



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0415531-9 B1



(22) Data do Depósito: 18/10/2004

(45) Data de Concessão: 30/07/2019

(54) Título: FORMULAÇÃO DE ARIPIPAZOL INJETÁVEL ESTÉRIL DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/19; A61K 47/38; A61K 47/26; A61P 25/18.

(30) Prioridade Unionista: 23/10/2003 US 60/513,618.

(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): JANUSZ W. KOSTANSKI; TAKAKUNI MATSUDA; MANOJ NERURKAR; VIJAY H. NARINGREKAR.

(86) Pedido PCT: PCT US2004034367 de 18/10/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/041937 de 12/05/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/04/2006

(57) Resumo: "MÉTODO E FORMULAÇÃO DE ARIPIPAZOL INJETÁVEL ESTÉRIL DE LIBERAÇÃO CONTROLADA". A presente invenção refere-se a uma formulação de aripiprazol secada por congelamento de liberação controlada, a qual é formada de aripiprazol de um tamanho de partícula médio desejado e um veículo deste, que na constituição com água e injeção intramuscular libera aripiprazol durante um período de pelo menos cerca de uma semana e até cerca de oito semanas. Um método para preparar a formulação de aripiprazol secada por congelamento de liberação controlada e um método para tratar esquizofrenia empregando a formulação acima são da mesma forma fornecidos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÃO DE ARIPIPRAZOL INJETÁVEL ESTÉRIL DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO"**.

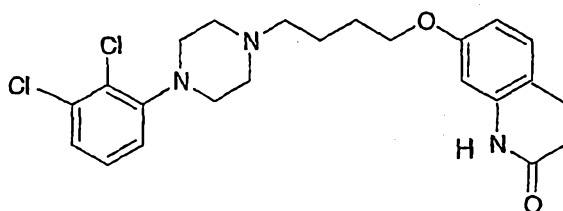
[001] O presente pedido reivindica um benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/513.618, cuja descrição completa está aqui incorporada por referência.

[002] A presente invenção refere-se a uma formulação de aripiprazol secada por congelamento estéril de liberação controlada, uma formulação injetável que contém o aripiprazol secado por congelamento estéril e que libera aripiprazol durante pelo menos um período de uma semana, um método para preparar a formulação anterior, e um método para tratar esquizofrenia e distúrbios relacionados que empregam a formulação anterior.

Antecedentes da Invenção

[003] Patente dos Estados Unidos nº 5.006.528 por O shiro e outros descreve 7-[(4-fenilpiperazino)-butóxi]carboestirilas, que incluem aripiprazol como antagonistas de neurotransmissor dopaminérgico.

[004] Aripiprazol que tem a estrutura



é um agente antipsicótico atípico útil no tratamento da esquizofrenia. Tem solubilidade aquosa inferior ($< 1 \mu\text{g/mL}$ em temperatura ambiente).

[005] Patente dos Estados Unidos Nº 6.267.989 por Liversidge e outros descreve um método para prevenir o crescimento de cristal e agregação de partícula em composições nanoparticuladas em que uma composição nanoparticulada é reduzida a um tamanho de partícula médio eficaz ideal que emprega técnicas de moagem aquosa in-

cluindo moagem por esfera.

[006] Patente dos Estados Unidos 5.314.506 por Midler e outros se refere a um processo para a cristalização direta de um produto farmacêutico tendo partículas de área de superfície alta de pureza e estabilidade altas em que as correntes a jato por colisão são empregadas para obter micromistura de alta intensidade de partículas do produto farmacêutico seguido por nucleação e produção direta de cristais pequenos.

[007] Uma formulação injetável estéril de aripiprazol de longa ação tem mérito como uma forma de dosagem de droga desde que possa aumentar a complacência de pacientes e desse modo abaixar a taxa de recaída no tratamento de esquizofrenia. Exemplos de produtos de droga de longa ação conhecidos para o tratamento de esquizofrenia incluem decanoato de haloperidol e decanoato de flufenazina ambos os quais têm um composto de éster de baixa solubilidade em água dissolvidos em óleo de gergelim. Microcápsulas que contêm Risperidona (W095/13814) e Olanzapine (W099/12549) são da mesma forma conhecidos.

Breve Descrição da Invenção

[008] De acordo com a presente invenção, é fornecida uma formulação de aripiprazol secada por congelamento estéril que na constituição com água para injeção libera aripiprazol, em quantidades terapêuticas, durante um período de pelo menos cerca de uma semana, e preferivelmente durante um período de dois, três ou quatro semanas e até seis semanas ou mais. A formulação de aripiprazol secada por congelamento da invenção inclui:

(a) aripiprazol, e

(b) um veículo para o aripiprazol,

cujas formulações na constituição com formas de água forma uma suspensão injetável que, na injeção, preferivelmente intramuscularmente,

libera quantidades terapêuticas de aripiprazol durante um período de pelo menos uma semana, preferivelmente duas, três ou quatro semanas, e até seis semanas ou mais.

[009] A formulação de aripiprazol secada por congelamento da invenção preferivelmente incluirá:

- (a) aripiprazol,
- (b) um ou mais agentes de suspensão,
- (c) opcionalmente um ou mais agentes espessantes,
- (d) opcionalmente um ou mais tampões, e
- (e) opcionalmente um ou mais agentes de ajuste de pH.

[0010] Um tamanho de partícula médio da formulação de aripiprazol secada por congelamento dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 30 microns é essencial na formulação de um injetável que libera aripiprazol durante um período de pelo menos cerca de uma semana e até seis semanas ou mais, por exemplo até 8 semanas.

[0011] Foi constatado que quanto menor o tamanho de partícula médio do aripiprazol secado por congelamento, mais curto o período de liberação prolongada. Desse modo, de acordo com a presente invenção, quando o tamanho de partícula médio for cerca de 1 micron, o aripiprazol será liberado durante um período menor do que três semanas, preferivelmente cerca de duas semanas. Quando o tamanho de partícula médio for mais do que cerca de 1 micron, o aripiprazol será liberado durante um período de pelo menos duas semanas, preferivelmente cerca de três a quatro semanas, e até seis semanas ou mais. Desse modo, de acordo com a presente invenção, a duração de liberação de aripiprazol pode ser modificada alterando-se o tamanho de partícula do aripiprazol na formação secada por congelamento.

[0012] O termo "tamanho de partícula médio" se refere a um diâmetro médio de volume como medido por métodos de dispersão luz a laser (LLS). Distribuição de tamanho de partícula é medida por méto-

dos por LLS e o tamanho de partícula médio é calculado a partir da distribuição de tamanho de partícula.

[0013] Além disso, de acordo com a presente invenção, uma formulação de aripiprazol injetável estéril de liberação controlada na forma de uma suspensão estéril, isto é, a formulação secada por congelamento da invenção suspensa em água para injeção, é fornecida a qual, na injeção, preferivelmente intramuscularmente, libera quantidades terapêuticas de aripiprazol durante um período de pelo menos uma semana que inclui:

- (a) aripiprazol,
- (b) um veículo deste, e
- (c) água para injeção.

[0014] A formulação injetável estéril de liberação controlada da invenção na forma de uma suspensão estéril permite carregamentos de droga elevadas por unidade em volume da formulação e então permite a liberação de doses relativamente altas de aripiprazol em um volume pequeno de injeção (0,1 - 600 mg de droga por 1 mL de suspensão).

