compuestos sustituidos con ácido carboxílico alifático derivados de [A]:

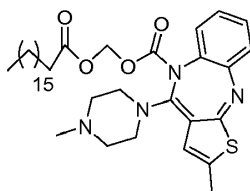
A una solución de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de clorometilo [A] (1 equiv) en dimetilformamida ((13 ml/g de [A])) se añadió carbonato de cesio (1 equiv) y el ácido carboxílico alifático apropiado (2 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2-6 h, hasta que se consumió el material de partida [A] (pérdida de material de partida determinada por TLC). La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml/g de [A]) y éter dietílico (75 ml/g de [A]). Después de agitarse durante 15 minutos, la mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. Esto se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica eluyendo con 30% de THF en EtOAc y la fracción que contenía el producto se combinó y se evaporó. El residuo se coevaporó a partir de hexanos.

Compuesto O-56: 2-metil-4-(4-metilpiperazn-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (palmitoiloxi)metilo



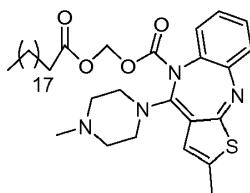
El uso del procedimiento descrito anteriormente con la excepción de calentar a 60 °C durante 1 día dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4] diazepin-5-carboxilato de (palmitoiloxi)metilo (1.51 g, 75%) como un aceite amarillo. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.55 (1H, m), 7.45-7.21 (2H, m), 7.17-7.08 (1H, m), 6.26-6.20 (1H, m), 5.66-5.35 (2H, m), 3.90-3.79 (2H, m), 3.68-3.54 (2H, m), 2.47-2.45 (4H, m), 2.33-2.24 (8H, m), 1.61-1.50 (2H, m), 1.35-1.15 (24H, m), 0.92-0.81 (3H, m)

Compuesto O-111: 2-metil-4-(4-metilpiperazn-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (estearoiloxi)metilo



El uso del procedimiento descrito anteriormente dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo [b] tieno [2,3-e][1,4] diazepin-5-carboxilato de (estearoiloxi)metilo (1.51 g, 75%) como un aceite amarillo. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.54 (1H, m), 7.46-7.37 (1H, m), 7.36-7.26 (1H, m), 7.18-7.07 (1H, m), 6.28-6.19 (1H, m), 5.67-5.56 (1.5H, m), 5.38-5.34 (1H, m), 3.91-3.78 (2H, m), 3.69-3.54 (2H, m), 2.50-2.40 (4H, m), 2.31-2.24 (6H, m), 1.61-1.50 (2H, s), 1.34-1.20 (30H, m), 0.87 (3H, t). [M+H]⁺ = 653.14.

Compuesto O-112: 2-metil-4-(4-metilpiperazn-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato de (icosanoiloxi)metilo



El uso del procedimiento descrito anteriormente dio 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo [b]tieno[2,3-e][1,4] diazepin-5-carboxilato de (icosanoiloxi)metilo (1.51 g, 75%) como un aceite de color amarillo. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.54 (1H, m), 7.46-7.37 (1H, m), 7.36-7.26 (1H, m), 7.18-7.07 (1H, m), 6.28-6.19 (1H, m), 5.67-5.57 (1.5H, m), 5.37-5.34 (1H, m), 3.90-3.78 (2H, m), 3.69-3.53 (2H, m), 2.49-2.40 (4H, m), 2.32-2.24 (6H, m), 1.61-1.50 (2H, s), 1.34-1.20 (34H, m), 0.87 (3H, t). [M+H]⁺ = 681.19.

Procedimiento general para la síntesis de Compuestos 7-9

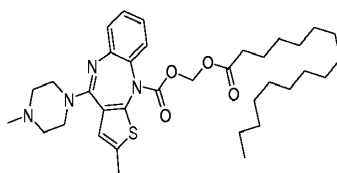
Síntesis de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de clorometilo[C]

A una solución de olanzapina (5.0 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C se le añadió tetrametiletilendiamina (2.4 ml, 16 mmol), seguido de n-BuLi 2 M en hexanos (8.0 ml, 16 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió cloroformiato de clorometilo (2.1 ml, 24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se inactivó con agua (50 ml). Esta mezcla se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre sílica eluyendo con metanol/diclorometano/acetato de etilo 0.2: 1:1 para dar 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de clorometilo [C] (5.6 g, ~50% puro por ¹H NMR y LCMS). Esto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.02-7.30 (4H, m), 6.45 (1H, s), 5.78-5.92 (1.5H, m), 5.52-5.60 (0.5H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 2.35-2.55 (7H, m), 2.32 (3H, s). [M+H]⁺ = 405.0

Procedimiento general para la síntesis de compuestos sustituidos con ácido carboxílico alifático derivados de [C]:

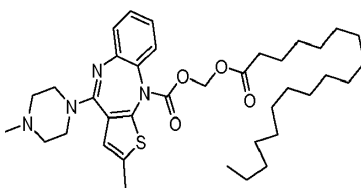
A una solución de 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4] diazepin-10-carboxilato de clorometilo (C: 1 equiv.) en dimetilformamida (13 ml/g de [C]) se añadió CS₂CO₃ (1 equiv.) y el ácido carboxílico alifático apropiado (2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2-6 h, hasta que se consumió el material de partida [A] (pérdida de material de partida determinada por TLC). La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml/g de [C]) y acetato de etilo (75 ml/g de [C]). Después de agitarse durante 15 minutos, la mezcla se filtró a través de Celite y la fase orgánica se separó. Esto se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre sílica eluyendo con metanol/acetato de etilo 1:9 y después de la evaporación del producto que contenía fracciones, el residuo se evaporó conjuntamente con hexano (2 x 10 ml/g [C]).

