



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

(11) BR 112014026307-8 B1



(22) Data do Depósito: 23/04/2013

(45) Data de Concessão: 11/10/2022

(54) Título: PREPARAÇÕES INJETÁVEIS COMPREENDENDO UMA COMPOSIÇÃO CONTENDO UM FÁRMACO POUCO SOLÚVEL, COMPOSIÇÃO EM GEL, SEU MÉTODO DE PRODUÇÃO E SEU USO, MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE UMA SERINGA PREVIAMENTE CHEIA COM UMA COMPOSIÇÃO EM GEL, SERINGA PREVIAMENTE CHEIA, E KIT

(51) Int.Cl.: A61K 9/06; A61K 47/10; A61K 47/32; A61K 47/38; A61K 31/496; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2013 US 61/792,089; 23/04/2012 US 61/636,938.

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

(72) Inventor(es): DAIKI KANEKO; TAKAKUNI MATSUDA; YUSUKE HOSHIKA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2013062683 de 23/04/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/162048 de 31/10/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/10/2014

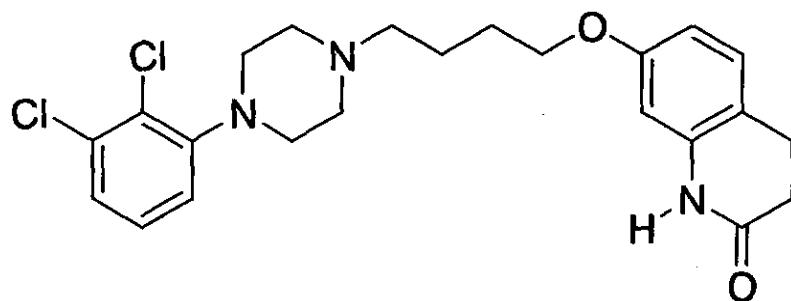
(57) Resumo: PREPARAÇÃO INJETÁVEL DE LIBERAÇÃO PROLONGADA, SUA COMPOSIÇÃO EM GEL, SEU MÉTODO DE PRODUÇÃO COMPREENDENDO ARIPIPRAZOL OU UM SAL DO MESMO, SEU MÉTODO PARA PRODUZIR UMA SERINGA PREVIAMENTE CHEIA, SERINGA PREVIAMENTE CHEIA, KIT E USO DA COMPOSIÇÃO. A presente invenção refere-se ao fornecimento de uma preparação injetável estável em estocagem incluindo uma composição contendo um fármaco pouco solúvel como um ingrediente ativo e um meio de dispersão. Outro objeto da presente invenção é prover uma seringa leve previamente cheia, pelo enchimento da seringa com a preparação injetável. A presente invenção provê uma preparação injetável incluindo uma composição contendo um fármaco pouco solúvel, um meio de dispersão, e um agente de suspensão específico, a composição tendo uma viscosidade de 40 pascal-segundos ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s-1 e tendo uma viscosidade de 0,2 pascal-segundos ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1000 s-1, conforme medição.

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
“PREPARAÇÕES INJETÁVEIS COMPREENDENDO UMA
COMPOSIÇÃO CONTENDO UM FÁRMACO POUCO SOLÚVEL,
COMPOSIÇÃO EM GEL, SEU MÉTODO DE PRODUÇÃO E SEU USO,
MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE UMA SERINGA PREVIAMENTE
CHEIA COM UMA COMPOSIÇÃO EM GEL, SERINGA
PREVIAMENTE CHEIA, E KIT”.**

[0001] A presente invenção refere-se a uma preparação injetável incluindo uma composição contendo um fármaco que é pouco solúvel em um meio de dispersão, como aripiprazol ou um sal do mesmo, um agente de suspensão específico, um meio de dispersão, e uma seringa previamente cheia contendo a preparação injetável.

Técnica Antecedente

[0002] Aripiprazol usado como ingrediente ativo de uma composição farmacêutica é um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



[0003] Uma composição farmacêutica contendo aripiprazol é conhecida como um antipsicótico atípico útil para o tratamento de esquizofrenia.

[0004] Uma composição farmacêutica contendo aripiprazol como ingrediente ativo é conhecida por seu uso, por exemplo, da seguinte forma. Uma composição do tipo bolo, que é preparada suspendendo aripiprazol e um veículo para o mesmo em um meio de dispersão e liofilizando (freeze-drying) a suspensão, é misturada com um dispersante desejado (preferivelmente água para injeção) antes do uso

e ressuspensa, e a ressuspensão (preparação injetável) é injetada intramuscularmente ou subcutaneamente em um paciente (ver, por exemplo, Literatura de Patente 1 e 2).

[0005] A forma de usar a composição farmacêutica mostrada na Literatura de Patente (PTL) 1 e 2 requer um pequeno frasco contendo uma composição do tipo bolo, um recipiente contendo um meio de dispersão, e uma seringa para uso no momento da administração em um paciente. Portanto, uma preparação farmacêutica que possa simplificar a estrutura dos instrumentos médicos usados e reduzir tamanho e peso para valores mais convenientes para uso é desejada.

Listas de Citações

Literatura de Patente

PTL 1: U.S. Patent No. 5 006 528

PTL 2: JP2007-509148^a

Sumário da Invenção

Problema Técnico

[0006] Para obtenção de uma preparação farmacêutica que possa simplificar a estrutura e reduzir tamanho e peso dos instrumentos médicos usados e que seja mais conveniente no momento do uso, o desenvolvimento de, por exemplo, uma seringa previamente cheia produzida colocando uma suspensão (preparação injetável) como está em uma seringa, pode ser considerada. Entretanto, no caso de uma suspensão contendo, como ingrediente ativo, um fármaco que é pouco solúvel em água como meio de dispersão (no que segue também designado "fármaco pouco solúvel"), como aripiprazol ou um sal do mesmo, partículas do ingrediente ativo precipitam ao longo do tempo, o que resulta em aglomeração e torna difícil redispersar a suspensão. Mesmo que a suspensão possa ser redispersa, a redispersão requer um sacudimento vigoroso, por exemplo, usando um dispositivo ou similar o que é clinicamente inconveniente. Portanto, tem-se buscado uma

preparação injetável estável em estocagem, que contenha um fármaco pouco solúvel como ingrediente ativo e que seja impedida de se aglomerar pela precipitação de partículas ao longo do tempo.

[0007] Um objetivo da presente invenção é prover uma preparação injetável altamente estável em estocagem contendo uma composição com um fármaco pouco solúvel como ingrediente ativo e um meio de dispersão. Mais especificamente, um objetivo da presente invenção é prover uma preparação injetável que pode facilmente prover uma suspensão na qual um ingrediente ativo esteja bem disperso no momento de uso (administração a um paciente), sem aglomeração devido à precipitação de um fármaco pouco solúvel, mesmo após estocagem prolongada.

[0008] Outro objetivo da presente invenção é prover uma seringa previamente cheia mais compacta e leve enchendo a seringa com a preparação injetável acima mencionada. Mais preferivelmente, um objetivo da presente invenção é prover uma seringa mais compacta e leve , previamente cheia, que permita administração da suspensão com baixa viscosidade pelo simples pressionamento do êmbolo da seringa para ejetar uma preparação injetável através da agulha da seringa após sacudir levemente a seringa ou sem sacudi-la.

Solução do Problema

[0009] Para realizar os objetivos acima, os atuais inventores realizaram extensa pesquisa. Como resultado os inventores verificaram que quando uma preparação injetável contendo um fármaco pouco solúvel como ingrediente ativo compreende adicionalmente um meio de dispersão e um agente de suspensão específico (designado também no que segue como agente de suspensão A), aglomeração do ingrediente ativo é evitada mesmo quando esta é estocada por um longo período de tempo após a produção (por exemplo, até ser administrada a um paciente). Os inventores conduziram pesquisa adicional e realizaram a

presente invenção.

[00010] A presente invenção inclui o assunto apresentado nos seguintes itens.

[00011] Item 1. Uma preparação injetável contendo uma composição com um fármaco pouco solúvel, um meio de dispersão, e um agente de suspensão,

o agente de suspensão sendo pelo menos um membro selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, a composição tendo uma viscosidade de 40 Pa•s ou mais, em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e tendo uma viscosidade de 0,2 Pa•s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹,

Item 2. Uma preparação injetável contendo uma composição com um fármaco pouco solúvel, um meio de dispersão, e um agente de suspensão,

sendo o agente de suspensão pelo menos um membro selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma,

a composição tendo uma viscosidade de 40 Pa•s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e tendo uma viscosidade de 0,2 Pa•s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, medida por um reômetro a 25°C.

[00013] Item 3. Preparação injetável de acordo com o Item 1 ou 2 contendo uma composição que inclui pelo menos água como meio de dispersão.

[00014] Item 4. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 1 a 3 em que o fármaco pouco solúvel é aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma.

[00015] Item 4a. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 1 a 4 em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 100 µm.

[00016] Item 4b. Preparação injetável de acordo com qualquer dos Itens 1 a 4 e 4a em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula secundária que é de até, mas não maior que, três vezes o diâmetro médio de partícula primária do mesmo.

[00017] Item 5. Composição em gel contendo

um fármaco pouco solúvel que é aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il) butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma,

água, e

pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm e está presente em uma concentração de 200 a 600 mg/mL.

[00018] Item 5a. Composição em gel de acordo com o Item 5 contendo aripiprazol ou um sal do mesmo,

água, e

pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da

mesma, em que o aripiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm e está presente em uma concentração de 200 a 600 mg/mL.

[00019] Item 5b. Composição em gel de acordo com o Item 5 contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma,

água, e

pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il) butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm e está presente em uma concentração de 200 a 600 mg/mL.

[00020] Item 6. Composição de acordo com o Item 5, 5a, ou 5b em que (i) polivinilpirrolidona está presente como agente de suspensão em uma concentração de 0,1 a 100 mg/mL.

[00021] Item 7. Composição de acordo com qualquer um dos itens 5 a 6 em que (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma estão presentes como agentes de suspensão, sendo a concentração de polietileno glicol 0,05 a 2 mg/mL, e a concentração de carboximetil celulose ou um sal da mesma de 0,5 a 50 mg/mL.

[00022] (A frase acima, "qualquer dos Itens 5 a", inclui os Itens 5, 5a, e 5b. O mesmo se aplica no que segue).

[00023] Item 8. Composição de acordo com qualquer dos Itens 5 a 7 em que (i) polivinilpirrolidona e (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma estão presentes como agentes de suspensão.

[00024] Item 8a. Composição de acordo com os Itens 5 ou 6 em que

(i) polivinilpirrolidona e (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma estão presentes como agentes de suspensão, a concentração de polietileno glicol sendo de 0,05 a 100 mg/mL.

[00025] Item 9. Composição de acordo com qualquer dos itens 5 a 8 e 8a em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula secundária que é de até, mas não maior que, três vezes o diâmetro médio de partícula primária do mesmo.

[00026] Item 10. Composição de acordo com qualquer dos itens 5 a 9 que tem uma viscosidade de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamentos de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e que tem uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, medida por um reômetro.

[00027] Item 11. Composição de acordo com qualquer dos itens 5 a 9 que tem uma viscosidade de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e que tem uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, medida por um reômetro a 25 °C.

[00028] Item 12. Uma preparação injetável contendo as composições de acordo com quaisquer dos itens 5 a 11.

[00029] Item 13. Método para produzir uma composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma, consistindo o método em deixar que uma mistura líquida permaneça a 5 a 70°C durante 5 minutos ou mais, a mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma tendo um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm.

[00030] Item 13a. Método para produzir uma composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo de acordo com o Item 13, o método consistindo em permitir que a mistura líquida permaneça a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais, a mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e aripiprazol ou um sal do mesmo tendo um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm.

[00031] Item 13b. Método para produzir uma composição em gel contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma de acordo com Item 13, consistindo o método em permitir que a mistura líquida permaneça a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais, a mistura líquida contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma tendo um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm.

[00032] Item 14. Método de acordo com o Item 13 consistindo em

pulverizar aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e permitir que a mistura líquida pulverizada fique em repouso a 5 a 70°C durante 5 minutos ou mais.

[00033] Item 14a. Método para produzir uma composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo de acordo com o Item 14 incluindo pulverizar aripiprazol ou um sal do mesmo a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e permitindo que a mistura líquida pulverizada fique em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais.

[00034] Item 14b. Método para produzir uma composição em gel contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma de acordo com o Item 14 consistindo em pulverizar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente

de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e permitindo que a mistura líquida pulverizada fique em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais.

[00035] Item 15. Método de acordo com Item 13, 13a, 13b, 14, 14a, ou 14b em que a mistura líquida contém (i) polivinilpirrolidona em uma concentração de 0,1 a 100 mg/mL.

[00036] Item 16. Método de acordo com Itens 13, 13a, 13b, 14, 14a, 14b, ou 15 em que a mistura líquida contém (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, as concentrações de polietileno glicol sendo de 0,05 a 2 mg/mL, e as concentrações de carboximetil celulose ou de um sal do mesmo sendo de 0,5 a 50 mg/mL.

[00037] Item 17. Método de acordo com qualquer dos itens 13 a 16 em que a mistura líquida contém (i) polivinilpirrolidona e (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma.

[00038] Item 17a. Método de acordo com qualquer dos itens 13 a 15 em que a mistura líquida contém (i) polivinilpirrolidona e (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma,

[00039] a concentração de polietileno glicol sendo de 0,05 a 100 mg/mL.

[00040] (As frases acima "Itens 13 a 15" e "Itens 13 a 16" incluem os Itens 13a, 13b, 14a, e 14b).

[00041] Item 18. Composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il) butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma, sendo a composição obtida por método de acordo com qualquer dos itens 13 a 17.

[00042] (A frase acima "Itens 13 a 17" inclui também os itens 13a, 13b, 14a, 14b e 17a).

[00043] Item 19. Método para produzir uma seringa previamente

cheia que é previamente cheia com uma composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma, o método consistindo em

[00044] encher uma seringa com uma mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que o aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm; e permitindo que a mistura líquida fique em repouso entre 5 e 70°C por 5 minutos ou mais.

[00045] Item 19a. Método para produzir uma seringa que é previamente cheia com uma composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo de acordo com o Item 19, o método consistindo em:

encher uma seringa com uma mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que o aripiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm; e permitir que a mistura líquida permaneça a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais.

[00046] Item 19b. Método para produzir uma seringa previamente

cheia que é previamente cheia com uma composição em gel contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma de acordo com o Item 19, consistindo o método em encher uma seringa com uma mistura líquida contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il) butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm; e permitindo que a mistura líquida fique em repouso a 5 a 70⁰ C por 5 minutos ou mais.

[00047] Item 19b. Método para produzir uma seringa previamente cheia que é previamente cheia com uma composição em gel contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma de acordo com o Item 19, consistindo o método em

encher uma seringa com uma mistura líquida contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il) butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm; e permitindo que a mistura líquida fique em repouso a 5 a 70⁰ C por 5 minutos ou mais.

[00048] Item 20. Método de acordo com o Item 19 consistindo em

pulverizar aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma; e encher uma seringa com a mistura líquida pulverizada e permitindo que a mistura líquida pulverizada fique em repouso a 5 a 70º C por 5 minutos ou mais.

[00049] Item 20a. Método para produzir uma seringa previamente cheia que é previamente cheia com uma composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo de acordo com Item 20, o método consistindo em pulverizar aripiprazol ou um sal do mesmo a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma; e encher uma seringa com a mistura líquida pulverizada e permitir que a mistura líquida pulverizada permaneça a 70º C por 5 minutos ou mais.

[00050] Item 20b. Método para produzir uma seringa previamente cheia que é previamente cheia com uma composição em gel contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma de acordo com Item 20, consistindo o método em pulverizar 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-

2-ona ou um sal da mesma a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

polivinilpirrolidona, e

polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma; e encher uma seringa com a mistura líquida pulverizada e permitir que a mistura líquida pulverizada fique em repouso a 5 a 70º C por 5 minutos ou mais.

[00051] Item 21. Método de acordo com o Item 19, 19a, 19b, 20, 20a, ou 20b em que a mistura líquida contém (i) polivinilpirrolidona, em concentração de (i) polivinilpirrolidona de 0,1 a 100 mg/mL.

[00052] Item 22. Método de acordo com qualquer dos itens 19 a 21 em que a mistura líquida contém (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, as concentrações de polietileno glicol sendo de 0,05 a 2 g/mL, e as concentrações de carboximetil celulose ou um sal da mesma sendo de 0,5 a 50 mg/mL.

[00053] Item 23. Método de acordo com qualquer dos itens 19 a 22 em que a mistura líquida contém (i) polivinilpirrolidona e (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma.

[00054] Item 23a. Método de acordo com qualquer dos itens 19 a 21 em que a mistura líquida contém (i) polivinilpirrolidona e (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, a concentração de polietileno glicol sendo de 0,05 a 100 mg/ml.

[00055] (As frases acima "Itens 19 a 21" e "Itens 19 a 22" incluem também os Itens 19a, 19b, 20a, e 20b).

[00056] Item 24. Seringa previamente cheia que é previamente cheia com uma composição em gel contendo aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona

ou um sal da mesma, a seringa sendo obtida por método de acordo com qualquer dos itens 19 a 23 e 23a.

[00057] Item 25. Kit contendo a seringa previamente cheia de acordo com Item 24.

[00058] Item 26. Preparação injetável de liberação prolongada contendo a composição com um fármaco pouco solúvel que é aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il) butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 1 a 10 µm e está contido em uma concentração de 200 a 400 mg/mL, a composição estando na forma de gel quando deixada em repouso, e mudando em sol quando submetida a um impacto, e sendo a preparação administrada uma vez por mês.

[00059] Item 27. Preparação injetável de acordo com Item 26 em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 2 a 7 µm.

[00060] Item 28. Preparação injetável de liberação prolongada incluindo uma composição contendo um fármaco pouco solúvel que é aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma, água, e

[00061] pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 4 a 30 µm e está presente em uma concentração de 300 a 600 mg/mL, a composição estando em forma de gel quando

deixada em repouso, e mudando para sol quando submetida a um impacto, e a preparação sendo administrada uma vez a cada dois ou três meses.

[00062] Item 29. Preparação injetável de acordo com o Item 28 em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 5 a 20 µm.

[00063] Item 30. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 26 a 29 em que (i) polivinilpirrolidona está presente como um agente de suspensão em uma concentração de 0,1 a 100 mg/mL.

[00064] Item 31. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 26 a 30 em que (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma estão presentes como agentes de suspensão, a concentração de polietileno glicol sendo 0,05 a 2 mg/mL, e a concentração de carboximetil celulose ou um sal da mesma sendo 0,5 a 50 mg/mL.

[00065] Item 32. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 26 a 31 em que (i) polivinilpirrolidona e (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma estão presentes como agentes de suspensão.

[00066] Item 33. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 26 a 32 em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula secundária que é de até, mas não maior que, três vezes o diâmetro médio de partícula primária do mesmo.

[00067] Item 34. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 26 a 33 em que composição tem uma viscosidade de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1,000 s⁻¹, medida por um reômetro.

[00068] Item 35. Preparação injetável de acordo com qualquer dos

itens 26 a 33 em que composição tem uma viscosidade de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1,000 s⁻¹, medida por um reômetro a 25º C.

[00069] Item 36. Método para tratar ou evitar uma recorrência de esquizofrenia, distúrbio bipolar, ou depressão, consistindo o método em administrar a preparação injetável de acordo com qualquer dos itens 1 a 4, 12, e 26 a 35.

[00070] Item 37. Método de acordo com o Item 36 em que a preparação injetável é administrada intramuscularmente ou subcutaneamente.

[00071] Item A-1. Preparação injetável de suspensão aquosa estável em estocagem contendo um fármaco pouco solúvel, um agente de suspensão específico (agente de suspensão A), e um meio de dispersão; a suspensão tendo alta viscosidade em repouso e baixa viscosidade quando sacudida ou ejetada através de uma agulha de seringa.

[00072] Item A-2. Preparação injetável de acordo com o Item A-1, que tem uma viscosidade de 1 000 mPa·s ou mais em repouso e uma viscosidade de 300 mPa·s ou menos quando sacudida ou ejetada através da agulha de uma seringa.

[00073] Item A-3. Preparação injetável de acordo com o Item A-1 ou A-2, que tem uma viscosidade de 5000 mPa·s ou mais em repouso e uma viscosidade de 300 mPa·s ou menos quando sacudida ou ejetada através da agulha de uma seringa.

[00074] Item A-4. Preparação injetável de acordo com quaisquer dos itens A-1 a A-3, que tem uma viscosidade de 10000 mPa·s ou mais em repouso e uma viscosidade de 300 mPa·s ou menos quando sacudida ou ejetada através da agulha de uma seringa.

[00075] Item A-5. Preparação injetável de acordo com Item A-1 ou A-2, que tem uma viscosidade de 1 000 mPa•s ou mais em repouso e uma viscosidade de 200 mPa•s ou menos quando sacudida ou ejetada através da agulha de uma seringa.

[00076] Item A-6. Preparação injetável de acordo com Item A-1, A-2, A-3, ou A-5, que tem uma viscosidade de 5,000 mPa•s ou mais em repouso e uma viscosidade de 200 mPa•s ou menos quando sacudida ou ejetada através da agulha de uma seringa.

[00077] Item A-7. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-6, que tem uma viscosidade de 10000 mPa•s ou mais em repouso e uma viscosidade de 200 mPa•s ou menos quando sacudida ou ejetada através da agulha de uma seringa.

[00078] Item A-8. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-7, que contém o fármaco pouco solúvel em uma concentração de 100 a 500 mg/mL.

