

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 149**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2013 PCT/IB2013/002995**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14080285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2013 E 13844531 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2897592**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que tienen estabilidad de almacenamiento mejorada**

30 Prioridad:

19.09.2012 US 201261702881 P
13.03.2013 US 201361780862 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PERRY, JASON M.;
DEAVER, DANIEL R.;
HICKEY, MAGALI B.;
REMENAR, JULIUS F.;
VANDIVER, JENNIFER;
PALMIERI, MICHAEL, J. JR. y
PAN, ZHENGZHENG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 792 149 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

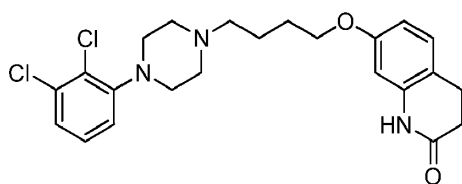
Composiciones farmacéuticas que tienen estabilidad de almacenamiento mejorada

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que proporciona estabilidad a largo plazo de un agente antipsicótico hidrolíticamente lábil.

10 Antecedentes de la invención

Las patentes U.S. Nos. 4,734,416 y 5,006,528 divulgan aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarbostirilo, 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:



El aripiprazol se vende bajo el nombre comercial Abilify®. Actúa como un agonista parcial de dopamina D₂, agonista del receptor de serotonina 5-HT_{1A} y es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2A}. Abilify® se administra actualmente por vía oral en un horario de dosificación de una vez al día como tabletas Abilify® (aripiprazol), tabletas orales de desintegración Abilify Discmelt® (aripiprazol) 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 medicamentos psiquiátricos una vez al día.

La estabilidad a largo plazo es una consideración crítica de la formulación, caducidad, vida útil y fabricación del fármaco. Como tal, se desean formulaciones farmacéuticas estables que no den como resultado la degradación del fármaco de estos y otros antipsicóticos a través de, por ejemplo, hidrólisis y/u oxidación.

30 Resumen de la invención

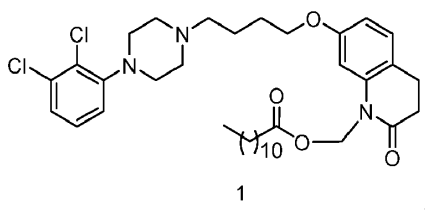
Aquí se proporcionan métodos para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Los métodos implican añadir el cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua al agente antipsicótico hidrolíticamente lábil para minimizar la degradación in vitro del agente durante el reposo. En una realización del método, el cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua minimiza la degradación in vitro del agente durante el reposo a diversas condiciones de temperatura y humedad.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica acuosa, en el que el método minimiza la degradación in vitro de un agente antipsicótico hidrolíticamente lábil, comprendiendo el método la adición a una composición que comprende el agente antipsicótico y un vehículo acuoso (a) un cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua y (b) un surfactante no iónico soluble en agua y/o miscible en agua, en el que:

45 el cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua es laurato de sorbitano;

el surfactante no iónico miscible en agua y/o soluble es polisorbato 20; y

50 el agente antipsicótico es el Compuesto 1:

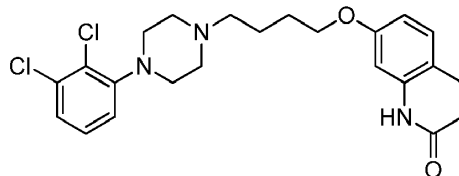


y

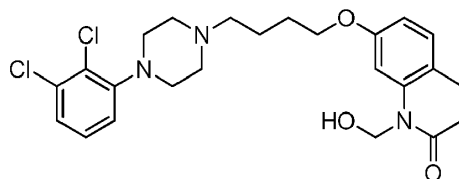
determinar la concentración total de productos de hidrólisis producidos por la degradación del agente antipsicótico hidrolíticamente lábil después de reposar,

en donde los productos de hidrólisis son los siguientes compuestos:

5



y

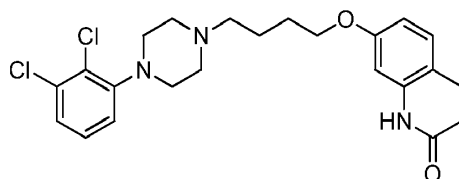


10

de tal manera que la composición farmacéutica tenga una vida útil mejorada

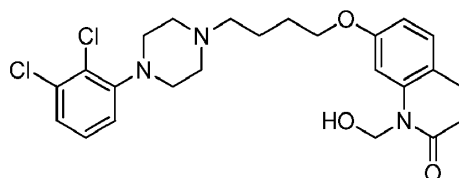
El producto farmacológico hidrolizado que se puede formar en un grado mínimo puede ser la forma del fármaco aripiprazol:

15



y/o el compuesto de N-metilen hidroxi que tiene la siguiente fórmula (denominada en el presente documento "el compuesto de N-hidroximetilo" o "N-hidroximetil aripiprazol"):

20



El componente (a) es laurato de sorbitano, la cantidad de estabilización puede ser de aproximadamente 0.2 -1 por ciento en peso, de aproximadamente 0.4 a 0.7 por ciento en peso, o de aproximadamente 0.5 por ciento en peso de laurato de sorbitano. En una realización, la cantidad estabilizante no es más de 0.5 por ciento en peso de laurato de sorbitano.

25

La cantidad estabilizante también puede ser de aproximadamente 0.25 a 0.45 por ciento en peso, aproximadamente 0.3 a 0.4 por ciento en peso, o aproximadamente 0.37 por ciento en peso de componente laurato de sorbitano. En una realización particular, la cantidad estabilizante es aproximadamente 0.37 por ciento en peso de laurato de sorbitano.

30

En realizaciones del método, las formulaciones resultantes están listas para uso de formulaciones.

En realizaciones del método, el cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua se proporciona en una cantidad suficiente para minimizar la degradación in vitro del agente antipsicótico. En otra realización, aproximadamente 0.2 -1 por ciento en peso, aproximadamente 0.4 - 0.7 por ciento en peso, o aproximadamente 0.5 por ciento en peso de laurato de sorbitano es una cantidad suficiente para minimizar la degradación in vitro del agente antipsicótico. En otras realizaciones, el método incluye la adición de no más de 0.5 por ciento en peso de laurato de sorbitano.

40

En aún otra realización, 0.25 - 0.45 por ciento en peso, aproximadamente 0.3 - 0.4 por ciento en peso, o aproximadamente 0.37 por ciento en peso es suficiente para minimizar la degradación in vitro del agente antipsicótico.

En una realización particular, el método incluye añadir aproximadamente 0.37 por ciento en peso de laurato de sorbitano.

5 En todavía otra realización de los métodos, el surfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua se proporciona en una cantidad que proporciona menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado después de que la composición total repose durante al menos 24 meses.

10 En la realización del método, la degradación se minimiza a temperaturas seleccionadas entre 25°C y 40°C, durante un período de tiempo seleccionado de cualquiera de 1 mes y 24 meses.