Compuesto O-7: 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (hexadecanoiloxi)metilo



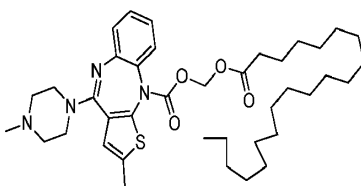
Utilizando el procedimiento general descrito anteriormente, empleando ácido palmítico y 1.0 g del intermedio [C], se proporcionó 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4] diazepin-10-carboxilato de (hexadecanoiloxi) metilo (Compuesto O-7) (1.60 g, 39% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.00-7.25 (4H, m), 6.43 (1H, s), 5.62-5.90 (2H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 2.30-2.56 (10H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 1.20-1.34 (26H), 0.87 (3H, t). [M+H]⁺ = 625.07.

Compuesto O-8: 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (estearoiloxi) metilo



5 Utilizando el procedimiento general descrito anteriormente, empleando ácido esteárico y 2.8 g del intermedio [C], se proporcionó 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo [b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (estearoiloxi) metilo (Compuesto 0-8) (1.44 g, 32% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6.99-7.22 (4H, m), 6.43 (1H, s), 5.62-5.88 (2H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 2.30-2.66 (10H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.20-1.34 (30H), 0.87 (3H, t). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 653.21$.

10 Compuesto 0-9: 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato de (aracidoiloxi) metilo

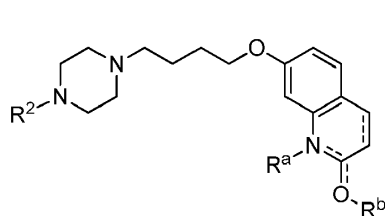


15 El compuesto 0-9 puede prepararse usando el procedimiento general descrito anteriormente, y empleando ácido araquidico y el intermedio [C], que podría proporcionar entonces 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4] diazepin-10-carboxilato de (aracidoiloxi)metilo (Compuesto 0-9).

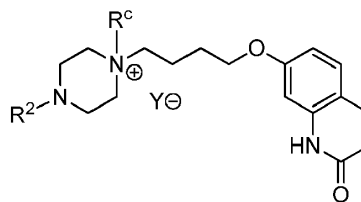
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 (a) un agente antipsicótico insoluble en agua, en donde el agente antipsicótico insoluble en agua es aripiprazol, un compuesto de fórmula I o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I)



(II)

- 10 en donde
- R^a está ausente, y R^b es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;
- 15 o
- R^b está ausente, y R^a es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;
- 20 R^c es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;
- en donde cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido; y

- 25 en donde el alifático, arilo o heteroarilo sustituido están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático;

- 30 en donde cada R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 35 en donde Y^\ominus es un contraión farmacéuticamente aceptable; y

en donde ----- representa un enlace simple o doble;

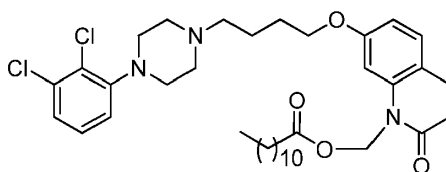
- 40 (b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo; y
- (c) un vehículo acuoso;

en donde la composición forma una suspensión acuosa, floculada, inyectable.

- 45 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además (d) un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en donde el ácido carboxílico comprende 8-20 átomos de carbono.

3. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, en donde el agente antipsicótico insoluble en agua es el Compuesto A-7:

50



A-7

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la relación de componentes (b) a (d) es de aproximadamente 0.5 - 1 a 20 a 1, en peso.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán (d) es polisorbato 20.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende aproximadamente 0.05 -1.0 por ciento en peso de polisorbato 20, o aproximadamente 0.2 por ciento en peso de polisorbato 20.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende aproximadamente 5 - 15 por ciento en peso de aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Una composición farmacéutica inyectable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

(a) aripiprazol, un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

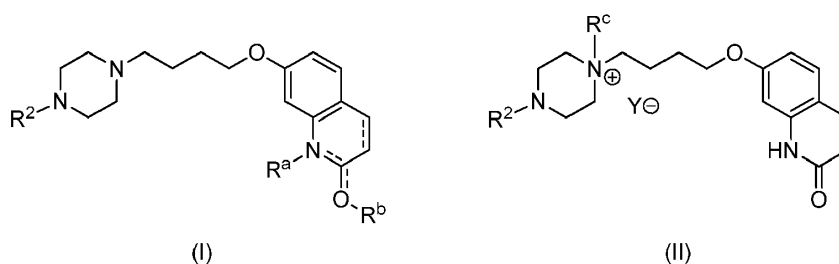
(b) aceite de sésamo;

(c) un portador acuoso; y

(d) opcionalmente polisorbato 20.

