

(11) Número de Publicação: **PT 1675573 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/19 (2007.10) **A61K 47/38** (2007.10)
A61K 47/26 (2007.10) **A61P 25/18** (2007.10)
A61K 31/496 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.10.18	(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 2-9 KANDA TSUKASA-CHO, CHIYODA-KU TOKYO 101-8535	JP
(30) Prioridade(s): 2003.10.23 US 513618 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2006.07.05		
(45) Data e BPI da concessão: 2008.10.22 253/2008	(72) Inventor(es): JANUSZ W. KOSTANSKI TAKAKUNI MATSUDA MANOJ NERURKAR VIJAY H. NARINGREKAR	US JP US US
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO DE IRIPIRAZOLE INJECTÁVEL ESTÉRIL DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA E UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"FORMULAÇÃO DE ARIPIPRAZOLE INJECTÁVEL ESTÉRIL DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA E UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A presente invenção diz respeito a uma formulação de aripiprazole liofilizada e estéril de libertação controlada que consiste em aripiprazole com a pretendida dimensão média das partículas e um veículo para o aripiprazole, a qual após reconstituição com água e administração intramuscular liberta o aripiprazole durante um período de pelo menos aproximadamente uma semana e até aproximadamente oito semanas. Referem-se igualmente um processo para a preparação da formulação de aripiprazole liofilizada de libertação controlada e um processo para o tratamento da esquizofrenia utilizando a formulação anterior.

DESCRIBÇÃO

“FORMULAÇÃO DE ARIPIPRAZOLE INJECTÁVEL ESTÉRIL DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA E UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO”

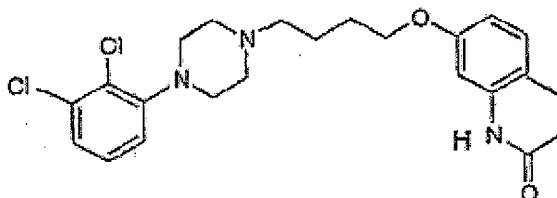
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a uma formulação de aripiprazole liofilizada e estéril de libertação controlada, uma formulação injectável que contém o aripiprazole liofilizado estéril e que liberta durante pelo menos um período de uma semana, um processo para a preparação da formulação anterior, e um processo para o tratamento da esquizofrenia e de distúrbios relacionados utilizando a formulação anterior.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A Patente de invenção norte-americana N° 5 006 528 de Oshiro et al. descreve 7-[(4-fenilpiperazino)-butoxi]carboestirilos, que incluem o aripiprazole, como antagonistas dopaminérgicos neurotransmissores.

O aripiprazole que apresenta a estrutura



representa um agente antipsicótico atípico útil no tratamento da esquizofrenia. O mesmo apresenta fraca solubilidade aquosa (< 1µg/ml à temperatura ambiente).

A Patente de invenção norte-americana N° 6 267 989 de Liversidge et al. descreve um processo para a prevenção do crescimento de cristais e da agregação de partículas em composições nanoparticuladas em que se reduz a composição nanoparticulada até um tamanho médio das partículas perfeito quanto à eficácia utilizando processos de trituração por via aquosa (aqueous milling techniques) incluindo a trituração com esferas (ball milling).

A Patente de invenção norte-americana N° 5 314 506 de Midler et al. descreve um processo para a cristalização directa de um medicamento que compreende partículas de grandes áreas superficiais de elevadas pureza e estabilidade em que se utilizam correntes de jactos que colidem para se conseguir uma micromistura de elevada intensidade das partículas do medicamento acompanhada por nucleação e produção directa de pequenos cristais.

Uma formulação de aripiprazole de acção prolongada injectável estéril tem valor como uma forma de dosagem desse fármaco visto que pode aumentar a sua aceitação pelos doentes e desse modo abaixar a taxa de recaídas no tratamento da esquizofrenia. Exemplos de produtos terapêuticos conhecidos de acção prolongada para o tratamento da esquizofrenia incluem o decanoato de haloperidol e o decanoato de flufenazina, produtos que representam ambos um éster de baixa solubilidade na água dissolvido em óleo de sésamo. Conhecem-se ainda microcápsulas que contêm Risperidona (Patente de invenção internacional WO95/13814) e Olanzapina (Patente de invenção internacional WO99/12549).

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, apresenta-se uma formulação de aripiprazole liofilizada e estéril que mediante reconstituição com água para injectáveis liberta o aripiprazole, em quantidades terapêuticas, durante um período de pelo menos aproximadamente uma semana, e preferivelmente durante um período de duas, três ou quatro semanas e até seis semanas ou mais. A formulação liofilizada de aripiprazole de acordo com a presente invenção inclui:

- (a) aripiprazole, e
- (b) um veículo para o aripiprazole,

formulação essa que após reconstituição com água constitui uma suspensão injectável que, após administração, preferivelmente intramuscular, liberta quantidades terapêuticas de aripiprazole durante um período de pelo menos uma semana, preferivelmente duas, três ou quatro semanas, e até seis semanas ou mais.

A formulação liofilizada de aripiprazole de acordo com a presente invenção inclui preferivelmente:

- (a) aripiprazole,
- (b) um ou mais agente(s) suspensor(es),
- (c) facultativamente um ou mais diluente(s), e
- (d) facultativamente um ou mais tampões, e
- (e) facultativamente um ou mais agentes reguladores de pH.

A dimensão média das partículas da formulação liofilizada de aripiprazole entre valores de 1 a 10 micrones

é essencial durante a formulação de um injectável que liberte aripiprazole durante um período de pelo menos aproximadamente uma semana e até seis semanas ou mais, por exemplo até 8 semanas.

Tem-se constatado que quanto menor a dimensão média das partículas do aripiprazole liofilizado, menos longo o período da libertação prolongada. Assim, de acordo com a presente invenção, quando a dimensão média das partículas é, aproximadamente, 1 micron, o aripiprazole libertar-se-á durante um período inferior a três semanas, preferivelmente aproximadamente duas semanas. Quando a dimensão média das partículas é maior do que aproximadamente 1 micron, o aripiprazole libertar-se-á durante um período de pelo menos duas semanas, preferivelmente aproximadamente três a quatro semanas, e até seis semanas ou mais. Assim, de acordo com a presente invenção, pode modificar-se a duração da libertação do aripiprazole alterando a dimensão das partículas do aripiprazole na formulação liofilizada.

A expressão "dimensão média das partículas" aplica-se ao diâmetro médio da superfície ("volume") como avaliado por processos de espalhamento de luz laser [Laser-Light Scattering(LLS)]. O tamanho das partículas calcula-se por processos de LLS e a sua dimensão média calcula-se a partir do tamanho das mesmas.

Além do mais, de acordo com a presente invenção, proporciona-se uma formulação de aripiprazole injectável estéril de libertação controlada sob a forma de uma suspensão estéril, ou seja, a formulação liofilizada da presente invenção suspensa em água para injectar, a qual após administração, preferivelmente por via intramuscular, liberta

quantidades terapêuticas de aripiprazole durante um período de pelo menos uma semana, que inclui:

- (a) aripiprazole,
- (b) um veículo para o aripiprazole, e
- (c) água para injectáveis.

A formulação injectável estéril de libertação controlada da presente invenção sob a forma de uma suspensão estéril admite elevadas cargas ("loadings") do fármaco por volume unitário da formulação e conseqüentemente permite a libertação de doses relativamente elevadas de aripiprazole em um pequeno volume da injeção (0,1 a 600 mg de fármaco por 1 ml da suspensão).