Breve descripción de las figuras.

15 La Figura 1 es un esquema que muestra la hidrólisis in vitro (en reposo) de un profármaco de aripiprazol particular primero a un producto de hidrólisis de N-hidroximetilo y luego a aripiprazol. Como se demostró en la sección de ejemplificación, la formación de estos productos de hidrólisis se minimiza in vitro (es decir, en reposo) en las formulaciones farmacéuticas descritas aquí.

20 La Figura 2 es un gráfico que muestra el aumento de la solubilidad del Compuesto 1 con el aumento de la concentración de un cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua. Los experimentos demuestran que la concentración total de los productos de hidrólisis de profármacos fue inferior a 5 ppm en todos los vehículos después de agitar vigorosamente la suspensión durante 25 días.

25 La Figura 3 es una tabla que muestra estudios in vitro (en reposo) de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Este estudio se realizó a 25°C, con una humedad relativa del 60 %. El estudio demostró que la concentración total de los productos de hidrólisis de profármacos no excedió 6 ppm después de 12 meses en reposo o 22 ppm después de 24 meses en reposo.

30 La Figura 4 es una tabla que muestra estudios in vitro (en reposo) de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Este estudio se realizó a 40°C, con una humedad relativa del 75 %. El estudio demostró que la concentración total de los productos de hidrólisis de profármacos no superó las 16 ppm después de 6 meses en reposo.

35 La Figura 5 es una tabla que muestra los estudios in vitro (en reposo) de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Este estudio se realizó a 30°C, con una humedad relativa del 75 %. El estudio demostró que la concentración total de los productos de hidrólisis de profármacos no excedió 6 ppm después de 12 meses en reposo o 22 ppm después de 24 meses en reposo.

40 La Figura 6 es una tabla que muestra que hay bajos niveles de formación de aldehído en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Este estudio se realizó a 40°C, con una humedad relativa del 75 %.

Descripción detallada

Composiciones farmacéuticas

45 En este documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un agente antipsicótico hidrolíticamente lábil, es decir, el compuesto I como se definió anteriormente; (b) un cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua; (c) un surfactante no iónico miscible y/o soluble en agua; y (d) un vehículo acuoso; en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad mínima de los productos de hidrólisis antipsicóticos después de reposar durante un cierto período de tiempo. Por ejemplo, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado después de reposar hasta, o más de, 24 meses. En una realización, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado después de reposar durante al menos 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses o 24 meses.

60 En una realización, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30 partes por millón, por ejemplo, menos de 20 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, por ejemplo, menos de 7 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado a ciertas condiciones de temperatura y humedad, tales como 25°C, con una humedad relativa del 60 %; 40°C, con una humedad relativa del 75 %; y 30°C, con una humedad relativa del 75 %. En una realización, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30 partes por millón, por ejemplo, menos de 20 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, por ejemplo, menos de 7 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado a ciertas temperaturas, tal como 25°C, 30°C o 40°C. En una realización, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30

partes por millón, por ejemplo, menos de 20 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, por ejemplo, menos de 7 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado a ciertas temperaturas, tales como 25°C - 40°C, durante ciertos períodos de tiempo, tales como al menos 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses, o 24 meses. En una realización, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30 partes por millón, por ejemplo, menos de 20 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, por ejemplo, menos de 7 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado a ciertas temperaturas, tales como 25°C - 40°C, durante ciertos períodos de tiempo, tales como 1 mes - 24 meses. En una realización, la degradación se minimiza a temperaturas seleccionadas de cualquiera de 25°C y 40°C, durante un período de tiempo seleccionado de cualquiera de 1 mes y 24 meses, por ejemplo, al menos 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses o 24 meses. La composición farmacéutica puede comprender menos de 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 partes por millón de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado a temperaturas de 25°C - 40°C.

En una realización, la composición farmacéutica minimiza la formación del producto hidrolizado cuando la composición se almacena a lo que la Organización Mundial de la Salud se refiere como define las "Condiciones Normales de Almacenamiento" (véase la Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 908, 2003, Anexo 9, Guía para Buenas prácticas de almacenamiento para productos farmacéuticos, Apéndice: Condiciones de almacenamiento y etiquetado): almacenamiento en locales secos y bien ventilados a temperaturas de 15-25°C o, según las condiciones climáticas, hasta 30°C. Las composiciones descritas en el presente documento son eficaces para minimizar la degradación del fármaco mediante, por ejemplo, la hidrólisis, en todas las zonas climáticas, así como las "Condiciones Normales de Almacenamiento" en esas zonas según lo definido por la OMS:

Zona climática	Temperatura	Humedad	Duración mínima
Zona I	21°C ± 2°C	45 % de HR ± 5 % de HR	12 Meses
Zona II	25°C ± 2°C	60 % de HR ± 5 % de HR	12 Meses
Zona III	30°C ± 2°C	35 % de HR ± 5 % de HR	12 Meses
Zona IV	30°C ± 2°C	65 % de HR ± 5 % de HR	12 Meses
Zona IVb	30°C ± 2°C	75 % de HR ± 5 % de HR	12 Meses
Refrigerado	5°C ± 3°C	Sin humedad	12 Meses
Congelado	-15°C ± 5°C	Sin humedad	12 Meses

Ejemplos de regiones en la zona climática 1 son: Estados Unidos, Japón, Reino Unido, Europa del Norte, Canadá y Rusia.

El cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmisible en agua es un éster de sorbitano de un ácido carboxílico, a saber laurato de sorbitano. El surfactante no iónico miscible y/o soluble en agua es un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitano de un ácido carboxílico, a saber, polisorbato 20.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son ventajosas porque ofrecen una conservación superior del agente activo. En particular, los estudios han demostrado que el agente antipsicótico hidrolíticamente lábil se somete a una hidrólisis in vitro mínima después de estar en reposo (por ejemplo, en reposo durante el almacenamiento) durante diversos períodos de tiempo (véase Figuras 3 - 5). Esta lenta degradación se observó incluso a medida que aumentaba la solubilidad del agente en la composición del vehículo de inyección, lo cual era inesperado (véase Figura 2). Sin estar limitado por la teoría, se cree que la degradación lenta del agente terapéutico puede atribuirse a la mayor solubilidad del compuesto en el cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmisible en agua, es decir, laurato de sorbitano, en oposición a la porción acuosa del vehículo.

En una realización, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, menos de 30 partes por millón, o menos de 10 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado después de reposar durante al menos 24 meses. En una realización, la composición farmacéutica comprende menos de 50 partes por millón, por ejemplo, menos de 30 partes por millón, por ejemplo, menos de 10 partes por millón, de los productos de degradación del agente antipsicótico hidrolizado después de reposar durante al menos 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses o 24 meses.

La composición farmacéutica puede comprender además un vehículo acuoso, tal como solución salina regulada con fosfato, así como cualquiera de los componentes farmacéuticos descritos en el presente documento.

