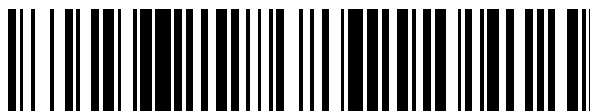


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 036**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01) **A61K 47/14** (2007.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

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/US2013/030916**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13142198**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013 E 13764158 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2827868**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden ésteres de ácidos grasos**

30 Prioridad:

19.03.2012 US 201261612734 P

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

05.06.2020

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 2 765 036 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 ácidos grasos

5 Campo técnico

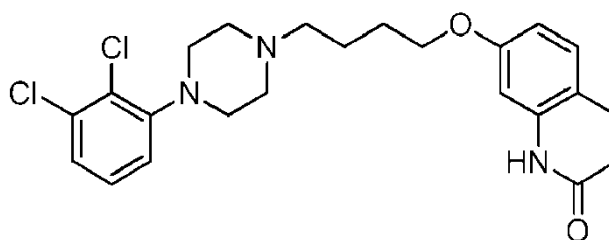
La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica inyectable que comprende un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo. Estas composiciones son útiles para la administración de fármacos antipsicóticos.

10

Antecedentes de la invención

Las patentes de los Estados Unidos números 4,734,416 y 5,006,528 divulga 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-dihidro carboestirilo, como agente antipsicótico atípico útil en el tratamiento de la esquizofrenia, enfermedad bipolar, depresión y otros trastornos del CNS. El aripiprazol tiene la siguiente estructura química:

15



20 El aripiprazol se vende con 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 comprimidos Abilify® (aripiprazol), comprimidos orales Abilify Discmelt® (aripiprazol) que se desintegran oralmente y solución oral Abilify® (aripiprazol). En una realización, la inyección de 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 de los Estados Unidos número 7,807,680 y la publicación de los Estados Unidos número 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.

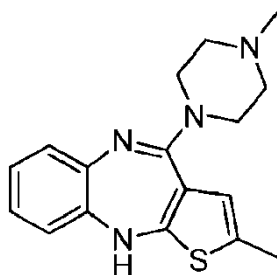
30

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



Este compuesto se divulga, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos números 5,229,382 y 6,169,084. Un producto de inyección intramuscular de liberación prolongada que contiene la sal insoluble en agua monohidrato de pamoato de olanzapina está aprobada para su uso en la esquizofrenia. Al igual que el aripiprazol, la olanzapina puede causar reacciones adversas en el sitio cuando se inyecta en un sujeto. Kyung-Mi Park et al., International Journal of Pharmaceutics, vol. 181, no. 2, 1 April 1999, páginas 173-179 divulga microemulsiones cargadas con flurbiprofeno para administración parenteral. La patente de Estados Unidos número 7,910,577 divulga formulaciones inyectables de olanzapina nanoparticulada. La publicación de Estados Unidos número 2011/015156 divulga compuestos de lactama y su uso para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Sumario de la invención

Existe la necesidad de mejoramiento de las composiciones farmacéuticas de aripiprazol, profármacos de este y otros agentes antipsicóticos, para uso de liberación prolongada, mejorando así el cumplimiento del paciente y optimizando el perfil farmacológico del agente activo.

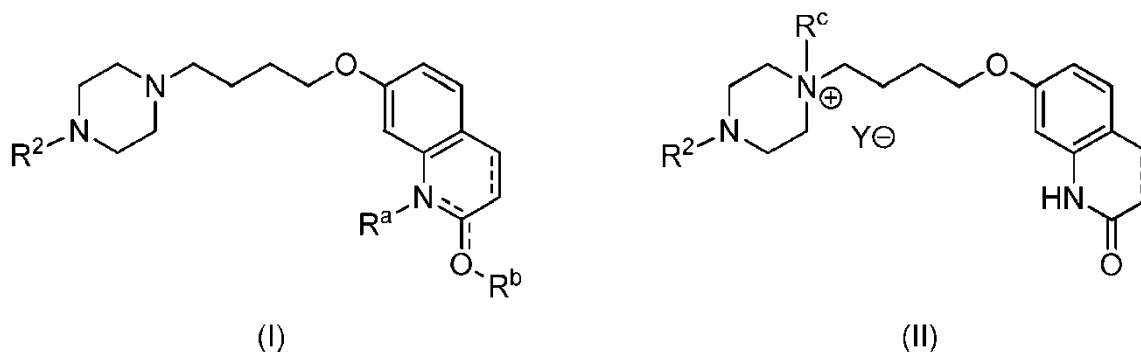
Se divulgan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden (a) un agente antipsicótico insoluble en agua, y (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀. El éster alquílico del ácido graso puede ser oleato de etilo o miristato de isopropilo. La composición puede estar en forma de una suspensión inyectable acuosa, floculada. La composición puede comprender componentes adicionales, tales 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 (por ejemplo, polisorbato 20). La composición farmacéutica puede ser inyectable.

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

Como se describe a continuación, las composiciones farmacéuticas descritas aquí 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, se mejorará en gran medida su cumplimiento.

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

(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:



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

5 en donde el alifático, arilo o heteroarilo sustituido están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, 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, hidroxí, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático;

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

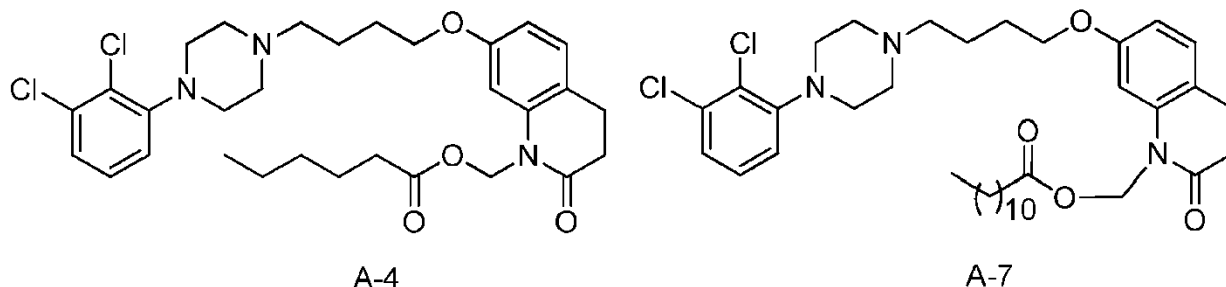
15 en donde ----- representa un enlace simple o doble; (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo;

(c) un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en donde el ácido carboxílico comprende 8-20 átomos de carbono; y

20 (d) un vehículo acuoso;

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

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



30 En otra realización, la composición farmacéutica contiene componentes (b) y (c) en una proporción que da como resultado flóculos del componente (a) en donde los flóculos se depositan en una altura de lecho de sedimento mayor que la predeterminada, de modo que los componentes (a), (b) y (c) se pueden resuspender para inyección.