[0015] Além disso, de acordo com a presente invenção, um método é provido para preparar a formulação de aripiprazol secada por congelamento estéril descrita acima a qual inclui as etapas de:

- (a) preparar aripiprazol de massa estéril, preferivelmente tendo uma distribuição de tamanho de partícula desejada e tamanho de partícula médio dentro da faixa de de cerca de 5 a cerca de 100 microns,
- (b) preparar um veículo estéril para o aripiprazol de massa estéril,
- (c) combinar o aripiprazol de massa estéril e o veículo estéril para formar uma suspensão primária estéril,
- (d) reduzir o tamanho de partícula médio de aripiprazol na

suspensão primária estéril para dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 30 microns, para formar uma suspensão estéril final, e

(e) secar por congelamento a suspensão estéril final para formar uma suspensão secada por congelamento estéril do aripiprazol de forma polimórfica desejada (anidro, monohidrato e, ou uma mistura de ambos).

[0016] Na realização do método acima, a redução do tamanho de partícula médio da suspensão primária estéril para o tamanho de partícula médio desejado é realizada empregando-se um procedimento de moagem úmida asséptica, que preferivelmente é moagem por esfera úmida asséptica. A moagem úmida asséptica é essencial na formação de uma formulação de aripiprazol estéril e homogênea da distribuição de tamanho de partícula médio desejado.

[0017] Além disso, de acordo com a presente invenção, um método para secar por congelamento a suspensão estéril final de aripiprazol é fornecido o qual produz um aripiprazol secado por congelamento estéril de forma polimórfica desejada, que é anidro, monohidrato, ou uma mistura de ambos.

[0018] Ainda também de acordo com a presente invenção, um método é fornecido para tratar esquizofrenia e doenças relacionadas que incluem a etapa de administrar a um paciente em necessidade de tratamento quantidades terapêuticas da formulação de aripiprazol injetável de liberação controlada descrito acima.

[0019] Como uma observação inesperada, foi descoberto que uma suspensão de aripiprazol suspensa em um sistema de solvente aquoso manterá uma concentração de plasma de droga de aripiprazol substancialmente constante quando administrada por injeção; preferivelmente como uma injeção intramuscular. Nenhum grande "fenômeno de explosão" é observado e é consideravelmente surpreendente que uma concentração de plasma de droga de aripiprazol constante possa

ser mantida a partir de uma (1) a mais do que oito (8) semanas empregando a suspensão de aripiprazol da invenção. A dose de partida diária para uma formulação de aripiprazol oralmente administrada é quinze (15) miligramas. A fim de administrar uma dose de droga equivalente em uma (1) a mais do que oito (8) semanas da quantidade de dosagem oral requer a administração de uma quantidade muito grande da droga como uma dose única. A formulação injetável de aripiprazol aquosa da invenção pode ser administrada para liberar quantidades grandes da droga sem criar problemas de complacência de pacientes.

[0020] A formulação injetável de aripiprazol da invenção pode incluir formas cristalinas de monohidrato ou anidras de aripiprazol ou uma mistura contendo ambos. Se o monohidrato for empregado, a manutenção de uma concentração de plasma de droga prolongada é possível.

[0021] A formulação injetável de aripiprazol da invenção pode ser administrada como uma suspensão aquosa pronta para uso; entretanto, secando-se por congelamento esta suspensão um produto de droga mais útil pode ser fornecido.

Breve Descrição das Figuras

[0022] Figura 1 é um gráfico que descreve concentrações de plasma médias versus perfis de tempo da formulação do Exemplo 1 da invenção em ratos;

[0023] Figura 2 é um gráfico que descreve concentrações de plasma médias versus perfis de tempo da formulação de Exemplo 1 da invenção em cachorros; e

[0024] Figura 3 é um gráfico que descreve concentrações de plasma médias vs. perfis de tempo da formulação do Exemplo 1 da invenção em seres humanos.

Descrição Detalhada da Invenção

[0025] A formulação de aripiprazol injetável estéril de liberação

controlada da invenção incluirá aripiprazol em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 1 para cerca de 40%, preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 20%, e mais preferivelmente de cerca de 8 a cerca de 15% em peso com base no peso da formulação injetável estéril.

[0026] Como indicado, o tamanho de partícula médio desejado do aripiprazol é essencial na produção de uma formulação injetável que tem as propriedades de liberação controlada desejada de aripiprazol. Desse modo, para produzir a liberação controlada desejada, o aripiprazol deve ter um tamanho de partícula médio dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 30 microns, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 20 microns, e mais preferivelmente para cerca de 1 a cerca de 10 a 15 microns.

[0027] Onde o período de liberação controlada desejado é pelo menos cerca de duas semanas, até seis semanas ou mais, preferivelmente cerca de três a cerca de quatro semanas, o aripiprazol terá um tamanho de partícula médio dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 20, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 10 microns, mais preferivelmente de cerca de 2 a cerca de 4 microns, e preferivelmente cerca de 2,5 microns. O aripiprazol que tem um tamanho de partícula médio de cerca de 2,5 microns terá uma distribuição de tamanho de partícula como segue:

Preferido	Mais Preferido
95% < 20 microns	95% < 8 microns
90% < 15 microns	90% < 6 microns
50% < 10 microns	75% < 3 microns
10% < 2 microns	50% < 1,5 micron
	10% < 0,5 micron

[0028] A formulação de aripiprazol da invenção será formada preferivelmente de:

A. aripiprazol,

B. um veículo deste, que inclui:

- (a) um ou mais agentes de suspensão,
- (b) um ou mais agentes espessantes,
- (c) um ou mais tampões, e
- (d) opcionalmente um ou mais agentes de ajuste de pH.

[0029] O agente de suspensão estará presente em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,2 a cerca de 10% em peso, preferivelmente para cerca de 0,5 a cerca de 5% em peso com baseado no peso total da formulação injetável estéril. Exemplos de agentes de suspensão adequados para uso incluem, porém não são limitados a, um, dois ou mais dentre os seguintes: carboximetil celulose sódica, hidroxipropil celulose, carboximetil celulose, hidroxipropiletil celulose, hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidona, com carboximetil celulose sódica e polivinilpirrolidona sendo preferidas. Outros agentes de suspensão adequados para uso no veículo para o aripiprazol incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais e tensoativos, incluindo tensoativos não iônicos e iônicos, tais como cloreto de piridínio cetílico, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), dextrano, glicerol, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool de cetoestearila, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres de alquila de polioxietileno (por exemplo, éteres de macrogol tais como cetomacrogol 1000), derivados de óleo de rícino de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de sorbitano de polioxietileno (por exemplo, Tweens® comercialmente disponível; tal como, por exemplo, Tween 20® e Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)); polietileno glicóis (por exemplo, Carbowaxs 3350® e 1450®, e Carbopol 934® (Union Carbide)), brometo de dodecil trimetil amônio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose cálcica, hidroxipropil celulosas (por exem-

plo, HPC, HPC-SL e HPC-L), metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetil-celulose, celulose não cristalina, silicato de alumínio magnésio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (da mesma forma conhecido como tiloxapol, superiora, e triton), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68® e F108®, que são copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno); poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, da mesma forma conhecido como Poloxamine 908®, que é um copolímero de bloco tetrafuncional derivado da adição seqüencial de óxido de propileno e óxido de etileno em etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N. J.)); um fosfolípídeo carregado tal como dimiristoil fosfatidil glicerol, dioctilsulfossuccinato (DOSS); Tetronic 1508®; (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfossuccínico de sódio (por exemplo, Aerossol OT®, que é um éster de dioctila de ácido sulfossuccínico de sódio (American Cyanamid)); Duponolp®, que é um lauril sulfato de sódio (DuPont); Tritons X-200®, que é um sulfonato de poliéter de alquil arila (Rohm e Haas); Crodestas F-110®, que é uma mistura de estearato de sacarose e diestearato de sacarose (Croda Inc.); pisononilfenoxipoli-(glycidol), da mesma forma conhecido como Olin-10G® ou Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); e SA9OHCO que é $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)) - CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglicamida; n-decil β -D-glicopiranosídeo; n-decil β -D-maltopiranosídeo; n-dodecil β -D-glicopiranosídeo; n-dodecil β -D-maltosídeo; heptanoil-N-metilglicamida; n-heptil- β -D-glicopiranosídeo; n-heptil β -D-tioglicosídeo; n-hexil β -D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglicamida; n-nonil β -D-glicopiranosídeo; octanoil-N-metilglicamida; n-octil- β -D-glicopiranosídeo; octil β -D-tioglicopiranosídeo; e similares.