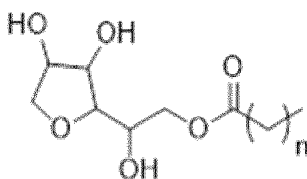
Las composiciones farmacéuticas también ofrecen niveles de excipiente minimizados a la vez que cooptimizan la resuspendibilidad y la inyectabilidad aceptable, y mantienen buenos atributos fisicoquímicos del agente antipsicótico. Las composiciones requieren tiempos de resuspensión reducidos utilizando, por ejemplo, agitación manual. En una

realización, las composiciones farmacéuticas se pueden resuspender para inyección dentro de 1-60 segundos de la agitación manual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden denominarse "listas para usar".

- 5 Además de las ventajas de resuspendibilidad y estabilidad descritas anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento dan como resultado reacciones tisulares reducidas tras la inyección.

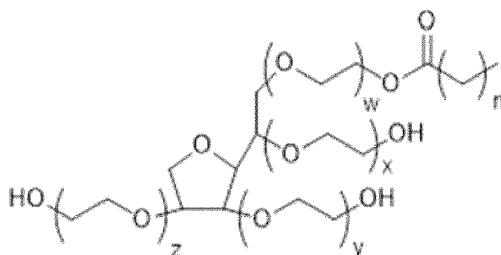
10 Cuando la composición farmacéutica se va a utilizar como una composición inyectable, que incluye pero no se limita a inyección a través de una aguja o inyección sin aguja, se puede formular en un vehículo inyectable convencional. Los vehículos adecuados incluyen soluciones y/o emulsiones biocompatibles y farmacéuticamente aceptables.

15 A continuación se proporciona un dibujo representativo del éster de sorbitano que se usa como componente (b) en las composiciones farmacéuticas descritas aquí. El laurato de sorbitano también puede denominarse "monolaurato de sorbitano":



Laurato de sorbitano (n = 10)

- 20 A continuación se proporciona un dibujo representativo del derivado de polioxietileno de un éster de sorbitano de un ácido carboxílico utilizado como componente (c) en las composiciones farmacéuticas:



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

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.

30 Las relaciones de (b) y (c) pueden variar. En una realización, la relación de los componentes (b) a (c) es de aproximadamente 10 a 0.5, por ejemplo, 10 a 1, por ejemplo, 8 a 1, por ejemplo, 5: 2, en peso. En otra realización, la relación de componentes (b) a (c) es de aproximadamente 5 a 2, en peso. En todavía otra realización, la composición comprende el componente (a), laurato de sorbitano y polisorbato 20, en donde la relación de laurato de sorbitano y polisorbato 20 es de aproximadamente 5 a 2, en peso. En todavía otra realización, la composición comprende laurato de sorbitano y polisorbato 20, en donde la relación de laurato de sorbitano y polisorbato 20 es de aproximadamente 3 a 1, en peso. En otra realización, la composición comprende laurato de sorbitano y polisorbato 20, en donde la relación de laurato de sorbitano y polisorbato 20 es de aproximadamente 2 a 1, en peso. En aún otra realización, la composición comprende laurato de sorbitano y polisorbato 20, en donde la relación de laurato de sorbitano y polisorbato 20 está dentro del rango de aproximadamente 3 a 1 - 2 a 1, en peso. En una realización particular, la composición comprende laurato de sorbitano y polisorbato 20, en donde la relación de laurato de sorbitano y polisorbato 20 es aproximadamente una relación de 3 a un rango de 1 - 2, en peso. En otra realización particular, la composición comprende laurato de sorbitano y polisorbato 20, en donde la relación de laurato de sorbitano y polisorbato 20 es de aproximadamente 3 a 1.2, en peso.

45 Como se describe en la tabla a continuación, la relación de laurato de sorbitano/polisorbato 20 puede ser aproximadamente 0.625, 1, 1.25, 2, 2.5 o 5, lo que representa un rango de 0.625 - 5:

SML %	Polisorbato 20 %	Relación de SML/Polisorbato 20
1	0.8	1.25

ES 2 792 149 T3

SML %	Polisorbato 20 %	Relación de SML/Polisorbato 20
0.5	0.5	1
0.5	0.2	2.5
1	0.5	2
0.5	0.8	0.625
1	0.2	5
0.5	0.1	5

5 El porcentaje en peso de los componentes (b) y (c) puede variar en las composiciones farmacéuticas descritas aquí. En una realización, la composición comprende aproximadamente 0.2 - 1 por ciento en peso de componente (b), es decir, laurato de sorbitano. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.4 - 0.7 por ciento en peso del componente (b), es decir, laurato de sorbitano. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.5 por ciento en peso de componente (b), es decir, laurato de sorbitano.

10 En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.25 - 0.45 por ciento en peso de componente (b), es decir, laurato de sorbitano. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.3 - 0.4 por ciento en peso de componente (b), es decir, laurato de sorbitano. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.37 por ciento en peso de componente (b), es decir, laurato de sorbitano.

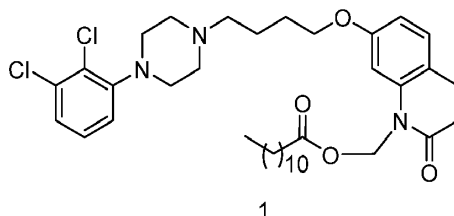
15 En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.05 - 0.8 por ciento en peso de componente (c), es decir, polisorbato 20. En aún otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.1 - 0.3 por ciento en peso de componente (c), es decir, polisorbato 20. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.2 por ciento en peso de polisorbato 20. En aún otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.15 por ciento en peso de polisorbato 20.

20 Las composiciones descritas en el presente documento también pueden tener cantidades variables de agente antipsicótico hidrolíticamente lábil que es un profármaco de aripiprazol, es decir, el compuesto I. En una realización, la composición comprende aproximadamente 15 - 35 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 20-30 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 20 - 26 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 24 - 26 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol.

30 En una realización, la composición comprende aproximadamente 15 - 35 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 20-30 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol. En todavía otra realización, la composición comprende aproximadamente 24-30 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol. En una realización particular, la composición comprende aproximadamente 26.6 por ciento en peso de profármaco de aripiprazol.

35 En una realización, la composición farmacéutica comprende:

(a) 15 - 35 por ciento en peso del compuesto I:



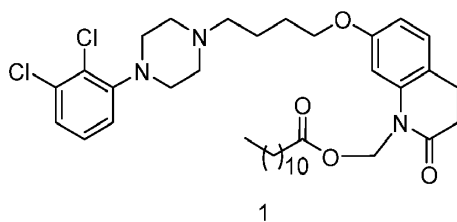
40 (b) 0.25 - 0.45 por ciento en peso de laurato de sorbitano;

(c) 0.2 - 1 por ciento en peso de polisorbato 20; y

45 (d) un vehículo acuoso.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende:

(a) 24-30 por ciento en peso del compuesto I:



(b) 0.3 - 0.4 por ciento en peso de laurato de sorbitano;

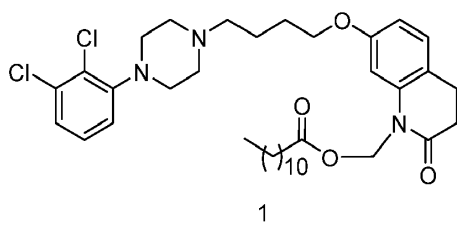
5

(c) 0.1 - 0.3 por ciento en peso de polisorbato 20; y

(d) un vehículo acuoso.