35 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una altura del lecho que es al menos un aumento del 20 al 160% en la altura del sedimento en comparación con una composición no floclulada después de 24 horas de reposo inalterado.

40 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una altura del lecho que es al menos un aumento del 20 al 80% en la altura del sedimento en comparación con una composición no floclulada después de 24 horas de reposo inalterado. En otras realizaciones, la altura del lecho tiene al menos un 20 a 150, 20 a 140, 20 a 130, 20 a 120, 20 a 110, 20 a 100, 20 a 90, 20 a 70, 20 a 60, 20 a 50, 20 a 40 o 20 a 30 % de aumento en la altura del sedimento en comparación con una composición no floclulada después de 24 horas de reposo inalterado.

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

En una realización, la composición farmacéutica contiene la proporción de componentes (b) a (c) de modo que la composición se puede inyectar usando una aguja de calibre 20 o mayor.

50 En una realización, la composición farmacéutica contiene la proporción de componentes (b) a (c) que es aproximadamente de 2.5 a 1, por peso.

En una realización, la composición farmacéutica contiene la proporción de componentes (b) a (c) que es aproximadamente 1 a 1, por peso.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica contiene la proporción de componentes (b) a (c) que es aproximadamente 2.4 a 1, 2.3 a 1, 2.2 a 1, 2.1 a 1, 2.0 a 1, 1.9 a 1, 1.8 a 1, 1.7 a 1, 1.6 a 1, 1.5 a 1, 1.4 a 1, 1.3 a 1, 1.2 a 1 o 1.1 a 1 por peso.

5 En otra realización de la composición farmacéutica, el derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán (c) es polisorbato 20.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende alrededor de 0.2-1 por ciento en peso de éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀. El éster alquílico del ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende alrededor de 0.3-1, 0.4-1, 0.5-1, 0.6-1, 0.7-1, 0.8-1, 0.9-1, 0.3-0.9, 0.3-0.7, 0.3-0.6, 0.3-0.5 o 0.3-0.4 por ciento en peso de éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀.

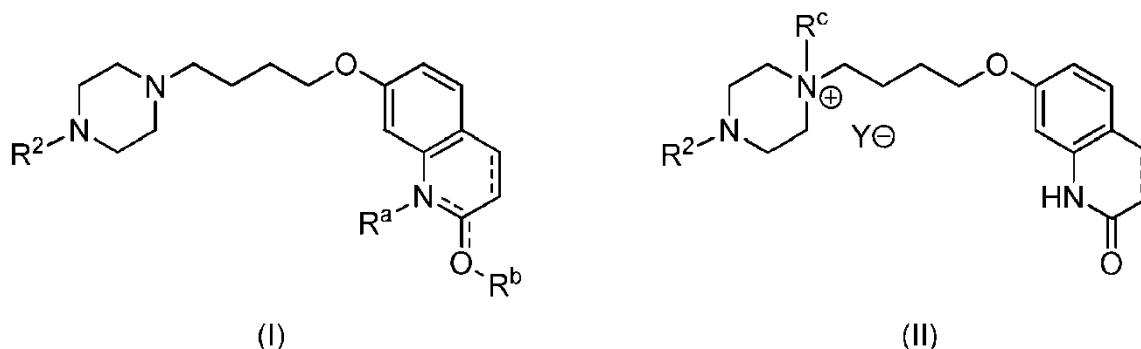
En otra realización, la composición farmacéutica comprende alrededor de 0.05-0.8 por ciento en peso de polisorbato 20, alrededor de 0.1-0.3 por ciento en peso de polisorbato 20, o comprende alrededor de 0.2 por ciento en peso de polisorbato 20.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 15-35, o aproximadamente 20-30 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.

En otro aspecto, 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:

25



en donde

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

o

35 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

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

en donde el alifático, arilo o heteroarilo sustituidos 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, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático;

50

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

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

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo;

5 (c) polisorbato 20; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

10 (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 proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

15 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

20 (d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

25 (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 proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀ en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

30 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

35 (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 proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

40 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀ en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; y

(d) un portador acuoso.

45 En una realización, la composición farmacéutica inyectable 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 una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

50 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀ en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

55 (d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

60 (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 proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

65 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

5 (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 proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en el que el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

10

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; y

(d) un portador acuoso.

15 En un aspecto, se proporciona aquí una composición inyectable que comprende un agente antipsicótico insoluble en agua y un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo. En una realización, la composición inyectable se formula para modular la reacción tisular asociada con la administración de un agente antipsicótico insoluble en agua, es decir, aripiprazol, un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II, o compuestos A-4 o A-7.

20

En una realización, la composición inyectable está formulada para modular la reacción tisular a través de una reducción de la irritación en el sitio de inyección. En otra realización, la composición inyectable comprende además un tensioactivo, en donde el tensioactivo es polisorbato 20 y también comprende un regulador en donde el regulador es un regulador de fosfato, citrato, tartrato o acetato.

25

En otra realización, la composición farmacéutica comprende un agente antipsicótico insoluble en agua, alrededor de 0.2-1 % de un éster de alquilo C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, y alrededor de 0.05-0.8 % por ciento de polisorbato 20 y regulador de fosfato.

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

35

Descripción detallada de la invención

Composiciones farmacéuticas

40 Se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende un agente antipsicótico, un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, y un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en donde el ácido carboxílico comprende 8-20 (por ejemplo, 11-13) átomos de carbono. 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 un regulador de fosfato salino, así como cualquiera de los componentes farmacéuticos descritos aquí.

45

50 Las composiciones descritas aquí poseen varias ventajas. Por ejemplo, las composiciones ofrecen niveles de excipiente minimizados a la vez que cooptimizan la resuspendibilidad y la inyectabilidad aceptable, y mantienen buenos atributos fisicoquímicos del agente antipsicótico. Como se describe en la sección experimental, 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 la resuspensión. Brevemente, la redispersabilidad de una composición farmacéutica se puede evaluar preparando varias formulaciones diferentes (agente antipsicótico con una variedad de excipientes) y comparando la altura relativa de los lechos asentados. En general, las alturas de lecho asentadas más altas son indicativas de partículas floculadas o agregadas libremente. Estas suspensiones se depositan más rápido inicialmente, pero su estado de agregación libre 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, por ejemplo, agitando manualmente. En una realización, las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, una composición farmacéutica de los componentes (a) y (b), o (a), (b) y (c), se pueden resuspender para inyección dentro de 1-60 segundos de agitación manual.