Além disso, de acordo com a presente invenção, apresenta-se um processo para a preparação da formulação de aripiprazole estéril liofilizada descrita antes que inclui as fases de:

- (a) preparação do aripiprazole estéril a granel, possuindo preferivelmente o tamanho das partículas pretendido e a dimensão média das partículas compreendida entre os limites próximos de 5 até aproximadamente 100 micrones,
- (b) preparação de um veículo estéril para o aripiprazole estéril a granel,
- (c) mistura do aripiprazole estéril a granel e do veículo estéril para se obter uma suspensão primária estéril,
- (d) redução do tamanho médio das partículas do aripiprazole no seio da suspensão primária estéril até atingir valores compreendidos entre 1 a 10 micrones para se obter uma suspensão final estéril, e

(e) liofilização da suspensão final estéril para se obter uma suspensão estéril liofilizada do aripiprazole da forma polimórfica pretendida (anidra, mono-hidrato, ou uma mistura de ambas).

Na realização do processo anterior, a redução do tamanho médio das partículas da suspensão primária estéril até ao tamanho médio pretendido das mesmas realiza-se utilizando um procedimento asséptico de trituração por via húmida, o qual preferivelmente é uma trituração com esferas asséptica por via húmida. A trituração asséptica por via húmida é essencial na obtenção de uma formulação de aripiprazole homogénea e estéril com o pretendido tamanho médio das partículas.

Além disso, de acordo com a presente invenção, apresenta-se um processo de liofilização da suspensão final estéril de aripiprazole que produz aripiprazole liofilizado estéril da forma polimórfica pretendida, que é anidro, mono-hidrato, ou uma mistura de ambas.

De acordo com a presente invenção apresenta-se ainda mais um processo para o tratamento da esquizofrenia e doenças relacionadas que incluem a fase de administração a um doente necessitado de quantidades terapêuticas para o tratamento da formulação de aripiprazole injectável de libertação controlada descrita antes.

De acordo com uma observação inesperada, descobriu-se que a suspensão de aripiprazole suspensa em um sistema aquoso de solventes tem a capacidade de manter uma efectivamente constante concentração plasmática do fármaco aripiprazole quando administrada por via injectável; preferivelmente sob a forma de injeção intramuscular. Não se observa um excessivo

"burst phenomenon" ("fenómeno de libertação da maior parte do fármaco nos primeiros minutos da administração") e é muito surpreendente que utilizando a suspensão de aripiprazole da presente invenção se possa manter uma constante concentração plasmática do fármaco aripiprazole entre uma (1) e mais de oito (8) semanas. A dose inicial diária de uma formulação de aripiprazole administrada por via oral é quinze (15) miligramas. Para administrar uma dose farmacológica equivalente à de uma (1) a mais de oito (8) semanas da quantidade posológica oral, é necessário administrar uma quantidade muito elevada do fármaco sob a forma de dose única. A formulação injectável aquosa de aripiprazole da presente invenção pode administrar-se para libertar grandes quantidades do fármaco sem criar problemas de adesão dos doentes.

A formulação injectável de aripiprazole da presente invenção pode incluir formas cristalinas anidras ou mono-hidratadas de aripiprazole ou uma mistura contendo ambas. Quando se utiliza o mono-hidrato, é possível manter a concentração plasmática prolongada do fármaco.

A formulação injectável de aripiprazole da presente invenção pode administrar-se sob a forma de uma suspensão aquosa pronta a utilizar; contudo, liofilizando essa suspensão pode fornecer-se um produto terapêutico mais útil.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 representa um gráfico mostrando perfis de concentrações plasmáticas médias em função do tempo da formulação do Exemplo 1 da presente invenção em ratos;

A Figura 2 representa um gráfico mostrando perfis de concentrações plasmáticas médias em função do tempo da formulação do Exemplo 1 da presente invenção em cães; e

A Figura 3 representa um gráfico mostrando perfis de concentrações plasmáticas médias em função do tempo da formulação do Exemplo 1 da presente invenção no homem.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A formulação de aripiprazole injectável estéril e de libertação controlada da presente invenção incluirá aripiprazole em uma quantidade compreendida entre os limites de aproximadamente 1 até aproximadamente 40%, preferivelmente desde aproximadamente 5 até aproximadamente 20%, e mais preferivelmente desde aproximadamente 8 até aproximadamente 15% em peso de acordo com o peso da formulação injectável estéril.

Como indicado, o pretendido tamanho médio das partículas do aripiprazole é essencial na produção de uma formulação injectável com as pretendidas propriedades de libertação controlada do aripiprazole. Assim, para criar a pretendida libertação controlada, o aripiprazole apresenta um tamanho médio das partículas compreendido entre os limites de 1 a 10 micrones.

Em situações em que o pretendido período de libertação controlada é pelo menos aproximadamente duas semanas, até seis semanas ou mais, preferivelmente aproximadamente três a aproximadamente quatro semanas, o aripiprazole apresentará um tamanho médio das partículas compreendido entre os limites de 1 a 10 micrones, preferivelmente de 2 a 4 micrones, e mais

preferivelmente aproximadamente 2,5 micrones. O aripiprazole, com partículas com um tamanho médio aproximado de 2,5 micrones, apresentará a seguinte distribuição do tamanho das mesmas partículas:

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

A formulação de aripiprazole da presente invenção será preferivelmente constituída por:

- A. aripiprazole,
- B. um veículo para o aripiprazole, que inclui:
 - (a) um ou mais agente(s) suspensor(es),
 - (b) um ou mais diluente(s),
 - (c) um ou mais tampão(ões), e
 - (d) Facultativamente um ou mais agente(s) regulador(es) de pH.

O agente suspensor apresentar-se-á em uma quantidade compreendida entre os limites de 0,2 a 10% em peso, preferivelmente de 0,5 a 5% em peso de acordo com o peso total da formulação injectável estéril. Exemplos de agentes suspensores apropriados para utilização incluem, embora sem carácter limitativo, um, dois ou mais dos seguintes: carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, e polivinilpirrolidona,

preferindo-se a carboximetilcelulose sódica e a polivinilpirrolidona. Outros agentes suspensores apropriados para utilização no veículo para o aripiprazole incluem diversos polímeros, oligómeros de baixo peso molecular, produtos naturais, e tensioactivos, incluindo tensioactivos não iónicos e iónicos, tais como cloreto de cetilpiridínio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidos), dextrano, glicerol, goma acácia, colesterol, goma tragacanta, ácido esteárico, cloreto de benzalcónio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetoestearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres alquílicos de poli(oxietileno) (por exemplo, éteres de macrogol como o cetomacrogol 1000), derivados de óleos de rícino polioxietilenados, ésteres de ácidos gordos com poli(oxietileno) sorbitano [por exemplo, os Tweens[®] disponíveis no comércio como por exemplo, Tween 20[®] e Tween 80[®] (ICI Specialty Chemicals)]; polietilenoglicóis [por exemplo, Carbowaxs 3350[®] e 1450[®], e Carbopol 934[®] (Union Carbide)], brometo de dodeciltrimetilamónio, estearatos de poli(oxietileno), dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose dicálcica, hidroxipropilceluloses (por exemplo, HPC, HPC-SL, e HPC-L), metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, celulose não cristalina, silicato de alumínio e magnésio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol, superione, e triton), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68[®] e F108[®], que são copolímeros em bloco de óxido de etileno e de óxido de propileno); poloxaminas [por exemplo, Tetronic 908[®], também designado Poloxamina 908[®], que representa um copolímero em bloco tetrafuncional derivado da adição sequencial de óxido de

propileno e de óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)]; um fosfolípido carregado como dimiristoílo fosfatidil glicerol, dioctilsulfossuccinato (DOSS); Tetronic 1508^o (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), ésteres dialquílicos do ácido sulfossuccínico sob a forma de sal de sódio [por exemplo, Aerosol OT^o, que é um éster dioctílico do ácido sulfossuccínico sob a forma de sal de sódio (American Cyanamid)]; Duponol P^o, que é um sulfato de laurilo e sódio (Du Pont); Triton X-200^o, que é um alquil aril poli(éter) sulfonato (Rohm and Haas); Crodestas F-110^o, que é uma mistura de estearato de sacarose e de diestearato de sacarose (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli(glicidol), também conhecido por Olin-10G^o ou Tensioactivo 10-G^o (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40^o (Croda, Inc.); e SA90HCO, que significa $C_{13}H_{27}CH_2(CON(CH_3))_2-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil- β -D-glucopiranosido; n-decil- β -D-maltopiranosido; n-dodecil- β -D-glucopiranosido; n-dodecil- β -D-maltosido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glucopiranosido; n-heptil- β -D-tiogluco-sido; n-hexil- β -D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil- β -glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glucopiranosido; octil- β -D-tiogluco-piranosido; e similares.