10 En todavía otra realización, la composición farmacéutica comprende:

(a) aproximadamente 26.6 por ciento en peso de compuesto I:



15

(b) aproximadamente 0.37 por ciento en peso de laurato de sorbitano;

(c) aproximadamente 0.15 por ciento en peso de polisorbato 20; y

20 (d) un vehículo acuoso.

En una realización, el producto farmacéutico tiene una alta estabilidad de almacenamiento de tal manera que la descomposición de un profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, profármaco de aripiprazol, es decir, compuesto I) a sus productos de hidrólisis antipsicótica será inferior a 5 ppm cuando la composición se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 6 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo será inferior a 5 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 6 meses.

25

En otra realización, la descomposición del profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, el profármaco de aripiprazol, es decir, el compuesto I) en sus productos de hidrólisis antipsicótica no excederá de 6 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 9 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo no excederá de 6 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 9 meses. En otra realización, la descomposición del profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, profármaco de aripiprazol, es decir, compuesto I) a sus productos de hidrólisis antipsicótica no excederá de 14 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 18 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo no excederá de 14 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 18 meses.

30

En todavía otra realización, la descomposición del profármaco hidrolíticamente lábil (es decir, el profármaco de aripiprazol, es decir, el compuesto I) en sus productos de hidrólisis antipsicótica no excederá de 24 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 24 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo no excederá de 24 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 24 meses.

35

En otra realización, el producto farmacéutico tiene una alta estabilidad de almacenamiento de tal manera que la descomposición del profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, el profármaco de aripiprazol, es decir, el compuesto I) a sus productos de hidrólisis antipsicótica será inferior a 5 ppm cuando la composición se almacena a 30 °C y 75 % de humedad relativa durante 6 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo será inferior a 5 ppm cuando la composición se almacena a 25°C y 60 % de humedad relativa durante 6 meses.

40

5 En aún otra realización, la descomposición del profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, el profármaco de aripiprazol, es decir, el compuesto I) en sus productos de hidrólisis antipsicótica no excederá de 6 ppm cuando la composición se almacena a 30°C y 75 % de humedad relativa durante 12 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo no excederá de 6 ppm cuando la composición se almacena a 30°C y 75 % de humedad relativa durante 12 meses.

10 En todavía otra realización, la descomposición del profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, el profármaco de aripiprazol, es decir, el compuesto I) en sus productos de hidrólisis antipsicótica no excederá de 24 ppm cuando la composición se almacena a 30°C y 75 % de humedad relativa durante 24 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo no excederá de 24 ppm cuando la composición se almacena a 30°C y 75 % de humedad relativa durante 24 meses.

15 En aún otra realización, el producto farmacéutico tiene una alta estabilidad de almacenamiento de tal manera que la descomposición de un profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, profármaco de aripiprazol, es decir, compuesto I) a sus productos de hidrólisis antipsicótica será inferior a 5 ppm cuando la composición se almacena a 40°C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo será inferior a 5 ppm cuando la composición se almacena a 40°C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

20 En otra realización, la descomposición del profármaco antipsicótico hidrolíticamente lábil (es decir, profármaco de aripiprazol, es decir, compuesto I) a sus productos de hidrólisis antipsicótica no excederá de 16 ppm cuando la composición se almacena a 40°C y 75 % de humedad relativa durante 12 meses. En una realización, la descomposición del profármaco de aripiprazol (es decir, el compuesto I) en productos de hidrólisis de N-hidroximetilo no excederá de 16 ppm cuando la composición se almacena a 40°C y 75 % de humedad relativa durante 12 meses.

25 En ciertas realizaciones, la composición se almacena en un vial de vidrio incoloro sellado (por ejemplo, con tapón de tabique).

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

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

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

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

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

50 Las composiciones farmacéuticas también pueden contener un vehículo acuoso, que es un vehículo que diluye y suspende el fármaco. El vehículo de interés en este documento es uno que sea farmacéuticamente aceptable (seguro y no tóxico para la administración a un humano) y que sea útil para la preparación de una formulación reconstituida. Los vehículos de ejemplo incluyen agua estéril, agua estéril para inyección (WFI), agua bacteriostática para inyección (BWF1), una solución regulada con pH (por ejemplo, solución salina regulada con fosfato), solución salina estéril, solución de Ringer o solución de dextrosa. El regulador puede ser fosfato, citrato, tartrato o acetato. En una realización particular, el vehículo es 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 pH 4.0 - 9.0, por ejemplo, 5.0 - 8.0, por ejemplo, 5.0-7.5.

60 Las composiciones farmacéuticas pueden contener además un surfactante adicional que se adsorbe preferentemente a una interfaz entre dos fases inmiscibles, tales como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o una interfaz disolvente orgánico/aire. Los surfactantes adecuados incluyen, pero no se limitan a alcoholes grasos tales como polietilenglicoles (PEG) y alcohol cetílico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

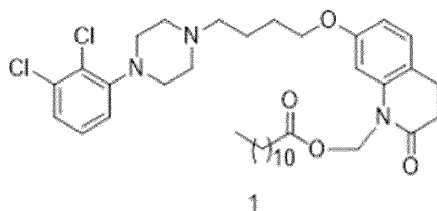
Agentes antipsicóticos

Como se discutió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles para la administración de agentes antipsicóticos hidrolíticamente lábiles a un sujeto. En particular, las composiciones farmacéuticas minimizan la formación del producto de hidrólisis del agente antipsicótico hidrolíticamente lábil contenido en ellas durante el reposo, de tal manera que la composición farmacéutica tiene una vida útil mejorada. Como se usa en el presente documento, el término "antipsicótico" se refiere a todos los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Las condiciones comunes para las cuales se prescriben antipsicóticos incluyen esquizofrenia, manía y trastorno delirante, aunque los antipsicóticos también se usan para contrarrestar la psicosis asociada con un amplio rango de otros diagnósticos. Los antipsicóticos también actúan como estabilizadores del humor, lo que los hace adecuados para el tratamiento del trastorno bipolar (incluso cuando no están presentes síntomas de psicosis). Las composiciones farmacéuticas descritas aquí son particularmente útiles para formular un antipsicótico insoluble en agua en una composición inyectable.