55

60

65 Como se usa aquí, el término "floculación" se refiere a la formación de una agregación libre de partículas discretas mantenidas juntas en una estructura tipo red por adsorción física de macromoléculas, puenteando durante la interacción química (precipitación), o cuando las fuerzas de atracción de van der Waals de mayor alcance exceden las fuerzas de atracción de rango más corto. (Ver Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems Volume 2. Editado

por Herbert A. Lieberman, Martin M. Rieger, y Gilbert S. Banker. (1996) Pg. 18). La "agregación libre de partículas discretas" se puede referir aquí como "flóculos".

Las composiciones farmacéuticas que contienen el componente (b) (un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, por ejemplo, oleato de etilo, oleato de isopropilo, miristato de etilo o miristato de isopropilo) y el componente (c) (por ejemplo, polisorbato 20) tienen altura de lecho asentada significativamente alta, que, como se describió anteriormente, da como resultado una capacidad de resuspensión mejorada y, por lo tanto, facilidad de uso. Como se muestra en la Tabla 1, esta altura del lecho aumenta a medida que aumenta la cantidad de éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀. 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 componente (b).

Por consiguiente, en una realización, se proporciona aquí una composición que comprende los componentes (a), (b) y (c) en una proporción que da como resultado flóculos, en donde los flóculos se depositan en una altura de lecho de sedimento mayor que la predeterminada, de modo que los componentes (a), (b) y (c) se pueden resuspender para inyección. Los flóculos pueden estar compuestos por el componente (a), los componentes (a) y (b), o los componentes (a), (b) y (c). 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 (c). En una realización, la altura del lecho se compone de al menos un aumento de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100 % o superior al 100 % (por ejemplo, alrededor de 160 %) en la altura del sedimento en comparación con una composición farmacéutica no floculada después de 24 horas de reposo inalterado. En otra realización, la altura del lecho se compone de al menos un aumento del 20 al 160 % en la altura del sedimento en comparación con una composición farmacéutica no floculada después de 24 horas de reposo inalterado.

Además de las ventajas de resuspensión e inyectabilidad descritas anteriormente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden dar como resultado reacciones tisulares reducidas.

Específicamente, la composición proporcionada aquí da como resultado una reacción tisular disminuida normalmente asociada con agentes antipsicóticos, tales como aripiprazol, derivados de estos, profármacos de estos y sales de estos.

Como se usa aquí 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 tisular local al producto farmacológico produce la entrada de células inmunes, la encapsulación subsecuente del producto farmacológico y, por lo general, el desarrollo de una cavidad central llena de fluido. La presencia de fibroblastos, neutrófilos, macrófagos y células gigantes a menudo se observan a través del examen histológico. El término "TR indebida" o "TR inaceptable" se refiere a una 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 aquí 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".

La modulación de la respuesta tisular después de la administración 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 expandibilidad del fármaco y la morfología de depósito resultante; la expansión 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.

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 retardada, incluido el aripiprazol, comúnmente dan como resultado la formación de "estructuras tipo quistes", caracterizadas por una cápsula vascularizada de forma aproximadamente esférica y que comprende diversos tipos de células, con o sin un compartimento central de fluido seroso. Las respuestas tisulares a las formulaciones de liberación retardada 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 de cuerpo extraño. La naturaleza esférica de estas reacciones puede provocar molestias y dolor localizados, ya que el FBR aumenta de tamaño y comprime las fibras nerviosas que inervan el tejido muscular y con la liberación de citoquinas proinflamatorias del sitio.

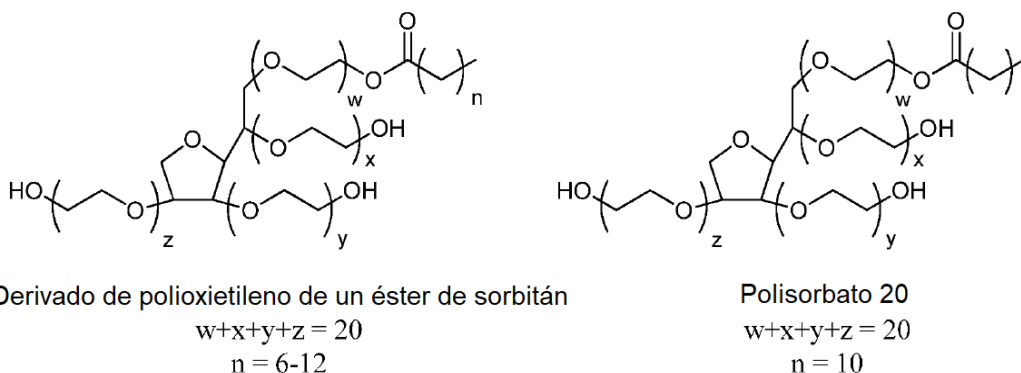
En una realización particular, la modulación de la reacción tisular es la reducción de la reacción tisular en el sitio de inyección. En una realización, la reacción en el sitio de inyección se reduce en una cantidad particular, por ejemplo, alrededor de 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %,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

Cuando el agente antipsicótico/derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán/éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, la composición debe usarse como una composición inyectable, que incluye, pero no limitándose 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.

5 Como se describió anteriormente, la composición farmacéutica que comprende los componentes (a) y (b) puede comprender el componente (c): 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.

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



15 Para las composiciones que comprenden los componentes (a), (b) y (c), o (a), (b), (c) y (d), las proporciones de (b) y (c) pueden variar. En una realización, la proporción de los componentes de (b) a (c) es de aproximadamente 10 a 0.5, por ejemplo, 10 a 1, por ejemplo, 8 a 1, por ejemplo, 0.5 a 1, por peso. En otra realización, la proporción de componentes de (b) a (c) es de aproximadamente 2.5 a 1, por peso. En otra realización más, la composición comprende el componente (a), un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo y polisorbato 20, en donde la proporción del éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀ y el polisorbato 20 es aproximadamente de 4.5 a 1, por peso. En otra realización más, la composición comprende el componente (a), éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo y polisorbato 20, en donde la proporción de éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀ y polisorbato 20 es aproximadamente 2.5 a 1, por peso. En otra realización, la composición comprende el componente (a), éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo y polisorbato 20, en donde la proporción de éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀ y polisorbato 20 es aproximadamente de 1 a 1, por peso. En otra realización más, la composición comprende el componente (a), éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo y polisorbato 20, en donde la proporción de éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀ y polisorbato 20 está dentro del intervalo de aproximadamente 3 a 2-1 a 1, por peso.