A maior parte desses agentes suspensores são excipientes farmacêuticos conhecidos e encontram-se descritos em pormenor no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado conjuntamente pela American Pharmaceutical Association e pela The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Os agentes suspensores encontram-se disponíveis no comércio e/ou podem preparar-se por técnicas conhecidas na especialidade.

Quando o tamanho médio desejado das partículas é igual a cerca de 1 micron ou superior prefere-se especialmente a carboximetilcelulose ou o seu sal de sódio.

O diluente ("bulking agent") (também referido como um agente protector criogénico/durante a liofilização) encontra-se presente em uma quantidade compreendida entre cerca de 1 e cerca de 10% em peso, de preferência compreendida entre cerca de 3 e cerca de 8% em peso, mais preferivelmente compreendida entre cerca de 4 e cerca de 5% em peso com base no peso total da formulação injectável estéril. Exemplos de diluentes apropriados para utilização na presente memória descritiva incluem, mas sem ficarem limitados a estes, um, dois ou mais dos seguintes: manitol, sacarose, maltose, xilitol, glucose, amidos, sorbitol e similares, sendo o manitol o preferido para formulações em que o tamanho médio da partícula é igual a cerca de 1 micron ou superior. Verificou-se que o xilitol e/ou o sorbitol aumenta(m) a estabilidade da formulação de aripiprazole pela inibição do crescimento dos cristais e a aglomeração das partículas do fármaco de tal modo que se pode alcançar e manter o tamanho desejado das mesmas partículas.

O tampão será utilizado na formulação de aripiprazole liofilizado em uma quantidade capaz de ajustar o pH de uma suspensão aquosa compreendida entre 6 até cerca de 8, de preferência próximo de 7. Habitualmente, para se alcançar um tal valor de pH, utilizar-se-á o tampão, dependendo do tipo, em uma quantidade compreendida entre cerca de 0,02 e cerca de 2% em peso, de preferência entre cerca de 0,03 e cerca de 1% em peso, e mais preferivelmente igual a cerca de 0,1% em peso com base no peso total da formulação injectável estéril. Exemplos de tampões apropriados para utilização na presente

memória descritiva incluem, mas sem ficarem limitados a estes, um, dois ou mais dos seguintes: fosfato de sódio, fosfato de potássio, ou tampão TRIS, sendo o fosfato de sódio o preferido.

A formulação liofilizada de acordo com a presente invenção pode incluir facultativamente um agente regulador de pH que se utiliza em uma quantidade capaz de ajustar o pH da suspensão aquosa do aripiprazole liofilizado entre limites compreendidos entre cerca de 6 e cerca de 7,5, de preferência próximos de 7, que pode ser um ácido ou uma base dependendo da necessidade de aumentar ou de diminuir o valor do pH da suspensão aquosa do aripiprazole liofilizado para atingir o pretendido pH neutro próximo de 7. Desse modo, quando é necessário baixar o valor do pH, pode utilizar-se um agente regulador de pH ácido tal como o ácido clorídrico ou o ácido acético, preferivelmente o ácido clorídrico. Quando se torna necessário aumentar o valor do pH, utilizar-se-á um agente regulador de pH alcalino tal como o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, o carbonato de cálcio, o óxido de magnésio ou o hidróxido de magnésio, de preferência o hidróxido de sódio.

As formulações liofilizadas de aripiprazole podem ser constituídas por uma quantidade de água para injectáveis para proporcionarem entre cerca de 10 e cerca de 400 mg de aripiprazole dispensados em um volume de 2,5 ml ou inferior, de preferência 2 ml tendo em vista uma dosagem de duas a seis semanas.

Ao realizar o processo de preparação da formulação liofilizada de aripiprazole de acordo com a presente invenção, é necessário que tudo se encontre estéril de tal

modo que se misturem de maneira asséptica o aripiprazole estéril e o veículo estéril para produzir uma suspensão estéril e que a suspensão estéril seja liofilizada de maneira a formar um pó ou um aglomerado ("cake") estéril liofilizado. Desse modo, utiliza-se um processo asséptico para produzir o aripiprazole estéril a granel com a desejada distribuição do tamanho das partículas. O aripiprazole estéril a granel apresentará partículas com um tamanho médio compreendido entre cerca de 5 e cerca de 100 micrones, de preferência compreendido entre cerca de 10 e cerca de 90 micrones.

Para produzir aripiprazole estéril com partículas com a desejada dimensão reduzida e uma limitada distribuição de tamanhos, elevada área superficial, pureza química elevada, elevada estabilidade devida à estrutura cristalina melhorada utiliza-se, de preferência, um método de cristalização por jacto de colisão, ao mesmo tempo que se utiliza um processamento contínuo.

A cristalização por jacto de colisão utiliza duas correntes de jacto que colidem uma com a outra de frente. Uma das correntes transporta uma solução rica em aripiprazole e a outra transporta um anti-solvente, tal como a água. As duas correntes colidem uma com a outra o que permite a mistura homogênea rápida e a sobressaturação devida à elevada turbulência e à elevada resistência da micromistura no que se refere ao impacto. Essa obtenção imediata de sobressaturação dá início a uma rápida nucleação. De uma maneira geral, o tamanho médio do cristal diminui com o aumento da sobressaturação e com o decréscimo da temperatura do anti-solvente. Por consequência, para se obter um tamanho de partícula mais pequeno, é vantajoso ter a concentração mais

elevada possível da solução rica e a temperatura mais baixa do anti-solvente.

Prepara-se o veículo para o aripiprazole estéril a granel que inclui um agente suspensor, um diluente, um tampão, um agente regulador de pH facultativo e água e submete-se a esterilização. Em seguida, misturam-se de modo asséptico o aripiprazole estéril a granel e o veículo estéril para preparar uma suspensão primária estéril e reduz-se o tamanho da partícula do aripiprazole até ao nível desejado. Isso realiza-se de preferência utilizando um procedimento asséptico de trituração a húmido em que as partículas estéreis de aripiprazole dispersas no veículo estéril são submetidas a dispositivos de trituração na presença de um meio de trituração para reduzir o tamanho das partículas do aripiprazole até um limite entre 1 e 10 micrones, dependendo do período de libertação controlada desejado.

O processo asséptico de trituração a húmido é de preferência uma trituração com esferas ("ball milling") a húmido. Quando o pretendido tamanho médio das partícula do aripiprazole está acima de aproximadamente 1 micron, faz-se passar a suspensão primária (aripiprazole misturado com o veículo) através de um moinho de bolas a húmido de uma só vez (passagem única) desde cerca de 5 até cerca de 15 l/hora, de preferência desde cerca de 8 até cerca de 12 l/hora, e mais preferivelmente cerca de 10 l/hora, para reduzir o tamanho médio das partículas do aripiprazole até ao limite pretendido, por exemplo, desde aproximadamente 1 até aproximadamente 5 micrones.