[00079] Item A-9. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-8, que contém o fármaco pouco solúvel em uma concentração de 200 a 480 mg/mL.

[00080] Item A-10. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-9, que contém o fármaco pouco solúvel em uma concentração de 250 a 450 mg/mL.

[00081] Item A-11. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-10, que contém o fármaco pouco solúvel em uma concentração de cerca de 300 mg/mL ou mais e torna-se gel em repouso, a composição em gel tornando-se um sol fluido por agitação, sacudimento, choque externo, ou similar.

[00082] Item A-12. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-11, em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 0,5 a 30 µm.

[00083] Item A-13. Preparação injetável de acordo com qualquer dos

itens A-1 a A-12, em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 1,0 a 10 µm.

[00084] Item A-14. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-13, em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 1,0 a 5 µm.

[00085] Item A-15. Preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-14, em que o fármaco pouco solúvel é aripiprazol ou um sal do mesmo, a preparação incluindo uma composição contendo um meio de dispersão e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de polivinilpirrolidona e polietileno glicol.

[00086] Item A-16. Preparação injetável de acordo com o Item A-15, em que o fármaco pouco solúvel é mono-hidrato de aripiprazol.

[00087] Item A-17. Preparação injetável de acordo com Item A-15 ou A-16, em que o fármaco pouco solúvel é aripiprazol ou um sal do mesmo, a preparação sendo estável em estocagem e incluindo uma composição contendo carboximetil celulose sódica, um meio de dispersão, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de polivinilpirrolidona e polietileno glicol.

[00088] Item A-18. Seringa previamente cheia contendo a preparação injetável de acordo com qualquer dos itens A-1 a A-17.

[00089] A expressão "conter" (no texto inglês "to comprise") aqui usada também inclui os significados de "consistir essencialmente de" e "consistir de".

Efeitos vantajosos da Invenção

[00090] A preparação injetável da presente invenção tem excelente estabilidade em estocagem sem aglomeração causada por precipitação das partículas de um fármaco pouco solúvel (isto é, ingrediente ativo).

[00091] Portanto, é desnecessário preparar a suspensão na ocasião do uso, e obstrução da agulha da seringa é menos provável de ocorrer.

[00092] Mais especificamente, como a preparação injetável da

presente invenção torna-se gel em repouso, precipitação e aglomeração das partículas do fármaco pouco solúvel pode ser inibida, provendo assim excelente estabilidade em estocagem. Além disso como a preparação injetável da presente invenção mesmo na forma de gel pode facilmente ganhar fluidez quando submetida a um leve impacto, a preparação pode ser facilmente injetada na ocasião do uso (na ocasião da injeção). Em particular, como a preparação injetável gelificada (composição em gel) ganha fluidez (forma um estado sol) pelo simples pressionamento do embolo de uma seringa ejetando a preparação através da agulha da seringa, a preparação pode ser tranquilamente ejetada através da agulha como está. Portanto, a preparação pode ser bem dispersa intramuscularmente ou subcutaneamente com distúrbio local e dor relativamente menores na ocasião da injeção.

[00093] Como descrito acima, a preparação injetável da presente invenção tem excelente estabilidade em estocagem. Isto permite que a preparação injetável seja colocada como está em uma seringa para preparar uma seringa previamente cheia, provendo assim um instrumento médico com tamanho e peso reduzidos.

Breve Descrição dos Desenhos

[00094] A Fig. 1 mostra uma fotografia da preparação injetável obtida no Exemplo 1 imediatamente após a produção.

[00095] A Fig. 2 mostra uma fotografia da preparação injetável obtida no Exemplo 1, que foi lentamente inclinada após ficar na vertical por certo período.

[00096] A Fig. 3 mostra uma fotografia da preparação injetável obtida no Exemplo 1 que ficou na vertical por certo período, após o qual o frasco recebeu batidas leves e foi inclinado.

[00097] A Fig. 4a mostra fotografias das preparações injetáveis dos Exemplos de Produção A1 a A6 cada uma estocada em um frasco transparente e deixado em posição vertical a 5°C por cinco dias, após

os quais o frasco foi lentamente inclinado e colocado em posição horizontal.

[00098] A Fig. 4b mostra fotografias das preparações injetáveis dos Exemplos de Produção A1 a A6 cada uma estocada em um frasco transparente e deixado em posição vertical a 25°C por cinco dias, após os quais o frasco foi lentamente inclinado e colocado em posição horizontal.

[00099] A Fig. 4c mostra fotografias das preparações injetáveis dos Exemplos de Produção A1 a A6 cada uma estocada em um frasco transparente e deixado em posição vertical a 40°C por cinco dias, após os quais o frasco foi lentamente inclinado e colocado em posição horizontal.

[000100] A Fig. 5a mostra as viscosidades das preparações injetáveis dos Exemplos de Produção A1 a A6 medidas usando um reômetro (temperatura de medição: 5°C).

[000101] A Fig. 5b mostra as viscosidades das preparações injetáveis dos Exemplos de Produção A1 a A6 medidas usando um reômetro (temperatura de medição: 25°C).

[000102] A Fig. 5c mostra as viscosidades das preparações injetáveis dos Exemplos de Produção A1 a A6 medidas usando um reômetro (temperatura de medição: 40°C).

[000103] A Fig. 6 mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção B medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C.

[000104] A Fig. 7 mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção C medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C.

[000105] A Fig. 8 mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção D medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C.

[000106] A Fig. 9a mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção E medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C. Na Figura, 5d, 25d e 40d respectivamente indicam as temperaturas de medição a 5°C, 25°C, e 40°C.

[000107] A Fig. 9b mostra a preparação injetável do Exemplo de Produção E estocada em condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias.

[000108] A Fig. 9c mostra a preparação injetável do Exemplo de Produção E estocada em condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias (isto é, cada preparação mostrada na Fig. 9b), após os quais o frasco foi lentamente inclinado e colocado em posição horizontal.

[000109] A Fig. 10a mostra as viscosidades das preparações injetáveis do Exemplo de Produção F1 (Povidona K17, 0,1 mg/mL) e do Exemplo de Produção F2 (Povidona K17, 4 mg/mL) medidas usando um reômetro a 5°C ou 25°C. Na Figura, 5d e 25d indicam as temperaturas de medição a 5°C e 25°C, respectivamente.

[000110] A Fig. 10b mostra as preparações injetáveis do Exemplo de Produção F1 (Povidona K17, 0,1 mg/mL) e do Exemplo de Produção F2 (Povidona K17, 4 mg/mL) estocadas em condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias.

[000111] A Fig. 10c mostra as injetáveis do Exemplo de Produção F1 (Povidona K17, 0,1 mg/mL) e Exemplo de Produção F2 (Povidona K17, 4 mg/mL) estocadas em condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias (isto é, cada preparação mostrada na Fig. 10b), após os quais os frascos foram lentamente inclinados e colocados em posição horizontal.

[000112] A Fig. 11 mostra as composições injetáveis do Exemplo de Produção G (contendo 400 mg/mL de 4-aminobenzoato de etila), Exemplo de Produção H (contendo 300 mg/mL de probucol) e Exemplo

de Produção I (contendo 300 mg/mL de cilostazol) cada uma estocada em um frasco transparente e deixado em posição vertical a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias, após os quais o frasco foi lentamente inclinado e colocado em posição horizontal.

[000113] A Fig. 12 mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção G medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C.

[000114] A Fig. 13 mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção H medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C.

[000115] A Fig. 14 mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção I medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C.

[000116] A Fig. 15 mostra as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção J medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C. Na Figura, 5d, 25d e 40d indicam as temperaturas de medição a 5°C, 25°C, e 40°C, respectivamente.

[000117] A Fig. 16 é um gráfico mostrando os perfis de concentração média no soro-tempo após administração das preparações injetáveis do Exemplo de Produção K, Exemplo de Produção L, Exemplo Comparativo 200, e Exemplo Comparativo 400 ao músculo crural de ratos (n=4, média ± desvio padrão).

[000118] A Fig. 17 mostra as viscosidades das preparações injetáveis dos Exemplos de Produção A3 a A6 medidas depois de serem deixadas em repouso a 40°C por cinco minutos em um reômetro e retornadas a 25°C.

[000119] Fig. 18 mostra as viscosidades de preparações injetáveis dos Exemplos de Produção B e C medidas depois de serem deixadas em repouso a 40°C por cinco minutos em um reômetro e retornadas a 25°C. A Fig. 18 mostra também as viscosidades medidas no Exemplo

de Teste 2 a 5°C ou 25°C.

[000120] A Fig. 19a mostra as viscosidades das preparações injetáveis do Exemplo de Produção E e do Exemplo de Produção E' medidas depois de serem deixadas em repouso a 40°C por cinco minutos em um reômetro e retornadas a 25°C. A Fig. 19a mostra também as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção E' medidas a 5°C ou 25°C da mesma maneira que no Exemplo de Teste 3. A Fig. 19a mostra também as viscosidades da preparação injetável do Exemplo de Produção E medidas a 5°C ou 25°C no Exemplo de Teste 3.

[000121] A Fig. 19b mostra a preparação injetável do Exemplo de Produção E' (Povidona K17, 4 mg/mL) estocado em condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias, após os quais o frasco foi lentamente inclinado e deixado em posição horizontal. Só a preparação injetável estocada a 40°C gelificou.

[000122] A Fig. 20a mostra as viscosidades das preparações injetáveis do Exemplo de Produção M1 e do Exemplo de Produção M2 medidas usando um reômetro a 5°C, 25°C, ou 40°C.

[000123] A Fig. 20b mostra as preparações injetáveis do Exemplo de Produção M1 e do Exemplo de Produção M2 estocadas em condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias, após os quais o frasco foi lentamente inclinado e deixado em posição horizontal.

Descrição das Modalidades

[000124] A preparação injetável da presente invenção consiste de uma composição contendo um fármaco pouco solúvel, um agente de suspensão específico (agente de suspensão (A)), e um meio de dispersão. Assim, a partir daqui, uma explicação referente à preparação injetável da presente invenção é equivalente a uma explicação referente à composição. Por exemplo, quando é explicado que a preparação injetável da presente invenção inclui certo componente, significa que a

preparação injetável da presente invenção inclui uma composição específica que inclui um componente específico. O "fármaco pouco solúvel" neste contexto se refere a um fármaco que é pouco solúvel em água, e corresponde a fármacos "muito pouco solúveis" ou "dificilmente solúveis" de acordo com a décima sexta edição da Farmacopeia Japonesa . Especificamente, após um fármaco ser colocado em água (um fármaco, se na forma de um sólido, é pulverizado e, então, colocado em água) e vigorosamente sacudido a $20\pm5^{\circ}\text{C}$ por 30 segundos, o grau de dissolução em 30 minutos é investigado. Quando são necessários não menos de 1 000 mL e menos de 10 000 mL de água para dissolver 1 g ou 1 mL de um fármaco, o fármaco é "muito pouco solúvel". Quando são necessários 10 000 mL ou mais de água, o fármaco é "dificilmente solúvel".

[000125] O fármaco pouco solúvel contido na preparação injetável da presente invenção inclui, por exemplo, aripiprazol ou um sal do mesmo. Outros exemplos de fármacos pouco solúveis incluem 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona (a partir daqui também referido como "brexpiprazol") ou um sal do mesmo. Outros exemplos dos mesmos incluem rebamipide, cilostazol, probucol, 4-aminobenzoato de etila, e similares. Esses compostos podem estar na forma de um sal. Aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma são particularmente preferíveis.

[000126] Quando o fármaco pouco solúvel está na forma de um sal, o sal não é particularmente limitado desde que seja um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos dos mesmos incluem sais de metais alcalinos (por exemplo, sais de sódio e sais de potássio); sais de metais alcalino terrosos (por exemplo, sais de cálcio e sais de magnésio), e outros sais metálicos; sais de amônio; carbonatos de metais alcalinos (por exemplo, carbonato de lítio, carbonato de potássio,

carbonato de sódio, e carbonato de césio); carbonatos ácidos de metais alcalinos (por exemplo, carbonato ácido de lítio, carbonato ácido de sódio, carbonato ácido de potássio); hidróxidos de metais alcalinos (por exemplo, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e hidróxido de césio), e sais similares de bases inorgânicas; trialquil (inferior)aminas (por exemplo, trimetilamina, trietilamina, e N-etildisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alquil(inferior)-morfolinas (por exemplo, N-metilmorfolina), 1,5-diazabiciclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabiciclo [5,4,0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO), e sais similares de bases orgânicas; cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato, e sais similares de ácidos inorgânicos; formato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartarato, carbonato, picrato, metanossulfonato, etanossulfonato, p-toluenossulfonato, glutamato, pamoato, e sais similares de ácidos orgânicos. O termo "alquila (inferior)" neste contexto se refere a uma "alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono."

[000127] Quando o fármaco pouco solúvel contido na preparação injetável da presente invenção é aripiprazol ou um sal do mesmo, a forma cristalina de aripiprazol ou um sal do mesmo não é particularmente limitada. Aripiprazol ou um sal do mesmo pode estar na forma de um mono-hidrato (hidrato de aripiprazol A) ou em várias formas anidras, que se sabe que existem na forma de cristal anidro B, cristal anidro C, cristal anidro D, cristal anidro E, cristal anidro F, e cristal anidro G. Todas estas formas cristalinas podem ser usadas como aripiprazol ou um sal do mesmo na preparação injetável da presente invenção. Entre estas, é preferível uma forma mono-hidratada.

[000128] Esses fármacos pouco solúveis são compostos conhecidos, e podem ser facilmente fabricados por métodos conhecidos, ou

produtos comercialmente disponíveis podem também ser usados.

[000129] A preparação injetável da presente invenção preferivelmente inclui pelo menos água como um meio de dispersão. Água, ou um solvente aquoso contendo água e um solvente orgânico podem ser preferivelmente usados como meio de dispersão contendo pelo menos água. Solventes orgânicos utilizáveis são aqueles que são miscíveis com água, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, e alcoóis similares; acetona e cetonas similares; tetra-hidrofuran e éteres similares; dimetilformamida; e suas misturas. Entre estes, alcoóis são preferíveis e etanol é particularmente preferível. Embora não particularmente limitado, o montante de água no solvente aquoso é, preferivelmente, por exemplo, cerca de 50 % em peso ou mais.

[000130] Como meio de dispersão, água é preferível, e água estéril para injeção é particularmente preferível.

[000131] O agente de suspensão específico (agente de suspensão A) contido na preparação injetável da presente invenção inclui pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma.

[000132] A polivinilpirrolidona para uso preferivelmente tem um valor K (valor k de Fikentscher) de cerca de 10 a 90, mais preferivelmente cerca de 12 a 30, e ainda mais preferivelmente cerca de 12 a 20. A polivinilpirrolidona para uso preferivelmente tem um peso molecular médio de cerca de 2 000 a 700 000, mais preferivelmente de cerca de 2 000 a 40 000, e ainda mais preferivelmente de cerca de 2 000 a 10 000. O uso de uma polivinilpirrolidona tendo um valor K e um peso molecular médio dentro das faixas acima mencionadas é vantajoso em termos de gelificação da suspensão de um fármaco pouco solúvel em repouso, inibindo a aglomeração devido à precipitação de partículas, e

fornecendo uma preparação injetável com excelente estabilidade em estocagem. Exemplos de polivinilpirrolidonas incluem povidona K12, povidona K17, povidona K25, povidona K30, e similares. Povidona K17 é a mais preferível. Essas várias polivinilpirrolidonas podem ser usadas sozinhas ou em uma combinação de duas ou mais.

[000133] Polietileno glicóis (macrogóis) para uso como agente de suspensão A preferivelmente têm um peso molecular médio de cerca de 100 a 10 000, mais preferivelmente cerca de 150 a 8 000, e ainda mais preferivelmente de cerca de 200 a 5 000. O uso de um polietileno glicol tendo um peso molecular médio dentro das faixas acima mencionadas pode inibir a aglomeração devido à precipitação de partículas e fornecer uma preparação injetável com excelente estabilidade em estocagem. Exemplos de polietileno glicóis incluem polietileno glicol 200, polietileno glicol 300, polietileno glicol 400, polietileno glicol 600, polietileno glicol 4000, polietileno glicol 6000, polietileno glicol 8000, comercialmente disponíveis, e similares. Polietileno glicol 400 é o mais preferível. Esses polietileno glicóis podem ser usados sozinhos ou em uma combinação de dois ou mais.

[000134] Exemplos de carboximetil celulose ou um sal da mesma incluem carboximetilcelulose e sais de carboximetilcelulose, preferivelmente os sais de metal alcalino de carboximetilcelulose e sais de amônio de carboximetilcelulose. Exemplos específicos dos mesmos incluem carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de potássio, carboximetilcelulose de lítio, carboximetilcelulose de amônio, e similares. Entre estes, carboximetilcelulose e carboximetilcelulose de sódio são preferíveis e carboximetilcelulose de sódio é particularmente preferível. Carboximetilcelulose ou sais da mesma podem ser usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais.

[000135] Quando deixada ficar em repouso por algum tempo após produção, a preparação injetável da presente invenção tem uma alta

viscosidade e perde fluidez (isto é, gelifica). Entretanto, uma vez tendo gelificado, a preparação injetável reganha fluidez quando submetida a um ligeiro impacto (por exemplo, agitação, sacudimento, batidas leves (tapping), impacto externo, ou pressão de ser ejetada através de uma agulha de seringa). Embora não seja desejada uma interpretação restritiva, considera-se que a preparação injetável da presente invenção exiba viscosidade estrutural. Viscosidade estrutural é um tipo de fluxo não newtoniano e se refere à seguinte propriedade: à medida que uma tensão de cisalhamento crescente é aplicada, ligações mais fracas na estrutura interna do líquido são quebradas e a viscosidade aparente decresce, de modo que o comportamento de fluxo se torna mais próximo do fluxo newtoniano.

[000136] Quando essa preparação fluida injetável é deixada novamente em repouso por algum tempo, ela retorna a um estado de gel; com impacto brando (por exemplo, agitação, sacudimento, etc.), a preparação injetável gelificada se torna fluida; e quando deixada novamente em repouso, a preparação se transforma em gel. Assim, considera-se que a preparação injetável apresenta uma propriedade tixotrópica (tixotropia).

[000137] Esta propriedade pode ser confirmada medindo a viscosidade da preparação injetável com um reômetro. O reômetro é um viscosímetro avançado que pode usar vários parâmetros e medir acuradamente a viscosidade nas condições de cada parâmetro. Quando a viscosidade da preparação injetável da presente invenção é medida por um reômetro enquanto se aumenta gradualmente a taxa de cisalhamento, a viscosidade tende a reduzir gradualmente. Um reômetro rotativo é preferivelmente usado como o reômetro. Esses reômetros incluem, por exemplo, o reômetro híbrido Discovery -2-(DHR-2) e reômetro híbrido Discovery -3 (DHR-3) (fabricado pela TA Instruments).

[000138] Em particular, porque (α) a preparação injetável da presente invenção se transforma em gel ao ficar em repouso, precipitação e aglomeração das partículas do fármaco pouco solúvel podem ser inibidas, fornecendo, assim, excelente estabilidade em estocagem. Além disso, pelo fato de (β) a preparação injetável da presente invenção mesmo na forma de um gel poder facilmente ganhar fluidez quando submetida a um impacto brando, a preparação pode ser facilmente injetada na ocasião de uso (no momento da injeção). Em particular, pelo fato da preparação injetável gelificada (composição em gel) ganhar fluidez (formar um estado de sol) simplesmente pela passagem do êmbolo de uma seringa e ejeção da preparação através de uma agulha de seringa, a preparação pode ser suavemente ejetada através da agulha como está. Assim, a preparação pode ser bem dispersa intramuscularmente ou subcutaneamente com relativamente menos distúrbio local e dor na ocasião da injeção.

[000139] Se a preparação injetável é gelificada ou não (isto é, se a preparação provê o efeito (α) acima ou não) pode ser confirmado pelo fato de a preparação exibir ou não uma viscosidade de cerca de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹, medidas por um reômetro. Especificamente, o fato de se ter uma viscosidade de cerca de 40 Pa·s ou mais na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ indica que a preparação injetável que está sendo medida perdeu fluidez e se encontra na forma de gel. Em particular, uma viscosidade de cerca de 100 Pa·s ou mais na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ indica que a preparação injetável que está sendo medida certamente perdeu fluidez e está na forma de gel. O valor de viscosidade medido é preferivelmente de cerca de 40 a 20 000 Pa·s, mais preferivelmente de cerca de 50 a 10 000 Pa·s, ainda mais preferivelmente de cerca de 75 a 5 000 Pa·s, e com particular preferência de cerca de 100 a 3 000 Pa·s, em pelo menos um ponto na

faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹. Além disso, na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹, a viscosidade é preferivelmente de cerca de 40 Pa·s ou mais (particularmente de cerca de 100 Pa·s ou mais), mais preferivelmente de cerca de 40 a 20 000 Pa·s, ainda mais preferivelmente cerca de 50 a cerca de 10 000 Pa·s, ainda mais preferivelmente cerca de 75 a 5 000 Pa·s, e com particular preferência cerca de 100 a 3 000 Pa·s.

[000140] Se a preparação injetável prove o efeito (β) acima ou não pode ser confirmado pelo fato da preparação exibir ou não uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, medida por um reômetro. Especificamente, o fato de se ter uma viscosidade de cerca de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹ indica que a preparação injetável que está sendo medida adquiriu fluidez e se encontra na forma de sol. O valor de viscosidade medido é preferivelmente de cerca de 0,1 Pa·s ou menos, e mais preferivelmente de cerca de 0,05 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹. Além disso, na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, a viscosidade é preferivelmente de cerca de 0,2 Pa·s ou menos, mais preferivelmente de cerca de 0,1 Pa·s ou menos, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,05 Pa·s ou menos.