35 Para composiciones que comprenden los componentes (a) y (b), (a), (b) y (c), o (a), (b), (c) y (d), el porcentaje en peso de (b) y (c) puede variar. En una realización, la composición comprende alrededor de 0.2-1 por ciento en peso del componente (b) (un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo).

40 En otra realización, la composición comprende alrededor de 0.05-0.8 por ciento en peso de componente (c), por ejemplo, polisorbato 20. En otra realización más, la composición comprende alrededor de 0.1-0.3 por ciento en peso de componente (c), por ejemplo, polisorbato 20. En aún otra realización, la composición comprende alrededor de 0.2 por ciento en peso de polisorbato 20.

45 En una realización, la proporción 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, 23 o 23.5. En una realización, la proporción de componentes (b) a (c) es tal que la composición puede inyectarse a través de un tamiz de 150-350 μm usando una aguja de calibre 20-25. En una realización, la proporción de componentes (b) a (c) es tal que la composición puede inyectarse usando una aguja de calibre 20 o mayor.

Las composiciones proporcionadas aquí 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 15-35 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 20-30 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.

El vehículo acuoso de las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí 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.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden comprender además componentes adicionales. Por ejemplo, el uso de agentes humectantes o tensioactivos 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' mojará 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 tensioactivo;

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

(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 aquí 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 ejemplares incluyen agua estéril, agua estéril para inyección (WFI), agua bacteriostática para inyección (BWFI), una solución con pH regulado (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 una solución salina regulada con fosfato, que es una solución salina a base de agua que contiene 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 un pH 4.0-9.0, por ejemplo, 5.0-8.0, por ejemplo, 5.0-7.5.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener además un tensioactivo adicional que se adsorbe preferentemente a una interfase entre dos fases inmiscibles, tales como la interfase entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfase agua/aire o una interfase disolvente orgánico/aire. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no limitándose a 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 de sodio, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, carboximetilcelulosa de calcio y silicato de magnesio aluminio celulosa con baja sustitución de hidroxipropilo o una mezcla de estos. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende carboximetilcelulosa.

Además, los mono y diglicéridos pueden usarse como excipientes para las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí. Los ejemplos de mono y diglicéridos disponibles comercialmente incluyen:

monopalmitoleína (C16:1) (Larodan), monoelaidina (trans C18:1) (Larodan), monocaproína (C6) (Larodan), monocaprilina (Larodan), monocaprina (Larodan), monolaurina (Larodan), monomiristato de glicerilo (C14) (Nilol MGM, Nikko), monooleato de glicerilo (cis C18:1) (PECEOL, Gattefosse), monooleato de glicerilo (Myverol, Eastman), monooleato/linoleato de glicerol (OLICINE, Gattefosse), monolinoleato de glicerol (Maisine, Gattefosse), ricinoleato de glicerilo (Softigen 701, Huls), monolaurato de glicerilo (ALDO MLD, Lonza), monopalmitato de glicerol (Emalex GMS-P, Nihon), monoestearato de glicerol (Capmul GMS, ABITEC), mono y dioleato de glicerilo (Capmul GMO-K, ABITEC), palmítico/esteárico de glicerilo (CUTINA MD-A, ESTAGEL-G18), acetato de glicerilo (Lamegin EE, Grunau GmbH), laurato de glicerilo (Imwitor 312, Huls), citrato/lactato/oleato/linoleato de glicerilo (Imwitor) 375, Huls), caprilato de glicerilo (Imwitor 308, Huls), caprilate/caprato de glicerilo (Capmul MCM, ABITEC), mono y diglicéridos de ácido caprílico (Imwitor 988, Huls), glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor 742, Huls), monoglicéridos mono y diacetilados (Myvacet 9-45, Eastman), monoestearato de glicerilo (Aldo MS, Arlacel 129, ICI), ésteres de ácido láctico de mono y diglicéridos (LAMEGIN GLP, Henkel), dicaproína (C6) (Larodan), dicaprina (C10) (Larodan), dioctanoína (C8) (Larodan), dimiristina (C14) (Larodan), dipalmitina (C16) (Larodan), distearina (Larodan), dilaurato de glicerilo (C12) (Capsula GDL, ABITEC), dioleato de glicerilo (Capmul GDO, ABITEC), ésteres de glicerol de ácidos grasos (GELUCIRE 39/01, Gattefosse), dipalmitoleína (C16:1) (Larodan), 1,2 y 1,3-dioleína (C18:1) (Larodan), dielaidina

(C18:1) (Larodan) y dilinoleína (C18:2) (Larodan). Ciertas composiciones de la solicitud pueden incluir uno o más de los mono y diglicéridos anteriores.

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

10 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 alrededor 4 y 9. Los lípidos neutros incluyen, sin limitación, colesterol, otros esteroides y derivados de los mismos, fosfolípidos y combinaciones de estos y otros lípidos neutros. Los fosfolípidos incluyen uno cualquiera fosfolípido o combinación de fosfolípidos capaces de formar liposomas. Incluyen fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, lecitina y fracciones de estos, ácido fosfatídico, 15 fosfatidilgliceroles, fosfatidilinositoles, fosfatidilserinas, plasmalógenos y esfingomielinas. Las fosfatidilcolinas incluyen, sin limitación, las obtenidas de huevo, semillas de soja u otras fuentes vegetales o aquellas que son parcial o totalmente sintéticas o de longitud de cadena lipídica e insaturación variables, POPC, OPPC, PC de semilla de soja natural o hidrogenada, PC de huevo natural o hidrogenado, DMPC, DPPC, DSPC, DOPC y derivados de los mismos. En una realización, las fosfatidilcolinas son POPC, PC de semilla de soja no hidrogenada y PC de huevo no 20 hidrogenada. 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.

25 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.

30 Otros portadores farmacéuticos que podrían usarse en las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí 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.

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

40 Las composiciones farmacéuticas descritas aquí 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 interfases en un sistema de dos fases. Tal agente posee grupos hidrofílicos y lipofílicos en el agente emulsionante.

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

50 Los métodos de la invención incluyen administrar las composiciones descritas aquí, 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 de transcurso de tiempo y/o ubicación, se eligen para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas de dosificación convencionales, como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata. Un perfil de liberación prolongada incluye administraciones 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 55 individuo durante al menos alrededor de 7 días, preferiblemente al menos alrededor de 14 días, o más preferiblemente al menos alrededor de 21 días alternativamente durante al menos 2, 3, 4, 6 u 8 semanas o hasta tres meses.