Além dos moinhos de bolas, tais como moinhos Dyno, podem utilizar-se outros moinhos de energia reduzida e elevada tais

como um moinho de rolos, e podem utilizar-se moinhos de alta energia tais como moinhos Netzsch, moinhos DC e moinhos Planetary. No entanto, é essencial que o processo de trituração e o equipamento utilizados sejam susceptíveis de produzir uma formulação estéril de aripiprazole com o pretendido tamanho médio das partículas.

Outras técnicas para a redução do tamanho das partículas que se podem utilizar incluem cristalização controlada asséptica, homogeneização por alto cisalhamento, homogeneização por pressão elevada e microfluidização para produzir partículas com um tamanho médio compreendido entre cerca de 1 e cerca de 100 micrones.

A suspensão final resultante acondiciona-se de modo asséptico em frascos para injectáveis estéreis ("vials") que se colocam de modo asséptico em um liofilizador esterilizado. É essencial que seja aplicado um ciclo de liofilização cuidadosamente concebido a fim de formar e/ou manter a forma cristalina desejada do aripiprazole, que se sabe existir na forma mono-hidrato (Hidrato de Aripiprazole A) bem como em uma série de formas anidras, designadamente 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, das quais todas se podem utilizar na formulação de acordo com a presente invenção.

O mono-hidrato (grãos) ou o hidrato de aripiprazole conforme referido abaixo utilizado na presente invenção tem as propriedades físico-químicas seguidamente indicadas em (1)-(5). Esse hidrato de aripiprazole encontra-se descrito no seguimento como "Hidrato de Aripiprazole A".

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

(2) Tem um espectro de RMN ¹H que possui picos característicos a 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 (m,4H+DMSO), 2,78 ppm (t,J=7,4Hz,2H), 2,97 ppm (t largo,J=4,6 Hz,4H), 3,92 ppm (t,J=6,3Hz,2H), 6,43 ppm (d,J=2,4Hz,1H), 6,49 ppm (dd, -J=8,4Hz,J=2,4Hz,1H), 7,04 ppm (d,J=8,1Hz,1H), 7,11-7,17 ppm (m,1H), 7,28-7,32 ppm (m,2H) e 10,00 ppm (s,1H).

(3) Apresenta um espectro de difracção de raios x produzido pelo pó que tem picos característicos a $2\theta=12,6^\circ$, $15,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $22,5^\circ$ e $24,8^\circ$.

(4) Apresenta nítidas bandas de absorção no infravermelho a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 e 784 cm^{-1} no espectro no IV (KBr).

(5) Apresenta um tamanho médio do grão de 50 μm ou inferior.

O Hidrato de Aripiprazole A prepara-se mediante trituração do hidrato de aripiprazole convencional.

Para triturar o hidrato de aripiprazole podem utilizar-se processos convencionais de trituração. Por exemplo, o hidrato de aripiprazole pode triturar-se em um moinho ("milling machine"). Pode utilizar-se um moinho largamente empregue, tal como um atomizador, um moinho de pinos, um moinho de jacto ou um moinho de bolas. Desses, prefere-se um atomizador.

No que respeita às condições específicas de trituração quando se utiliza um atomizador, pode aplicar-se uma velocidade de rotação de 5000 a 15000 rpm para o eixo principal, por exemplo, com uma rotação de alimentação de 10 a 30 rpm e um tamanho do orifício do peneiro de 1 a 5 mm.

Normalmente, o tamanho médio do grão do Hidrato de Aripiprazole A obtido por trituração deve ser igual a 50 μm ou inferior, de preferência igual a 30 μm ou inferior. O tamanho médio do grão pode estabelecer-se utilizando o método de determinação do tamanho do grão seguidamente descrito.

Determinação do Tamanho do Grão: Suspendeu-se 0,1 g dos grãos a serem avaliados em uma solução de 0,5 g de lecitina de soja em 20 ml de n-hexano, e determinou-se o tamanho dos grãos utilizando um instrumento medidor da distribuição por tamanho (Microtrack HRA, Microtrack Co.)

Os cristais do anidrido de aripiprazole utilizados na presente invenção, apresentam as propriedades físico-químicas indicadas seguidamente em (6) a (10). Esses cristais do anidrido de aripiprazole são referidos no seguimento como "Cristais do Anidrido de Aripiprazole B".

(6) Eles apresentam um espectro de RMN ^1H (DMSO d_6 , TMS) com picos característicos a 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 (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4Hz, 2H), 2,97 ppm (t largo, J=4,6Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4Hz, J=2,4Hz, 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).

(7) Eles apresentam um espectro de difracção de raios x Produzido pelo pó que tem picos característicos a $2\theta=11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ e $22,1^\circ$.

(8) Eles apresentam nítidas bandas de absorção no infravermelho a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 e 779 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

(9) Eles exibem um pico endotérmico próximo de aproximadamente $141,5^\circ\text{C}$ por análise térmica termogravimétrica/

/diferencial (velocidade de aquecimento 5 °C/minutos).

(10) Eles exibem um pico endotérmico próximo de 140,7 °C por calorimetria diferencial de varrimento (velocidade de aquecimento 5 °C/minuto).

Os Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção apresentam uma reduzida higroscopicidade. Por exemplo, os Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção mantêm um teor em água de 0,4% ou inferior após 24 horas no interior de um exsiccador ajustado a uma temperatura de 60 °C e a uma humidade de 100%.

Para a medição do teor em água de cristais podem utilizar-se métodos bem conhecidos de medição desse teor em água desde que sejam métodos vulgarmente utilizados. Por exemplo, pode utilizar-se um método tal como o método de Karl Fischer.

Os Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção preparam-se por exemplo mediante aquecimento do Hidrato de Aripiprazole A mencionado anteriormente a uma temperatura compreendida entre 90 e 125 °C. O período de aquecimento é geralmente de aproximadamente 3 a 50 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e a temperatura de aquecimento encontram-se relacionados de maneira inversa, de modo que por exemplo quanto mais longo for o tempo mais baixa será a temperatura de aquecimento, e quanto mais curto for o tempo mais elevada será a temperatura de aquecimento. Especificamente, se a temperatura de aquecimento do Hidrato de Aripiprazole A for igual a 100 °C, o tempo de aquecimento deve normalmente ser igual a 18 horas ou mais ou de preferência igual a cerca de 24 horas. Se a temperatura de

aquecimento do Hidrato de Aripiprazole A for igual a 120 °C, por outro lado, o tempo de aquecimento pode ser igual a cerca de 3 horas. Os cristais de Anidrido de Aripiprazole B de acordo com a presente invenção podem preparar-se com segurança mediante aquecimento do Hidrato de Aripiprazole A durante cerca de 18 horas à temperatura de 100 °C, e aquecendo-o em seguida durante cerca de 3 horas à temperatura de 120 °C.

Além disso, os Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção preparam-se por exemplo mediante aquecimento de cristais convencionais de anidrido de aripiprazole à temperatura de 90 a 125 °C. O tempo de aquecimento é geralmente cerca de 3 a 50 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e a temperatura de aquecimento encontram-se relacionados de maneira inversa, conforme se descreveu anteriormente. Especificamente, quando a temperatura de aquecimento dos cristais de anidrido de aripiprazole é 100 °C, o tempo de aquecimento pode ser igual a cerca de 4 horas, e quando a temperatura de aquecimento é igual a 120 °C o tempo de aquecimento pode ser igual a cerca de 3 horas.