[0030] A maioria destes agentes de suspensão são excipientes

farmacêuticos conhecidos e é descrita em detalhes no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado juntamente pela American Pharmaceutical Association e The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986), especificamente incorporada através de referência. Os agentes de suspensão são comercialmente disponibilizados e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na arte.

[0031] Carboximetil celulose ou o sal de sódio desta é particularmente preferido, onde o tamanho de partícula médio é cerca de 1 micron ou mais.

[0032] O agente espessante (da mesma forma referido como um agente de proteção criogênico/de liofilização) estará presente em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 10% em peso, preferivelmente de cerca de 3 a cerca de 8% em peso, mais preferivelmente de cerca de 4 a cerca de 5% em peso com base no peso total da formulação injetável estéril. Os exemplos de agentes espessantes adequados para uso aqui incluem, mas não são limitados a, um, dois ou mais dos seguintes: manitol, sacarose, maltose, xilitol, glicose, amidos, sorbitol, e similares, com manitol sendo preferido para formulações onde o tamanho de partícula médio é cerca de 1 micron ou mais. Foi constatado que xilitol e/ou sorbitol realça a estabilidade da formulação de aripiprazol inibindo o crescimento de cristal e a aglomeração de partículas de droga de forma que o tamanho de partícula desejado possa ser obtido e mantido.

[0033] O tampão será empregado em uma quantidade para ajustar o pH de uma suspensão aquosa da formulação de aripiprazol secada por congelamento em de cerca de 6 a cerca de 8, preferivelmente cerca de 7. Para obter tal pH, normalmente o tampão, dependendo de tipo, será empregado em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 0,02 a cerca de 2% em peso, preferivelmente de cerca de 0,03 a cerca

de 1% em peso, e mais preferivelmente cerca de 0,1% em peso com base no peso total da formulação injetável estéril. Os exemplos de tampões adequados para uso aqui incluem, mas não são limitados a, um, dois ou mais do seguinte: fosfato de sódio, fosfato de potássio ou tampão de TRIS, com fosfato de sódio sendo preferido.

[0034] A formulação secada por congelamento da invenção pode opcionalmente incluir um agente de ajuste de pH que é empregado em uma quantidade para ajustar o pH da suspensão aquosa do aripiprazol secado por congelamento dentro da faixa de cerca de 6 a cerca de 7,5, preferivelmente cerca de 7 e pode ser um ácido ou base dependendo se o pH da suspensão aquosa do aripiprazol secado por congelamento necessita ser aumentado ou diminuído para alcançar o pH neutro desejado de cerca de 7. Desta maneira, onde o pH necessita ser diminuído, um agente de ajuste de pH ácido que como ácido clorídrico ou ácido acético, preferivelmente ácido clorídrico, pode ser empregado. Quando o pH necessita ser aumentado, um agente de ajuste de pH básico será empregado tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de cálcio, óxido de magnésio ou hidróxido de magnésio, preferivelmente hidróxido de sódio.

[0035] As formulações de aripiprazol secadas por congelamento podem ser constituídas com uma quantidade de água para injeção para fornecer a partir de cerca de 10 a cerca de 400 mg de aripiprazol liberados em um volume de 2,5 mL ou menos, preferivelmente 2 mL para uma dosagem de duas a seis semanas.

[0036] Na realização do método para preparar a formulação de aripiprazol secada por congelamento da invenção, é requerido que tudo seja estéril a fim de que aripiprazol estéril e veículo estéril sejam combinados assepticamente para formar uma suspensão estéril e que a suspensão estéril seja secada por congelamento de uma maneira para formar massa ou pó secado por congelamento estéril. Desta ma-

neira, um procedimento asséptico é empregado para produzir aripiprazol encorpado estéril de distribuição de tamanho de partícula desejado. O aripiprazol encorpado estéril terá um tamanho de partícula médio dentro da faixa a partir de cerca de 5 a cerca de 100 microns, preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 90 microns.

[0037] Preferivelmente, um método de cristalização a jato por colisão é empregado para produzir aripiprazol estéril de tamanho de partícula pequeno desejado e uma distribuição por tamanho rigorosa, alta área de superfície, alta pureza química, alta estabilidade devido a estrutura cristalina melhorada, ao mesmo tempo que empregando processo contínuo.

[0038] A cristalização a jato por colisão utiliza duas correntes de jato que batem uma na outra de frente. Uma das correntes transporta uma solução rica no aripiprazol e a outra transporta um anti-solvente, tal como água. As duas correntes batem uma na outra, que permite mistura homogênea rápida e supersaturação devido a alta turbulência e alta intensidade de micromistura no impacto. Esta realização imediata de supersaturação inicia rápida nucleação. Em geral, o tamanho de cristal médio diminui com o aumento da supersaturação e diminuição da temperatura do anti-solvente. Portanto, a fim de obter o tamanho de partícula menor, é vantajoso ter a concentração mais alta possível da solução rica e a temperatura mais baixa do anti-solvente.

[0039] O veículo para o aripiprazol encorpado estéril incluindo agente de suspensão, agentes espessantes, tampão, agente de ajuste de pH opcional e água é preparado e submetido à esterilização. Depois disso, o aripiprazol encorpado estéril e veículo estéril são assepticamente combinados para formar uma suspensão primária estéril e o tamanho de partícula do aripiprazol é reduzido a um nível desejado. Isto é preferivelmente realizado empregando-se um procedimento de moagem úmida asséptico em que as partículas estéreis de aripiprazol

dispersas no veículo estéril são submetidas a meios de moagem na presença de meios de moagem para reduzir o tamanho de partícula do aripiprazol para dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 10 microns, dependendo do período de liberação controlada desejado.

[0040] O procedimento de moagem úmida asséptico é preferivelmente moagem por esferas úmida. Quando o tamanho de partícula médio desejado do aripiprazol é acima de cerca de 1 micron, a suspensão primária (veículo de aripiprazol combinado) é passada através de um moinho de esfera úmida, única vez (passagem única) de cerca de 5 a cerca de 15 L/hora, preferivelmente de cerca de 8 a cerca de 12 L/h, e mais preferivelmente cerca de 10 L/hora, para reduzir o tamanho de partícula médio do aripiprazol para dentro da faixa desejada, por exemplo, de cerca de 1 a cerca de 5 microns.

[0041] Além dos moinhos de esferas, tais como moinhos Dyno, outros moinhos de energia baixa e alta podem ser empregadas tal como um moinho de cilindro, e moinhos de alta energia podem ser empregadas tais como moinhos de Netzsch, moinhos de DC e moinhos Planetários. Entretanto, é essencial que o procedimento de moagem e equipamento empregado sejam capazes de produzir formulação de aripiprazol estéril do tamanho de partícula médio desejado.