60 En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse como una dosis única o exclusiva (indivisa). Sin embargo, la composición también es útil para aquellos individuos que requieren terapia constante o crónica, como aquellos que reciben dosis repetidas durante varias horas, días, semanas, meses o más. En dichos 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 alrededor de 65 los 7 días, o más, como al menos alrededor de 14 días, o al menos alrededor de 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 aquí pueden inyectarse en un paciente de varias maneras. El término "inyectable", como se usa aquí, se refiere a una composición que es adecuada para administrarse a un individuo en una inyección, tal como con un dispositivo de inyección, que incluye uno que emplea una jeringa o un cartucho, que puede alojarse, por ejemplo, en un dispositivo de inyección manual o un dispositivo de autoinyección. Específicamente, la composición inyectable es adecuada para administración parenteral. Como se usa aquí, el término "administración parenteral" se refiere a la administración mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye, pero no limitándose 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.

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 donde el componente (a) está en una proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable 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 proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable 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 proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; 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 donde el componente (a) está en una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

ES 2 765 036 T3

(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 proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

5 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y

10 (d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

15 (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 proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

20 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; y

(d) un portador acuoso.

25 Además de los otros aspectos proporcionados anteriormente, también se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

(a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en donde el componente (a) está en una proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

30 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

35 (d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

40 (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

45 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1 - 0.3%; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

50 (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

55 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; y

(d) un portador acuoso.

En otro aspecto, proporcionado aquí, es una composición farmacéutica inyectable que comprende:

60 (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en donde el componente (a) está en una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

65 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

- (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y
- (d) un portador acuoso.

5 En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

- (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;
- 10 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;
- (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y
- (d) un portador acuoso.

15 En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

- (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;
- 20 (b) un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

- (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; y
- 25 (d) un portador acuoso.

Además de los otros aspectos proporcionados anteriormente, también se proporciona aquí una composición farmacéutica inyectable que comprende:

- 30 (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en donde el componente (a) está en una proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;
- (b) oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;
- 35 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y
- (d) un portador acuoso.

40 En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

- (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;
- (b) oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;
- 45 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y
- (d) un portador acuoso.

50 En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

- (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;
- (b) oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;
- 55 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; y
- (d) un portador acuoso.

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

- (a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en donde el componente (a) está en una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;
- (b) oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;
- 65 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

(a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

(b) oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y

(d) un portador acuoso.

En una realización, la composición farmacéutica inyectable comprende:

(a) aripiprazol, compuesto A-4 o compuesto A-7, en una proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

(b) oleato de etilo o miristato de isopropilo, en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 %; y

(d) un portador acuoso.

Agentes antipsicóticos

Como se discutió anteriormente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí son útiles para la administración de fármacos antipsicóticos a un sujeto. Como se usa aquí, 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 usan para contrarrestar la psicosis asociada con una amplia gama de otros diagnósticos. Los antipsicóticos también actúan como estabilizadores del ánimo, lo que los hace adecuados para el tratamiento del trastorno bipolar (incluso cuando no hay síntomas de psicosis). Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí son particularmente útiles para formular un antipsicótico insoluble en agua en una composición inyectable.

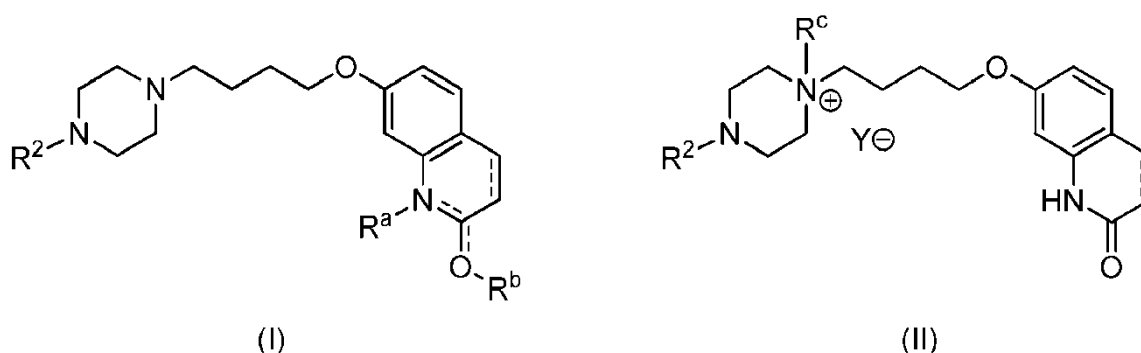
Las composiciones farmacéuticas descritas aquí son útiles para la administración de agentes antipsicóticos insolubles en agua. Como se usa aquí, un agente antipsicótico insoluble en agua es uno que se disuelve en una cantidad de agua hasta cierto punto inferior al 100 %. El término "insoluble en agua"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

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 aceptables las sales farmacéuticas tales como el clorhidrato y diversas sales de carboxilato farmacéuticamente adecuadas.

La sustancia farmacológica de aripiprazol también puede incluir profármacos de aripiprazol. El término "profármaco" está reconocido en la técnica y pretende abarcar compuestos que, en 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 huésped.

Los profármacos de aripiprazol preferidos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas incluyen los profármacos descritos en la Publicación de los Estados Unidos Número 2011/0003828.

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



en donde

5 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

10 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 R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alifático sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido; y

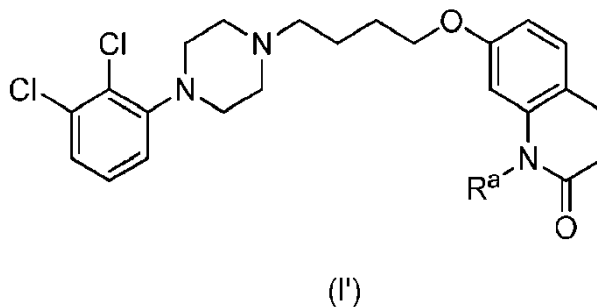
15 en donde cada R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

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

20 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.