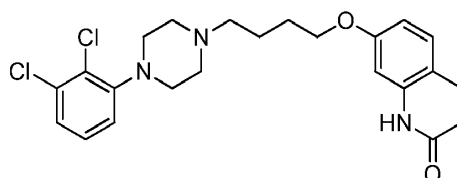
El fármaco antipsicótico de la composición farmacéutica es el profármaco de aripiprazol Compuesto 1. El profármaco de aripiprazol puede comprender, consistir esencialmente o consistir en un profármaco de aripiprazol en forma cristalina, no cristalina o amorfa, un solvato de profármaco de aripiprazol (incluidos etanolatos e hidratos), u otros polimorfos de profármacos de aripiprazol.

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

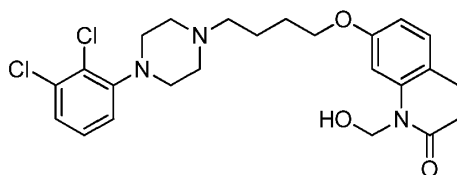
El profármaco de Aripiprazol Compuesto 1 se representa a continuación:



El producto farmacológico hidrolizado que se forma solamente en un grado mínimo puede ser la forma farmacológica de aripiprazol:



y/o el compuesto de N-metilenhidroxi que tiene la siguiente fórmula:



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 enlazador, contiene preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 átomos, más típicamente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 átomos. Un grupo alifático, cuando se usa como sustituyente, contiene preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 19 átomos. Además de los grupos hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilquilos, 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 el que tales anillos pueden estar unidos en conjunto de manera pendiente o pueden estar fusionados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. En una realización, el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente una o más veces con halógeno, alquilo C₁₋₆ u O-alquilo C₁₋₆.

El término "heteroarilo" abarca radicales heterociclilo insaturados. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupo heterociclilo 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 insaturado de 3 a 6 miembros 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 heterociclilo 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 heterociclilo condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: halo, alquilo, alqueno, alquino, 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, alcoxilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar adicionalmente sustituido.

Por simplicidad, las unidades estructurales químicas que se definen y mencionan en todo momento pueden ser unidades estructurales químicas univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o unidades estructurales multivalentes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, una unidad estructural "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, CH₃-CH₂-), o en otros casos, una unidad estructural de enlace bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, -CH₂-CH₂-), que es equivalente al término "alquieno". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren unidades estructurales divalentes y se indican como "alcoxi", "alquilamino",

"ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la técnica entenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren a la unidad estructural divalente correspondiente.

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

10 Métodos de tratamiento

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de una variedad de trastornos en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, las composiciones divulgadas pueden usarse para tratar afecciones seleccionadas de: trastornos tales como déficit cerebral subsecuente a cirugía de desviación cardíaca e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo de cabeza, 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 espasticidad muscular, incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, déficits cerebrales secundarios a un estado epiléptico prolongado, migraña (incluido dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, 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 post-traumático (PTSD)), trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluido el desfase horario y el trabajo por turnos), neuralgia del trigémino, pérdida auditiva, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluido estados de dolor agudo y crónico, dolor severo, 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.

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

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

40 La descripción se refiere además al tratamiento de la modulación del sueño que comprende la administración de una composición descrita en el presente documento. La modulación del sueño incluye disminuir el tiempo de inicio del sueño, aumentar la duración promedio del sueño y aumentar la duración máxima del sueño.

45 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar ansiedad, depresión, trastorno bipolar, irritabilidad relacionada con el autismo y afecciones psicóticas que incluyen manía aguda, esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme en un sujeto.

50 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 afección significará intervenir en tal enfermedad o afección para prevenir o retrasar el desarrollo, prevenir o retrasar la progresión de, detener la progresión de, o eliminar la enfermedad o afección.

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

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

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

65

Se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del agente a un sujeto usando las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende además definir una cantidad que da como resultado la mejora de cualquier parámetro o síntoma clínico. La dosis real puede variar con cada paciente y no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad. En el caso de los antipsicóticos, el manejo de las exacerbaciones y el mantenimiento de la remisión de los síntomas psiquiátricos son los objetivos principales de la terapia, y la selección del fármaco y la dosis adecuados en una enfermedad 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 un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la dosis terapéuticamente efectiva, el médico tratante considera una serie de factores, que incluyen, pero no se limitan a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las dosificaciones adecuadas preferidas para los compuestos usados en el tratamiento descrito en el presente documento son del orden de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, preferiblemente aproximadamente 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 95, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580 a aproximadamente 600 mg en total de agente activo. Los horarios de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, la administración puede ser de una a tres veces al día durante un período de tiempo de un día a varios días, semanas, meses e incluso años, e incluso puede ser durante la vida del paciente. Hablando en términos prácticos, una dosis unitaria de cualquier composición dada utilizada en el tratamiento descrito en este documento puede administrarse en una variedad de programas de dosificación, dependiendo del criterio del clínico, las necesidades del paciente, etc. El programa de dosificación específico será conocido por los expertos en la técnica o puede determinarse experimentalmente utilizando métodos de rutina. Los programas de dosificación de ejemplo incluyen, sin limitación, administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, y así sucesivamente. Las preparaciones de dosis unitarias proporcionadas en el presente documento pueden contener aripiprazol o Compuesto 1 en el rango de aproximadamente 20 a aproximadamente 900, por ejemplo, 60 a aproximadamente 800 mgs (equivalentes de base de aripiprazol).

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

Ejemplificación de la invención.

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

Ejemplo I - Estudio de estabilidad

La Figura 1 muestra la hidrólisis in vitro de un profármaco de aripiprazol particular a productos de hidrólisis de N-metil-hidroxi. Como se demuestra a continuación, la formación de estos productos de hidrólisis se minimiza in vitro (es decir, en reposo) en las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento.

La solubilidad del Compuesto 1 se determinó en vehículos que contenían regulador de fosfato 10 mM pH 7, polisorbato 20 al 0.2 % (PS), solución salina al 0.8 % y diversas cantidades de monolaurato de sorbitano (SML). Como se muestra en la Figura 2, el Compuesto 1 mostró una solubilidad aumentada al incrementar la concentración de SML. A una concentración de SML dada, la tendencia de la concentración del Compuesto 1 en función del pH es consistente con un pKa estimado de ~ 7. Se encontró que la concentración total de los productos de hidrólisis del Compuesto 1, aripiprazol y N-hidroximetil aripiprazol, fue menor de 5 ppm en todos los vehículos después de agitar vigorosamente la suspensión durante 25 días. La degradación del Compuesto 1 disuelto se siguió adicionalmente en el vehículo farmacológico que contenía SML al 0.50 % y PS al 0.2 %. Sin estar limitado por la teoría, a pesar del aumento de la solubilidad, la degradación lenta observada del Compuesto 1 a 25°C, 30°C y 40°C puede explicarse por una mayor solubilidad del Compuesto 1 en las gotitas orgánicas de SML en comparación con la porción acuosa del vehículo.