[000141] Se a preparação injetável é gelificada ou não (isto é, se a preparação provê o efeito (α) acima ou não) pode ser confirmado particularmente pelo fato da preparação exibir ou não uma viscosidade de cerca de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹, medida por um reômetro a 25°C. Especificamente, o fato de se ter uma viscosidade de cerca de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ indica que a preparação injetável que está sendo medida

perdeu fluidez e está na forma de gel. Em particular, uma viscosidade de cerca de 100 Pa·s ou mais na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ indica que a preparação injetável que está sendo medida certamente perdeu fluidez e está na forme de gel. O valor de viscosidade medido é preferivelmente de cerca de 40 a 20 000 Pa·s, mais preferivelmente de cerca de 50 a 10 000 Pa·s, ainda mais preferivelmente de cerca de 75 a 5 000 Pa·s, e com particular preferência de cerca de 100 a 3 000 Pa·s, em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹. Além disso, na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹, a viscosidade é preferivelmente de cerca de 40 Pa·s ou mais (particularmente cerca de 100 Pa·s ou mais), mais preferivelmente de cerca de 40 a 20 000 Pa·s, ainda mais preferivelmente de cerca de 50 a cerca de 10 000 Pa·s, ainda mais preferivelmente de cerca de 75 a 5 000 Pa·s, e com particular preferência cerca de 100 a 3 000 Pa·s.

[000142] Se a preparação injetável provê o efeito (β) acima ou não pode ser confirmado particularmente pelo fato de a preparação exibir ou não uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, medida por um reômetro a 25°C. Especificamente, o fato de se ter uma viscosidade de cerca de 0,2 Pa·s ou menos na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹ indica que a preparação injetável que está sendo medida adquiriu fluidez e está na forma de sol. O valor de viscosidade medido é preferivelmente de cerca de 0,1 Pa·s ou menos, e mais preferivelmente de cerca de 0,05 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹. Além disso, na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, a viscosidade é preferivelmente de cerca de 0,2 Pa·s ou menos, mais preferivelmente de cerca de 0,1 Pa·s ou menos, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,05 Pa·s ou menos.

[000143] A medição de viscosidade nestas faixas de taxas de cisalhamento ($0,01$ a $0,02\text{ s}^{-1}$ e 900 a $1,000\text{ s}^{-1}$) é preferivelmente realizada medindo sequencialmente a viscosidade enquanto se inicia na taxa de cisalhamento mais baixa e gradualmente se aumenta a taxa de cisalhamento. Preferivelmente, por exemplo, a viscosidade é sequencialmente medida na faixa de taxas de cisalhamento de $0,001$ a $1,000\text{ s}^{-1}$ usando um reômetro.

[000144] Quando os resultados da medição sequencial de viscosidade da composição em gel são plotados com a taxa de cisalhamento (s^{-1}) na abscissa (eixo dos x) e a viscosidade ($\text{Pa}\cdot\text{s}$) na ordenada (eixo dos y), um gráfico aproximadamente decrescente é obtido. Usando este gráfico, o conteúdo acima pode ser re-explicado como se segue. Como exemplo, uma viscosidade de $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de $0,01$ a $0,02\text{ s}^{-1}$ significa que pelo menos uma parte do gráfico na faixa de taxas de cisalhamento de $0,01 \leq x \leq 0,02$ satisfaz $y \geq 40$. Como outro exemplo, uma viscosidade de $40\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ou mais na faixa de taxas de cisalhamento de $0,01$ a $0,02\text{ s}^{-1}$ significa que o gráfico inteiro na faixa de taxas de cisalhamento de $0,01 \leq x \leq 0,02$ satisfaz $y \geq 40$. Como outro exemplo, uma viscosidade de $0,2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1000 s^{-1} significa que pelo menos uma parte do gráfico na faixa de taxas de cisalhamento de $900 \leq x \leq 1\,000$ satisfaz $y \leq 0,2$. E como outro exemplo, uma viscosidade de $0,2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ ou menos na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1000 s^{-1} significa que o gráfico inteiro na faixa de taxas de cisalhamento de $900 \leq x \leq 1\,000$ satisfaz $y \leq 0,2$.

[000145] Como o reômetro, podem ser usados, por exemplo, o reômetro híbrido Discovery -2 (DHR-2) ou reômetro híbrido Discovery -3 (DHR-3) (produzido pela TA Instruments).

[000146] O uso do agente de suspensão específico acima (agente de suspensão A) em combinação com o fármaco pouco solúvel é uma das razões principais pela qual a preparação injetável da presente invenção pode prover os efeitos acima (α) e (β). Mais especificamente, embora uma muito ampla variedade de agentes de suspensão para fármacos pouco solúveis seja conhecida, a maior parte dos agentes de suspensão não consegue prover uma composição que pode produzir os efeitos acima (α) e (β); o agente de suspensão A acima é altamente adequado para obtenção de uma preparação injetável que tem os efeitos (α) e (β) acima. Assim, a preparação injetável da presente invenção pode ser obtida preparando uma suspensão que utiliza um fármaco pouco solúvel e um meio de dispersão em combinação com o agente de suspensão A, medindo a viscosidade, e selecionando a suspensão que satisfaz as condições acima.

[000147] Outros fatores importantes para obtenção dos efeitos (α) e (β) acima são, por exemplo, o diâmetro e concentração de partículas do fármaco pouco solúvel.

[000148] fármaco pouco solúvel contido na preparação injetável da presente invenção tipicamente tem um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 0,5 a 100 μm , preferivelmente de cerca de 0,5 a 50 μm , mais preferivelmente de cerca de 0,5 a 30 μm , ainda mais preferivelmente de cerca de 1 to 20 μm , ainda mais preferivelmente ainda de cerca de 1 a 10 μm , ainda mais preferivelmente de cerca de 1 a 5 μm , e com particular preferência de cerca de 2 ao 5 μm . O diâmetro médio de partícula secundária do fármaco pouco solúvel é preferivelmente de até, mas não excedendo, três vezes, e mais preferivelmente de até, mas não excedendo, duas vezes, o tamanho médio de partícula primária do mesmo.

[000149] O termo "diâmetro de partícula primária" se refere ao diâmetro de partículas individuais que não são agregadas , mas são

separadas umas das outras. "Diâmetro médio de partícula primária" é calculado partindo do diâmetro médio em volume calculado a partir de uma distribuição de tamanho médio de partícula primária medida pelo método de difração/espalhamento de laser. Na presente invenção, o diâmetro médio de partícula primária é medido enquanto se circula a preparação injetável em um meio aquoso com irradiação ultrassônica. O "diâmetro de partícula secundária" se refere ao diâmetro de partículas que estão agregadas. "Diâmetro médio de partícula secundária" é calculado a partir do diâmetro médio volumétrico calculado a partir de uma distribuição de tamanho médio de partícula secundária medida por um método de difração /espalhamento de laser (laser diffraction scattering method). Na presente invenção, o diâmetro médio de partícula secundária é medido enquanto se circula a preparação injetável num meio aquoso sem irradiação ultrassônica.

[000150] Por exemplo, o SALD-3000J (fabricado por Shimadzu Corporation) pode ser usado para medir o diâmetro médio de partícula pelo método de difração / espalhamento de laser.

[000151] O diâmetro médio de partícula secundária não é menor do que o diâmetro médio de partícula primária (excluindo-se a margem de erro de medição). Preparações injetáveis contendo um fármaco pouco solúvel cujo diâmetro médio de partícula primária e diâmetro médio de partícula secundária são quase iguais (isto é, cujas partículas dificilmente se agregam) estão também incluídas no escopo da preparação injetável da presente invenção. São preferíveis fármacos pouco solúveis que possuem um diâmetro médio de partícula secundária maior do que o diâmetro médio de partícula primária dos mesmos a não ser que uma operação específica (uma operação para pulverizar as partículas secundárias em partículas primárias) como uma irradiação ultrassônica seja realizada.

[000152] Quando o diâmetro médio de partícula primária do fármaco

pouco solúvel é ajustado a 1 µm ou mais e usado como uma injeção, propriedades de liberação prolongada em longo prazo podem ser vantajosamente obtidas. O diâmetro médio de partícula primária dos fármacos pouco solúveis é preferivelmente ajustado a cerca de 100 µm ou menos, mais preferivelmente a cerca de 50 µm ou menos, ainda mais preferivelmente a cerca de 30 µm ou menos, ainda mais preferivelmente a 10 µm ou menos, e com particular preferência a cerca de 2 a 5 µm, porque ele inibe a precipitação do fármaco pouco solúvel durante a produção da composição da presente invenção ou durante o período da produção do mesmo até administração a um paciente, e também evita o entupimento da agulha da seringa na ocasião da injeção.

[000153] Como um método para preparo de um fármaco pouco solúvel tendo o diâmetro médio de partícula primária acima mencionado, um processo de moagem a úmido é preferivelmente usado. O processo de moagem a úmido é, preferivelmente, moagem em moinho de bolas a úmido, homogeneização em alta pressão, homogeneização de alto cisalhamento, ou similar. Além desses métodos de pulverização, outros moinhos de baixa e alta energia (como moinhos de rolo) podem também ser empregados.

[000154] Cristalização controlada, etc., pode ser mencionada como outros métodos utilizáveis.

[000155] Além disso, como método para produção de um fármaco pouco solúvel tendo o diâmetro médio de partícula primária acima mencionado, um método de cristalização por jato de impacto (ver JP2007-509153A) para o qual um pedido de patente foi protocolado por Bristol-Myers Squibb Corp., ou um processo de moagem a úmido usando um homogeneizador de alta pressão (ver JP2007-200088A) para o qual um pedido de patente foi depositado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. pode ser usado. O processo de moagem a úmido (em particular, um processo de moagem a úmido em duas

etapas) usando um homogeneizador de alta pressão para o qual um pedido de patente foi depositado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. é mais preferível.

[000156] A preparação injetável da presente invenção preferivelmente contém o fármaco pouco solúvel em uma concentração de cerca de 200 a 600 mg/mL, mais preferivelmente de cerca de 200 a 500 mg/mL, ainda mais preferivelmente de cerca de 200 a 480 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de cerca de 250 a 450 mg/mL.

[000157] A preparação injetável contendo o agente de suspensão A acima e um fármaco pouco solúvel que atende o diâmetro médio de partícula e condições de concentração acima mencionadas pode prover com mais vantagem os efeitos (α) e (β) acima.

[000158] A concentração do agente de suspensão A (o agente de suspensão (i) ou (ii)) acima na preparação injetável da presente invenção é preferivelmente de cerca de 0,05 a 150 mg/mL, mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 100 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,2 a 50 mg/mL.

[000159] Quando a preparação injetável da presente invenção inclui os agentes de suspensão (i) e (ii) acima como agente de suspensão A, a concentração total dos mesmos é, preferivelmente, de cerca de 0,05 a 150 mg/mL, mais preferivelmente cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,2 a 50 mg/mL.

[000160] Além do fármaco pouco solúvel, agente de suspensão A, e meio de dispersão, a preparação injetável da presente invenção pode conter adicionalmente um agente de suspensão diferente do agente de suspensão A (a partir daqui também referido como "agente de suspensão B"), um tampão, um ajustador de pH, um excipiente, um lubrificante, um plastificante, um desintegrador, um ligante, um tensoativo, um conservante, um saborizante, um perfume, um agente de tonicidade, e aditivos similares.

[000161] Por exemplo, os aditivos divulgados em JP2007-509148A podem ser usados como esses aditivos.

[000162] Exemplos de outros agentes de suspensão que podem ser adequadamente usados como agente de suspensão B incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais, e tensoativos (incluindo tensoativos não iônicos e iônicos). Exemplos específicos dos mesmos incluem cloreto de cetil piridínio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), dextrana, glicerol, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetoestearílico, cetomacrogol cera emulsificante, ésteres de sorbitan, polioxietileno alquil éteres (por exemplo, macrogol éteres como cetomacrogol 1000), polioxietileno derivados de óleo de rícino; brometo de dodecil trimetil amônio, estearato de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfato, dodecil sulfato de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, celulose não cristalina, silicato de alumínio e magnésio, trietanolamina, polivinil álcool (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol, superione, e triton), poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908 (marca registrada), também conhecida como Poloxamina 908 (marca registrada), que é um copolímero em bloco tetrafuncional derivado da adição sequencial de óxido de propileno e óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); fosfolipídios carregados, como dimiristoil fosfatidil glicerol e dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508 (marca registrada) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de sódio de ácido sulfosuccínico (por exemplo, Aerosol OT (marca registrada), que é um éster dioctil de sódio de ácido sulfosuccínico (American Cyanamid)); Duponol P (marca registrada), que é lauril sulfato de sódio (DuPont); Tritons X-200 (marca registrada), que é um alquil aril poliéster

sulfonato (Rohm and Haas); Crodestas F-110 (marca registrada), que é uma mistura de estearato de sacarose e diestearato de sacarose (Croda Inc.); p-isoononilfenoxipoli-(glicidol), também conhecido como Olin-IOG (marca registrada) ou Surfactant 10-G (marca registrada) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (Croda, Inc.); e SA9OHCO, que é $C_{18}H_{37}CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil- β -D-glucopiranosídeo; n-decil- β -D-maltopiranosídeo; n-dodecil- β -D-glucopiranosídeo; n-dodecil- β -D-maltosídeo; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glucopiranosídeo; n-heptil- β -D-tioglicosídeo; n-hexil- β -D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil- β -D-glicopiranosídeo; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glicopiranosídeo; octil- β -D-tioglicopiranosídeo; e similares.

[000163] Esses agentes de suspensão B são excipientes farmacêuticos conhecidos, e são descritos em detalhes no Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de excipientes farmacêuticos), publicado em conjunto pela American Pharmaceutical Association (Associação farmacêutica americana) e The Pharmaceutical Society of Great Britain (Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha) (The Pharmaceutical Press, 1986), que é aqui especificamente incorporada por referência. Esses agentes de suspensão B são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na arte.

[000164] A concentração de agente de suspensão B é preferivelmente de cerca de 0,1 a 50 mg/mL, mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 20 mg/mL, e mais preferivelmente de cerca de 0,3 a 15 mg/mL.

[000165] Além de (i) polivinilpirrolidona, polietileno glicol é preferivelmente usado em mistura com a mesma. Neste caso, a concentração de polivinilpirrolidona é preferivelmente de cerca de 0,1 mg/mL ou mais, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 100 mg/mL, enquanto a concentração de polietileno glicol é preferivelmente de cerca

de 0,05 a 100 mg/mL, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 50 mg/mL. Quando polietileno glicol 400 é usado como polietileno glicol, a concentração de polietileno glicol 400 é preferivelmente de cerca de 0,1 a 100 mg/mL, mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 10 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,5 a 5 mg/mL. Quando polietileno glicol 4000 é usado como polietileno glicol, a concentração de polietileno glicol 4000 é preferivelmente de cerca de 0,1 a 40 mg/mL.

[000166] Quando (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma são usados como agentes de suspensão A, a concentração de polietileno glicol é preferivelmente de cerca de 0,05 a 2 mg/mL, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 1 mg/mL.

[000167] Quando carboximetil celulose ou um sal da mesma é usad(a)(o) em mistura com (i) polivinilpirrolidona, ou (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma são usados como agentes de suspensão A, a concentração de carboximetil celulose ou um sal da mesma é preferivelmente de cerca de 0,5 a 50 mg/mL, mais preferivelmente de 1 a 30 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de 2 a 20 mg/mL.

[000168] Com a presença de carboximetilcelulose ou um sal da mesma, um aumento na viscosidade durante a produção pode ser suprimido. Isto permite que um fármaco pouco solúvel como aripiprazol ou um sal do mesmo seja pulverizado em um tamanho de partícula desejável de maneira eficiente, e portanto preferível . Além disso, com a presença de polietileno glicol, sinérese pode ser preferivelmente evitada mesmo quando a preparação injetável resultante é armazenada por um longo período de tempo.

[000169] O meio de dispersão é incorporado em um montante adequado para que o teor de fármaco pouco solúvel fique dentro da faixa acima mencionada. Por exemplo, o meio de dispersão é adicionado em um montante tal que faça com que o volume final de

preparação injetável seja de cerca de 0,2 a 5,0 mL, mais especificamente de cerca de 0,4 a 3,0 mL, e ainda mais preferivelmente de cerca de 0,5 a 2,0 mL.

[000170] Quando a composição (preparação injetável) produzida usando o fármaco pouco solúvel, o meio de dispersão, e o agente de suspensão A não se transforma em gel, quando em repouso, esta pode ser gelificada por tratamento térmico (envelhecimento). Mesmo neste caso, desde que os efeitos da presente invenção sejam vantajosamente fornecidos, a preparação resultante pode ser preferivelmente usada como a preparação injetável da presente invenção. Especificamente, desde que a preparação injetável gelificada dessa maneira atenda as condições acima, e, em particular, tenha uma viscosidade de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e tenha uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1,000 s⁻¹, medida por um reômetro a 25°C, a preparação pode ser adequadamente usada como a preparação injetável da presente invenção. Por exemplo, ajustando as condições de temperatura no estado de repouso a uma temperatura mais alta ou deixando temporariamente que a preparação fique em uma temperatura mais alta e, então permitindo que ela fique em temperatura ambiente (cerca de 25°C), a gelificação da preparação injetável pode ser preferivelmente promovida, produzindo assim a preparação injetável da presente invenção.

[000171] O envelhecimento é realizado com aquecimento, por exemplo, a cerca de 30°C ou mais (preferivelmente cerca de 30°C a 70°C, mais preferivelmente a cerca de 40°C a 60°C, e ainda mais preferivelmente a cerca de 45°C a 55°C) por alguns minutos a vários dias (por exemplo, preferivelmente por cerca de 5 minutos a 5 dias, mais preferivelmente por cerca de 1 hora a 3 dias, e ainda mais

preferivelmente por cerca de 12 a 24 horas). Entretanto, aquecimento a uma temperatura de 90°C ou mais é indesejável por que faria com que a água evaporasse. O envelhecimento tende a aumentar o diâmetro de partícula secundária do fármaco pouco solúvel. No entanto, mesmo quando o envelhecimento é realizado, o diâmetro médio de partícula secundária do fármaco pouco solúvel é preferivelmente de até, mas não passando de três vezes, e mais preferivelmente de até, mas não passando de duas vezes, o diâmetro médio de partícula primária do mesmo, como descrito acima. É também indesejável permitir que a preparação injetável fique em uma temperatura tão baixa quanto a sua temperatura de congelamento.

[000172] Pode ser entendido do exposto acima que, quando a preparação injetável é deixada em repouso para gelificar, essa temperatura é preferivelmente de cerca de 5°C a 70°C, mais preferivelmente de cerca de 20°C a 70°C, e ainda mais preferivelmente de cerca de 25°C a 65°C.

[000173] O tempo em repouso depende do montante da preparação injetável a ser gelificada e a temperatura de repouso, e pode ser qualquer período de tempo não inferior ao tempo necessário para gelificar a preparação. Por exemplo, o tempo de repouso é preferivelmente de 5 minutos ou mais, mais preferivelmente de 10 minutos ou mais, ainda mais preferivelmente de 30 minutos ou mais, e ainda mais preferivelmente de 1 hora ou mais. Quando o tempo em repouso é de 1 hora ou mais, um tempo de repouso preferível é 4 horas ou mais, mais preferivelmente 12 horas ou mais, e ainda mais preferivelmente 24 horas ou mais. Não há também nenhum tempo máximo para o tempo em repouso, e o tempo pode ser, por exemplo, de cerca de alguns dias (2, 3, 4, ou 5 dias).

[000174] Como descrito acima, o envelhecimento pode ser incorporado durante o repouso (preferivelmente no início do repouso).

[000175] A preparação injetável da presente invenção pode conter um agente de tonicidade. Exemplos do agente de tonicidade incluem, mas não se limitam a, cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol, glicerol, sorbitol, glicose, xilitol, trealose, maltose, maltitol, e similares. Esses agentes de tonicidade podem ser usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais. Cloreto de sódio é mais preferível. Esse agente de tonicidade é adicionado em um montante para tornar a composição isotônica.

[000176] O tampão é usado para ajustar o pH da suspensão a cerca de 6 a 8, e preferivelmente a cerca de 7. Para obter esse pH, a concentração do tampão pode ser adequadamente fixada de acordo com o tipo de tampão. A concentração do tampão é preferivelmente de cerca de 0,02 a 2 mg/mL, e mais preferivelmente de cerca de 0,03 a 1 mg/mL.

[000177] Exemplos específicos de tampões incluem, mas não se limitam a, fosfato de sódio, hidrogenofosfato monossódico, hidrogenofosfato dissódico, fosfato de potássio, hidratos dos mesmos, tampão TRIS, e similares. Esses tampões podem ser usados sozinhos ou como uma mistura de dois ou mais. Fosfato de sódio, hidrogenofosfato monossódico, hidrogeno fosfato dissódico, e hidratos dos mesmos são preferíveis.

[000178] O ajustador de pH é usado em um montante para ajustar a suspensão aquosa do fármaco pouco solúvel a um pH de cerca de 6 a 7,5, e preferivelmente cerca de 7. Um ácido ou uma base é usado(a) dependendo do pH da preparação injetável da presente invenção. Quando a preparação injetável deve ser ajustada a um pH menor, um ajustador de pH ácido, como ácido clorídrico ou ácido acético podem ser usados. Ácido clorídrico é preferivelmente usado. Quando a preparação injetável precisa ser ajustada a um pH mais alto, um ajustador de pH básico, como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio

, carbonato de cálcio, óxido de magnésio, ou hidróxido de magnésio, pode ser usado. Hidróxido de sódio é preferivelmente usado. Esses ajustadores de pH podem ser usados sozinhos ou em uma combinação de dois ou mais.