[0042] Outras técnicas para redução de tamanho de partícula que podem ser empregadas incluem cristalização controlada asséptica, homogeneização de cisalhamento elevado, homogeneização de alta pressão e microfluidização para produzir partículas tendo um tamanho de partícula médio variando de cerca de 1 a cerca de 100 microns.

[0043] A suspensão final resultante é assepticamente enchida em frascos estéreis e assepticamente carregada em um secador por congelamento esterilizado. É essencial que um ciclo de secagem por congelamento cuidadosamente projetado seja aplicado a fim de formar e/ou manter a forma de cristal desejada do aripiprazol, que é conheci-

da por existir na forma de monohidrato (Hidrato de Aripiprazol A) bem como em várias formas anidras, isto é Cristais de Anidrido B, Cristais de Anidrido C, Cristais de Anidrido D, Cristais de Anidrido E, Cristais de Anidrido F e Cristais de Anidrido G, todos os quais podem ser empregados na formulação da invenção.

[0044] O monohidrato de aripiprazol (grãos) ou hidrato como referido abaixo, empregado na presente invenção, tem as propriedades fisicoquímicas dadas em (1)-(5) abaixo. Este hidrato de aripiprazol é descrito em seguida como "hidrato de Aripiprazol A".

[0045] (1) Tem uma curva endotérmica caracterizada pelo aparecimento de pico pequeno a cerca de 71°C e um pico endotérmico gradual 60°C a 120°C.

[0046] (2) Tem um espectro de ^1H -RMN que tem picos característicos em 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,97 ppm (t amplo, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,92 ppm (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,43 ppm (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,04 ppm (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) e 10,00 ppm (s, 1H).

[0047] (3) Tem um espectro de difração de raios X de pó que tem picos característicos em $2\theta = 12,6^\circ$, $15,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $22,5^\circ$ e $24,8^\circ$.

[0048] (4) Tem faixas de absorção de infravermelho claro em 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 e 784 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

[0049] (5) Tem um tamanho de grão médio de 50 μm ou menos.

[0050] O Hidrato de Aripiprazol A é fabricado moendo-se o hidrato de aripiprazol convencional.

[0051] Os métodos de moagem convencionais podem ser empregados para moer o hidrato de aripiprazol. Por exemplo, o hidrato de

aripiprazol pode ser moído em uma máquina de moer. Uma máquina de moer amplamente empregada pode ser empregada, tal como um atomizador, moinho a pino, moinho a jato ou moinho por esfera. Destes, o atomizador é preferido.

[0052] Com respeito às condições de moagem específicas ao empregar um atomizador, uma velocidade rotacional de 5000-15000 rpm poderia ser empregada ao eixo principal, por exemplo, com uma rotação de alimentação de 10-30 rpm e um tamanho de orifício de tela de 1-5 mm.

[0053] O tamanho de grão médio do Hidrato de Aripiprazol A obtido por moagem normalmente seria 50 μm ou menos, preferivelmente 30 μm ou menos. O tamanho de grão médio pode ser verificado pelo método de medida de tamanho de grão descrito em seguida.

[0054] Medida de Tamanho de grão: 0,1 g dos grãos a ser medido foi suspenso em uma solução de n-hexano de 20 ml de 0,5 g de lecitina de soja e o tamanho do grão foi medido empregando-se um medidor de distribuição de tamanho (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

[0055] Os cristais de anidrido de aripiprazol empregados na presente invenção têm as propriedades físicoquímicas dadas (6)-(10) abaixo. Estes cristais de anidrido de aripiprazol são referidos em seguida como "Cristais de Anidrido de Aripiprazol B".

[0056] (6) Eles têm um espectro de ^1H -RMN (DMSO-d_6 , TMS), o qual teve picos característicos em 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,97 ppm (t amplo, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,92 ppm (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,43 ppm (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,04 ppm (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) e 10,00 ppm (s, 1H).

[0057] (7) Eles têm um espectro de difração de raio X de pó, o qual teve picos característicos em $2\theta = 11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ e

22,1°.

[0058] (8) Eles têm faixas de absorção de infravermelho claro em 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 e 779 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

[0059] (9) Eles exibem um pico endotérmico próximo a cerca de 141,5°C em análise térmica termogravimétrica/diferencial (taxa de aquecimento 5°C/minutos).

[0060] (10) Eles exibem um pico endotérmico próximo a cerca de 140,7°C em calorimetria de varredura diferencial (taxa de aquecimento 5°C/minutos).

[0061] Os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregados na presente invenção têm baixa higroscopicidade. Por exemplo, os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregados na presente invenção mantêm um teor de água de 0,4% ou menos depois de 24 horas dentro de dessecador mantido em uma temperatura de 60°C e uma umidade de 100%.

[0062] Os métodos bem-conhecidos de medir o teor de água podem ser empregados contanto que eles sejam métodos geralmente empregados para medir o teor de água de cristais. Por exemplo, um método tal como o método de Karl Fischer pode ser empregado.

[0063] Os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregados na presente invenção são preparados por exemplo aquecendo-se o Hidrato de Aripiprazol A anteriormente mencionado a 90 - 125°C. O tempo de aquecimento é geralmente cerca de 3-50 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e temperatura de aquecimento são inversamente relacionados, de forma que por exemplo o tempo de aquecimento será mais longo quanto mais baixa for a temperatura de aquecimento, e mais curto quanto mais alta for a temperatura de aquecimento. Especificamente, se a temperatura de aquecimento do Hidrato de Aripiprazol A for 100°C, o tempo de aque-

cimento normalmente deve ser de 18 horas ou mais ou preferivelmente cerca de 24 horas. Se a temperatura de aquecimento de Hidrato de Aripiprazol A for 120°C, por outro lado, o tempo de aquecimento pode ser cerca de 3 horas. Os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B da presente invenção podem ser preparados certamente aquecendo-se Hidrato de Aripiprazol A durante cerca de 18 horas a 100°C, e em seguida aquecendo durante cerca de 3 horas a 120°C.

[0064] Além disso, os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregados na presente invenção são preparados por exemplo aquecendo-se os cristais de anidrido de aripiprazol convencionais a 90-125°C. O tempo de aquecimento é geralmente cerca de 3-50 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e temperatura de aquecimento são inversamente relacionados, como acima descrito. Especificamente, se a temperatura de aquecimento dos cristais de anidrido de aripiprazol for 100°C, o tempo de aquecimento pode ser cerca de 4 horas, e se a temperatura de aquecimento for 120°C o tempo de aquecimento pode ser cerca de 3 horas.

[0065] Os cristais de anidrido de aripiprazol que são a matéria-prima para preparar os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregados na presente invenção são preparados por exemplo pelo Método a ou b abaixo.

Método a:

[0066] Os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B são preparados por métodos bem conhecidos, assim como reagindo-se 7-(4-bromobutóxi)-3,4-dihidrocarboestirila com 1-(2,3-diclorofenil)piperidina e recristalizando-se os cristais de aripiprazol crus resultantes com etanol como descrito no Exemplo 1 da Publicação de Patente não examinada Japonesa Nº 191256/1990.