La Figura 3 es una tabla que muestra estudios in vitro (en reposo) de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Este estudio se realizó a 25°C, con una humedad relativa del 60 %. El estudio demostró que la concentración total de los productos de hidrólisis de profármacos no excedió 6 ppm después de 12 meses en reposo o 22 ppm después de 24 meses en reposo.

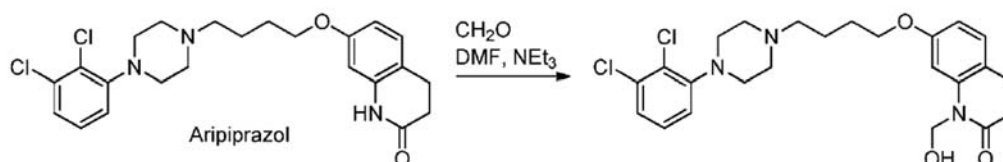
La Figura 4 es una tabla que muestra estudios in vitro (en reposo) de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Este estudio se realizó a 30°C, con una humedad relativa del 75 %. El estudio demostró que la concentración total de los productos de hidrólisis de profármacos no superó las 16 ppm después de 6 meses en reposo.

5 La Figura 5 es una tabla que muestra los estudios in vitro (en reposo) de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Este estudio se realizó a 40°C, con una humedad relativa del 75 %. El estudio demostró que la concentración total de los productos de hidrólisis de profármacos no excedió 6 ppm después de 12 meses en reposo o 22 ppm después de 24 meses en reposo.

10 La Figura 6 es una tabla que muestra que hay bajos niveles de formación de aldehído en las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Este estudio se realizó a 40°C, con una humedad relativa del 75 %.

Ejemplo II - Procedimientos de síntesis de profármacos

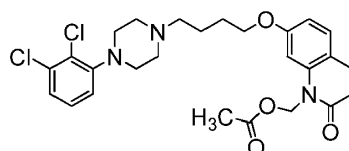
15 Síntesis de profármacos de aripiprazol



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

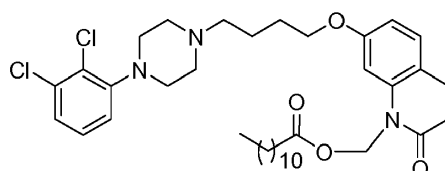
Una mezcla de aripiprazol (20 g, 45 mmol), trietilamina (1 ml, 7.1 mmol), formaldehído (solución acuosa al 37 %, 70 ml) y dimetilformamida (200 ml) se calentó hasta 80°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua/salmuera (1:1, 3 x 500 ml).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

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



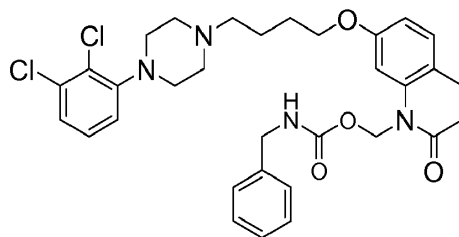
35 Una solución del Compuesto A-1 (50.63 g, 0.105 mol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 80 ml) se trató con anhídrido acético (15.3 ml, 0.16 mol) y se calentó durante 2.0 horas a 60 °C (baño de aceite). A la solución anterior, se añadió trietilamina (2.0 ml, 0.014 mol) y se agitó durante 16 horas a 60°C. El disolvente se eliminó usando un evaporador rotador. A la mezcla cruda resultante, se añadieron acetato de etilo (150 ml) y heptano (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa al 5 %, 250 ml). Después de la separación de las dos capas, el pH de la capa acuosa se ajustó por encima de 7. La capa acuosa se extrajo adicionalmente usando la mezcla orgánica. La capa orgánica se separó y se lavó con solución de NaHCO₃ al 5 %, seguido de agua desionizada y salmuera. La solución se secó usando MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó bajo vacío. El producto resultante se purificó usando cromatografía en columna de sílica gel usando etanol: acetato de etilo (5:95) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se añadió ácido d-tartárico (12.5 g disuelto en etanol: agua 60: 5), dando como resultado la precipitación del producto deseado (48.78 g, rendimiento del 89 %). ¹H 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).

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



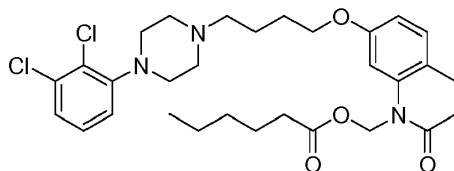
El Compuesto 1 se preparó de manera análoga al Compuesto 1. El producto deseado se aisló como un sólido cristalino (0.3 g, 21 % de rendimiento). El peso molecular se confirmó mediante análisis de espectrómetro de masas. La Figura 2-6 muestra el espectro PXRD, IR, Raman, TGA del producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 0.87 (t, 3H), 1.24 (m, 16H), 1.62 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.68 (m, 6H), 2.86 (dd, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.59 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H).

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



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 se lavó con agua/salmuera (1:1, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se 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). ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 1.58-1.88 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.60-2.72 (m, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 4H), 3.96 (t, 2H), 4.40 (d, 2H), 5.13 (NH), 5.96 (s, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H); m/z (M⁺H) 611.12 y 613.10.

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



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

Ejemplo III - Formulación de ejemplo de profármaco de aripiprazol

Formulación	Cantidad por dosis (% p/p)
Compuesto I	26.6
Monolaurato de sorbitano	0.37
Polisorbato 20	0.15
Cloruro de sodio	0.59
CMC	NA
Fosfato de sodio Dibásico Anhidro	0.06
Dihidrógeno fosfato de sodio monobásico Dihidrato	0.05
Agua para inyección	QS a 100
Rango de pH: 5.0 - 7.4	

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición farmacéutica acuosa, en el que el método minimiza la degradación in vitro de un agente antipsicótico hidrolíticamente lábil, comprendiendo el método:

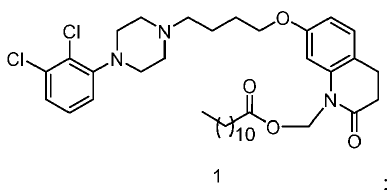
5 adicionar a una composición que comprende el agente antipsicótico y un vehículo acuoso (a) un cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua en agua y (b) un surfactante no iónico miscible y/o soluble en agua, en el que:

10 el cosurfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua es laurato de sorbitano;

el surfactante no iónico miscible y/o soluble en agua es polisorbato 20; y

El agente antipsicótico es el Compuesto 1:

15

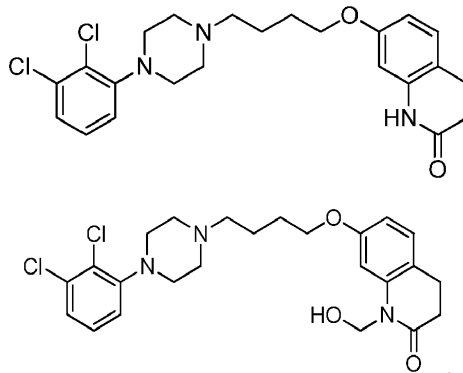


y

20 determinar la concentración total de productos de hidrólisis producidos por la degradación del agente antipsicótico hidrolíticamente lábil después de reposar.

en el que los productos de hidrólisis son los siguientes compuestos:

25 y



de tal manera que la composición farmacéutica tenga una vida útil mejorada.