[000179] Embora o método de preparo da preparação injetável da presente invenção não seja particularmente limitado, a preparação injetável é preparada misturando um fármaco pouco solúvel, agente de suspensão A, e um meio de dispersão opcionalmente com aditivos. Mais especificamente, após o agente de suspensão A e um meio de dispersão serem misturados opcionalmente com aditivos, a solução de veículo obtida é misturada com um fármaco pouco solúvel, e a mistura resultante é submetida à moagem à úmido pelo método acima, provendo assim a preparação injetável da presente invenção. Para evitar gelificação da preparação injetável, a preparação injetável é preferivelmente produzida em baixa temperatura (por exemplo, cerca de 2 a 10°C, particularmente cerca de 5°C).

[000180] Uma preparação injetável estável em estocagem contendo um fármaco pouco solúvel tendo um diâmetro médio de partícula desejado pode ser obtido pelo método acima.

[000181] A preparação injetável da presente invenção é adequadamente formulada em uma forma de dosagem que pode ser administrada uma vez por mês, uma vez a cada dois meses, ou uma vez a cada três meses. Embora a preparação injetável seja preferivelmente administrada intramuscularmente, injeção subcutânea é também aceitável.

[000182] Em particular, quando o fármaco pouco solúvel contido na preparação injetável da presente invenção é aripiprazol ou um sal do mesmo, a preparação injetável é preferivelmente usada para tratar esquizofrenia e distúrbios associados (como distúrbio bipolar, depressão, e demência) em pacientes humanos ou para evitar a

recorrência de sintomas dessas doenças.

[000183] Como descrito acima, a preparação injetável da presente invenção, que contém um agente de suspensão específico A, inibe aglomeração devido à precipitação de um fármaco pouco solúvel durante o período da produção do mesmo até a administração a um paciente e assim tem excelente estabilidade em estocagem, e pode ser facilmente ejetada de uma seringa através de uma agulha de seringa fina na ocasião da injeção.

[000184] Em particular, quando a preparação injetável da presente invenção tem viscosidade estrutural, a preparação injetável está em estado de sol apresentando fluidez imediatamente após a preparação da mesma (ver Fig. 1). Quando a preparação injetável em sol é deixada ficar em repouso, a preparação injetável se transforma em gel e não flui mais, mesmo quando inclinada vagarosamente (ver Fig. 2). A preparação injetável na forma de um gel é tão estável que a aglomeração de partículas de um fármaco pouco solúvel devido à precipitação das partículas não ocorre mesmo quando deixada ficar em repouso por um longo período de tempo. A preparação injetável gelificada rapidamente forma um estado de sol devido a agitação, sacudimento, batidas leves (tapping), impacto externo, ou pressão de ser ejetada através de uma agulha de seringa (ver Fig. 3). Na preparação injetável em estado de sol, o fármaco pouco solúvel não se aglomera devido à precipitação, mas é uniformemente disperso para reproduzir a preparação injetável imediatamente após a produção.

[000185] Embora uma interpretação restritiva não seja desejada, faz-se a hipótese de que o seguinte mecanismo causa a viscosidade e tixotropia dessa preparação injetável.

[000186] Considera-se que a preparação injetável tenha uma estrutura tal que parte do agente de suspensão A seja ligado às partículas de um fármaco pouco solúvel em um meio de dispersão;

assim, o agente de suspensão A ligado causa uma interação entre as partículas do fármaco pouco solúvel.

[000187] Presumivelmente, existe uma interação intermolecular e interpartículas entre as moléculas do agente de suspensão A ligado à superfície das partículas do fármaco pouco solúvel, ou entre as moléculas do agente de suspensão A ligado à superfície do fármaco pouco solúvel e aquelas do agente de suspensão A que estão em estado não ligado no meio de dispersão, ou entre as partículas do fármaco pouco solúvel, formando assim uma estrutura em rede. Assume-se que a preparação injetável se transforma em gel devido a essa estrutura reticular.

[000188] A interação intermolecular devida ao agente de suspensão A que forma a estrutura reticular é uma força de ligação fraca. Assim, devido à agitação, sacudimento, batidas leves (tapping), impacto externo, a pressão de ser ejetada através de uma agulha de seringa, etc., a estrutura reticular se quebra, com o resultado sendo que a preparação injetável gelificada se transforma em sol. Quando a preparação injetável está em estado de sol, a estrutura reticular é reconstruída e a preparação injetável se transforma em gel novamente ao ficar em repouso.

[000189] A preparação injetável da presente invenção é também vantajosa pelo fato de poder ser colocada em um pequeno frasco ou seringa no estado em que está.

[000190] Um exemplo de uma forma de dosagem convencional de aripiprazol ou um sal do mesmo é aquela em que a suspensão contendo aripiprazol ou um sal do mesmo como ingrediente ativo é preparada, e a suspensão é liofilizada (freeze dried) em um pequeno frasco. Antes do uso, água para injeção é adicionada ao frasco, e a formulação resultante é aspirada para dentro de uma seringa e então administrada a um paciente.

[000191] De acordo com uma forma de uso da presente invenção, a preparação injetável é colocada como está dentro de um frasco ou de uma seringa e usada. Assim, a preparação injetável da presente invenção pode ser facilmente obtida sem necessidade de liofilização no processo de produção.

[000192] Em particular, a preparação injetável da presente invenção pode ser colocada como está em uma seringa para uso coo uma seringa previamente cheia. Isto simplifica a estrutura da seringa e reduz o tamanho e o peso. Quando a preparação injetável da presente invenção colocada em uma seringa, em uma modalidade preferida, a suspensão em sol pode ser administrada simplesmente pressionando a haste do êmbolo da seringa e ejetando a preparação injetável da invenção através da agulha da seringa sem necessidade de se sacudir a seringa. Isto provê uma seringa previamente cheia que oferece conveniência clínica e operabilidade, sendo altamente útil medica e industrialmente. Um exemplo preferível de produção dessa seringa previamente cheia é o de uma preparação injetável produzida da maneira descrita acima, a preparação sendo pré-enchida em uma seringa, e então deixada ficar em repouso da maneira descrita acima para fazer com que preparação injetável gelifique. A presente invenção também inclui um kit equipado com a seringa previamente cheia acima descrita.

[000193] Aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma é particularmente preferível para uso como o fármaco pouco solúvel contido na preparação injetável da presente invenção. Assim, modalidades mais preferíveis da preparação injetável contendo aripiprazol ou um sal do mesmo como um fármaco pouco solúvel, ou aquelas da preparação injetável contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma como um fármaco pouco solúvel são explicadas abaixo. No entanto, a não ser que

definido de outra forma abaixo, as explicações acima são também aplicáveis à preparação injetável contendo um aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma como um fármaco pouco solúvel.

[000194] A preparação injetável da presente invenção que contém aripiprazol ou um sal do mesmo preferivelmente contém aripiprazol ou um sal do mesmo, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um sal da mesma, em que aripiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 0,5 a 30 µm e a concentração de aripiprazol ou um sal do mesmo é de 200 a 600 mg/mL.

[000195] Em particular, quando a preparação injetável da presente invenção inclui aripiprazol ou um sal do mesmo (que a partir daqui pode ser referida como "a preparação injetável de aripiprazol da presente invenção"), a concentração de aripiprazol ou um sal do mesmo é importante. Quando a concentração do mesmo fica fora da faixa de 200 a 600 mg/mL, é difícil obter uma preparação injetável que obtenha ambos os efeitos (α) e (β) descritos acima. Em particular, quando a concentração do mesmo é de 100 mg/mL ou menos, a produção de uma preparação injetável que pode formar um gel é difícil mesmo se o agente de suspensão A é usado (ou um tratamento de envelhecimento é também realizado). Portanto, quando a preparação injetável da presente invenção inclui aripiprazol ou um sal do mesmo, uma combinação do uso de um agente de suspensão específico (agente de suspensão A) e uma concentração específica de aripiprazol ou um sal do mesmo (200 a 600 mg/mL e mais preferivelmente 250 a 450 mg/mL) é particularmente importante. Quando a preparação injetável da presente invenção inclui um sal de aripiprazol, a concentração descrita

acima é preferivelmente aquela calculada como aripiprazol.

[000196] A preparação injetável contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma da presente invenção inclui 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) polivinilpirrolidona, e

(ii) polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um sal da mesma, em que 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma tem um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 0,5 a 30 µm, e a concentração de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma é de 200 a 600 mg/mL.

[000197] Em particular, quando a preparação injetável da presente invenção inclui 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma (que a partir daqui pode ser referida como "a preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção"), a concentração de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma é importante. Quando a concentração da mesma fica for a da faixa de 200 a 600 mg/mL, é difícil obter uma preparação injetável que atinja ambos os efeitos (α) e (β) descritos acima. Em particular, quando a concentração da mesma é de 100 mg/mL ou menos, a produção de uma preparação injetável que pode formar um gel é difícil mesmo se o agente de suspensão A é usado (ou um tratamento de envelhecimento é também realizado). Portanto, quando a preparação injetável da presente invenção inclui 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma, uma combinação do uso de um agente de suspensão específico (agente de suspensão A) e uma concentração específica de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um

sal da mesma (200 a 600 mg/mL e mais preferivelmente 250 a 450 mg/mL) é particularmente importante. Quando a preparação injetável da presente invenção inclui um sal de brexpiprazol, a concentração descrita acima é preferivelmente aquela calculada como brexpiprazol.

[000198] Na preparação injetável de aripiprazol da presente invenção ou da preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção, quando (i) polivinilpirrolidona está presente como agente de suspensão A, a concentração de polivinilpirrolidona é preferivelmente de 0,1 a 100 mg/mL, mais preferivelmente 1 a 50 mg/mL, e ainda mais preferivelmente 2 a 20 mg/mL.

[000199] Quando a preparação injetável de aripiprazol da presente invenção ou a preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção inclui (i) polivinilpirrolidona como agente de suspensão A, e inclui adicionalmente um ou mais outros agentes de suspensão, é preferível que pelo menos um membro selecionado no grupo que consiste de polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um sal do mesmo esteja presente como o um ou mais outros agentes de suspensão. Mais especificamente, estas preparações injetáveis da presente invenção incluem (i) polivinilpirrolidona como agente de suspensão A, e quando elas contêm um ou mais outros agentes de suspensão, preferivelmente contêm agentes de suspensão de quaisquer combinações de (i-1) a (i-3) mostradas abaixo.

[000200] (i-1) polivinilpirrolidona e polietileno glicol

[000201] (i-2) polivinilpirrolidona e carboximetilcelulose ou um sal da mesma, e

[000202] (i-3) polivinilpirrolidona, polietileno glicol, e carboximetilcelulose ou um sal da mesma.

[000203] Independente de qual combinação de (i-1) a (i-3) estas preparações injetáveis da presente invenção incluem, a concentração de polivinilpirrolidona é, como descrito acima, preferivelmente 0,1 a 100

mg/mL, mais preferivelmente 1 a 50 mg/mL, e ainda mais preferivelmente 2 a 20 mg/mL. Em (i-1) ou (i-3), a concentração de polietileno glicol é preferivelmente de cerca de 0,05 a 100 mg/mL e mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 50 mg/mL. Em (i-2) ou (i-3), a concentração de carboximetilcelulose ou um sal da mesma é preferivelmente de cerca de 0,5 a 50 mg/mL, mais preferivelmente de 1 a 30 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de 2 a 20 mg/mL.

[000204] Com a presença de carboximetilcelulose ou um sal da mesma, um aumento na viscosidade durante a produção pode ser suprimido. Isto permite que aripiprazol ou um sal do mesmo, brexpiprazol ou um sal do mesmo sejam pulverizados em um tamanho de partícula desejável de maneira eficiente, e, portanto, preferível. Além disso, com a presença de polietileno glicol, sinérese pode ser preferivelmente evitada mesmo quando a preparação injetável resultante é armazenada por um longo período de tempo. Entre (i-1) a (i-3), (i-3) é particularmente preferível já que ambos os efeitos descritos acima podem ser obtidos.

[000205] Quando a preparação injetável de aripiprazol da presente invenção ou a preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção inclui (ii) polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um sal da mesma como agente de suspensão A, a concentração de polietileno glicol é preferivelmente de cerca de 0,05 a 2 mg/mL e mais preferivelmente de cerca de 0,1 a 1 mg/mL. A concentração de carboximetilcelulose ou um sal da mesma é preferivelmente de cerca de 0,5 a 50 mg/mL, mais preferivelmente de 1 a 30 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de 2 a 20 mg/mL.

[000206] Quando a preparação injetável de aripiprazol da presente invenção ou a preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção inclui (ii) polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um sal da mesma como agente de suspensão A, e inclui adicionalmente um ou

mais outros agentes de suspensão, polivinilpirrolidona está preferivelmente presente como o um ou mais outros agentes de suspensão. Especificamente, a preparação injetável da presente invenção inclui, como agente de suspensão A, (ii) polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um sal da mesma, e quando contém adicionalmente um ou mais outros agentes de suspensão, é mais preferível que os agentes de suspensão de (i-3) estejam presentes. Neste caso, as concentrações de polietileno glicol, carboximetilcelulose ou um sal da mesma, e polivinilpirrolidona são as mesmas descritas em (i-3) acima.

[000207] Na preparação injetável de aripiprazol da presente invenção ou na preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção, quando os agentes de suspensão de (i-3) são usados, a composição particularmente preferível contém 0,5 a 20 mg/mL de polivinilpirrolidona, 0,1 a 100 mg/mL de polietileno glicol, 0,5 a 50 mg/mL de carboximetilcelulose ou um sal da mesma, e 250 a 450 mg/mL (mais preferivelmente 300 a 400 mg/mL) de aripiprazol ou um sal da mesma. Neste caso, é mais preferível que o polietileno glicol seja polietileno glicol 400 ou polietileno glicol 4000. Ainda mais preferivelmente, a polivinilpirrolidona tem um valor K de cerca de 12 a 20. Ainda mais preferivelmente, o aripiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 1 a 10 µm.

[000208] Pelo fato de um diâmetro médio de partícula primária indevidamente grande do aripiprazol ou um sal do mesmo, ou da 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma poder causar precipitação, o diâmetro médio de partícula primária é preferivelmente de cerca de 0,5 a 30 µm e mais preferivelmente de cerca de 1 a 20 µm. Para manter o efeito de liberação prolongada, quando a preparação injetável da presente invenção está em uma forma de dosagem que é administrada uma vez ao mês, o

aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma tem um diâmetro médio de partícula primária de preferivelmente cerca de 1 a 10 µm, e mais preferivelmente de 2 a 7 µm, e ainda mais preferivelmente de 2 a 4 µm. Quando a preparação injetável da presente invenção está em uma forma de dosagem que é administrada uma vez a cada dois ou três meses, o aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma tem um diâmetro médio de partícula primária de preferivelmente cerca de 1 a 50 µm, mais preferivelmente de 4 a 30 µm, e ainda mais preferivelmente de 5 a 20 µm. O diâmetro médio de partícula secundária é preferivelmente de até, mas não excedendo, três vezes e mais preferivelmente de até, mas não excedendo, duas vezes o diâmetro médio de partícula primária.

[000209] A preparação injetável de aripiprazol da presente invenção é explicada em maiores detalhes abaixo. A concentração de aripiprazol ou um sal do mesmo na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez ao mês é, preferivelmente, calculada como aripiprazol, cerca de 200 a 600 mg/mL, mais preferivelmente cerca de 200 a 400 mg/mL, e ainda mais preferivelmente cerca de 300 mg/mL. Na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez ao mês, o aripiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de preferivelmente cerca de 1 a 10 µm, mais preferivelmente 1 a 5 µm, e ainda mais preferivelmente 2 a 4 µm. O volume de dosagem é preferivelmente 0,3 a 3 mL, mais preferivelmente 0,6 a 2 mL, e ainda mais preferivelmente 1 a 1,5 mL.

[000210] A concentração de aripiprazol ou um sal do mesmo na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez a cada dois ou três meses, é preferivelmente, calculada como aripiprazol, cerca de 300 a 600 mg/mL, mais preferivelmente cerca de

350 a 500 mg/mL, e ainda mais preferivelmente cerca de 400 mg/mL. Na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez a cada dois ou três meses, o aripiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de preferivelmente cerca de 1 a 30 µm, mais preferivelmente de 4 a 20 µm, e ainda mais preferivelmente de 5 a 10 µm. Quando a preparação injetável é administrada uma vez a cada dois meses, o volume de dosagem é preferivelmente de 0,5 a 5 mL, mais preferivelmente de 1 a 3 mL, e ainda mais preferivelmente de 1,5 a 2,5 mL. Quando a preparação injetável é administrada uma vez a cada três meses, o volume de dosagem é preferivelmente de 0,7 a 8 mL, mais preferivelmente de 1,5 a 4,5 mL, e ainda mais preferivelmente de 2 a 4 mL.

[000211] A preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção é explicada em maiores detalhes abaixo. A concentração de brexpiprazol ou um sal do mesmo na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez por mês é preferivelmente, calculada como brexpiprazol, de cerca de 200 to 600 mg/mL, mais preferivelmente de cerca de 200 a 400 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de cerca de 300 mg/mL. Na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez por mês, o brexpiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de preferivelmente cerca de 1 a 10 µm, mais preferivelmente de 1 a 5 µm, e ainda mais preferivelmente de 2 a 4 µm. O volume de dosagem é preferivelmente de 0,3 a 3 mL, mais preferivelmente de 0,6 a 2 mL, e ainda mais preferivelmente de 1 a 1,5 mL.

[000212] A concentração de brexpiprazol ou um sal do mesmo na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez a cada dois ou três meses, é preferivelmente, calculada como brexpiprazol, de cerca de 300 a 600 mg/mL, mais preferivelmente de cerca de 350 a 500 mg/mL, e ainda mais preferivelmente de cerca de

400 mg/mL. Na preparação injetável da presente invenção que é administrada uma vez a cada dois ou três meses, o brexpiprazol ou um sal do mesmo tem um diâmetro médio de partícula primária de preferivelmente cerca de 1 a 30 µm, mais preferivelmente de 4 to 20 µm, e ainda mais preferivelmente de 5 a 10 µm. Quando a preparação injetável é administrada uma vez a cada dois meses, o volume de dosagem é preferivelmente de 0,5 a 5 mL, mais preferivelmente de 1 a 3 mL, e ainda mais preferivelmente de 1,5 a 2,5 mL. Quando a preparação injetável é administrada uma vez a cada três meses, o volume de dosagem é preferivelmente de 0,7 a 8 mL, mais preferivelmente de 1,5 a 4,5 mL, e ainda mais preferivelmente de 2 a 4 mL.

[000213] A preparação injetável de aripiprazol da presente invenção ou a preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção alcança os efeitos (α) e (β) descritos acima. Eles podem estar na forma de um gel ou podem ter fluidez (isto é, podem estar na forma de uma sol). Como descrito acima, a obtenção dos efeitos (α) e (β) pode objetivamente ser confirmada pelo uso de um reômetro rotativo.

[000214] Um método preferível de produção da preparação injetável de aripiprazol ou preparação injetável de brexpiprazol de acordo com a presente invenção inclui preparar uma mistura líquida dos materiais de partida e pulverizar aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma, contidos na mistura líquida a um diâmetro médio de partícula primária desejado, opcionalmente seguido por envelhecimento.

[000215] Um método particularmente preferível para produzir a preparação injetável de aripiprazol em gel de acordo com a presente invenção inclui permitir que uma mistura líquida fique em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais, a mistura líquida contendo aripiprazol ou um sal do mesmo com um diâmetro médio de partícula primária de 0,5

to 30 µm em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

- (i) polivinilpirrolidona e
- (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma.

[000216] Por exemplo, um método de produção composto das seguintes etapas pode ser preferivelmente usado: pulverizar aripiprazol ou um sal do mesmo a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo o aripiprazol ou um sal do mesmo em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

- (i) polivinilpirrolidona e
- (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma; e

deixar a mistura líquida pulverizada ficar em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais.

[000217] Um método particularmente preferível para produzir a preparação injetável de brexpiprazol em gel de acordo com a presente invenção inclui deixar que uma mistura líquida fique em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais, a mistura líquida contendo 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma com um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

- (i) polivinilpirrolidona e
- (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma.

[000218] Por exemplo, um método de produção composto das seguintes etapas pode ser preferivelmente usado: pulverizar 7-[4-(4-

benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma a um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida contendo a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e pelo menos um agente de suspensão selecionado no grupo que consiste de (i) e (ii):

- (i) polivinilpirrolidona e
 - (ii) polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma; e
- deixar que a mistura líquida pulverizada fique em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais.

[000219] Na produção destas preparações injetáveis, é preferível deixar que elas fiquem em repouso a uma temperatura de 5 a 70°C por cinco minutos ou mais como descrito acima, e mais preferivelmente, realizar um tratamento de envelhecimento. Com a realização de um tratamento de envelhecimento, uma composição em gel pode ser mais confiavelmente produzida em comparação com o caso onde, por exemplo, uma preparação injetável é deixada em repouso a uma baixa temperatura ou colocada em uma condição onde um impacto é aplicado intermitentemente. As condições de tratamento de envelhecimento acima têm menos probabilidade de causar problemas, como evaporação de água, gelificação firme da preparação injetável, e incapacidade da preparação injetável de retornar facilmente a um sol mesmo quando um impacto é aplicado à mesma.