Método b:

[0067] Os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B são preparados

aquecendo-se hidrato de aripiprazol convencional a uma temperatura de pelo menos 60°C e menos que 90°C. O tempo de aquecimento é geralmente cerca de 1 - 30 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e temperatura de aquecimento estão inversamente relacionados, como descrito acima. Especificamente, se a temperatura de aquecimento do hidrato de aripiprazol for cerca de 60°C, o tempo de aquecimento pode ser cerca de 8 horas, ao mesmo tempo que se a temperatura de aquecimento for 80°C, o tempo de aquecimento pode ser cerca de 4 horas.

[0068] O método b é descrito nos Proceedings do 4º Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de outubro de 1996).

[0069] Além disso, os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregados na presente invenção são preparados por exemplo aquecendo-se o hidrato de aripiprazol convencional a 90 - 125°C. O tempo de aquecimento é geralmente cerca de 3 - 50 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e temperatura de aquecimento são inversamente relacionados. Especificamente, se a temperatura de aquecimento do hidrato de aripiprazol for 100°C, o tempo de aquecimento pode ser cerca de 24 horas, enquanto se a temperatura de aquecimento for 120°C, o tempo de aquecimento pode ser cerca de 3 horas.

[0070] O hidrato de aripiprazol que é o material cru para preparar os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregado na presente invenção é preparado por exemplo pelo Método c abaixo.

Método c:

[0071] O hidrato de aripiprazol é obtido dissolvendo-se os cristais de anidrido de aripiprazol obtidos pelo Método a acima em um solvente hidroso, e aquecendo-se e em seguida resfriando-se a solução resultante. Empregando este método, o hidrato de aripiprazol é precipi-

tado como cristais no solvente de hidroso.

[0072] Um solvente orgânico contendo água é geralmente empregado como o solvente hidroso. O solvente orgânico deve ser aquele que é miscível com água, tal como por exemplo um álcool tal como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, uma cetona tal como acetona, um éter tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, ou uma mistura destes, com etanol sendo particularmente desejável. A quantidade de água no solvente hidroso pode ser 10 - 25% em peso do solvente, ou preferivelmente perto de 20% em peso.

[0073] Como mencionado acima, os Cristais de Anidrido de Aripiprazol B empregados na presente invenção são preparados aquecendo-se a 90 - 125°C do Hidrato de Aripiprazol A, cristais de anidrido de aripiprazol convencionais ou hidrato de aripiprazol convencional, e o Hidrato de Aripiprazol A, cristais de anidrido de aripiprazol convencionais ou hidrato de aripiprazol convencional podem ser empregados individualmente ou em combinação.

[0074] As formas de cristal acima e outras formas de cristal de aripiprazol e métodos para fazer tais formas de cristal que podem ser empregadas aqui incluem Hidrato A e Cristais de Anidrido B bem como Cristais de Anidrido C, Cristais de Anidrido D, Cristais de Anidrido E, Cristais de Anidrido F e Cristais de Anidrido G, como descrito em PCT WO 03/26659, publicado em 4 de abril de 2003.

[0075] Se a forma de monohidrato do aripiprazol na formulação secada por congelamento é desejada em seguida o ciclo de secagem por congelamento deve incluir o resfriamento da formulação a cerca de - 40°C em uma taxa de resfriamento adequada. A secagem primária deve ser realizada em uma temperatura abaixo de cerca de 0°C e uma duração e vácuo adequados.

[0076] Se a forma anidra do aripiprazol na formulação secada por congelamento é desejada em seguida o ciclo de secagem por conge-

lamento deve incluir três fases: congelamento, secagem primária e secagem secundária. A fase de congelamento deve incluir o resfriamento da formulação a cerca de -40°C em uma taxa de resfriamento adequado. A secagem primária deve ser realizada em uma temperatura abaixo de cerca de 0°C e uma duração e vácuo adequados. A secagem secundária deve ser realizada em uma temperatura acima de cerca de 0°C e uma duração e vácuo adequados.

[0077] Os frascos com a suspensão de aripiprazol secada por congelamento resultante são assepticamente interrompidos sob pressão atmosférica ou vácuo parcial e selados.

[0078] Formulações injetáveis preferidas na forma de suspensões aquosas são demonstradas abaixo:

[0079] Tamanho de Partícula Preferido de Cerca de 1-10 Microns (Preferivelmente Cerca de 2,5 Microns).

	Faixa % p/v	Faixa Preferida % p/v
(1) Aripiprazol Estéril - (tamanho de partícula médio de cerca de 1 a cerca de 5 microns)	1 a 40	8 a 15
(2) Agente de Suspensão (preferivelmente sal de Na de carboximetil celulose)	0,2 a 10	0,5 a 5
(3) Agente espessante (preferivelmente manitol)	1 a 10	4 a 5
(4) Tampão (preferivelmente fosfato de sódio) (pH ajustado em cerca de 6 a cerca de 7,5)	0,02 a 2	0,03 a 1
(5) Agente de Ajuste de pH (preferivelmente hidróxido de sódio) (pH ajustado em cerca de 6 a cerca de 7,5)	Quando necessário	Quando necessário
(6) Água para injeção	Quando necessário	Quando necessário

[0080] O aripiprazol estará presente na formulação injetável aquosa em uma quantidade dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 40% (p/v), preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 20% (p/v), e mais preferivelmente de cerca de 8 a cerca de 15% (p/v), com base na formulação injetável total.

[0081] Em modalidades preferidas, os aripiprazóis estarão presentes na formulação injetável aquosa para fornecer de cerca de 50 a cerca de 400 mg/2 mL de formulação, preferivelmente de cerca de 100 a cerca de 200 mg/mL de formulação.

[0082] Formulações injetáveis de dose individual preferidas de acordo com a invenção são como segue:

Aripiprazol	100 mg	200 mg	400 mg
Carboximetil celulose	9 mg	9 mg	9 mg
Manitol	45 mg	45 mg	45 mg
Fosfato de Na	0,8 mg	0,8 mg	0,8 mg
Hidróxido de sódio	qs para ajustar pH a 7	qs para ajustar pH a 7	qs para ajustar pH a 7
Água para injeção	qs para 1 mL	qs para 1 mL	qs para 1 mL

[0083] As formulações de aripiprazol da invenção são empregadas para tratar esquizofrenia e distúrbios relacionados tais como distúrbio bipolar e demência em pacientes humanos. A dosagem preferida empregada para as formulações injetáveis da invenção será uma única injeção ou injeções múltiplas contendo de cerca de 100 a cerca de 400 mg de aripiprazol/mL administradas uma a duas vezes mensalmente. A formulação injetável é preferivelmente administrada intramuscularmente, embora injeções subcutâneas sejam aceitáveis também.

[0084] Os exemplos seguintes representam modalidades preferidas da invenção.

Exemplos

Exemplo 1

[0085] Uma suspensão aquosa injetável de aripiprazol (Depósito

IM) (200 aripiprazol/2 mL, 200 mg/frasconete) foi preparada como segue.

Microssuspensão de Aripiprazol Preparada por Moagem de Meios

[0086] Uma dispersão microparticulada de aripiprazol foi preparada empregando um DYNO®- MILL (Tipo KDL A, fabricado por Willy A. Bachoffen AG Maschinenfabrik, Basel, Suíça).

[0087] Os seguintes ingredientes foram adicionados em um vaso encamisado de vidro de 3L mantido a 15°C ($\pm$ 5°C) para formar uma suspensão primária estéril:

Aripiprazol	100 g
Carboximetilcelulose, Sal de Sódio 7L2P	9,0 g
Manitol	45 g
Fosfato de Sódio, Monobásico	0,8 g
Solução de Hidróxido de Sódio, 1N	q.s. para ajustar pH em 7,0
Água para Injeção, USP	q.s. para 1040 g

[0088] A suspensão primária foi misturada em 500 - 1000 rpm durante cerca de 0,5 hora e em seguida a 300 - 500 rpm durante um adicional de 1 hora sob vácuo 20 "Hg ($\pm$ 5"Hg).