30 2. El método de la reivindicación 1, en el que el surfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua se proporciona en una cantidad suficiente para minimizar la degradación in vitro del agente antipsicótico.

35 3. El método de la reivindicación 2, en el que la cantidad suficiente para minimizar la degradación in vitro es 0.25 - 0.45 por ciento en peso de la composición total.

40 4. El método de la reivindicación 2, en el que la cantidad suficiente para minimizar la degradación in vitro es 0.3 - 0.4 por ciento en peso de la composición total.

45 5. El método de la reivindicación 2, en el que la cantidad suficiente para minimizar la degradación in vitro no supera el 0.5 por ciento en peso de la composición total.

6. El método de la reivindicación 2, en el que el surfactante de éster no iónico insoluble y/o inmiscible en agua se proporciona en una cantidad que proporciona menos de 50 partes por millón del producto de degradación del agente antipsicótico hidrolizado después de que la composición total está en reposo al menos 24 meses.

7. El método de la reivindicación 2, en el que la degradación se minimiza a temperaturas seleccionadas de cualquiera de 25°C y 40°C, durante un período de tiempo seleccionado de cualquiera de 1 mes y 24 meses.

8. El método de la reivindicación 1, en el que la composición está en una forma lista para usar.

Figura 1
Hidrólisis in vitro (en reposo) de profármaco Aripiprazol

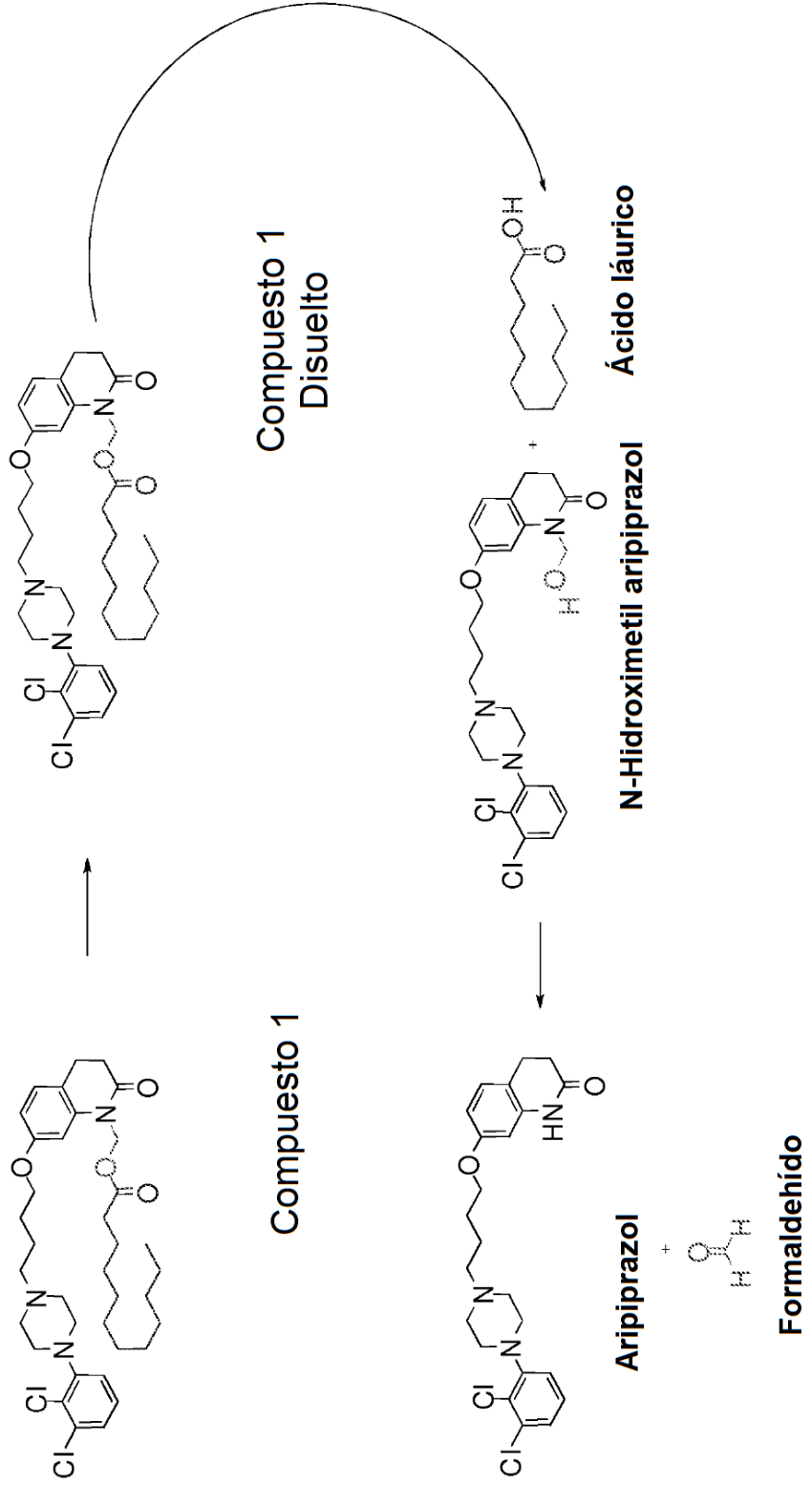


Figura 2

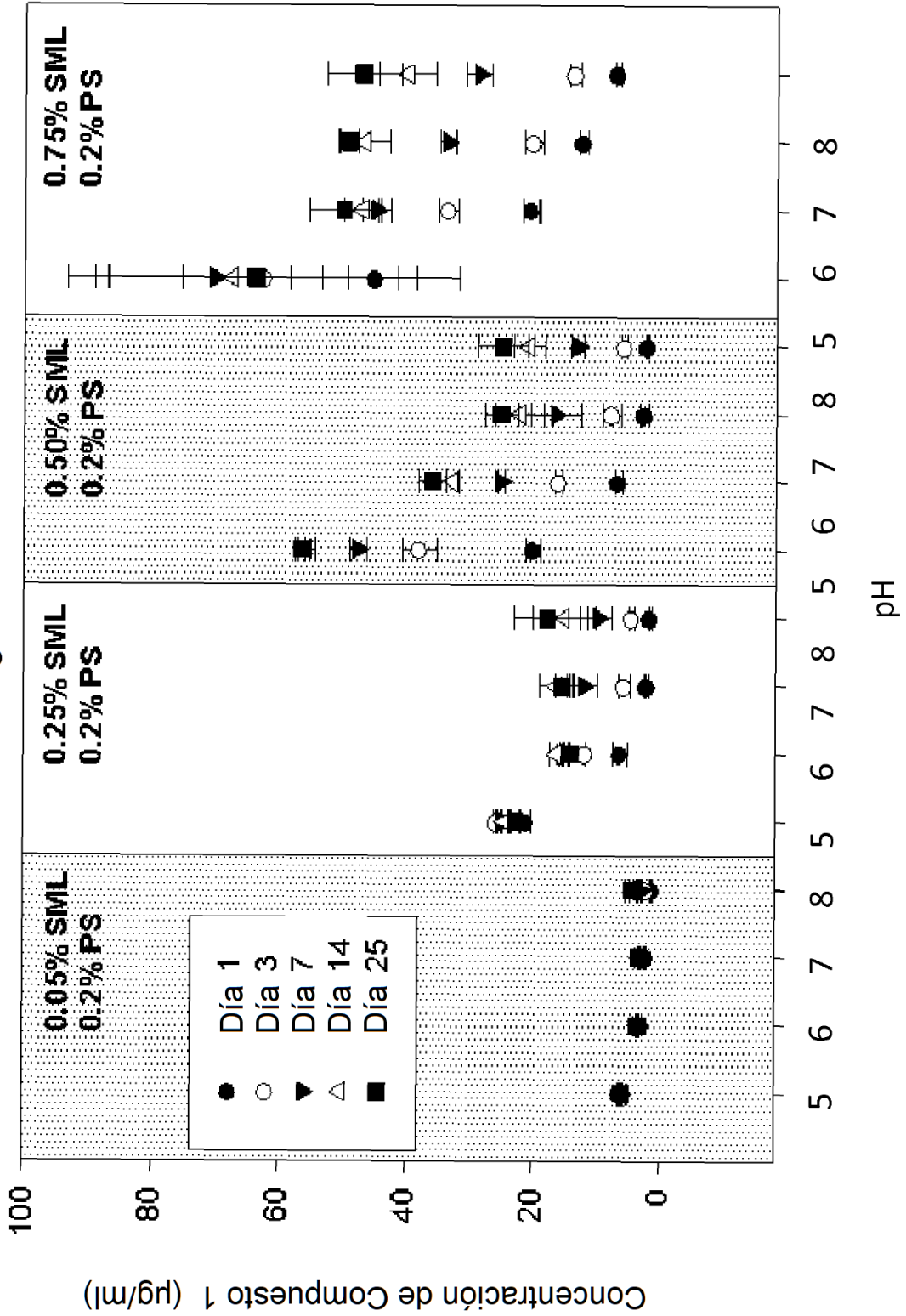


Figura 3
25 °C/60% de HR Resumen de datos para el Compuesto 1

	Inicial	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
Descripción	Empaque del vial: Vial de vidrio incoloro con un tapón cóncavo de goma gris y un sello con una tapa de aleta Producto: Suspensión blanca							
Suministro de dosis (mg/mL) (239-292 mg/mL)	259	258	257	267	258	251	263	269
Impurezas relacionadas totales	0.20%	0.25%	0.24%	0.23%	0.20%	0.21%	0.20%	0.21%
Impurezas más grandes individuales	0.10%	0.12%	0.12%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.09%
Dv[10]	6 µm	5 µm	7 µm	5 µm	5 µm	6 µm	9 µm	8 µm
Dv[50]	19 µm	19 µm	23 µm	20 µm	20 µm	21 µm	25 µm	26 µm
Dv[90]	47 µm	47 µm	49 µm	51 µm	50 µm	48 µm	48 µm	51 µm