[000220] A concentração do agente de suspensão contido na mistura líquida é preferivelmente a mesma do agente de suspensão contido na preparação injetável. Isto porque a concentração do agente de suspensão na mistura líquida se tornará diretamente a concentração do mesmo na preparação injetável resultante.

[000221] Como descrito acima, o aripiprazol ou um sal do mesmo,

adicionado à mistura líquida utilizada para produzir a preparação injetável de aripiprazol da presente invenção, pode estar, por exemplo, na forma de um mono-hidrato (aripiprazol hidrato A) e várias formas anidras, isto é, cristal anidro B, cristal anidro C, cristal anidro D, cristal anidro E, cristal anidro F, ou cristal anidro G. Preferivelmente, o aripiprazol ou um sal do mesmo está na forma de um mono-hidrato, e com particular preferência na forma de aripiprazol hidrato A. Estes podem ser usados sozinhos ou em uma combinação de dois ou mais.

[000222] A 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma adicionada à mistura líquida usada na produção da preparação injetável de brexpiprazol da presente invenção não é limitada, e pode estar, por exemplo, na forma de um anidrido ou di-hidrato, e preferivelmente na forma de um di-hidrato. Estes podem ser usados sozinhos ou em uma combinação de dois ou mais.

[000223] O método de pulverizar aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona ou um sal da mesma contido na mistura líquida não é particularmente limitado e quaisquer métodos conhecidos podem ser empregados. Por exemplo, os métodos descritos acima podem ser usados. Mais especificamente, um processo de moagem a úmido é preferivelmente usado. Quanto ao processo de moagem a úmido, moagem em moinho de bolas a úmido, homogeneização em alta pressão, homogeneização em alto cisalhamento e similares são preferivelmente usados. Além dos métodos de pulverização acima mencionados, outros moinhos de baixa e alta energia (como moinhos de rolo) podem também ser empregados. Cristalização controlada e outros métodos podem também ser usados. Além disso, um método de cristalização por jato de impacto (ver JP2007-509153A), para o qual um pedido de patente foi depositado pela Bristol-Myers Squibb Corp., ou um processo de moagem a úmido usando um homogeneizador de alta pressão (ver JP2007-200088A),

para o qual um pedido de patente foi depositado pela Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., podem ser usados. Entre estes, um processo de moagem a úmido usando um homogeneizador de alta pressão (em particular, um processo de moagem a úmido em duas etapas), para o qual um pedido de patente foi depositado pela Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. é mais preferível.

[000224] Na produção da preparação injetável de aripiprazol em gel ou preparação injetável de brexpiprazol em gel, com o enchimento da mistura líquida em uma seringa, deixando-a, então em repouso, pode-se obter uma seringa previamente cheia contendo uma preparação injetável de aripiprazol em gel ou preparação injetável de brexpiprazol em gel que foi pré-enchida na mesma.

[000225] Na seringa previamente cheia assim obtida, a preparação injetável (composição em gel) contida NE mesma ganha fluidez (se torna uma sol) simplesmente pressionando a haste do êmbolo da seringa e ejetando-a através da agulha da seringa. Isto permite que a preparação injetável da presente invenção seja facilmente ejetada da agulha da seringa no estado em que está (isto é, obtendo o efeito (β) descrito acima). Além disso, a precipitação e aglomeração de aripiprazol ou um sal do mesmo, ou 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-oná ou um sal da mesma, podem ser suprimidas, obtendo assim excelente estabilidade em estocagem (isto é, obtendo o efeito (α) descrito acima). Isto torna a preparação injetável da presente invenção altamente útil em centros clínicos.

[000226] A presente invenção inclui um kit contendo a seringa previamente cheia.

Exemplos

[000227] A presente invenção é mais especificamente explicada abaixo. A presente invenção não é, entretanto, limitada a estes exemplos. A abreviação "q.s." representa "quantum sufficiat", que

significa "quantidade suficiente".

Exemplos 1 a 7

[000228] Os agentes de suspensão, cloreto de sódio, e di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado mostrados na Tabela 1 foram dissolvidos em água (água para injeção). A solução foi ajustada a um valor de pH de 7,0 usando hidróxido de sódio para preparar uma solução veículo. Um ingrediente ativo (aripiprazol mono-hidratado) foi suspenso na solução veículo resultante. A suspensão resultante foi preliminarmente pulverizada usando um CLEARMIX S1,5 (fabricado por M Technique Co., Ltd). e finamente pulverizada usando um homogeneizador de alta pressão (Panda modelo NS1001L2K, fabricado por Niro Soavi) para preparar preparações injetáveis. Após a etapa de suspender o ingrediente ativo na solução veículo, todas as etapas de produção das preparações injetáveis foram realizadas em uma temperatura de 10°C ou menos.

[000229] Imediatamente após a produção, todas as preparações injetáveis estavam na forma de suspensões similares a sol tendo fluidez. A Fig. 1 mostra uma fotografia da preparação injetável do Exemplo 1 imediatamente após produção. Quando cada uma das preparações injetáveis resultantes foi colocada em um recipiente transparente e deixada em repouso a 25°C por uma hora, todas as preparações injetáveis perderam fluidez, se tornando preparações injetáveis do tipo gel. A Fig. 2 mostra uma fotografia do recipiente que contém a preparação injetável do Exemplo 1, que foi ligeiramente inclinada e deixada estar na horizontal após ter sido deixada em repouso. Além disso, quando gentilmente sacudidas, todas as preparações injetáveis gelificadas retornaram a um estado de sol e reapresentaram fluidez. A Fig. 3 mostra uma fotografia do recipiente que contém a preparação injetável do Exemplo 1 após ter sido deixada em repouso, seguida por aplicação de tapinhas leves ao recipiente (isto é, um impacto fraco foi

aplicado à preparação gelificada), e colocando o recipiente horizontalmente.

[000230] Após as preparações injetáveis produzidas nos Exemplos 1 a 7 terem sido gelificadas, as preparações foram armazenadas a 40°C por uma semana e, então sacudidas. A Tabela 1 mostra o diâmetro médio de partícula (diâmetro médio de partícula secundária) de cada uma das preparações resultantes. A Tabela 1 também mostra o diâmetro médio de partículas (diâmetro médio de partícula primária) quando tratamento ultrassônico foi aplicado enquanto se sacudia. Os diâmetros de partícula foram medidos por um método de difração/espalhamento de laser usando um SALD-3000J (fabricado pela Shimadzu Corporation). Os diâmetros médios de partículas de fármacos contidos nas preparações injetáveis (Exemplos de produção) descritas abaixo foram também medidos pelo método de difração/espalhamento de laser usando um SALD-3000J.

[000231] Após sacudir as preparações injetáveis dos Exemplos 1 a 7, 1,0 a 1,2 mL de cada amostra foram coletados. A viscosidade foi medida usando um viscosímetro rotacional do tipo B (TVE-30H, nome do modelo de um viscosímetro rotativo de cone e prato fabricado pela Tokimec Inc). nas condições de 25°C, 50 rpm, e 120 segundos. A Tabela 1 mostra os resultados da avaliação. A viscosidade foi medida de acordo com o Método 2, Determinação de Viscosidade definido pela Farmacopeia Japonesa.

Tabela 1

Componente	Função	Exempl o 1	Exempl o 2	Exempl o 3	Exempl o 4	Exempl o 5	Exempl o 6	Exempl o 7
		Quantidade (mg/mL)						
Aripiprazol mono-hidratado	Ingrediente ativo	416*	416*	416*	416*	416*	416*	416*
Carboximetilcelulose de sódio	Agente de suspensão	5	5	5	5	10	10	8
Povidona K17	Agente de suspensão	0,5	0,5	4	4	4	4	-
Polietileno glicol 400	Agente de suspensão	-	0,1	0,1	-	1	-	-
Polietileno glicol 4000	Agente de suspensão	-	-	-	1	-	1	0,1
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	5,7	5,7	5,7	5,7	5,1	5,1	5,7
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Água para injeção		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Diâmetro médio de partícula (μm)	Diâmetro de partícula secundária**	4,1	4,2	3,6	4,8	4,1	5,2	6,3
	Diâmetro de partícula primária***	2,7	2,7	2,4	2,8	2,9	3,1	4,5
Viscosidade (mPa · s)		77,1	72,0	72,2	63,8	91,8	88,3	157,7

^{*}: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (400 mg/mL como anidrido)

^{**}: Nos Exemplos 1 a 6, a medição foi realizada em uma célula-batelada sem irradiação ultrassônica.

No Exemplo 7, a medição foi realizada em água circulante sem irradiação ultrassônica.

^{***}: Nos Exemplos 1 a 6, a medição foi realizada em solvente hidroxipropilcelulose 0,2% circulante com irradiação ultrassônica. No Exemplo 7, a medição foi realizada em água circulante com irradiação ultrassônica.

Exemplo de teste 1

[000232] As preparações injetáveis tendo as composições mostradas na Tabela 2 abaixo (Exemplos de produção A1 a A6) foram produzidas da mesma maneira de nos Exemplos 1 a 7 descritos acima (isto é, mistura dos componentes diferentes do ingrediente ativo, ajuste do valor de pH da mistura a 7,0 para preparar uma solução veículo, suspensão do ingrediente ativo na solução veículo, e, então, pulverização da suspensão). O diâmetro médio de partícula primária e o diâmetro médio de partícula secundária de aripiprazol mono-hidratado em cada Exemplo de produção foram medidos imediatamente após a produção. Os resultados revelaram que todos os Exemplos de produção tinham um diâmetro médio de partícula primária de cerca de 2,0 a 4,0 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de cerca de 2,0 a 7,5 µm (Tabela 2).

Tabela 2

Componente	Função	Exemplo de produção A1	Exemplo de produção A2	Exemplo de produção A3	Exemplo de produção A4	Exemplo de produção A5	Exemplo de produção A6
		Quantidade (mg/mL)					
Aripiprazol mono-hidratado	Ingrediente ativo	312*	312*	312*	312*	312*	312*
Povidona K17	Agente de suspensão	0,1	1	4	10	50	100
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Água para injeção		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Diâmetro médio de partícula (µm)	Diâmetro de partícula secundária**	7,3	2,8	2,3	2,5	2,3	2,3
	Diâmetro de partícula primária***	3,6	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3

*: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (300 mg/mL como anidrido)

**: Nos Exemplos de produção A1 a A6, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

***: Nos Exemplos de produção A1 a A6, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante com irradiação ultrassônica.

[000233] Após produção, cada preparação dos Exemplos de produção foi colocada em um recipiente transparente, e armazenados em uma condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias. A Fig. 4a (armazenada a 5°C), Fig. 4b (armazenada a 25°C), e Fig. 4c (armazenada a 40°C) mostram fotografias de preparações injetáveis, cada uma contida em um recipiente que foi vagarosamente inclinado e colocado na horizontal após estocagem. Na explicação do Exemplo de teste 1 (em particular, nas Figuras e Tabelas), o Exemplo de produção A1, Exemplo de produção A2, Exemplo de produção A3, Exemplo de produção A4, Exemplo de produção A5, e Exemplo de produção A6 podem respectivamente serem referidos como "Povidona K17 0,1 mg/mL," "Povidona K17 1,0 mg/mL," "Povidona K17 4,0 mg/mL," "Povidona K17 10,0 mg/mL," "Povidona K17 50,0 mg/mL," e "Povidona K17 100 mg/mL."

[000234] A partir dos resultados mostrados nas Figs. 4a a 4c, foi confirmado que a tendência de gelificação aumenta com uma menor concentração de polivinilpirrolidona (Povidona K17), e que a tendência de gelificação aumenta com uma maior temperatura no repouso. Entretanto, quando a amostra foi deixada em repouso a 90°C, água evaporou, tornando a amostra inadequada como preparação injetável.

[000235] Cada preparação dos Exemplos de produção foi armazenada a 5°C. Após sacudir suficientemente as preparações manualmente para retorná-las ao estado de sol (qualquer preparação que permaneceu em estado de sol mesmo após ficar em repouso foi também sacudida para confirmar que estava em estado de sol), a viscosidade de cada preparação foi medida usando um reômetro. As medições de viscosidade foram realizadas nas seguintes condições.

[000236] Instrumento de medição: Reômetro (Reômetro híbrido Discovery -2 (DHR-2) ou Reômetro híbrido Discovery -3 (DHR-3) (fabricado por TA Instruments)

- Taxa de cisalhamento: $10^{-5} \rightarrow 1\ 000\ (1/s)$

- Temperatura de medição: 5, 25, ou 40°C

- Cilindro concêntrico

[000237] · Após ser armazenada a 5°C, cada preparação dos Exemplos de produção foi sacudida manualmente para formar uma sol, e 10 mL de cada foram colocados no instrumento de medição. Após ser colocada no instrumento de medição, cada preparação foi deixada em repouso nas temperaturas de medição por 5 a 10 minutos, sendo a medição, então, iniciada (a intenção sendo formar um gel no instrumento de medição deixando-a em repouso no instrumento de medição, no caso em que a preparação injetável pode formar um gel).

[000238] Abaixo, as viscosidades das preparações injetáveis (Exemplos de produção) foram medidas usando o mesmo instrumento de medição com a mesma faixa de alteração de taxas de cisalhamento descrita acima, onde um cilindro concêntrico foi também usado. Além disso, a medição foi também iniciada após as amostras serem deixadas em repouso por 5 a 10 minutos nas temperaturas de medição após serem colocadas no instrumento de medição como descrito acima.

[000239] Fig. 5a (temperatura de medição: 5°C), Fig. 5b (temperatura de medição: 25°C), e Fig. 5c (temperatura de medição: 40°C) mostram os resultados da medição de viscosidade. Notem que estas Figuras mostram os resultados medidos em uma taxa de cisalhamento na faixa de 10^{-2} a 1 000 (1/s). As Tabelas 3 a 5 resumem os dados de viscosidades específicas obtidas em cada medição, em termos da viscosidade medida na taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e a viscosidade medida na taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s). A Tabela 3 corresponde aos dados da Fig. 5a, a Tabela 4 corresponde aos dados da Fig. 5b, e a Tabela 5 corresponde aos dados da Fig. 5c.

Tabela 3

(Temperatura de medição: 5°C)

Povidona K17 (mg/mL)	0,1	1	4	10	50	100
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa · s)					
0,01-0,02	1203,6	155,6	14,8	8,33	13,7	22,5
900-1 000	0,024	0,012	0,009	0,010	0,015	0,024

Tabela 4

(Temperatura de medição: 25°C)

Povidona K17 (mg/mL)	0,1	1	4	10	50	100
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa · s)					
0,01-0,02	3416,5	938,6	109,4	171,4	165,9	225,8
900-1,000	0,034	0,012	0,008	0,009	0,011	0,016

Tabela 5

(Temperatura de medição: 40°C)

Povidona K17 (mg/mL)	0,1	1	4	10	50	100
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa · s)					
0,01-0,02	3777,0	2145,0	1152,9	1053,2	987,1	1193,0
900-1,000	0,042	0,018	0,011	0,011	0,013	0,018

[000240] Os resultados, em particular aqueles da Fig. 5b e tabela 4 (resultados da medição a 25°C), indicam que quando a concentração de polivinilpirrolidona é de cerca de 2 a 50 mg/mL, é obtida menor viscosidade a qualquer taxa de cisalhamento, sendo também obtida a gelificação. Foi confirmada a tendência de que quanto menor a concentração de polivinilpirrolidona, maior a viscosidade. Em altas concentrações de polivinilpirrolidona, a viscosidade tendeu a se tornar baixa até a concentração de polivinilpirrolidona alcançar cerca de 20 a 50 mg/mL, e a viscosidade tendeu a se tornar alta novamente quando a concentração de polivinilpirrolidona atingiu cerca de 100 mg/mL ou mais.

Exemplo de teste 2

[000241] As preparações injetáveis (Exemplos de produção B, C e D) tendo as composições mostradas na Tabela 6 foram produzidas da

mesma maneira das dos Exemplos 1 a 7 (isto é, mistura dos componentes diferentes do ingrediente ativo, ajuste do valor de pH da mistura a 7,0 para preparar uma solução veículo, suspensão do ingrediente ativo na solução veículo, e, então, pulverização da suspensão). Estas preparações injetáveis gelificaram após ficarem em repouso a 25°C ou 40°C. Estas preparações injetáveis retornaram para o estado de sol quando sacudidas gentilmente com as mãos, mesmo depois de uma vez gelificadas. Os resultados de medição do diâmetro médio de partícula do aripiprazol mono-hidratado foram os seguintes. Exemplo de produção B tinha um diâmetro médio de partícula primária de 2,2 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 2,4 µm. Exemplo de produção C tinha um diâmetro médio de partícula primária de 4,2 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 4,3 µm. Exemplo de produção D tinha um diâmetro médio de partícula primária de 3,9 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 3,9 µm.

Tabela 6

Componente	Função	Ex. de Produção B	Ex. de Produção C	Ex. de Produção D
		Quantidade (mg/mL)		
Aripiprazol mono-hidratado	Ingrediente ativo	312*	416**	624***
Carboximetilcelulose de sódio	Agente de suspensão	5	5	5
Povidona K17	Agente de suspensão	4	4	4
Polietileno glicol 400	Agente de suspensão	1	1	1
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74	0,74	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	6,1	5,4	3,5
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.	q.s.	q.s.
Água para injeção		q.s.	q.s.	q.s.
Diâmetro médio de partícula (µm)	Diâmetro de partícula secundária****	2,4	4,3	3,9
	Diâmetro de partícula primária*****	2,2	4,2	3,9

*: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (300 mg/mL como anidrido)

**: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (400 mg/mL como anidrido)

***: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (600 mg/mL como anidrido)

****: Nos Exemplos de produção B a D, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

*****: Nos Exemplos de produção B a D, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante com irradiação ultrassônica .

[000242] Após serem armazenadas a 5°C, as preparações injetáveis dos Exemplos de produção B a D foram sacudidas manualmente para formar um estado de sol, e colocadas em um reômetro para medir a viscosidade de cada preparação a 5°C, 25°C, ou 40°C (temperatura de medição). Após serem armazenadas a 5°C, as preparações injetáveis dos Exemplos de produção B e C ficaram na forma de sol. Após serem armazenadas a 5°C, a preparação injetável do Exemplo de produção D ficou na forma de um gel.

[000243] As Figs. 6 a 8 mostram os resultados de medição. As Tabelas 7 a 9 mostram as viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s). (A Fig. 6 e Tabela 7 mostram os resultados de medição do Exemplo de produção B, A Fig. 7 e Tabela 8 mostram os resultados de medição do Exemplo de produção C, e a Fig. 8 e Tabela 9 mostram os resultados de medição do Exemplo de produção D).

Tabela 7

(Exemplo de produção B)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	16,9	245,8	1527,3
900 - 1000	0,021	0,015	0,018

Tabela 8

(Exemplo de produção C)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	12,9	115,7	1645,4
900 - 1000	0,030	0,018	0,019

Tabela 9

(Exemplo de produção D)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	266,6	2007,0	9231,9
900 - 1000	0,115	0,084	0,093

Exemplo de teste 3

[000244] A preparação injetável (Exemplo de produção E) tendo a composição mostrada na Tabela 10 foi produzida da mesma maneira que nos Exemplos 1 a 7 (isto é, mistura dos componentes diferentes do ingrediente ativo, ajuste do valor de pH da mistura a 7,0 para preparar uma solução veículo, suspensão do ingrediente ativo na solução veículo, e, então, pulverização da suspensão). A preparação do Exemplo de produção E retornou para sol quando sacudida gentilmente com as mãos mesmo depois de uma vez gelificada. Os resultados de medição do diâmetro médio de partícula de aripiprazol mono-hidratado foi o seguinte. O Exemplo de produção E tinha um diâmetro médio de partícula primária de 5,4 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 9,5 µm.

Tabela 10

Componente	Função	Exemplo de produção E
		Quantidade (mg/mL)
Aripiprazol mono-hidratado	Ingrediente ativo	208*
Povidona K17	Agente de suspensão	0,1
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	7,0
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.

Componente	Função	Exemplo de produção E
		Quantidade (mg/mL)
Água para injeção		q.s.
Diâmetro médio de partícula (µm)	Diâmetro de partícula secundária**	9,5
	Diâmetro de partícula primária***	5,4

*: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (200 mg/mL como anidrido)

**: No Exemplo de produção E, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

***: No Exemplo de produção E, a medição foi realizada em um meio circulante de água com irradiação ultrassônica.

[000245] Após ser armazenada a 5°C, a preparação injetável do Exemplo de produção E foi sacudida manualmente para formar um estado de sol, e colocada em um reômetro para medir a viscosidade da mesma a 5°C, 25°C, ou 40°C (temperatura de medição). A Fig. 9a mostra os resultados. A Tabela 11 mostra as viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s).

Tabela 11

(Exemplo de produção E)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	45,2	170,5	376,4
900 - 1000	0,008	0,007	0,008

[000246] Após produção, a preparação injetável do Exemplo de produção E foi armazenada em condição de repouso a 5°C, 25°C ou

40°C por cinco dias. A preparação injetável do Exemplo de produção E gelificou em todas as condições (A Fig. 9b mostra fotografias das preparações injetáveis, cada uma armazenada em um recipiente em uma condição de repouso por cinco dias, e a Fig. 9c mostra fotografias dos recipientes, cada um contendo uma preparação injetável, que foram ligeiramente inclinados e deixados estar na horizontal após estocagem). [000247] Os resultados de medição da viscosidade dos Exemplos de produção A1 a E indicam que quando uma preparação injetável tem uma viscosidade medida a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) de cerca de 40 (Pa·s) ou mais, a preparação está em um estado de gel, e quando a taxa de cisalhamento se torna grande, a preparação forma um sol. Em particular, os resultados indicam que quando uma preparação injetável tem uma viscosidade medida a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s) de cerca de 0,2 Pa·s ou menos, a preparação pode ser injetada como está.