Os cristais de anidrido de aripiprazole que constituem a matéria-prima para a preparação de Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção preparam-se, por exemplo, pelo Método a ou b seguinte.

Método a:

Preparam-se Cristais de Anidrido de Aripiprazole B por processos bem conhecidos, como mediante reacção de 7-(4-bromobutoxi)-3,4-di-hidrocarboestirilo com 1-(2,3-dicloro-

fenil)piperidina e recristalização dos cristais de aripiprazole brutos resultantes com etanol conforme descrito no Exemplo 1 da Publicação da Patente de Invenção Japonesa Não Examinada N.º 191256/1990.

Método b:

Preparam-se Cristais de Anidrido de Aripiprazole B mediante aquecimento de hidrato convencional de aripiprazole a uma temperatura de pelo menos 60 °C e inferior a 90 °C. O tempo de aquecimento é geralmente igual a cerca de 1 a 30 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e a temperatura de aquecimento encontram-se relacionados de maneira inversa, conforme se descreveu anteriormente. Especificamente, quando a temperatura de aquecimento do hidrato de aripiprazole é igual a cerca de 60 °C, o tempo de aquecimento pode ser igual a cerca de 8 horas, enquanto que quando a temperatura de aquecimento é 80 °C, o tempo de aquecimento pode ser igual a cerca de 4 horas.

O Método b encontra-se descrito em *Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology* (6-8 de Outubro de 1996).

Além disso, os Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção preparam-se, por exemplo, mediante aquecimento do hidrato convencional de aripiprazole a uma temperatura entre 90 e 125 °C. O tempo de aquecimento é geralmente igual a cerca de 3 a 50 horas, dependendo da temperatura de aquecimento. O tempo de aquecimento e a temperatura de aquecimento encontram-se relacionados de maneira inversa. Especificamente, se a temperatura de aquecimento do hidrato de aripiprazole é igual a 100 °C, o

tempo de aquecimento pode ser igual a cerca de 24 horas, enquanto que se a temperatura de aquecimento é 120 °C, o tempo de aquecimento pode ser igual a cerca de 3 horas.

O hidrato de aripiprazole que constitui a matéria-prima para a preparação dos Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção prepara-se por exemplo pelo Método c seguinte.

Método c:

O hidrato de aripiprazole obtém-se mediante dissolução de cristais de anidrido de aripiprazole obtidos pelo Método a anterior no seio de um solvente aquoso, e aquecimento e arrefecimento subsequente da solução resultante. Utilizando esse método, o hidrato de aripiprazole precipita sob a forma de cristais no solvente aquoso.

Habitualmente como solvente aquoso utiliza-se um solvente orgânico que contém água. O solvente orgânico deve ser tal que é miscível com a água, tal como por exemplo um álcool tal como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, uma cetona tal como a acetona, um éter tal como um tetra-hidrofurano, uma dimetilformamida ou uma sua mistura, sendo o etanol especialmente desejável. A quantidade de água no solvente aquoso pode estar entre 10 e 25% em peso do solvente, ou de preferência próxima de 20% em peso.

Conforme se mencionou anteriormente, os Cristais de Anidrido de Aripiprazole B utilizados na presente invenção preparam-se mediante aquecimento a uma temperatura compreendida entre 90 e 125 °C do Hidrato de Aripiprazole A, dos cristais convencionais de anidrido de aripiprazole ou do

hidrato convencional de aripiprazole, e o Hidrato de Aripiprazole A, os cristais convencionais de anidrido de aripiprazole ou o hidrato convencional de aripiprazole podem utilizar-se quer individualmente quer em associação.

As formas cristalinas anteriores e outras formas cristalinas do aripiprazole e processos para a preparação de tais formas cristalinas que se podem utilizar na presente memória descritiva incluem o Hidrato A e os Cristais de Anidrido B bem como os Cristais de Anidrido C, os Cristais de Anidrido D, os Cristais de Anidrido E, os Cristais de Anidrido F e os Cristais de Anidrido G, tal como divulgado na patente de invenção PCT WO 03/26659, publicada em 4 de Abril de 2003.

Quando se pretende a forma mono-hidratada do aripiprazole na formulação liofilizada então o ciclo de liofilização deve incluir o arrefecimento da formulação até cerca de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma velocidade de arrefecimento apropriada. A secagem primária deve realizar-se a uma temperatura inferior a cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob um vazio e um período de tempo apropriados.

Quando se deseja a forma anidra do aripiprazole em uma formulação liofilizada então o ciclo de liofilização deve incluir três fases: congelação, secagem primária e secagem secundária. A fase de congelação deve incluir o arrefecimento da formulação até uma temperatura de cerca de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a uma velocidade de arrefecimento apropriada. A secagem primária deve realizar-se a uma temperatura inferior a cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob um vazio e um período de tempo apropriados. A secagem secundária deve realizar-se a uma temperatura superior a

cerca de 0 °C e sob um vazio e um período de tempo apropriados.

Os frascos para injectáveis contendo a suspensão liofilizada de aripiprazole resultante fecham-se assepticamente sob pressão atmosférica ou vazio parcial e vedam-se.

Indicam-se a seguir as formulações injectáveis preferidas sob a forma de suspensões aquosas:

**Tamanho Preferido das Partículas de Cerca de 1 a 10 Mícrones
(De Preferência Cerca de 2,5 Mícrones)**

	Gama % p/v	Gama Preferida % p/v
(1) Aripiprazole Estéril - (tamanho médio das partículas compreendido entre cerca de 1 e cerca de 5 mícrones)	1 a 40	8 a 15
(2) Agente Suspensor (de preferência o sal de Sódio da carboximetilcelulose)	0,2 a 10	0,5 a 5
(3) Diluente (de preferência o manitol)	1 a 10	4 a 5
(4) Tampão (de preferência o fosfato de sódio) (ajustar o pH até um valor compreendido entre cerca de 6 e cerca de 7,5)	0,02 a 2	0,03 a 1
(5) Agente regulador de pH (de preferência o hidróxido de sódio) (ajustar o pH até um valor compreendido entre cerca de 6 e cerca de 7,5)	Quando necessário	Quando necessário
(6) Água para injectáveis	Quando necessário	Quando necessário

Em uma formulação aquosa injectável o aripiprazole encontrar-se-á presente em uma quantidade compreendida entre cerca de 1 e cerca de 40% (p/v), de preferência compreendida entre cerca de 5 e cerca de 20% (p/v), e mais preferivelmente compreendida entre cerca de 8 e cerca de 15% (p/v), com base na formulação total injectável.

De acordo com formas de realização preferidas, o aripiprazole encontrar-se-á presente em uma formulação aquosa injectável de modo a proporcionar entre cerca de 50 e cerca de 400 mg/2 mL da formulação, de preferência entre cerca de 100 e cerca de 200 mg/mL da formulação.

As formulações injectáveis de dose individual preferidas de acordo com a invenção são as seguintes:

aripirazole	100 mg	200 mg	400 mg
carboximetilcelulose	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	q.b. para ajustar o pH até 7	q.b. para ajustar o pH até 7	q.b. para ajustar o pH até 7
água para injectáveis	q.b. para 1 mL	q.b. para 1 mL	q.b. para 1 mL

As formulações de aripirazole de acordo com a presente invenção utilizam-se para tratar esquizofrenia e perturbações relacionadas tais como perturbação bipolar e demência em doentes humanos. A dosagem preferida utilizada para as formulações injectáveis de acordo com a presente invenção será uma injeção individual ou injeções múltiplas que contêm entre cerca de 100 e cerca de 400 mg de aripirazole/mL administrados uma a duas vezes por mês. A formulação injectável administra-se de preferência por via intramuscular, muito embora sejam igualmente aceitáveis injeções subcutâneas. Os exemplos seguintes representam formas de realização preferidas da presente invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Preparou-se uma suspensão aquosa [fórmula Depósito ("Depot") IM] injectável de aripirazole (200 mg de aripirazole/2 mL, 200 mg/frasco para injectável) como segue.