pH (5.0-7.4)	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.7	6.7
IV Liberación Inicial	< 5 ppm	< 5 ppm	< 5 ppm	< 5 ppm	6 ppm	6 ppm	14 ppm	22 ppm
Compuesto 1	67 ppm	55 ppm	31 ppm	38 ppm	39 ppm	40 ppm	43 ppm	43 ppm
Injectabilidad	6	7	6	6	5	6	No probado	No probado
Ácido Láurico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.06%	0.07%

Figura 4
40 °C/75% de HR Resumen de datos para el Compuesto 1

	Inicial	1M	3M	6M
Descripción	Empaque del vial: vial de vidrio incoloro con un tapón cóncavo de goma gris y un sello con una tapa de aleta Producto: Suspensión blanca			
Suministro de dosis (mg/mL) (239-292 mg/mL)	259	266	260	267
Impurezas relacionadas totales	0.20%	0.24%	0.24%	0.22%
Impurezas más grandes individuales	0.10%	0.12%	0.12%	0.10%
PSD	Dv[10]	6 µm	9 µm	6 µm
	Dv[50]	19 µm	26 µm	21 µm
	Dv[90]	47 µm	51 µm	51 µm
pH (5.0-7.4)	6.8	6.7	6.7	6.7
IV Liberación Inicial	Aripiprazol + N- hidroximetil aripiprazol	< 5 ppm	< 5 ppm	16 ppm
	Compuesto 1	67 ppm	43 ppm	11 ppm
Inyectabilidad	6	6	5	6
Ácido Láurico	ND	ND	0.05%	0.08%

Figura 5
30 °C/75% de HR Resumen de datos para el Compuesto 1

	Inicial	6M	12M	24M
Descripción	Empaque del vial: vial de vidrio incoloro con un tapón cóncavo de goma gris y un sello con una tapa de aleta Producto: Suspensión blanca			
Suministro de dosis (mg/mL) (239-292 mg/mL)	259	275	271	274
Impurezas relacionadas totales	0.20%	0.22%	0.21%	0.21%
Impurezas más grandes individuales	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
PSD	Dv[10]	6 µm	6 µm	8 µm
	Dv[50]	19 µm	21 µm	20 µm
	Dv[90]	47 µm	54 µm	47 µm
pH (5.0-7.4)	6.8	6.8	6.7	6.6
IV Liberación Inicial	< 5 ppm	< 5 ppm		24 ppm
		67 ppm	7 ppm	18 ppm
Injectabilidad	6	7	6	No probado
Ácido Láurico	ND	ND	0.06%	0.11%

Figura 6
40 °C/75% de HR Datos para el Compuesto 1

	Inicial	1M	3M	6M
6 horas	14%	11%	13%	15%
24 horas	46%	41%	44%	49%
30 horas	54%	49%	52%	57%
48 horas	73%	66%	70%	74%
72 horas	88%	83%	84%	87%
96 horas	96%	92%	92%	96%
120 horas	103%	97%	98%	101%
Área de Superficie	0.94 m ² /g			
Formaldehído	0.9 ppm	3.7 ppm	6.0 ppm	11.7 ppm
Acetaldehído	1.6 ppm	2.2 ppm	2.4 ppm	2.0 ppm
Acetona	ND	< 1 ppm	< 1 ppm	ND
Propionaldehído	ND	< 1 ppm	< 1 ppm	ND

Liberación Completa

Área de Superficie

Aldehídos