Exemplo de teste 4

[000248] As preparações injetáveis (Exemplos de produção F1 e F2) tendo as composições mostradas na tabela 12 foram produzidas da mesma maneira que nos Exemplos 1 a 7 (isto é, mistura dos componentes diferentes do ingrediente ativo, ajuste do valor de pH da mistura a 7,0 para preparar uma solução veículo, suspensão do ingrediente ativo na solução veículo, e, então, pulverização da suspensão). As preparações injetáveis dos Exemplos de produção F1 e F2 não gelificaram. Os resultados de medição do diâmetro médio de partícula do aripiprazol mono-hidratado foram os seguintes. Exemplo de produção F1 teve um diâmetro médio de partícula primária de 3,2 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 5,6 µm. Exemplo de produção F2 teve um diâmetro médio de partícula primária de 2,7 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 2,7 µm.

Tabela 12

Componente	Função	Exemplo de Produção F1	Exemplo de Produção F2
		Quantidade (mg/mL)	Quantidade (mg/mL)
Aripiprazol mono-hidratado	Ingrediente ativo	104*	104*
Povidona K17	Agente de suspensão	0,1	4
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	8,0	8,0
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.	q.s.
Água para injeção		q.s.	q.s.
Diâmetro médio de partícula (μm)	Diâmetro de partícula secundária**	5,6	2,7
	Diâmetro de partícula primária***	3,2	2,7

*: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (100 mg/mL como)

**: Nos Exemplos de produção F1 e F2, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

***: In Exemplos de produção F1 and F2, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante com radiação ultrassônica.

[000249] Após serem armazenadas a 5°C, as preparações injetáveis dos Exemplos de produção F1 e F2 foram bem sacudidas manualmente, e colocadas em um reômetro para medir a viscosidade das mesmas a 5°C ou 25°C (temperatura de medição). A Fig. 10a mostra os resultados.

[000250] A Tabela 13 mostra as viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s).

Tabela 13

(Exemplos de produção F1 e F2)

Povidona K17 (mg/mL)	0,1		4,0	
Temperatura de medição	5°C	25°C	5°C	25°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa·s)			
0,01-0,02	13,1	20,4	0,52	1,17
900-1 000	0,010	0,006	0,009	0,005

[000251] Após produção, as preparações injetáveis dos Exemplos de produção F1 e F2 foram armazenadas em condição de repouso a 5°C, 25°C ou 40°C por cinco dias. Como resultado, as preparações dos Exemplos de produção F1 e F2 não gelificaram sob quaisquer condições. A Fig. 10b mostra fotografias das preparações injetáveis, cada uma armazenada em um recipiente em condição de repouso por cinco dias, e a Fig. 10c mostra fotografias dos recipientes, cada um contendo uma preparação injetável, que foram ligeiramente inclinados e deixados estar na horizontal após estocagem . Na explicação do Exemplo de teste 4 (em particular, nas Figuras e Tabelas), o Exemplo de produção F1 e Exemplo de produção F2 podem respectivamente ser referidos comoas "Povidona K17 0,1 mg/mL" e "Povidona K17 4,0 mg/mL." Em particular, a Fig. 10b mostra que a precipitação de partículas ocorreu em ambos os Exemplos de produção F1 e F2. Isto indica que os Exemplos de produção F1 e F2 são inadequados para a preparação injetável da presente invenção que mantém dispersão uniforme de partículas com a formação de um gel.

[000252] Os resultados dos Exemplos de teste 1 a 4 revelaram que quando uma preparação injetável contendo um fármaco pouco solúvel é produzida usando polivinilpirrolidona como um agente de suspensão, uma preparação injetável que gelifica ficando em repouso e retorna para o estado de sol com a aplicação de um impacto brando (por exemplo, sacudindo manualmente) pode ser obtida.

[000253] Foi também revelado que, em particular, quando aripiprazol é usado como fármaco pouco solúvel, uma preparação injetável que

gelifica ficando em repouso e retorna a um sol quando se aplica um impacto brando (por exemplo, sacudindo manualmente) pode ser produzida formando a preparação de tal maneira que tenha um diâmetro médio específico de partícula primária de aripiprazol e uma concentração de aripiprazol na faixa de 200 mg/mL a 600 mg/mL. Foi adicionalmente revelado que a preparação preferivelmente gelifica sendo armazenada em condição de repouso a uma temperatura de cerca de 20 a 70°C e retorna a um estado de sol quando um ligeiro impacto é aplicado à mesma.

Exemplo de teste 5

[000254] As preparações injetáveis (Exemplos de produção G, H e I) tendo as composições mostradas na tabela 14 foram produzidas da mesma maneira que nos Exemplos 1 a 7 (isto é, mistura dos componentes diferentes do ingrediente ativo, ajuste do valor de pH da mistura a 7,0 para preparar uma solução veículo, suspensão do ingrediente ativo na solução veículo, e, então, pulverização da suspensão). Nos Exemplos de produção, fármacos pouco solúveis diferentes de aripiprazol foram usados (Tabela 14). Após produção, as viscosidades das preparações injetáveis dos Exemplos de produção G, H e I e o diâmetro médio de partículas dos fármacos pouco solúveis foram medidos da mesma maneira que nos Exemplos de produção descritos acima. As preparações dos Exemplos de produção G, H e I retornaram a um estado de sol quando gentilmente sacudidas com as mãos mesmo depois de uma vez gelificadas.

Tabela 14

Componente	Função	Exemplo de produção G	Exemplo de produção H	Exemplo de Produçãol
		Quantidade (mg/mL)		
Fármaco pouco solúvel	Ingrediente ativo	4-aminobenzoato de etila	Probucol	Cilostazol
	Montante	400	300	300
Carboximetilcelulose de sódio	Agente de suspensão	5	5	5
Povidona K17	Agente de suspensão	4	50	4
Polietileno glicol 400	Agente de suspensão	1	1	1
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74	0,74	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	5,4	6,1	6,1
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.	q.s.	q.s.
Água para injeção		q.s.	q.s.	q.s.
Diâmetro médio de partícula (μm)	Diâmetro de partícula secundária*	71,5	5,7	6,2
	Diâmetro de partícula primária**	40,5	3,3	3,6

*: Nos Exemplos de produção G a I, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

**: Nos Exemplos de produção G a I, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante com radiação ultrassônica.

[000255] Após produção, cada preparação dos Exemplos de produção foi colocada em um recipiente transparente e armazenada em uma condição de repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C por cinco dias. A Fig. 11 mostra fotografias dos recipientes, cada um contendo uma preparação injetável, que foram vagarosamente inclinados e colocados na horizontal após estocagem.

[000256] Após serem armazenadas a 5°C, cada preparação dos Exemplos de produção foi bem sacudida com as mãos, e colocada em um reômetro para medir a viscosidade da mesma a 5°C, 25°C, ou 40°C (temperatura de medição) da mesma maneira descrita acima. A Fig. 12 mostra os resultados de medição da viscosidade do Exemplo de produção G. A Fig. 13 mostra os resultados do Exemplo de produção H. A Fig. 14 mostra os resultados do Exemplo de produção I. As Tabelas 15 a 17 resumem os dados das viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s). A tabela 15 corresponde aos dados da Fig. 12, a tabela 16 corresponde aos dados da Fig. 13, e a tabela 17 corresponde aos dados da Fig. 14.

Tabela 15

(Exemplo de produção G)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	11,6	181,0	611,7
900 - 1000	0,053	0,032	0,033

Tabela 16

(Exemplo de produção H)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	5,7	16,3	46,2
900 - 1000	0,052	0,028	0,020

Tabela 17

(Exemplo de produção I)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	73,3	218,0	1430,8
900 - 1000	0,048	0,029	0,027

Exemplo de teste 6

[000257] A preparação injetável (Exemplo de produção J) tendo a composição mostrada na tabela 18 foi produzida da mesma maneira que nos Exemplos 1 a 7 (isto é, mistura dos componentes diferentes do ingrediente ativo, ajuste do valor de pH da mistura a 7,0 para preparar uma solução veículo, suspensão do ingrediente ativo na solução veículo, e, então, pulverização da suspensão). A preparação injetável do Exemplo de produção J gelificou após ficar em repouso a 5°C, 25°C, ou 40°C e retornou a uma sol quando gentilmente sacudida com as mãos mesmo depois de uma vez gelificada. Os resultados de medição do diâmetro médio de partícula de aripiprazol mono-hidratado foram os seguintes. Exemplo de produção J teve um diâmetro médio de partícula primária de 5,5 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 6,9 µm.

Tabela 18

Componente	Função	Exemplo de produção J
		Quantidade (mg/mL)
Aripiprazol mono-hidratado	Ingrediente ativo	416*
Carboximetilcelulose de sódio	Agente de suspensão	5
Polietileno glicol 4000	Agente de suspensão	0,1
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	5,7
Hidróxido de sódio	ajustador de pH	q.s.
Água para injeção		q.s.
Diâmetro médio de partícula (µm)	Diâmetro de partícula secundária**	6,9
	Diâmetro de partícula primária***	5,5

*: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (400 mg/mL como

anidrido)

**: No Exemplo de produção J, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

***: No Exemplo de produção J, a medição foi realizada em um meio aquoso circulante com radiação ultrassônica.

[000258] Após ser armazenada a 5°C, a preparação injetável do Exemplo de produção J foi bem sacudida manualmente para formar um sol e foi colocada em um reômetro para medir a viscosidade da mesma a 5°C, 25°C, ou 40°C (temperatura de medição). A Fig. 15 mostra os resultados. A tabela 19 mostra as viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s). A preparação injetável do Exemplo de produção J gelificou após ser estocada em uma condição de repouso a 5°C por cinco dias.

Tabela 19

(Exemplo de produção J)

Temperatura de medição	5°C	25°C	40°C
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa . s)		
0,01 – 0,02	187,2	3593,0	10666,7
900 - 1000	0,029	0,027	0,044

Exemplo de teste 7

[000259] As preparações injetáveis (Exemplos de produção K e L) tendo as composições mostradas na tabela 20 abaixo foram produzidas da mesma maneira que nos Exemplos 1 a 7 (isto é, mistura dos componentes diferentes do ingrediente ativo, ajuste do valor de pH da mistura a 7,0 para preparar uma solução veículo, suspensão do ingrediente ativo na solução veículo, e, então, pulverização da suspensão). Após produção, um tratamento de envelhecimento foi realizado deixando as preparações injetáveis em repouso a 60°C por 12 horas. Preparações injetáveis liofilizadas contendo aripiprazol em um montante de 200 mg/mL ou 400

mg/mL (Exemplo comparativo 200 ou Exemplo comparativo 400) foram preparadas da mesma maneira divulgada nos Exemplos de WO2005/041937. Os resultados de medição do diâmetro médio de partícula do aripiprazol mono-hidratado foram os seguintes. Exemplo de produção K teve um diâmetro médio de partícula primária de 2,8 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 4,3 µm. Exemplo de produção L teve um diâmetro médio de partícula primária de 6,1 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 7,9 µm. Exemplo comparativo 200 teve um diâmetro médio de partícula primária de 2,1 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 2,1 µm. Exemplo comparativo 400 teve um diâmetro médio de partícula primária de 2,0 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 2,1 µm.

[000260] Estas preparações injetáveis foram injetadas no músculo crural de ratos machos em uma dose de 50 mg/kg (Exemplo de produção K e Exemplo comparativo 200) e em uma dose de 100 mg/kg (Exemplo de produção L e Exemplo comparativo 400). Para avaliar a transferência de aripiprazol para o sangue após administração, amostras de sangue foram coletadas 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21, 28, 42, e 56 dias após administração, e a concentração de aripiprazol no soro de cada amostra foi medida. As preparações injetáveis dos Exemplos de produção K e L foram, cada uma, armazenadas em um frasco após produção e gelificadas deixando-as em repouso. Antes da administração, as preparações injetáveis foram gentilmente sacudidas para transformar o gel em sol, e em seguida foram administradas. As preparações injetáveis do Exemplo comparativo 200 e Exemplo comparativo 400 foram liofilizadas uma vez, e então reconstituídas usando água antes da administração.

[000261] A Fig. 16 mostra os resultados obtidos na forma de um gráfico.

Tabela 20

Componente	Função	Exemplo de produção K	Exemplo de produção L	Exemplo comparativo 200	Exemplo comparativo 400
		Quantidade (mg/mL)			
Aripiprazol mono-hidratado	Ingrediente ativo	312*	416**	208***	416**
Carboximetilcelulose de sódio	Agente de suspensão	5	5	8,32	8
Povidona K17	Agente de suspensão	4	4	-	-
Polietileno glicol 400	Agente de suspensão	10	10	-	-
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74	0,74	0,74	0,74
Sacarose	Agente de tonicidade	50,5	46	-	-
Manitol	Agente de tonicidade	-	-	41,6	31
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Água para injeção		q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Diâmetro médio de partícula (μm)	Diâmetro de partícula secundária****	4,3	7,9	2,1	2,1
	Diâmetro de partícula primária*****	2,8	6,1	2,1	2,0

*: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (300 mg/mL como anidrido)

**: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (400 mg/mL como anidrido)

***: Concentração de aripiprazol mono-hidratado (200 mg/mL como anidrido)

****: A medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

*****: A medição foi realizada em um meio aquoso circulante com radiação ultrassônica.

[000262] Exemplo de produção K mostrou um perfil farmacocinético (PK) com quase o mesmo nível do Exemplo comparativo 200. O perfil PK do Exemplo de produção K foi desejável para uma preparação injetável de liberação prolongada que é administrada uma vez por mês. Exemplo de produção L mostrou uma C_{max} menor do que a do Exemplo comparativo 400 e uma propriedade de liberação prolongada igual ou melhor. Em outras palavras, o perfil PK do Exemplo de produção L é mais preferível para uma preparação injetável de liberação prolongada que é administrada uma vez a cada dois ou três meses.

Exemplo de teste 8

[000263] Foram feitas novas medições das viscosidades das preparações injetáveis (Exemplos de produção A3 a A6) que foram armazenadas a 5°C no Exemplo de teste 1. Especificamente, a medição de viscosidade foi realizada da mesma maneira que o Exemplo de teste 1 exceto no que se refere às seguintes etapas. As preparações injetáveis dos Exemplos de produção A3 a A6 após terem sido deixadas em repouso a 5°C estavam em estado de sol; no entanto, antes de serem colocadas em um reômetro, foram sacudidas manualmente para confirmar que estavam em estado de sol. Depois disso, foram deixadas em repouso a 40°C por cinco minutos e retornaram a 25°C ao reômetro

para que tivessem suas viscosidades medidas.

[000264] A Fig. 17 mostra os resultados das medições de viscosidade. A tabela 21 resume os dados das viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s).

Tabela 21

[000265] Exemplos de produção A3 a A6: Após terem sido deixadas ficar em repouso a 40°C por cinco minutos, as medições foram realizadas a 25°C

PVP-17PF	4	10	50	100
Taxa de cisalhamento (1/s)				
0,01 – 0,02	875,9	955,8	768,1	1029,6
900 - 1000	0,011	0,012	0,017	0,024

Exemplo de teste 9

[000266] Foram feitas novas medições das viscosidades das preparações injetáveis (Exemplos de produção B e C) que foram armazenadas a 5°C no Exemplo de teste 2. Especificamente, a medição de viscosidade foi realizada da mesma maneira que no Exemplo de teste 2 exceto no que se refere às seguintes etapas. As preparações injetáveis dos Exemplos de produção B e C após terem sido deixadas em repouso a 5°C estavam em estado de sol; no entanto, antes de serem colocadas em um reômetro, foram sacudidas manualmente para confirmar que estavam em estado de sol. Depois disso, foram deixadas em repouso a 40°C por cinco minutos e retornaram a 25°C ao reômetro para que tivessem suas viscosidades medidas.

[000267] A Fig. 18 mostra os resultados das medições de viscosidade. A Fig. 18 também mostra tas viscosidades medidas a 5°C e 25°C no Exemplo de teste 2. Entre os resultados mostrados na Fig. 18, a tabela 22 resume os dados de viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma

taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s). Na tabela 22, "40→25" indica que a viscosidade foi medida após a preparação ter sido deixada em repouso a 40°C por cinco minutos no reômetro e retornada a 25°C (isto também se aplica às seguintes tabelas).

Tabela 22

Exemplo de produção (Concentração de Aripiprazol)	Exemplo de produção B (300 mg/mL)			Exemplo de produção C (400 mg/mL)		
Temperatura de medição (°C)	5	25	40→05	5	25	40→05
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa· s)					
0,01-0,02	16,9	245,8	741,3	12,9	115,7	1189,5
900-1 000	0,021	0,015	0,017	0,030	0,018	0,027

Exemplo de teste 10

[000268] A preparação injetável (Exemplo de produção E') foi produzida da mesma maneira que na produção do Exemplo de produção E no Exemplo de teste 3 exceto pelo fato da concentração de Povidona K17 ter sido alterada de 0,1 mg/mL para 4 mg/mL. Depois disso, a preparação do Exemplo de produção E' foi armazenado a 5°C, 25°C ou 40°C. As viscosidades das preparações dos Exemplos de produção E e E' após terem sido deixadas em repouso a 5°C foram medidas da mesma maneira da do Exemplo de teste 3. Especificamente, a preparação injetável do Exemplo de produção E' após ter sido deixada em repouso a 5°C estava em estado de sol; entretanto, antes de serem colocadas em um reômetro, as preparações dos Exemplos de produção E e E' foram sacudidas com as mãos para confirmar que estavam em estado de sol. Depois disso, foram deixadas

em repouso a 40°C por cinco minutos e retornadas a 25°C para o reômetro para medição da viscosidade das mesmas. A preparação do Exemplo de produção E' foi também submetida à medição de viscosidade realizada da mesma maneira da do Exemplo de teste 3 (temperaturas de medição: 5°C e 25°C).

[000269] A Fig. 19a mostra os resultados de medição da viscosidade. A Fig. 19a também mostra as viscosidades do Exemplo de produção E medidas a 5°C e 25°C no Exemplo de teste 3. Entre os resultados mostrados na Fig. 19a, a tabela 23 resume os dados de viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s).

Tabela 23

Exemplo de produção (Concentração de povidona)	Exemplo de produção E (0,1 mg/mL)			Exemplo de produção E' (4,0 mg/mL)		
Temperatura de medição (°C)	5	25	40→05	5	25	40→05
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa· s)					
0,01-0,02	45,2	170,5	179,8	7,02	25,1	177,3
900-1 000	0,008	0,007	0,008	0,007	0,006	0,008

[000270] A preparação injetável do Exemplo de produção E' foi estocada em uma condição de repouso a 5°C, 25°C ou 40°C por cinco dias. Somente a preparação estocada a 40°C gelificou (A Fig. 19b mostra fotografias dos recipientes, cada um contendo uma preparação injetável, que foram vagarosamente inclinados e deixados na horizontal após estocagem. Na Figura, o Exemplo de produção E' pode ser referido como "Povidona K17 4,0 mg/mL").

Exemplo de teste 11

[000271] Usando 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-

quinolin-2-ona di-hidratada como ingrediente ativo, as preparações injetáveis tendo as composições mostradas na tabela 24 abaixo (Exemplos de produção M1 e M2) foram produzidas da mesma maneira que na produção dos Exemplos de produção A1 e A2 no Exemplo de teste 1. A 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona di-hidratada foi obtida no Exemplo de síntese 1 descrito abaixo.

[000272] Mesmo após terem sido gelificadas uma vez, as preparações injetáveis dos Exemplos de produção M1 e M2 se tornaram uma solução sendo gentilmente sacudidas com as mãos. Os resultados de medição do diâmetro médio de partícula de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona di-hidratada foram os seguintes. Exemplo de produção M1 teve um diâmetro médio de partícula primária de 8,8 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 10,8 µm. Exemplo de produção M2 teve um diâmetro médio de partícula primária de 8,3 µm e um diâmetro médio de partícula secundária de 10,2 µm.

Tabela 24

Componente	Função	Exemplo de produção M1	Exemplo de produção M2
		Quantidade (mg/mL)	Quantidade (mg/mL)
7-[4-(4-Benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona di-hidratada	Ingrediente ativo	324*	324*
Povidona K17	Agente de suspensão	0,1	1,0
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado	Tampão	0,74	0,74
Cloreto de sódio	Agente de tonicidade	7,0	7,0
Hidróxido de sódio	Ajustador de pH	q.s.	q.s.
Água para injeção		q.s.	q.s.
Diâmetro médio de	Diâmetro de	10,8	10,2

partícula (μm)	partícula secundária**		
	Diâmetro de partícula primária***	8,8	8,3

*: Concentração de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona di-hidratada (300 mg/mL como anidrido)

**: A medição foi realizada em um meio aquoso circulante sem irradiação ultrassônica.

***: A medição foi realizada em um meio aquoso circulante com radiação ultrassônica.

[000273] As viscosidades das preparações injetáveis dos Exemplos de produção M1 and M2 após terem sido deixadas em repouso a 5°C foram medidas. Especificamente, a preparação do Exemplo de produção M2 após ter sido deixada em repouso a 5°C estava em estado de sol; entretanto, antes de serem colocadas em um reômetro, ambas as preparações dos Exemplos de produção M1 e M2 foram sacudidas com as mãos para confirmar que estavam em estado de sol, e as viscosidades das mesmas foram medidas a 5°C, 25°C, ou 40°C (temperatura de medição) da mesma maneira que no Exemplo de teste 1.