MICROSSUPENSÃO DE ARIPIRAZOLE PREPARADA POR MEIOS DE TRITURAÇÃO

Uma dispersão na forma de finas partículas de aripirazole preparou-se utilizando um DYNO®-MILL (Tipo KDL

A, fabricado por Willy A. Bachoffen AG Maschinenfabrik, Basel, Suíça).

Introduziram-se os componentes seguintes em um recipiente de vidro com a capacidade de 3L e revestido mantido à temperatura de 15°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) para formar uma suspensão primária estéril:

Aripiprazole	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.b. para ajustar o pH até 7,0
Água para Injeção, USP	q.b. para 1040 g

Misturou-se a suspensão primária a 500-1000 rpm durante cerca de meia hora e em seguida a 300-500 rpm durante mais 1 hora sob vazio de 20" Hg (± 5 " Hg).

O moinho preparou-se em conformidade com o processo de trituração. O recipiente de trituração encheu-se parcialmente com esferas de óxido de zircónio e fez-se passar a dispersão através do moinho operando nas condições seguintes:

Recipiente de trituração:	Recipiente de aço inoxidável de 0,6 L revestido com água
Temperatura refrigerante:	15°C ($\pm 5^\circ\text{C}$)
Velocidade de agitação:	2500 rpm
Meio de trituração:	500 mL de esferas de óxido de zircónio de densidade muito elevada [very-high-density (VHD)]
Caudal da suspensão:	10 L/h
Tempo de trituração:	6 minutos

Após uma primeira trituração, extraiu-se uma amostra da suspensão processada e avaliou-se no que toca à distribuição do tamanho das partículas utilizando equipamento Horiba LA-910 (Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer). Determinou-se que as partículas apresentavam um tamanho médio de 2,5 micrones (μ) e a seguinte distribuição do tamanho das

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

Em frascos para injectáveis esterilizados acondicionaram-se de maneira asséptica 2,5 mL da suspensão anterior, frascos que seguidamente se taparam parcialmente de maneira asséptica com rolhas esterilizadas. De maneira asséptica transferiram-se esses frascos para injectáveis para um liofilizador e liofilizaram-se de acordo com o ciclo seguinte:

- (a) tratamento térmico: produto congelado à temperatura de -40°C durante 0,1-1 hora e mantido a -40°C durante pelo menos 3 horas,
- (b) arrefecer o condensador à temperatura de -50°C ou inferior,
- (c) secagem primária: baixar a pressão na câmara até cerca de 100 micrones de mercúrio e aumentar a temperatura do produto até -5°C durante cerca de 2 hora; prosseguir a secagem primária à temperatura de -5°C e 100 micrones de Hg durante pelo menos 48 horas,
- (d) tapar os frascos para injectáveis sob pressão atmosférica ou vazio parcial utilizando azoto ou ar estéril e retirá-los do liofilizador,
- (e) vedar os frascos para injectáveis com vedantes apropriados e rotulá-los.

EXEMPLO 2

Preparou-se uma suspensão aquosa injectável [fórmula Depósito ("Depot") IM] de aripiprazole (200 mg de aripiprazole/2 mL, 200 mg/frasco para injectáveis) como segue.

**MICROSSUSPENSÃO DE ARIPIPRAZOLE PREPARADA UTILIZANDO A
CRISTALIZAÇÃO POR JACTO DE COLISÃO**

Preparou-se uma dispersão na forma de finas partículas de aripiprazole utilizando a cristalização por jacto de colisão.

Utilizou-se o processo seguinte para produzir aripiprazole a granel estéril:

1. Suspenderam-se 100 g de aripiprazole em 2000 mL de etanol a 95%. Aqueceu-se a suspensão à temperatura de 80°C até se tornar uma solução límpida.
2. Procedeu-se à filtração de segurança (polish filter) da solução de aripiprazole para um recipiente de suporte e manteve-se à temperatura de 80°C.
3. Procedeu-se à filtração de segurança (polish filter) de um volume de água de 2000 mL para um outro recipiente de suporte e aqueceu-se até à temperatura de 80°C.
4. Bombeou-se a solução de aripiprazole através de um injector ("nozzle") com um diâmetro de 0,02 polegada a 0,25 kg/minuto e a mesma fez-se colidir com a água à temperatura de 30°C bombeada a 0,25 kg/minuto através de um injector ("nozzle") com um diâmetro de 0,02 polegada para formar uma pasta fluida cristalina que se recolhe em um recipiente de colisão.
5. Agitou-se a pasta fluida de cristais recém-formada no recipiente de colisão enquanto se transferia continuamente a mesma para um reservatório para manter um volume constante no recipiente de colisão.
6. No final da colisão, arrefeceu-se a pasta fluida no reservatório até à temperatura ambiente.

7. Filtrou-se a pasta fluida.
8. Secou-se o bolo ("cake") húmido à temperatura de 35°C sob vácuo para se obterem 100 g (recolha de 96%) de aripiprazole com reduzido tamanho de partículas (90% < 100 µm).

Adicionaram-se os componentes seguintes a um recipiente de vidro com a capacidade de 3L e revestido mantido à temperatura de 15°C (±5°C) para preparar uma suspensão primária estéril.

Aripiprazole (preparado utilizando a cristalização por jacto de colisão)	100 g
Carboximetilcelulose, Sal de Sódio 7L2P	9,0 g
Manitol	45,0 g
Fosfato de Sódio, Monobásico	0,80 g
Solução de Hidróxido de Sódio, 1N	q.b. para ajustar o pH até 7,0
Água, USP	q.b. para 1040 g

Misturou-se a suspensão estéril a 500-1000 rpm durante cerca de meia hora e em seguida a 300-500 rpm durante mais 1 hora sob um vácuo de 20" Hg (±5" Hg).

Verificou-se que a suspensão estéril continha partículas com um tamanho médio de 2,5 micrones e a seguinte distribuição do tamanho das mesmas:

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

Acondicionaram-se de maneira asséptica 2,5 mL da suspensão anterior em frascos para injectáveis esterilizados

que foram em seguida parcialmente vedados de maneira asséptica com rolhas esterilizadas. De maneira asséptica, transferiram-se os frascos para injectáveis para um liofilizador e liofilizaram-se de acordo com o ciclo seguinte:

- (a) tratamento térmico: produto congelado à temperatura de -40°C mais de 0,1 a 1 hora e mantido a -40°C durante pelo menos 6 horas,
- (b) arrefecer o condensador até à temperatura -50°C ou inferior,
- (c) secagem primária: baixar a pressão na câmara até cerca de 100 micrones de mercúrio e aumentar a temperatura do produto até -5°C durante cerca de 2 horas; prosseguir a secagem primária à temperatura de -5°C e 100 micrones de Hg durante pelo menos 48 horas,
- (d) rolar os frascos para injectáveis sob pressão atmosférica ou vazio parcial utilizando azoto ou ar estéril e remove-los do liofilizador,
- (e) vedar os frascos para injectáveis com os vedantes apropriados e rotulá-los.