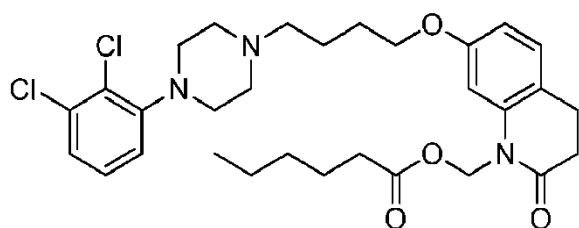
25 En una realización de fórmula (I), el profármaco de aripiprazol es un compuesto de fórmula (I')



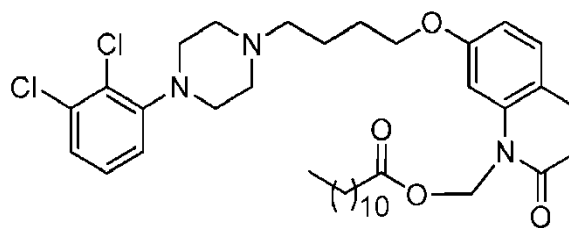
30 en donde R^a es $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ y en donde R^1 se selecciona de alifático sustituido o no sustituido.

En una realización particular de fórmula (I'), R^1 es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (Compuesto A-4). En otra realización particular de fórmula (I'), R^1 es $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ (Compuesto A-7). Los compuestos A-4 y A-7 se representan a continuación:

35



A-4



A-7

Por consiguiente, el aripiprazol, o un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula II puede denominarse un "agente antipsicótico".

Un "grupo alifático" o "alifático" es una unidad estructural no aromática que puede estar saturada (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.

Un grupo alifático, cuando se usa como un conector, contiene preferiblemente entre alrededor de 1 y 24 átomos, más preferiblemente entre alrededor de 4 y 24 átomos, más preferiblemente entre alrededor de 4 y 12 átomos, más típicamente entre alrededor de 4 y 8 átomos. Un grupo alifático, cuando se usa como sustituyente, contiene preferiblemente entre alrededor de 1 y 30 átomos, más preferiblemente entre alrededor de 4 y 19 átomos. Además de los grupos hidrocarbonados 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, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido descritos aquí.

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.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos anillos pueden estar unidos de manera colgante 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. Los 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, indolizino, 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 limitándose a: halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, 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, alcoxilalquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, 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 a lo largo del documento pueden ser unidades estructurales químicas univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o unidades estructurales multivalentes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para las personas experimentadas 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 las personas experimentadas 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 "alquileo". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren unidades estructurales divalentes y se indican como

5 "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", las personas experimentadas 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.

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

Métodos de tratamiento

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí 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 posterior a cirugía de desviación cardíaca e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma 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 a un estado epiléptico prolongado, migraña (incluida la cefalea migrañosa), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluidas sustancias 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 de estrés postraumático (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 (incluida la inadaptación horaria 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 postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluida la narcolepsia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno de conducta.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una composición de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en un método de tratamiento de trastornos cardíacos y cardiovasculares tales como angina, arritmia e hipertensión, en un paciente que lo necesite.

40 La invención además se relaciona con el 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.

45 La invención además se relaciona con el 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 periodo de sueño y aumentar la duración máxima del periodo de sueño.

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

55 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 dicha enfermedad o condición para prevenir o retardar el desarrollo de, prevenir o retardar la progresión de, detener el progreso de, o eliminar la enfermedad o condición.

Como se usa aquí, el término "modulando" 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.

60 El término "sujeto" tiene la intención de incluir animales, que son capaces de sufrir de o ser afligido por demencia asociada a la psicosis o un trastorno relacionado del CNS, que incluye, sin limitación, condiciones psicóticas que incluyen manía aguda, esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes, trastorno bipolar, ansiedad y depresión. Los 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 ser humano, por ejemplo, un ser humano que sufre de, que corre el riesgo de sufrir de o que es potencialmente capaz de sufrir de cualquiera de las enfermedades descritas aquí.

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

En una realización, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del agente a un sujeto usando las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende además definir una cantidad que resulta en la mejoría 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 dosificación apropiados en una enfermedad en particular equilibra estos objetivos con la minimización de los eventos adversos atribuibles al fármaco.

Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto utilizado en el tratamiento descrito aquí puede ser determinada fácilmente por el médico asistente, como una persona experimentada 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, incluyendo, pero no limitándose 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.

Las dosificaciones adecuadas preferidas para los compuestos usados en el tratamiento descrito aquí son del orden de alrededor de 1 mg a alrededor de 600 mg, preferiblemente alrededor de 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 alrededor de 600 mg total de activos. Los programas 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 por la vida del paciente. Hablando en términos prácticos, una dosis unitaria de cualquier composición dada utilizada en el tratamiento descrito aquí puede administrarse en una variedad de programas de dosificación, dependiendo del criterio del clínico, las necesidades del paciente, etcétera. El programa de dosificación específico será conocido por las personas experimentadas 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 otro día, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, etcétera. Las preparaciones de dosis unitarias proporcionadas aquí pueden contener aripiprazol, un compuesto de Fórmula I o un compuesto de Fórmula II en el intervalo de alrededor de 60 a 800 mg (equivalentes de bases de aripiprazol).

Una persona experimentada en la técnica puede determinar las cantidades preferidas según el modo de administración seleccionado. Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar utilizando técnicas conocidas en la técnica. 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 farmacológico antipsicótico

La adición de un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, por ejemplo, oleato de etilo, oleato de isopropilo, miristato de etilo o miristato de isopropilo (0.2-0.5 %) y polisorbato 20 (0.2 %) afecta la altura del lecho, como se muestra en la Tabla 1 (carga fija de fármaco = 21.9 % en peso (180 mg/ml de aripiprazol)).

Tabla 1

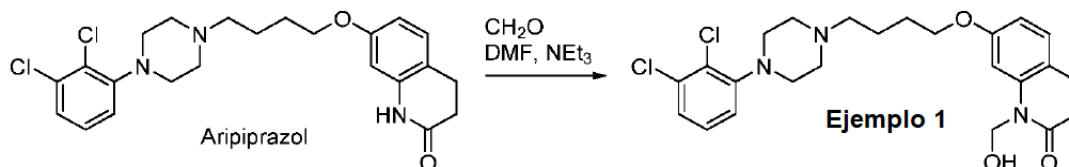
Experimento			altura del lecho/altura total después de 24 horas	% de cambio en la altura del lecho vs muestra 5 con solamente PS20
1	6.0 mg Et-oleato	0.2 % PS20/0.2 % Et-oleato	0.796	+153 %

(continuación)

Experimento			altura del lecho/altura total después de 24 horas	% de cambio en la altura del lecho vs muestra 5 con solamente PS20
2	15.1 mg Et-oleato	0.2 % PS20/0.5 % Et-oleato	0.779	+147 %
3	6.2 mg i-PrO-miristato	0.2% PS20/0.2% i-PrO-miristato	0.755	+140 %
4	15.0 mg i-PrO-miristato	0.2 % PS20/0.5 % i-PrO-miristato	0.846	+169 %
5 (Control)	no se agregó vehículo aceitoso	0.2 % PS20	0.315	--

Ejemplo II: procedimientos de síntesis de profármaco

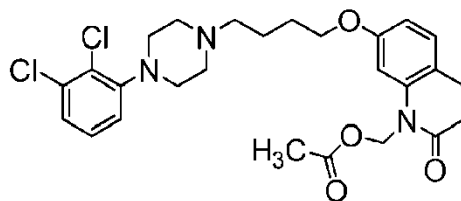
5 Síntesis de profármacos de aripiprazol



10 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 a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua/salmuera (1:1, 3x500 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó a sequedad bajo vacío para dar el hemi-aminal A-1 como un sólido blanco (18.6 g, que contiene 25 % de aripiprazol, 65 % de rendimiento con base en A-1).