[000274] A Fig. 20a mostra os resultados da medição de viscosidade. Entre os resultados mostrados na Fig. 20a, a tabela 25 resume os dados de viscosidades específicas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 0,01 a 0,02 (1/s) e aquelas medidas a uma taxa de cisalhamento na faixa de 900 a 1 000 (1/s).

Tabela 25

Exemplo de produção (Concentração de povidona)	Exemplo de produção M1 (0,1 mg/mL)			Exemplo de produção M2 (1 mg/mL)		
Temperatura de medição(°C)	5	25	40	5	25	40
Taxa de cisalhamento (1/s)	Viscosidade (Pa·s)					

0,01-0,02	176,7	816,6	1791,5	19,0	63,7	208,8
900-1,000	0,031	0,030	0,038	0,009	0,008	0,008

[000275] Após produção, as preparações injetáveis dos Exemplos de produção M1 e M2 foram estocadas em condição de repouso a 5°C, 25°C ou 40°C por cinco dias. Todas elas gelificaram com exceção da preparação do Exemplo de produção M2 armazenada a 5°C (a Fig. 20b mostra fotografias dos recipientes, cada um contendo uma preparação injetável, que foram vagarosamente inclinados e deixados na horizontal após terem ficado em repouso por cinco dias. Na explicação do Exemplo de teste 11, Exemplo de produção M1 e Exemplo de produção M2 podem, respectivamente serem referidos como "Povidona K17 0,1 mg/mL" e "Povidona K17 1,0 mg/mL").

Exemplo de Síntese 1

[000276] Metanol (149 L), 7-hidróxi-1H-quinolin-2-oná (14,87 kg), e hidróxido de potássio (6,21 kg) foram misturados em um vaso de reação, e a mistura resultante foi agitada. Após dissolução, 1-bromo-4-clorobutano (47,46 kg) foi adicionado ao mesmo, e a mistura resultante foi agitada em refluxo por sete horas. Depois disso, a mistura foi agitada a 10°C por uma hora. O cristal precipitado foi centrifugado e lavado com metanol (15 L). O cristal úmido foi coletado e colocado em um tanque. Água (149 L) foi adicionada ao mesmo, seguindo-se agitação em temperatura ambiente. Após centrifugação, o resultado foi lavado com água (30 L). O cristal úmido foi coletado e colocado em um tanque. Após adição de metanol (74 L), a mistura foi agitada em refluxo por uma hora, resfriada a 10°C, e, então, agitada. O cristal precipitado foi centrifugado e lavado com metanol (15 L). O cristal separado foi seco a 60°C para obter 7-(4-clorobutóxi)-1H-quinolin-2-oná (15,07 kg).

[000277] Depois disso, água (20 L), carbonato de potássio (1,84 kg), cloridrato de 1-benzo[b]tiofen-4-il-piperazina (3,12 kg), e etanol (8 L) foram misturados em um vaso de reação, e, então, agitados a 50°C. 7-(4-Clorobutóxi)-1H-quinolin-2-oná (2,80 kg) foi adicionada à mistura, e

agitada em refluxo por nove horas. Após concentrar o solvente a 8 L em pressão normal, a mistura foi agitada a 90°C por uma hora, e então resfriada a 9°C. O cristal precipitado foi centrifugado, e então sequencialmente lavado com água (8 L) e etanol (6 L). O cristal separado foi seco a 60°C para obter um produto bruto. O produto bruto (4,82 kg) e etanol (96 L) foram misturados em um vaso de reação, e ácido acético (4,8 L) foi introduzido no vaso de reação. A mistura foi agitada em refluxo por uma hora para dissolver o produto bruto. Após introduzir ácido clorídrico (1,29 kg), a mistura foi resfriada a 10°C. A mistura foi novamente aquecida, refluxada por uma hora, e resfriada a 7°C. O cristal precipitado foi centrifugado e lavado com etanol (4,8 L). O cristal separado foi seco a 60°C para obter cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona (5,09 kg). O cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona resultante (5,00 kg), etanol (45 L), e água (30 L) foram misturados em um vaso de reação. A mistura foi agitada em refluxo para dissolver o cloridrato de 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona. Carvão ativo (500 g) e água (5 L) foram adicionados à mesma, e um tratamento com carvão ativo foi realizado em refluxo por 30 minutos. Após realizar filtração a quente, uma solução contendo hidrato de sódio (511 g) dissolvido em água (1,5 L) foi transferida para o vaso de reação enquanto se agitava o filtrado em refluxo. Após agitação em refluxo por 30 minutos, água (10 L) foi introduzida, e a mistura foi resfriada a aproximadamente 40°C. O cristal precipitado foi centrifugado e lavado com água (125 L). O cristal separado foi seco a 80°C para obter 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona (3,76 kg).

[000278] A 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona (3,2 kg) obtida acima, etanol (64 L), água (74 L), e ácido acético (1,77 kg) foram misturados em um vaso de reação para preparar

um mistura líquida ácida. A mistura líquida foi agitada em refluxo para dissolver a 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona (temperatura de refluxo: 84°C). Após ser resfriada a -5°C, a solução obtida acima foi introduzida, em um período de 30 minutos, em uma solução contendo 25% de hidróxido de sódio (5,9 kg) e água (54 L) que foi resfriada a 0°C, para preparar uma mistura líquida com pH10. Após agitar a 5°C ou menos por uma hora, a mistura foi aquecida a 20 a 30°C sendo adicionalmente agitada por sete horas para realizar separação sólido-líquido. Lavagem com água (320 L) foi realizada até que o álcali do componente sólido desapareceu (isto é, até que o valor de pH do filtrado se tornou 7). O componente sólido foi, então, seco ao ar até que seu peso se tornou constante (isto é, até não ser observada mais nenhuma alteração no peso) para obter um sólido branco 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butóxi]-1H-quinolin-2-ona di-hidratado (não moído, 3,21 kg).

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação injetável, caracterizada pelo fato de que compreende uma composição compreendendo um fármaco pouco solúvel, um meio de dispersão, e um agente de suspensão, o agente de suspensão compreendendo polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma,

a composição tendo uma viscosidade de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 a 0,02 s⁻¹ e tendo uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, medida por um reômetro 25°C,

em que o fármaco pouco solúvel é o aripiprazol ou um sal do mesmo,

e em que o fármaco pouco solúvel está contido em uma concentração de 200 a 600 mg/mL.

2. Preparação injetável, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende uma composição compreendendo pelo menos água como meio de dispersão.

3. Composição em gel, caracterizada pelo fato de que compreende

um fármaco pouco solúvel que é aripiprazol ou um sal do mesmo,

água, e

um agente de suspensão, em que o agente de suspensão compreende polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e

em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm e está presente em uma concentração de 200 a 600 mg/mL.

4. Preparação injetável, de acordo com a reivindicação 1 ou

2, ou composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente de suspensão está contido numa concentração de 0,05 a 150 mg/mL.

5. Preparação injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 4, ou composição, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que a concentração de polietileno glicol é de 0,05 a 2 mg/mL, e a concentração de carboximetilcelulose ou um sal da mesma é 0,5 a 50 mg/mL.

6. Preparação injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4 e 5 ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizada pelo fato de que o agente de suspensão contém ainda polivinilpirrolidona.

7. Preparação injetável, de acordo com a reivindicação 6, ou composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o valor K da polivinilpirrolidona é de 12 a 20 e a concentração de polivinilpirrolidona é de 0,5 a 20 mg/mL,

a concentração de polietileno glicol é de 0,1 a 100 mg / mL,
a concentração de carboximetilcelulose ou um sal da mesma
é de 0,5 a 100 mg/mL, e

o fármaco pouco solúvel está contido em uma concentração
de 250 a 450 mg/mL.

8. Preparação injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 4 a 7 ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 7, caracterizada pelo fato de que o medicamento pouco solúvel é o aripiprazol ou um sal do mesmo.

9. Preparação injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 4 a 8 ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizada pelo fato de que o medicamento pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula secundário que é até, mas não excede, três vezes o diâmetro médio das partículas primárias.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, caracterizada pelo fato de que possui uma viscosidade de 40 Pa·s ou mais em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 0,01 to 0,02 s⁻¹ e uma viscosidade de 0,2 Pa·s ou menos em pelo menos um ponto na faixa de taxas de cisalhamento de 900 a 1 000 s⁻¹, medidas por um reômetro a 25°C.

11. Preparação injetável, caracterizada pelo fato de que compreende a composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 10.

12. Método para produzir uma composição em gel, como definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 10, que compreende aripiprazol ou um sal do mesmo,

sendo o método caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

permitir que uma mistura líquida fique em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais, a mistura líquida compreendendo aripiprazol ou um sal do mesmo, em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e um agente de suspensão,

o agente de suspensão compreendendo polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e

o aripiprazol ou um sal do mesmo, tendo diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que compreende:

pulverizar o aripiprazol ou um sal do mesmo para diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm em uma mistura líquida compreendendo o aripiprazol ou um sal do mesmo em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água e um agente de suspensão, o agente de suspensão compreendendo carboximetilcelulose ou um sal da mesma; e

permitir que a mistura líquida pulverizada fique entre 5 e 70°C por 5 minutos ou mais.

14. Método para produção de uma seringa previamente cheia, que é previamente cheia com uma composição em gel, como definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 10, compreendendo aripiprazol ou um sal do mesmo,

sendo o método caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

encher uma seringa como uma mistura líquida compreendendo aripiprazol ou um sal do mesmo, em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água, e um agente de suspensão em que o agente de suspensão compreende polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma, e

sendo que o aripiprazol ou um sal do mesmo, tem um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30 µm; e

deixar a mistura líquida ficar em repouso a 5 a 70°C por 5 minutos ou mais.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que compreende:

pulverizar o aripiprazol ou um sal do mesmo para um diâmetro médio de partícula primária de 0,5 a 30µm em uma mistura líquida compreendendo o aripiprazol ou um sal do mesmo em uma concentração de 200 a 600 mg/mL, água e um agente de suspensão,

em que o agente de suspensão compreende polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um seu sal; e

encher a mistura líquida pulverizada em uma seringa e permitir que a mistura líquida pulverizada fique entre 5 e 70°C por 5 minutos ou mais.

16. Preparação injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, 5 a 9 e 11, caracterizada pelo fato de que

compreende uma composição compreendendo um fármaco pouco solúvel que é aripiprazol ou um sal do mesmo,

água, e

um agente de suspensão

em que a agente de suspensão compreende polietileno glicol e carboximetilcelulose ou um sal da mesma,

e em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 1 a 10 µm e está presente em uma concentração de 200 a 400 mg/mL,

a composição estando na forma de um gel quando deixada em repouso, e mudando para um sol quando submetida a um impacto, e

que é uma preparação de liberação prolongada sendo adequada para administração uma vez por mês.

17. Preparação injetável, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 2 a 7 µm.

18. Preparação injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4 a 9 e 11, caracterizada pelo fato de que compreende uma composição compreendendo

um fármaco pouco solúvel que é aripiprazol ou um sal do mesmo, água, e

um agente de suspensão,

em que o agente de suspensão compreende polietileno glicol e carboximetil celulose ou um sal da mesma,

em que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 4 a 30µm e está presente em uma concentração de 300 a 600 mg/mL,

a composição estando na forma de um gel quando deixada em repouso, e mudando para sol quando submetida a um impacto, e

que é uma preparação de liberação prolongada sendo

adequada para administração uma vez a cada dois até três meses.

19. Preparação injetável, de acordo com reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o fármaco pouco solúvel tem um diâmetro médio de partícula primária de 5 a 20 µm.

20. Composição de gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende aripiprazol ou um sal do mesmo, sendo a composição obtida pelo método, como definido na reivindicação 12 ou 13.

21. Seringa previamente cheia que é previamente cheia com uma composição de gel, como definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 10 e 20, caracterizada pelo fato de que compreende aripiprazol ou um sal do mesmo, sendo a seringa obtida pelo método, como definido na reivindicação 14 ou 15.

22. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende a seringa previamente cheia, como definida na reivindicação 21.

23. Uso de uma composição, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma preparação injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4 a 9, 11 e 16 a 19, para tratar ou evitar uma recorrência de esquizofrenia, distúrbio bipolar, ou depressão.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a preparação injetável é administrada intramuscular ou subcutaneamente.

FIG. 1

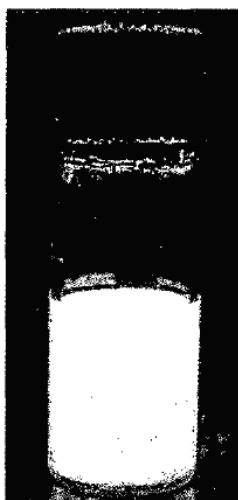


FIG. 2

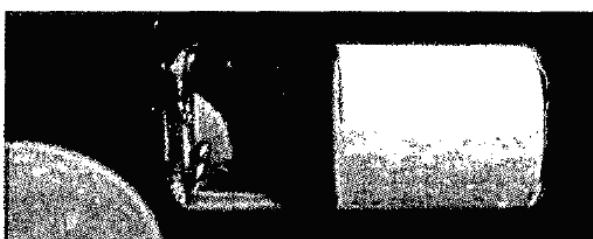


FIG. 3

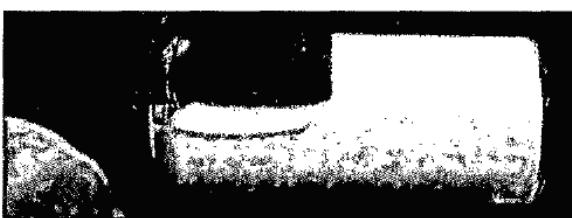
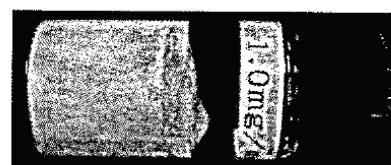