EXEMPLO 3 (Dados Farmacocinéticos (PK) de Animais)

A. Estudo de fórmulas depósito ("depot") I.M. em dose individual em ratos

Injectou-se uma formulação depósito ("depot") por via I.M. de aripiprazole preparada no Exemplo 1 no músculo da coxa de quinze ratos (M-machos, F-fêmeas) nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg. Colheram-se amostras de sangue para a avaliação da exposição sistémica após a administração I.M. do depósito de aripiprazole nos dias 1 (6 h pós-dose), 2, 4, 7,

10, 15, 22, 28, 36 e 43 e analisou-se relativamente ao aripiprazole. A Figura 1 mostra concentrações plasmáticas médias contra perfis de tempo de aripiprazole em ratos.

B. Estudo de fórmulas depósito ("depot") I.M. em dose individual em cães

Injectou-se uma formulação depósito ("depot") intramuscular (I.M.) de aripiprazole preparada no Exemplo 1 no músculo da coxa de cinco cães (M-machos, F-fêmeas) nas doses de 100, 200 e 400 mg. Recolheram-se amostras de sangue para a avaliação da exposição sistémica após a administração do depósito ("depot") de aripiprazole por via I.M. 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 analisaram-se relativamente ao aripiprazole. A Figura 2 mostra concentrações plasmáticas médias contra perfis de tempo de aripiprazole em cães.

Perfis Farmacocinéticos (PK)

Os perfis da concentração média de aripiprazole no soro de ratos contra o tempo encontram-se representados graficamente na Fig. 1. As suspensões aquosas de aripiprazole mostraram concentrações séricas estacionárias durante pelo menos 4 semanas no modelo de ratos.

Os perfis médios da concentração de aripiprazole no soro de cães contra o tempo encontram-se representados graficamente na Fig. 2. Suspensões aquosas de aripiprazole mostraram uma concentração sérica estacionária durante 3 a 4 semanas no modelo de cães.

EXEMPLO 4 (Dados Farmacocinéticos (PK) Humanos)**Estudo de fórmulas depósito ("depot") I.M. em dose individual em doentes**

Administrou-se por via intramuscular uma formulação depósito ("depot") I.M. de aripiprazole preparada no Exemplo 1 a doentes a que se diagnosticou para cada um esquizofrenia crónica estável ou um transtorno esquizoafectivo. O estudo projectado incluiu a administração de uma dose de 5 mg de uma solução de aripiprazole a todos os indivíduos seguida por uma dose única de um "depot" I.M. a 15, 50 e 100 mg por doente. Recolheram-se amostras para análise farmacocinética (PK) até as concentrações plasmáticas de aripiprazole serem menores do que o limite inferior de quantificação (LLQ) durante 2 visitas consecutivas.

A figura 3 representa perfis de aripiprazole de concentrações plasmáticas médias contra o tempo em indivíduos aos quais se administraram 2 e 3 doses com 15 mg de Depot I.M., e 4 e 5 indivíduos que receberam 50 mg de Depot I.M.. Em todos os casos os níveis de aripiprazole no plasma mostraram um início rápido de libertação e uma libertação retardada durante pelo menos 30 dias.

Lisboa, 17 de Dezembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação injectável de aripiprazole estéril e de libertação controlada que, depois de administrada, liberta o aripiprazole durante um período de pelo menos uma semana, a qual compreende:

- (a) aripiprazole que mostra um tamanho médio das partículas entre 1 e 10 micrones;
- (b) um veículo para o aripiprazole, e
- (c) água para injectáveis.

2. Formulação tal como definida na reivindicação 1., na qual o citado veículo compreende um ou mais agente(s) suspensor(es).

3. Formulação tal como definida na reivindicação 1., na qual o mencionado veículo compreende:

- (1) um ou mais agente(s) suspensor(es),
- (2) facultativamente um ou mais diluente(s), e
- (3) facultativamente um ou mais agentes de tamponamento.

4. Formulação tal como definida na reivindicação 3., que inclui ainda um agente regulador de pH.

5. Formulação tal como definida na reivindicação 3., sob a forma de uma suspensão estéril.

6. Formulação tal como definida na reivindicação 3., concebida para libertar o aripiprazole a uma velocidade controlada durante um período de duas a quatro semanas.

7. Formulação tal como definida na reivindicação 3., sob a forma de uma suspensão na qual:

- (a) o aripiprazole está presente em uma quantidade compreendida entre os limites de 1 a 40%,
- (b) o agente suspensor está presente em uma quantidade compreendida entre os limites de 0,2 a 10%,
- (c) o diluente está presente em uma quantidade compreendida entre os limites de 2 a 10%,
- (d) o tampão está presente em uma quantidade compreendida entre 0,02 a 2% para regular o pH da suspensão entre limites de 6 a 7,5, sendo todas as % acima referidas % em peso/volume com base no volume da suspensão.

8. Formulação tal como definida na reivindicação 3., na qual o agente suspensor é a carboximetilcelulose ou o seu sal de sódio, a hidroxipropilcelulose, a carboximetilcelulose, a hidroxipropilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose, ou a polivinilpirrolidona, o diluente é o manitol, a sacarose, a maltose, a lactose, o xilitol ou o sorbitol, e o tampão é o fosfato de sódio, o fosfato de potássio ou um tampão TRIS.

9. Formulação tal como definida na reivindicação 3., que depois de administrada liberta o aripiprazole durante um período de duas a quatro semanas, compreendendo:

- (a) o aripiprazole,
- (b) a carboximetilcelulose ou o seu sal de sódio,
- (c) o manitol
- (d) fosfato de sódio para regular o pH até aproximadamente 7,
- (e) facultativamente hidróxido de sódio para ajustar o pH até aproximadamente 7, e

(f) a água para injectáveis.

10. Formulação tal como definida na reivindicação 3., compreendendo

Aripiprazole	100 mg	200 mg	400 mg
Carboximetilcelulose	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 o pH até 7	qs para ajustar o pH até 7	qs para ajustar o pH até 7
água para Injectáveis	qs para 1 ml	qs para 1 ml	qs para 1 ml

11. Formulação tal como definida na reivindicação 4., que permite administrar de 0,1 a 600 mg de aripiprazole por 1 ml de suspensão.

12. Formulação tal como definida na reivindicação 1., na qual o aripiprazole se apresenta sob uma forma anidra ou sob a forma de um mono-hidrato.

13. Formulação tal como definida na reivindicação 12., na qual o aripiprazole se apresenta sob a forma de Cristais Anidros de Aripiprazole B ou de Hidrato de Aripiprazole A.

14. Formulação de aripiprazole liofilizada e estéril e de libertação controlada que compreende:

(a) o aripiprazole que mostra um tamanho médio das partículas entre 1 e 10 micrones, e

(b) um veículo para o aripiprazole,

formulação essa que, mediante reconstituição com água, constitui uma formulação injectável estéril que, depois de administrada, liberta o aripiprazole durante um período de pelo menos aproximadamente duas semanas.

15. Formulação liofilizada tal como definida na reivindicação 14., a qual depois de reconstituída com água e injectada liberta o aripiprazole durante um período de pelo menos aproximadamente três semanas.

16. Formulação liofilizada tal como definida na reivindicação 15., que mostra um tamanho médio das partículas de aproximadamente 2,5 micrones.

17. Formulação liofilizada tal como definida na reivindicação 14., na qual o mencionado veículo compreende:

- (a) um ou mais agente(s) suspensor(es),
- (b) um ou mais diluente(s), e
- (c) um ou mais agente(s) de tamponamento.

18. Formulação liofilizada tal como definida na reivindicação 17., que inclui ainda um agente regulador de pH.

19. Formulação liofilizada tal como definida na reivindicação 17., que após reconstituição com água e administração injectável liberta o aripiprazole durante pelo menos um período aproximado de três semanas, compreendendo:

- (a) o aripiprazole,
- (b) a carboximetilcelulose ou o seu sal de sódio,
- (c) o manitol

(d) fosfato de sódio para ajustar o pH até aproximadamente 7, e

(e) facultativamente hidróxido de sódio para ajustar o pH até aproximadamente 7,

20. Formulação liofilizada tal como definida na reivindicação 19., que após reconstituição com água e administração injectável liberta o aripiprazole durante aproximadamente um período de quatro semanas.