9. Una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

R^a está ausente, y R^b es -CH₂OC(O)R¹, -CH₂OC(O)OR¹, -CH₂OC(O)N(R¹)₂ o -C(O)R¹;

o

R^b está ausente, y R^a es -CH₂OC(O)R¹, -CH₂OC(O)OR¹, -CH₂OC(O)N(R¹)₂ o -C(O)R¹;

R^c es -CH₂OC(O)R¹, -CH₂OC(O)OR¹, -CH₂OC(O)N(R¹)₂ o -C(O)R¹;

en donde cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido; y

en donde el alifático, arilo o heteroarilo sustituido están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático;

en donde cada R² se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

en donde Y[⊖] es un contraión farmacéuticamente aceptable; y

en donde representa un enlace simple o doble;

en una relación en peso de aproximadamente 5 - 35%;

5 (b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo, en una relación en peso de aproximadamente 0.3 - 20%;

(c) un portador acuoso; y

10 (d) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%.

10. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 9, que comprende:

15 (a) aripiprazol, un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en una relación en peso de aproximadamente 5 - 15%;

(b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo, en una relación en peso de aproximadamente 0,3 - 20%;

20 (c) un portador acuoso; y

(d) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%.

25 11. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 9, que comprende:

(a) aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en una relación en peso de aproximadamente 5 - 15%;

30 (b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo, en una relación en peso de aproximadamente 0,3 - 5%;

(c) un portador acuoso; y

35 (d) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%.

12. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 9, que comprende:

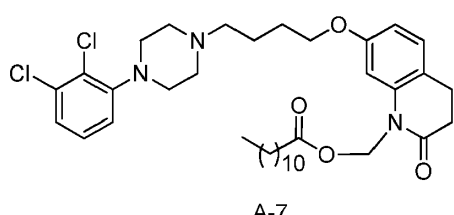
40 (a) aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en una relación en peso de aproximadamente 5 - 35%;

(b) un éster de glicerol de un ácido graso, en donde el éster de glicerol de un ácido graso es aceite de sésamo, en una relación en peso de aproximadamente 0,3 - 5%;

45 (c) un portador acuoso; y

(d) polisorbato 20 en una relación en peso de aproximadamente 0 - 1%.

50 13. La composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el agente antipsicótico es el Compuesto A-7:



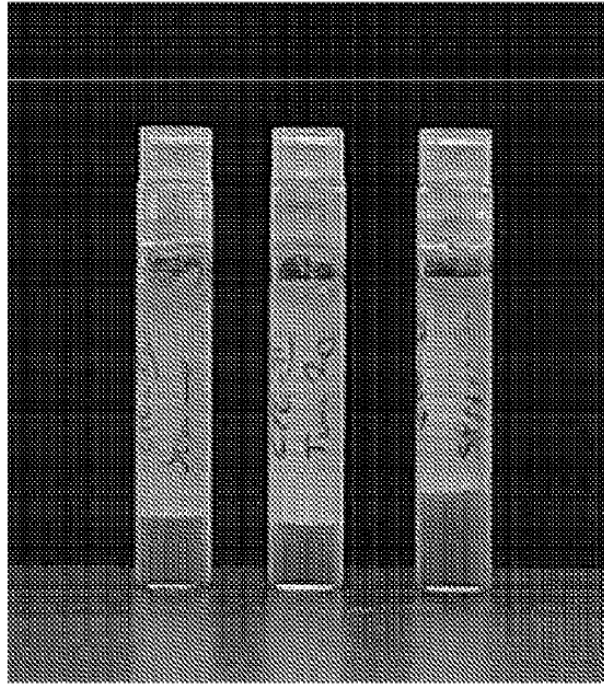
55 14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende además un surfactante.

15. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, en donde el vehículo o portador acuoso es un regulador.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde el regulador es un regulador de fosfato, citrato, tartrato o acetato.

5 17. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central.

10 18. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 17, en donde el trastorno es ansiedad o depresión; trastorno bipolar; irritabilidad relacionada con el autismo; una condición psicótica; esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes; o manía aguda



Todas las muestras contienen 10% de Compuesto 0-7 en polisorbato 20 acuoso al 0.2%			
Muestra	Izquierda	Centro	Derecha
Componente adicional	aceite de sésamo al 0.5%	ninguno	laurato de sorbitán al 0.5%
Altura del sedimento 4 días después de la homogeneización*	12.5 mm	11 mm	18 mm
% de incremento en la altura del sedimento con relación a polisorbato 20 solo	14 %	referencia	64 %

*La altura del sedimento se mide usando una regla con la imagen de arriba, no se mide directamente en el vial.

Fig. 1