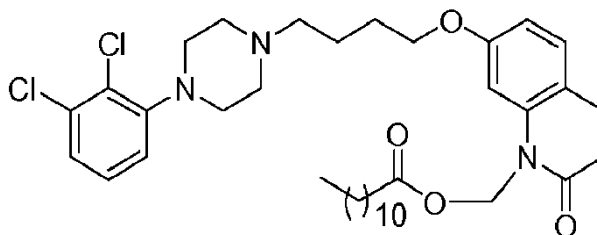
Compuesto 1: (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acetato de metilo



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 de 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 añadió 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 utilizando MgSO₄ anhidro, se filtró y evaporó bajo vacío. El producto resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílica usando etanol: acetato de etilo (5:95) como el eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se añadió ácido d-tartárico (12.5 g disueltos en 60:5 etanol:agua), dando como resultado la precipitación del producto deseado.

(48.78 g, 89 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 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).

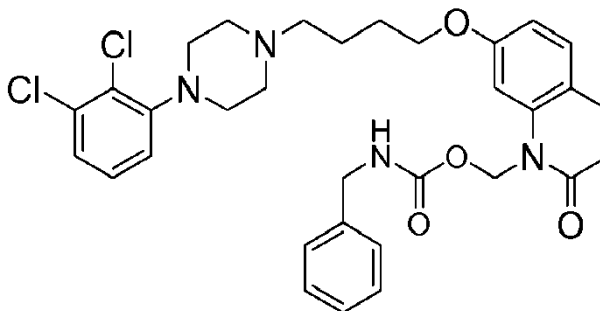
Compuesto A-7: (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)dodecanoato de metilo



5 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.

10 ^1H RMN (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).

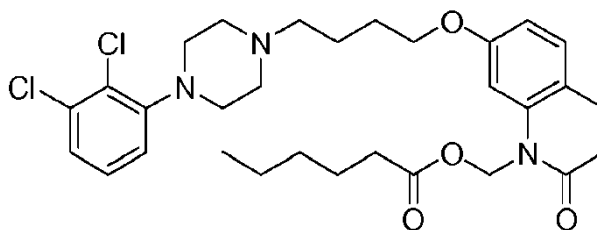
15 Compuesto A-28: (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H) il)bencilcarbamato de metilo



20 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 añadió bencilisocianato (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 lavó con agua/salmuera (1:1, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó bajo 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).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) 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 and 613.10.

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



35 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 RMN (CDCl_3 , 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.

40 Profármacos de olanzapina (proporcionados con fines de referencia)

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

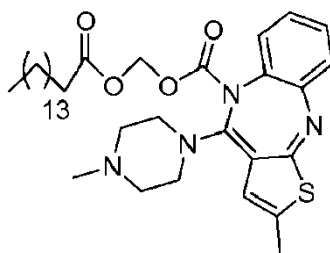
A una solución de olanzapina (18.0 g, 57.7 mmol) y trietilamina (16 ml, 0.12 mol) en diclorometano (250 ml) se calentó a 35 °C y una vez que se formó una solución transparente, la reacción se enfrió a 5 °C. A esto se añadió cloroformiato de clorometilo (7.6 ml, 86.5 mmol) durante 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se dejó calentar a 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 luego 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 más bajo vacío. La mezcla se enfrió a 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 clorometil 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato [A] (17.1g, 73 %) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (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 clorometil 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato [A] (1 equivalente) en dimetilformamida ((13 ml/g de [A])) se añadió carbonato de cesio (1 equivalente) y el ácido carboxílico alifático apropiado (2 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2-6 horas, 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 celita y la fase orgánica se separó. Esto se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 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.

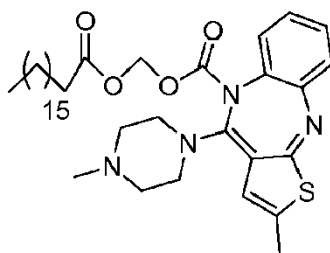
Compuesto O-56: (palmitoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato



Utilizando el procedimiento descrito anteriormente con la excepción de calentar a 60 °C durante 1 día, se produjo

(palmitoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato (1.51 g, 75 %) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (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)

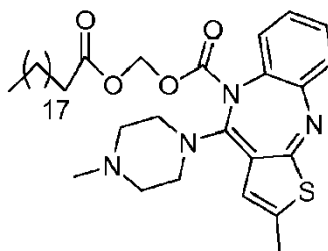
Compuesto O-111: (estearoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato



Utilizando el procedimiento descrito anteriormente, se produjo (estearoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato (1.51 g, 75 %) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (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: (icosanoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato



5

Utilizando el procedimiento descrito anteriormente, se produjo (icosanoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-carboxilato (1.51 g, 75 %) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) 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). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 681.19$.

Procedimiento general para la síntesis de Compuestos 7-9

15

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

A una solución de olanzapina (5.0 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C se le añadió tetrametiletlenodiamina (2.4 ml, 16 mmol), seguido de $n\text{-BuLi}$ 2M en hexanos (8.0 ml, 16 mmol) sobre 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 más. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se interrumpió 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 MgSO_4 , se evaporó y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de sílica eluyendo con 0.2:1:1 metanol/diclorometano/acetato de etilo para dar clorometilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato [C] (5.6 g, ~50 % puro por ^1H RMN y LCMS). Esto se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación.