[0089] O moinho de meios foi preparado desta maneira para o processo de moagem de meios. O recipiente de moagem foi particularmente enchido com contas de óxido de zircônio e a dispersão foi passada através do moinho operando nas seguintes condições:

Recipiente de moagem:	vaso de aço inoxidável de 0,6L encamisado de água
Temperatura do refrigerador:	15°C ($\pm$ 5°C)
Velocidade de agitação:	2500 rpm
Meio de moagem:	500 mL de contas de óxido de zircônio de densidade muito alta (VHD)
Taxa de fluxo de suspensão:	10 L/h

Tempo de moagem: 6 minutos

[0090] Depois de uma moagem de passagem única, uma amostra da suspensão processada foi removida e avaliada quanto à distribuição de tamanho de partícula empregando Analisador de Distribuição de Tamanho de Partícula de Dispersão a Laser Horiba LA-910. As partículas foram determinadas para ter um tamanho de partícula médio de 2,5 microns (μ) e a seguinte distribuição de tamanho de partícula: 10% < 0,4 μ , 50% < 1,6 μ , 75% < 3,3 μ , 90% < 5,9 μ e 95% < 7,6 μ .

[0091] 2,5 mL da suspensão acima foram assepticamente enchedos em frascos esterilizados que foram em seguida parcialmente interrompidos assepticamente com tampões esterilizados. Os frascos foram assepticamente transferidos para um secador por congelamento e liofilizados de acordo com o seguinte ciclo:

[0092] (a) tratamento térmico: congelar o produto a -40°C durante 0,1 - 1 hora e mantido a -40°C durante pelo menos 3 horas,

[0093] (b) resfriar o condensador a -50°C ou abaixo ,

[0094] (c) secagem primária: diminuir a pressão da câmara em aproximadamente 100 microns Hg e aumentar a temperatura do produto para -5°C durante aproximadamente 2 horas; continuar a secagem primária a -5°C e 100 microns Hg durante pelo menos 48 horas,

[0095] (d) tamponar os frascos sob pressão atmosférica ou vácuo parcial empregando nitrogênio estéril ou ar e remover do secador por congelamento,

[0096] (e) selar os frascos com os selos e rótulos apropriados.

Exemplo 2

[0097] Uma suspensão aquosa injetável de aripiprazol (Depósito IM) (200 mg de aripiprazol/2 mL, 200 mg/frasco) foi preparada como segue.

Microssuspensão de Aripiprazol Preparado por Cristalização a Jato por Colisão

[0098] Uma dispersão microparticulada de aripiprazol foi preparada empregando cristalização a jato por colisão.

[0099] O seguinte procedimento foi empregado para formar um aripiprazol encorpado estéril:

[00100] 1. Suspender 100 g de aripiprazol em 2000 mL de 95% de etanol. Aquecer a suspensão a 80°C até que se torne uma solução clara.

[00101] 2. Filtrar por refinamento a solução de aripiprazol em um vaso de sustentação e manter a 80°C.

[00102] 3. Filtrar por refinamento 2000 mL de água em outro vaso de sustentação e aquecer a 80°C.

[00103] 4. Bombear a solução de aripiprazol através de um bico de 0,05 cm (0,02 polegada) de diâmetro em 0,25 kg/minuto e colidi-la com a água a 30°C bombeada em 0,25 kg/minuto através de um bico de 0,05 cm (0,02 polegada) de diâmetro para formar uma suspensão cristalina que é coletada em um vaso de colisão.

[00104] 5. Agitar a suspensão cristalina recentemente formada no vaso de colisão enquanto continuamente transferindo-a para um receptor para manter um volume constante no vaso de colisão.

[00105] 6. No término da colisão, resfriar a suspensão no receptor em temperatura ambiente.

[00106] 7. Filtrar a suspensão.

[00107] 8. Secar a massa úmida a 35°C sob vácuo para produzir 100 g (96% de recuperação) de aripiprazol com tamanho de partícula reduzido ($90\% < 100\ \mu\text{m}$).

[00108] Os seguintes ingredientes foram adicionados em um vaso encamisado de vidro de 3L mantido a 15°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) para formar uma suspensão primária estéril:

Aripiprazol (preparado por cristalização a jato

por colisão):

100 g

Carboximetilcelulose, Sal de Sódio 7L2P	9,0 g
Manitol	45 g
Fosfato de Sódio, Monobásico	0,8 g
Solução de Hidróxido de Sódio, 1N	q.s. para ajustar pH em 7,0
Água, USP	q.s. para 1040 g

[00109] A suspensão estéril foi misturada em 500-1000 rpm durante cerca de 0,5 hora e em seguida em 300 - 500 rpm durante uma 1 hora adicional sob vácuo 20" Hg (± 5 "Hg).

[00110] Verificou-se que a suspensão estéril contém partículas tendo tamanho de partícula médio de 2,5 microns e a seguinte distribuição de tamanho de partícula:

10% <	0,4 μ
50% <	1,6 μ
75% <	3,3 μ
90% <	5,9 μ
95% <	7,5 μ

[00111] 2,5 mL da suspensão acima foram assepticamente enchidos em frascos esterilizados que foram em seguida assepticamente parcialmente interrompidos com tampões esterilizados. Os frascos foram assepticamente transferidos para um secador por congelamento e liofilizados de acordo com o seguinte ciclo:

(a) tratamento térmico: congelar o produto a -40°C durante 0,1 - 1 hora e manter a -40°C durante pelo menos 6 horas,

(b) resfriar o condensador a -50°C ou abaixo,

(c) secagem primária: diminuir a pressão da câmara em aproximadamente 100 microns Hg e aumentar a temperatura do produto para -5°C durante aproximadamente 2 horas; continuar a secagem primária a -5°C e 100 microns Hg durante pelo menos 48 horas,

(d) tamponar os frascos sob pressão atmosférica ou vácuo parcial empregando nitrogênio estéril ou ar e remover do seca-

dor por congelamento,

(e) selar os frascos com os selos e rótulos apropriados.

Exemplo 3 (Dados de PK de Animal)

A. Estudo de depósito I.M. de dose única em ratos

[00112] Formulação de depósito I.M. de aripiprazol preparada no Exemplo 1 foi injetada no músculo da coxa de quinze ratos (M-machos, F-fêmeas) em doses de 12,5, 25, e 50 mg/kg. Amostras de sangue para a avaliação de exposição sistêmica depois da administração de depósito I.M. de aripiprazol foram coletadas nos dias 1 (6 horas pós-dose), 2, 4, 7, 10, 15, 22, 28, 36, e 43 e analisadas quanto a aripiprazol. A Figura 1 mostra concentrações de plasma médias vs. perfis de tempo de aripiprazol em ratos.

B. Estudo de depósito I.M. de dose única em cães

[00113] Formulação de depósito intramuscular (I.M.) de aripiprazol preparada no Exemplo 1 foi injetada no músculo da coxa de cinco cães (M-machos, F-fêmeas) em doses de 100, 200, e 400 mg. Amostras de sangue para a avaliação de exposição sistêmica depois da administração de depósito I.M. de aripiprazol foram coletadas nos dias 1 (10 e 30 minutos, e 1, 3, e 8 horas pós-dose), 2, 4, 7, 10, 15, 22, 28, 36, e 42 e analisadas para aripiprazol. A Figura 2 mostra concentrações de plasma médias vs. perfis de tempo de aripiprazol em cães.