21. Formulação liofilizada tal como definida na reivindicação 20., na qual o aripiprazole se apresenta sob a forma de cristais anidros ou sob a forma de um mono-hidrato.

22. Processo para a preparação da formulação liofilizada estéril tal como definida na reivindicação 14., que consiste nas fases de:

(a) preparação do aripiprazole estéril a granel com o tamanho das partículas pretendido,

(b) preparação de um veículo estéril para o aripiprazole estéril a granel,

(c) mistura do mencionado aripiprazole estéril e do citado veículo estéril para se obter uma suspensão primária estéril que inclui uma mistura estéril de sólidos,

(d) redução do tamanho médio das partículas da citada mistura estéril de sólidos no seio da mencionada suspensão primária estéril até atingir valores compreendidos entre 1 a 10 micrones para se obter uma suspensão final estéril, e

(e) liofilização da mencionada suspensão final estéril para se obter a formulação liofilizada.

23. Processo tal como definido na reivindicação 22., no qual se realiza a fase de redução do tamanho médio das partículas da mistura estéril de sólidos na mencionada suspensão primária estéril utilizando trituração por via húmida.

24. Processo tal como definido na reivindicação 23., no qual a trituração a húmido consiste na trituração com esferas por via húmida.

25. Processo tal como definido na reivindicação 22., no qual se realiza a mencionada fase de liofilização arrefecendo a suspensão final estéril até aproximadamente $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e secando a citada suspensão final estéril arrefecida abaixo de valores próximos de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, para se obter o aripiprazole liofilizado sob a forma do seu mono-hidrato.

26. Processo tal como definido na reivindicação 22., no qual a etapa de liofilização da suspensão final estéril se realiza em três fases: (1) uma fase de congelação que inclui o arrefecimento da suspensão final estéril até aproximadamente $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, (2) uma fase de secagem primária que se realiza abaixo de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e (3) uma fase de secagem secundária que se realiza acima de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, para se obter o aripiprazole sob a forma anidra.

27. Utilização de uma formulação tal como definida em uma qualquer das reivindicações 1. a 21. para a preparação de um medicamento para o tratamento da esquizofrenia.

28. Utilização tal como definida na reivindicação 27., na qual se administra a formulação por via intramuscular ou subcutânea.

Lisboa, 17 de Dezembro de 2008

FIG. 1

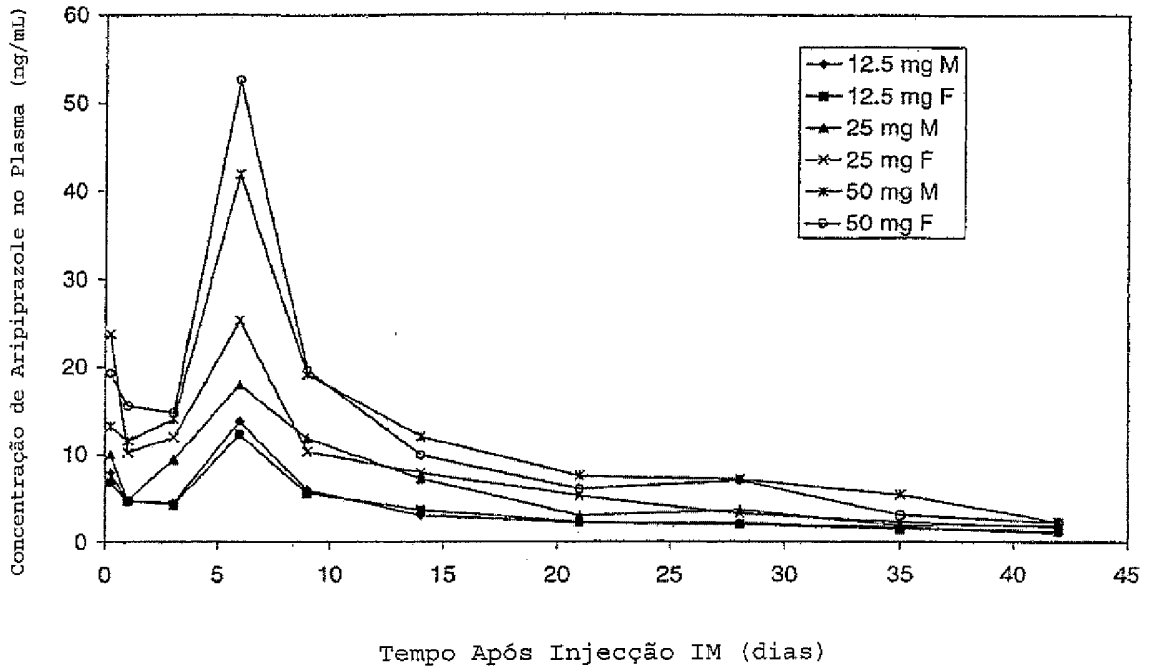


FIG. 2

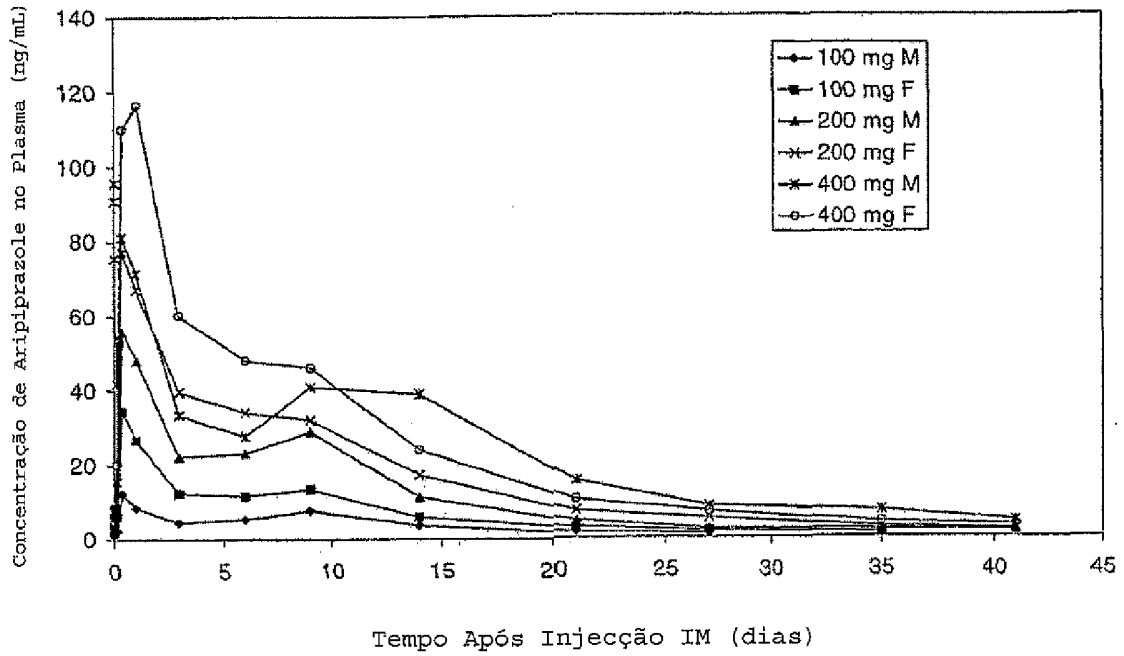


FIG.3

Resultados de PK Preliminares Humanos para DEPOT IM de Aripiprazole