25

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) 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). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.0$

30

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

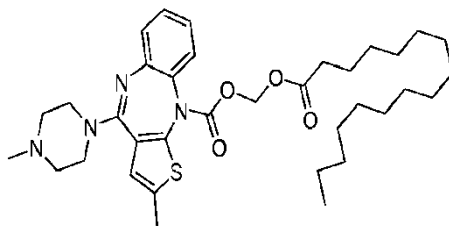
A una solución de clorometilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato (C:1 equivalente) en dimetilformamida (13 ml/g de [C]) se añadió Cs_2CO_3 (1 equivalente) y el ácido carboxílico alifático apropiado (2 equivalente). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2-6 horas, 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 NaHCO_3 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 celita y la fase orgánica se separó. Esto se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de sílica eluyendo con metanol/acetato de etilo 1:9 y después de la evaporación del producto que contenía fracciones, el residuo se coevaporó con hexano (2x10 ml/g [C]).

35

40

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

45

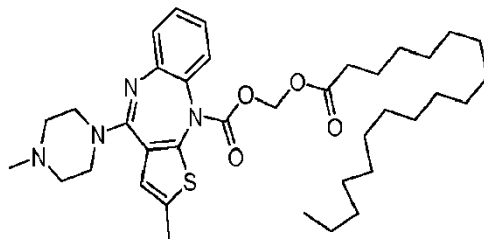


Utilizando el procedimiento general descrito anteriormente, empleando ácido palmítico y 1.0 g del intermedio [C], proporciona

50

(hexadecanoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato (Compuesto O-7) (1.60 g, 39 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) 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). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 625.07$.

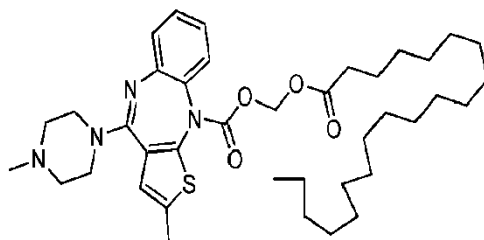
5 Compuesto O-8: (estearoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato



10 Utilizando el procedimiento general descrito anteriormente, empleando ácido esteárico y 2.8 g del intermedio [C], proporciona (estearoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato (Compuesto O-8) (1.44 g, 32 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

15 $^1\text{H-RMN}$ (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). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 653.21$.

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

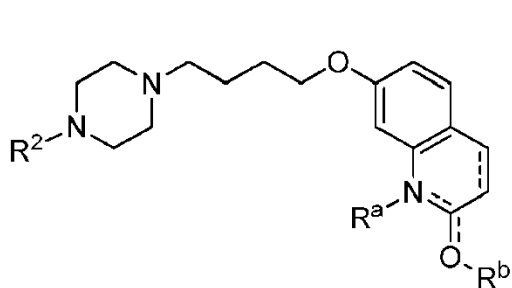


25 El compuesto O-9 puede prepararse usando el procedimiento general descrito anteriormente, y empleando ácido araquídico y el intermedio [C], que podría proporcionar (aracidoiloxi)metilo 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-10-carboxilato (Compuesto O-9).

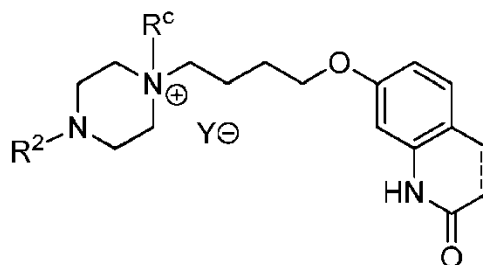
REIVINDICACIONES

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 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$; o
- 15 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 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$;
- 20 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
- en donde cada R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 25 en donde el alifático, arilo o heteroarilo sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, 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,
- 30 carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático;
- en donde Y^\ominus es un contraión farmacéuticamente aceptable; y
- 35 en donde ----- representa un enlace simple o doble;
- (b) un éster alquílico C_{1-6} de un ácido graso C_{10-20} , en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo;
- 40 (c) un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitán de un ácido carboxílico, en donde el ácido carboxílico comprende 8-20 átomos de carbono; y
- (d) un vehículo acuoso;
- 45 en donde la composición forma una suspensión acuosa, floculada, inyectable.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el agente antipsicótico insoluble en agua es el Compuesto A-7:

nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático;

5 en donde Y^{\ominus} es un contraión farmacéuticamente aceptable; y

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

10 (b) un éster alquílico C_{1-6} de un ácido graso C_{10-20} , en donde el éster alquílico de un ácido graso es oleato de etilo o miristato de isopropilo;

(c) polisorbato 20; y

15 (d) un portador acuoso.

9. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 8, en donde la composición comprende:

20 (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 proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C_{1-6} de un ácido graso C_{10-20} en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

25 (d) un portador acuoso.

10. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 8, en donde la composición comprende:

30 (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 proporción en peso de aproximadamente 15-35 %;

(b) un éster alquílico C_{1-6} de un ácido graso C_{10-20} en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

35 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %; y

(d) un portador acuoso.

11. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 8, en donde la composición comprende:

40 (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 proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

(b) un éster alquílico C_{1-6} de un ácido graso C_{10-20} en una proporción en peso de aproximadamente 0.2-1 %;

45 (c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.05-0.8 %; y

(d) un portador acuoso.

12. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 8, en donde la composición comprende:

50 (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 proporción en peso de aproximadamente 20-30 %;

55 (b) un éster alquílico C_{1-6} de un ácido graso C_{10-20} en una proporción en peso de aproximadamente 0.2 - 1 %;

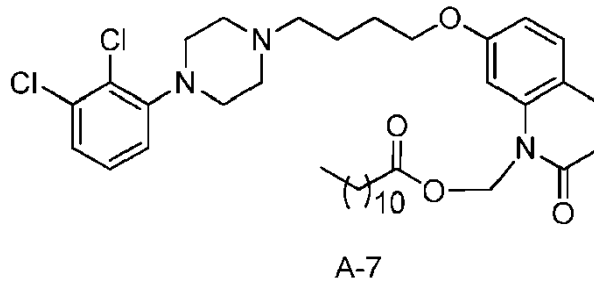
(c) polisorbato 20 en una proporción en peso de aproximadamente 0.1 - 0.3%; y

(d) un portador acuoso.

60 13. La composición farmacéutica inyectable de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el polisorbato 20 está en una proporción en peso de aproximadamente 0.1-0.3 %.

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

65



- 5 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 un fosfato, citrato, tartrato o acetato.
- 10 17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende un agente antipsicótico insoluble en agua, alrededor de 0.2-1 % por ciento de un éster alquílico C₁₋₆ de un ácido graso C₁₀₋₂₀, alrededor de 0.05-0.8 % de polisorbato 20 y regulador de fosfato.
- 15 18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central.
19. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 18, en donde el trastorno es ansiedad o depresión; trastorno bipolar; irritabilidad relacionada con el autismo; una condición psicótica; esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes; o manía aguda.