Perfis de PK

[00114] Perfis do tempo de concentração de soro de rato de aripiprazol médios são graficamente mostrados na Figura 1. As suspensões aquosas de aripiprazol mostraram concentração de soro fixa durante pelo menos 4 semanas no modelo de rato.

[00115] Perfis do tempo de concentração de soro de cães de aripiprazol médios são graficamente mostrados na Figura 2.

[00116] As suspensões aquosas de aripiprazol mostraram concentração de soro fixa durante 3 - 4 semanas no modelo de cão.

Exemplo 4 (Dados de PK em ser-humano)

Estudo de depósito I.M. de dose única em pacientes

[00117] Formulação de depósito I.M. de aripiprazol preparada no Exemplo 1 foi administrada intramuscularmente em pacientes diagnosticados com distúrbios esquizoafetivos ou esquizofrenia estável, crônicos. O projeto de estudo incluiu administração de uma dose de 5-mg de solução de aripiprazol em todos os indivíduos seguidos por uma única dose de depósito IM em 15, 50, e 100 mg por paciente. Amostras para análise de PK foram coletadas até que concentrações de plasma de aripiprazol fossem menores do que o limite inferior de quantificação (LLQ) para 2 visitas consecutivas.

[00118] A Figura 3 mostra concentrações de plasma médias vs. perfis de tempo de aripiprazol em 2 e 3 indivíduos dosados com 15 mg de Depósito IM, e 4 e 5 indivíduos que receberam 50 mg de Depósito IM. Em todos os casos os níveis de plasma de aripiprazol mostraram um rápido começo de liberação e liberação controlada durante pelo menos 30 dias.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação injetável de aripiprazol estéril de liberação controlada na forma de uma suspensão estéril homogênea que na injeção libera aripiprazol durante um período de pelo menos uma semana, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) aripiprazol que apresenta um tamanho de partícula médio de 1 a 10 microns, e

(b) um veículo deste, o referido veículo compreendendo:

(i) um ou mais agentes de suspensão,

(ii) opcionalmente um ou mais agentes espessantes, e

(iii) opcionalmente um ou mais agentes de tamponamento,

e

(c) água para injeção;

e permite a liberação de 0,1 a 600 mg de aripiprazol por 1 mL de suspensão

sendo que a formulação injetável de aripiprazol estéril de liberação controlada é obtida por um método que compreende as etapas de:

(a) preparar aripiprazol de massa estéril que apresenta uma distribuição de tamanho de partícula desejada,

(b) preparar um veículo estéril para o aripiprazol de massa estéril,

(c) combinar o referido aripiprazol estéril e o referido veículo estéril para formar uma suspensão primária estéril que inclui uma mistura estéril de sólidos,

(d) reduzir o tamanho de partícula médio da referida mistura estéril de sólidos na referida suspensão primária estéril para dentro da faixa de 1 a 10 microns para formar uma suspensão final estéril.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que também inclui um agente de ajuste de pH.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o aripiprazol apresenta um tamanho de partícula médio dentro da faixa de 2 a 4 microns.

4. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os sólidos apresentam um tamanho de partícula médio de 2,5 microns.

5. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é projetada para liberar aripiprazol em uma taxa controlada durante um período de duas semanas a quatro semanas.

6. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma suspensão onde:

(a) o aripiprazol apresenta um tamanho de partícula médio de 1 a 5 microns e está presente em uma quantidade dentro da faixa de 1 a 40%,

(b) o agente de suspensão está presente em uma quantidade dentro da faixa de 0,2 a 10%,

(c) o agente espessante está presente em uma quantidade dentro da faixa de 2 a 10%,

(d) o tampão está presente em uma quantidade dentro da faixa de 0,02 a 2% para ajustar o pH da suspensão dentro da faixa de 6 a 7,5,

todos da % acima sendo % em peso/volume com base no volume da suspensão.

7. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente de suspensão é carboximetilcelulose ou seu sal de sódio, hidroxipropil celulose, carboximetil celulose, hidroxipropiletil celulose, hidroxipropilmetil celulose, ou polivinilpirrolidona, o agente espessante é manitol, sacarose, maltose, lactose, xilitol ou sorbitol, e o tampão é fosfato de sódio, fosfato de potássio ou tampão de TRIS.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, em que na injeção libera aripiprazol durante um período de duas a quatro semanas, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) aripiprazol,
- (b) carboximetil celulose ou seu sal de sódio,
- (c) manitol,
- (d) fosfato de sódio para ajustar o pH em 7,
- (e) opcionalmente, hidróxido de sódio para ajustar o pH em 7, e
- (f) água para injeção.

9. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é uma selecionada do grupo que consiste em:

(1) formulação que compreende 100 mg de aripiprazol, 9 mg de carboximetil celulose, 45 mg de manitol, 0,8 mg de fosfato de Na, qs de hidróxido de sódio para ajustar pH a 7 e qs para 1 mL de água para injeção;

(2) formulação que compreende 200 mg de aripiprazol, 9 mg de carboximetil celulose, 45 mg de manitol, 0,8 mg de fosfato de Na, qs de hidróxido de sódio para ajustar pH a 7 e qs para 1 mL de água para injeção;

(3) formulação que compreende 400 mg de aripiprazol, 9 mg de carboximetil celulose, 45 mg de manitol, 0,8 mg de fosfato de Na, qs de hidróxido de sódio para ajustar pH a 7 e qs para 1 mL de água para injeção.

10. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o aripiprazol está em forma anidra ou na forma de um monohidrato.

11. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o aripiprazol está na forma de Cristais de Anidrido de Aripiprazol B ou Hidrato de Aripiprazol A.

12. Formulação de aripiprazol de liberação controlada secada por congelamento estéril, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) aripiprazol que apresenta um tamanho de partícula médio de 1 a 10 microns, e

(b) um veículo deste, cuja formulação, na constituição com água, forma uma formulação injetável estéril na forma de uma suspensão estéril homogênea que na injeção libera aripiprazol durante um período de pelo menos duas semanas, e permite a liberação de 0,1 a 600 mg de aripiprazol por 1 mL de suspensão

sendo que a formulação de aripiprazol de liberação controlada secada por congelamento estéril é obtida por um método que compreende as etapas de:

(a) preparar aripiprazol de massa estéril que apresenta uma distribuição de tamanho de partícula desejada,

(b) preparar um veículo estéril para o aripiprazol de massa estéril,

(c) combinar o referido aripiprazol estéril e o referido veículo estéril para formar uma suspensão primária estéril que inclui uma mistura estéril de sólidos,

(d) reduzir o tamanho de partícula médio da referida mistura estéril de sólidos na referida suspensão primária estéril para dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 10 microns para formar uma suspensão final estéril, e

(e) secar por congelamento a referida suspensão final estéril para formar a formulação secada por congelamento.

13. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o aripiprazol apresenta um tamanho de partícula médio dentro da faixa de 1 a 10 mi-

crons, que na constituição com água e injeção libera aripiprazol durante um período de pelo menos três semanas.

14. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que apresenta um tamanho de partícula médio de 2 a 4 microns

15. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o aripiprazol apresenta um tamanho de partícula médio de 2,5 microns.

16. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o referido veículo compreende:

- (a) um ou mais agentes de suspensão,
- (b) um ou mais agentes espessantes, e
- (c) um ou mais agentes de tamponamento.

17. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que também inclui um agente de ajuste de pH.

18. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 16, que na constituição com água e injeção libera aripiprazol durante um período de pelo menos três semanas, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) aripiprazol,
- (b) carboximetil celulose ou seu sal de sódio,
- (c) manitol,
- (d) fosfato de sódio para ajustar o pH a 7, e
- (e) opcionalmente, hidróxido de sódio para ajustar o pH a

7.

19. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que na reconstituição com água e injeção libera aripiprazol durante um período de quatro

semanas.

20. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o aripiprazol está na forma de cristais anidros ou está na forma de um monohidrato.

21. Formulação secada por congelamento, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a dita formulação secada por congelamento está na forma de massa.

22. Método para preparar a formulação secada por congelamento estéril como definida na reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) preparar aripiprazol de massa estéril que apresenta uma distribuição de tamanho de partícula desejada,

(b) preparar um veículo estéril para o aripiprazol de massa estéril,

(c) combinar o referido aripiprazol estéril e o referido veículo estéril para formar uma suspensão primária estéril que inclui uma mistura estéril de sólidos,

(d) reduzir o tamanho de partícula médio da referida mistura estéril de sólidos na referida suspensão primária estéril para dentro da faixa de 1 a 10 microns para formar uma suspensão final estéril, e

(e) secar por congelamento a referida suspensão final estéril para formar a formulação secada por congelamento.

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a etapa de reduzir o tamanho de partícula médio da mistura estéril de sólidos na referida suspensão primária estéril é realizada empregando-se a moagem úmida.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a moagem úmida compreende moagem por esfera úmida.

25. Método, de acordo com a reivindicação 22, caracteriza-

do pelo fato de que a referida etapa de secagem por congelamento é realizada resfriando-se a suspensão final estéril a -40°C e secando-se a referida suspensão final estéril resfriada em abaixo de 0°C , para formar aripiprazol secado por congelamento na forma de seu monohidrato.

26. Método, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a etapa de secagem por congelamento da suspensão final estéril é realizada em três fases:

(i) uma fase de congelamento que inclui o resfriamento da suspensão final estéril em -40°C ,

(ii) uma fase de secagem primária que é realizada abaixo de 0°C , e

(iii) uma fase de secagem secundária que é realizada acima de 0°C , para formar aripiprazol em forma anidra.

1/3

FIG 1

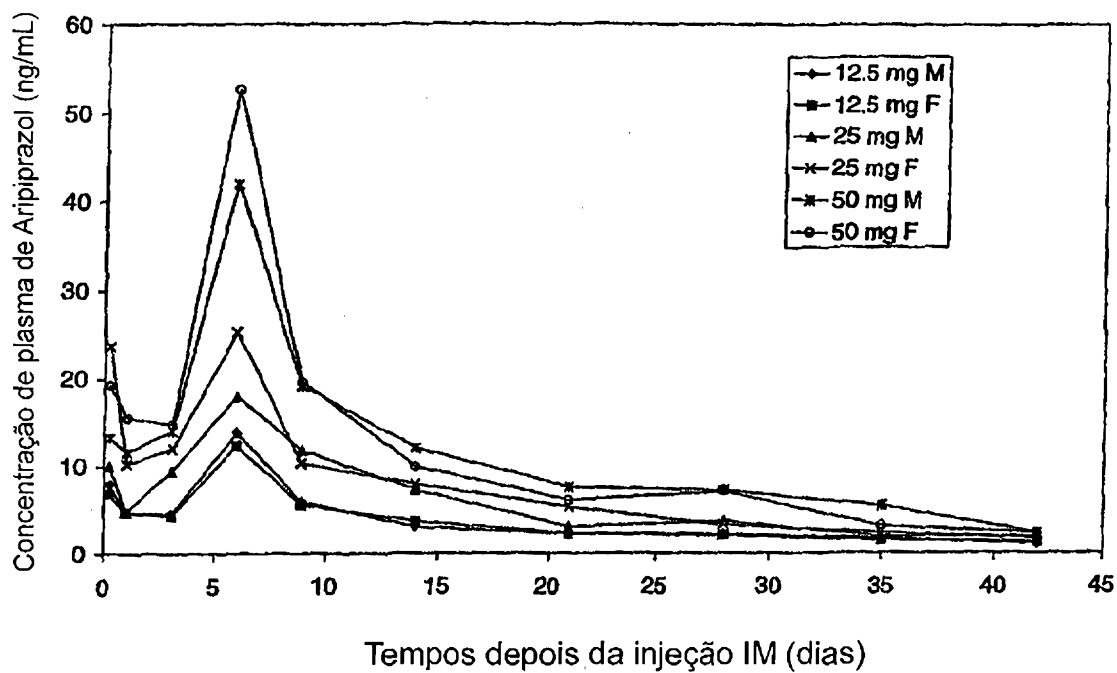


FIG 2

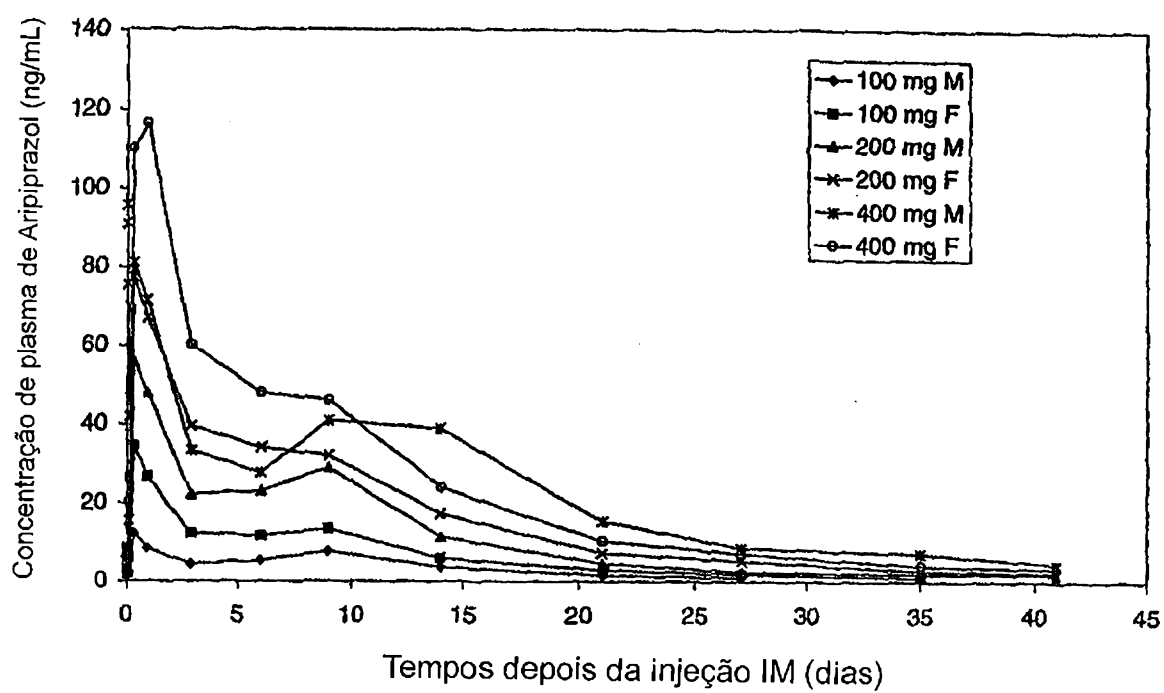


FIG 3

Resultados de PK humano preliminares para DEPÓSITO IM de Aripiprazol