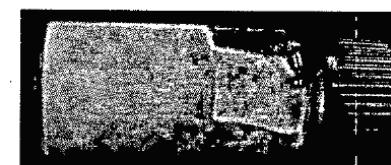
FIG. 4a



Povidona K17: 0.1 mg/mL



1.0 mg/mL

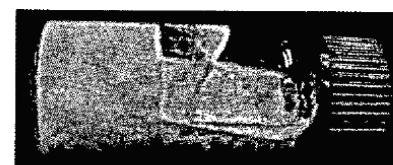


4.0 mg/mL

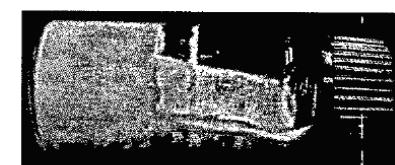
2/26



Povidona K17: 10.0 mg/mL

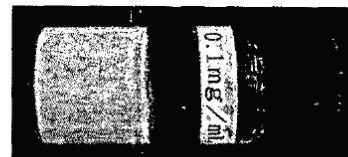


50.0 mg/mL



100 mg/mL

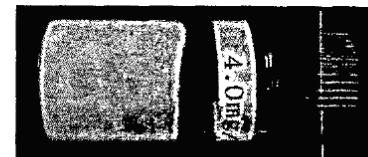
FIG. 4b



Povidona K17: 0.1 mg/mL



1.0 mg/mL



4.0 mg/mL

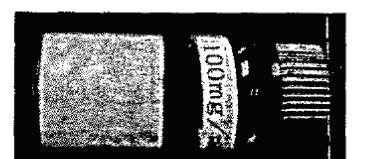
3/26



Povidona K17: 10.0 mg/mL

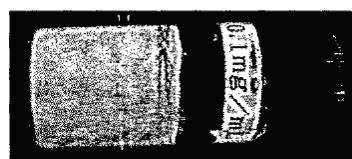


50.0 mg/mL

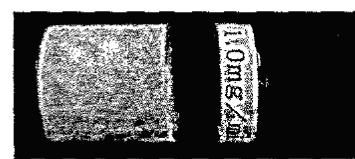


100 mg/mL

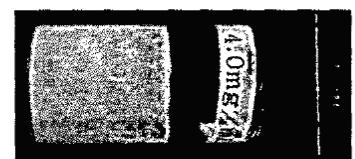
FIG. 4c



Povidona K17: 0.1 mg/mL

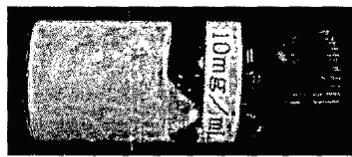


1.0 mg/mL

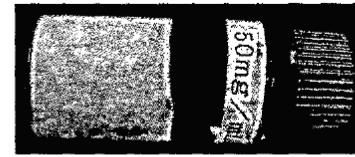


4.0 mg/mL

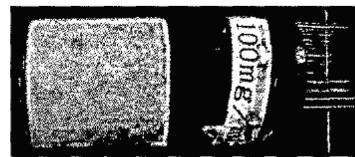
4/26



Povidona K17: 10.0 mg/mL



50.0 mg/mL



100 mg/mL

FIG. 5a

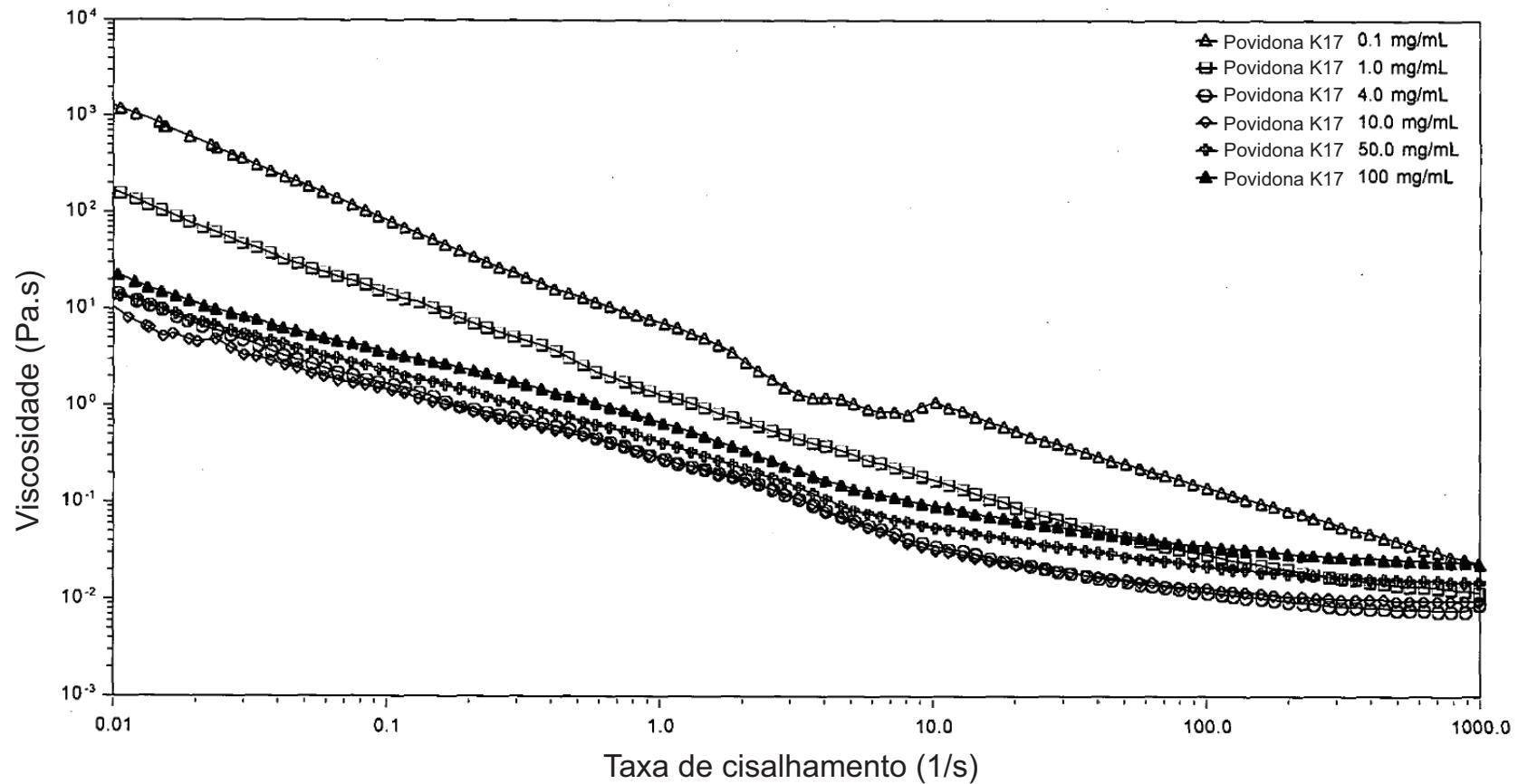


FIG. 5b

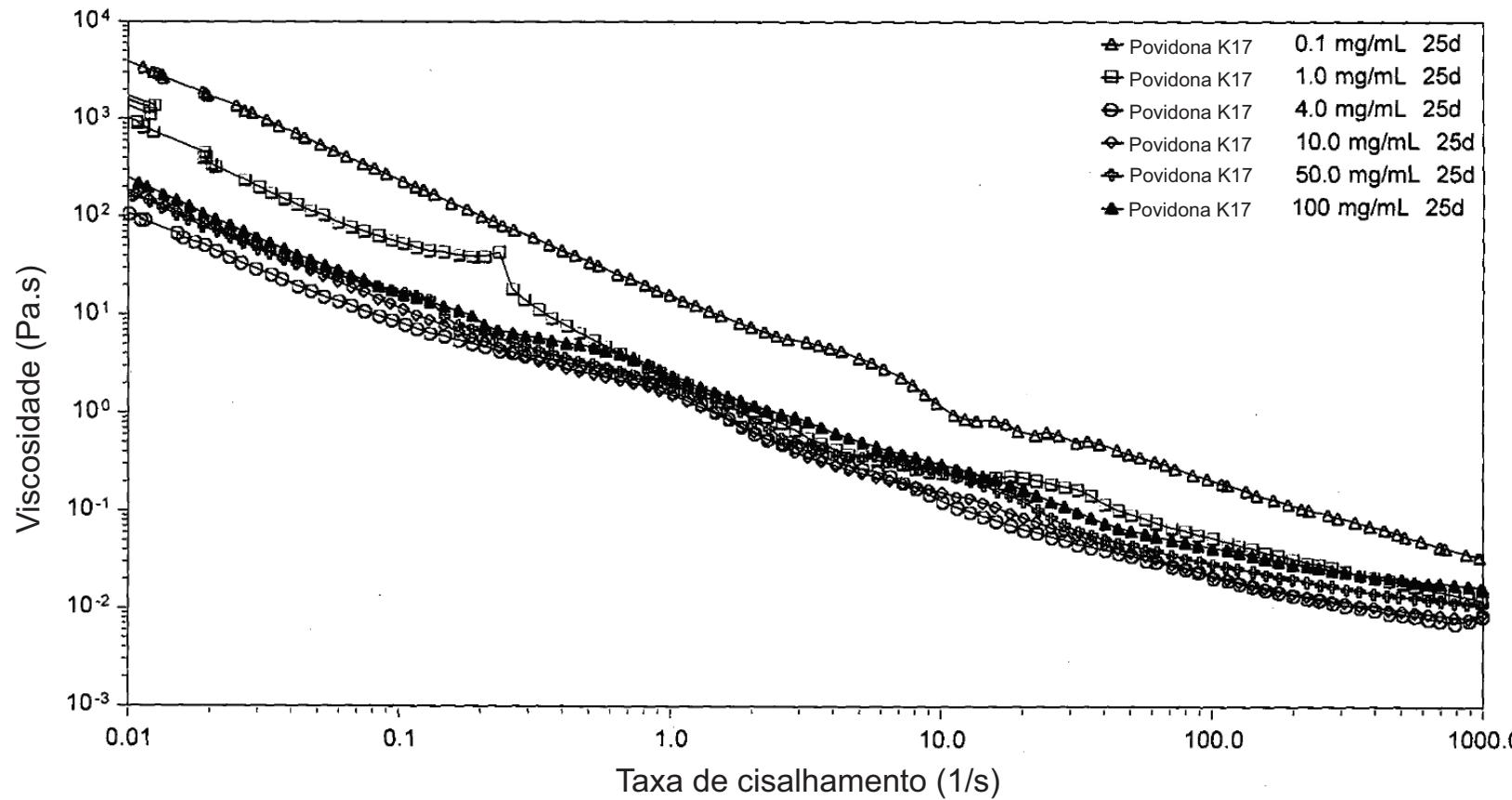


FIG. 5c

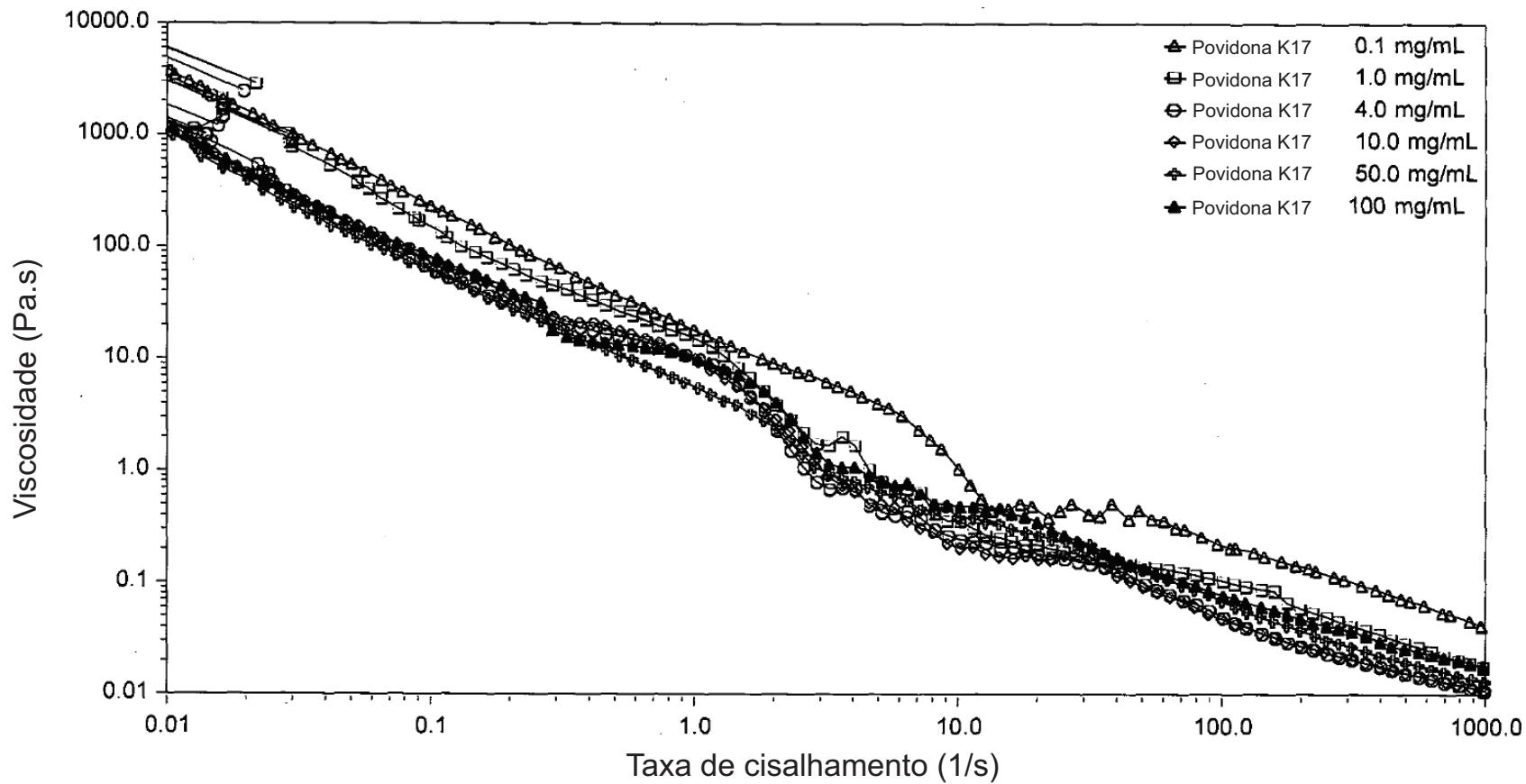


FIG. 6

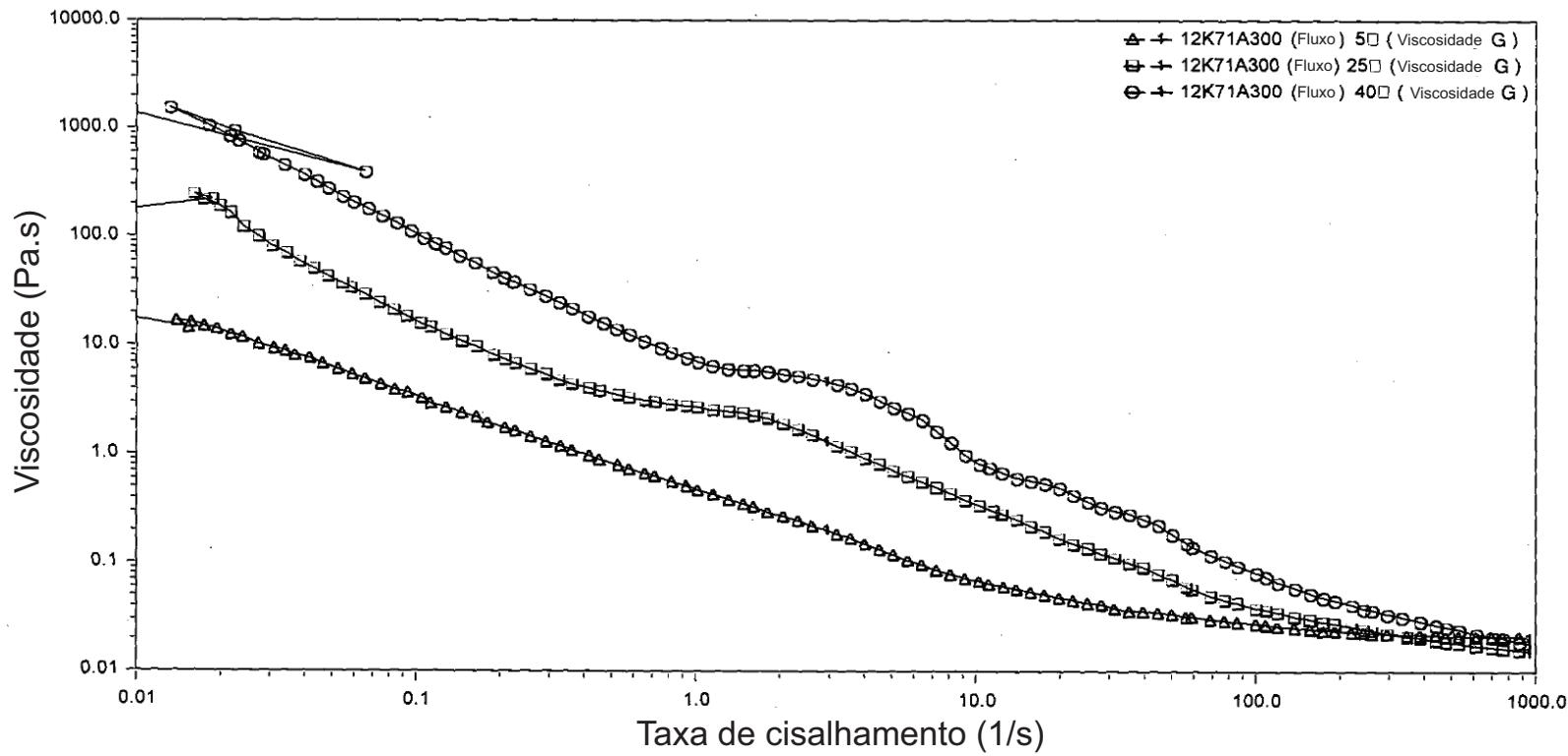


FIG. 7

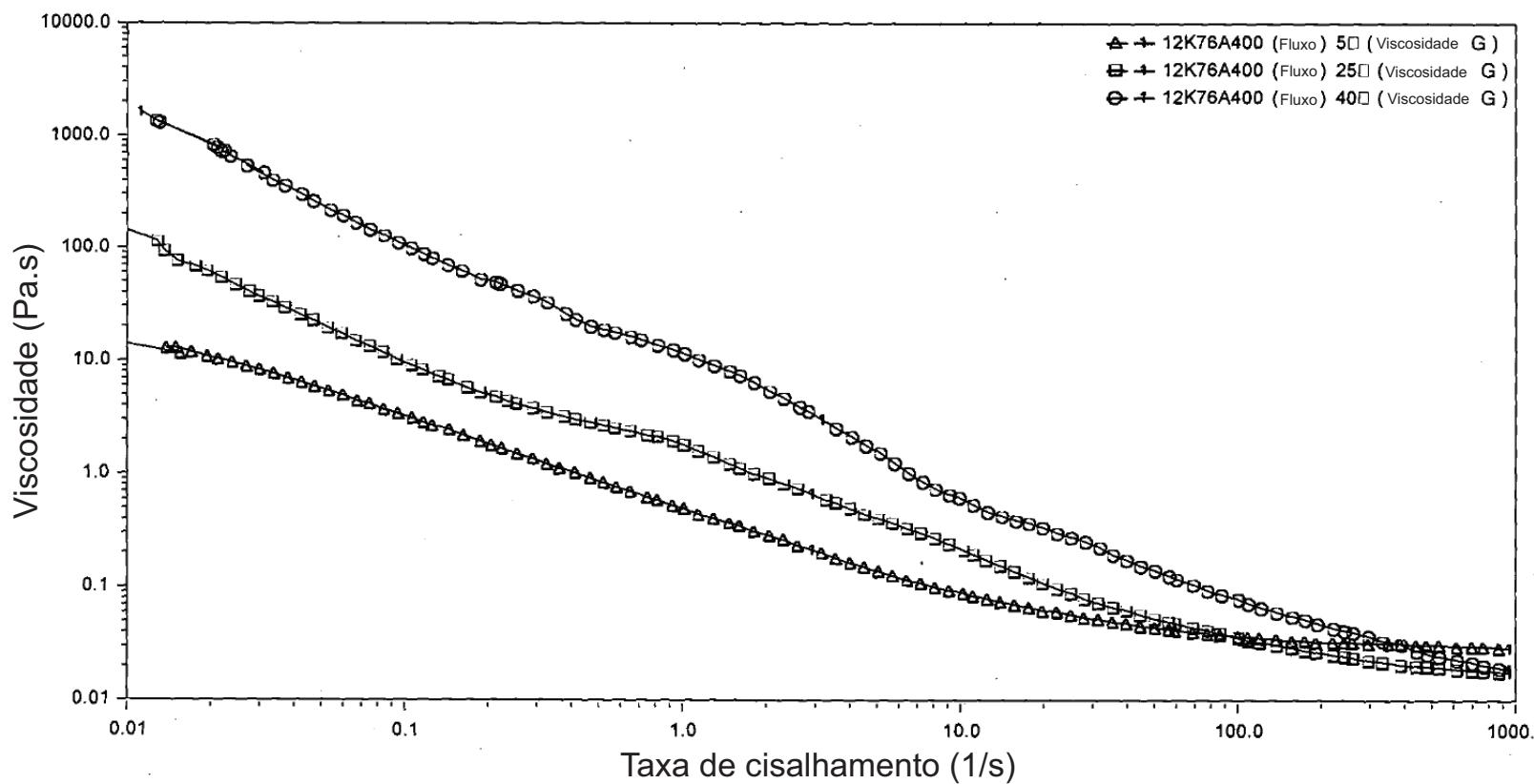


FIG. 8

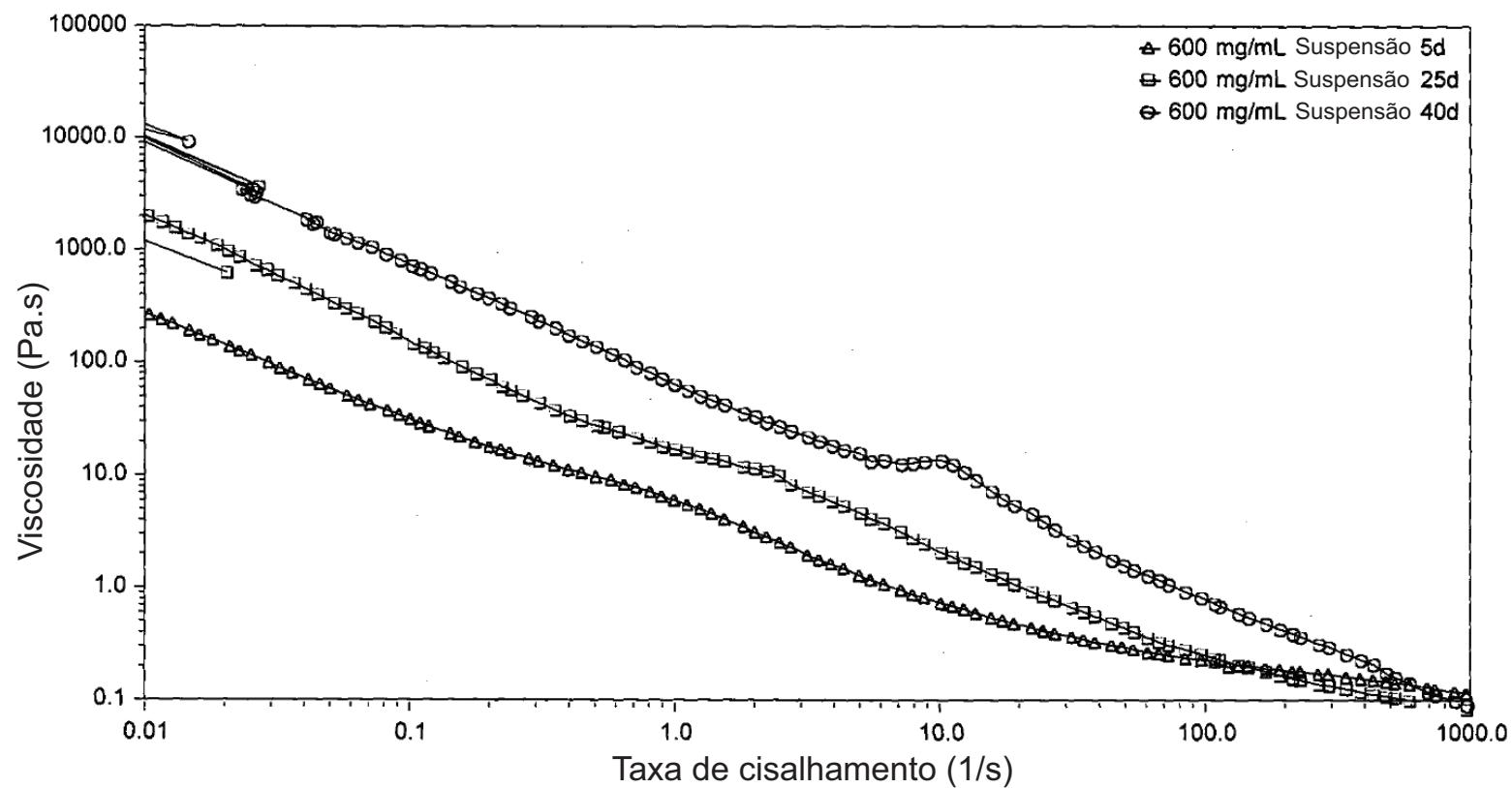


FIG. 9a

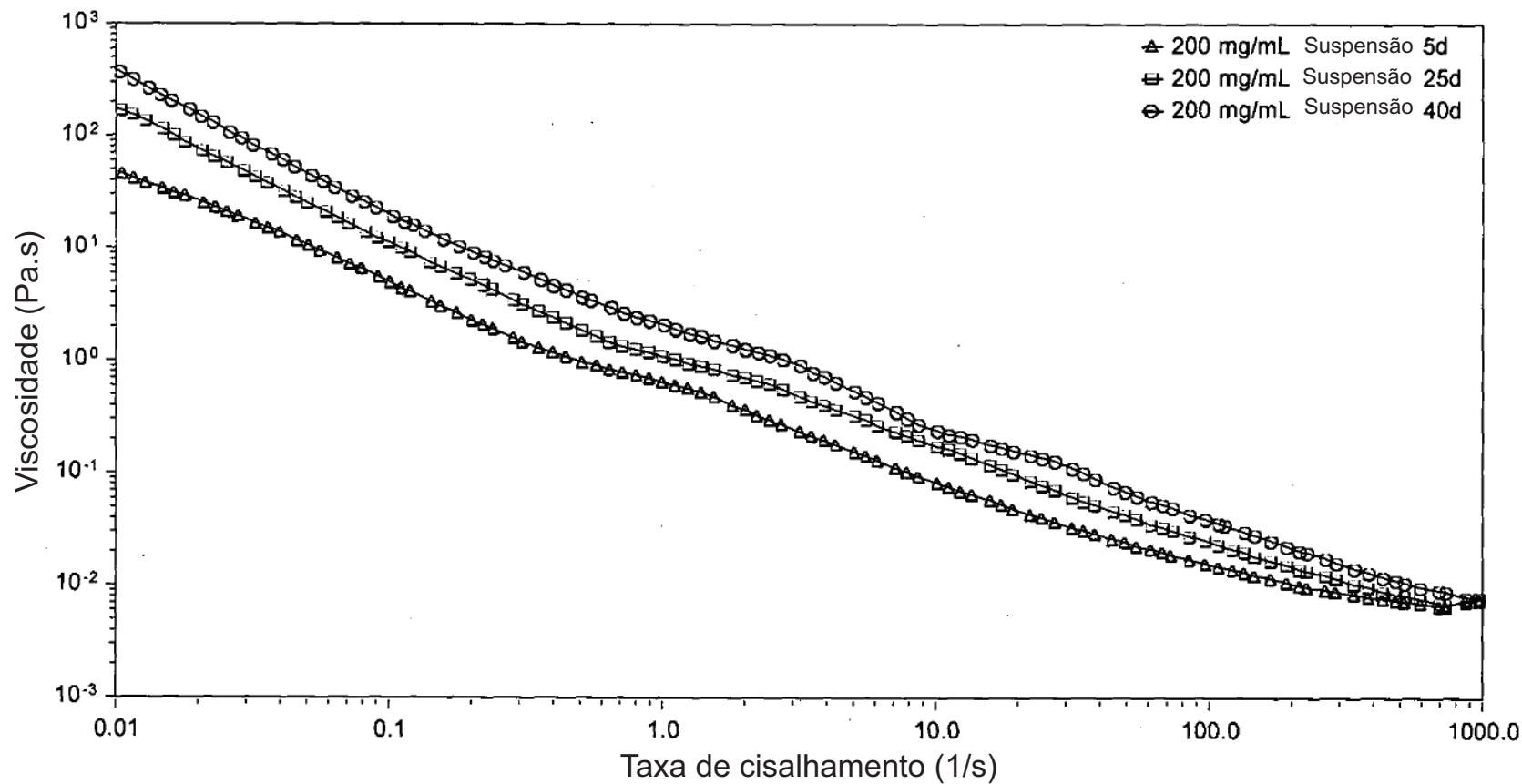
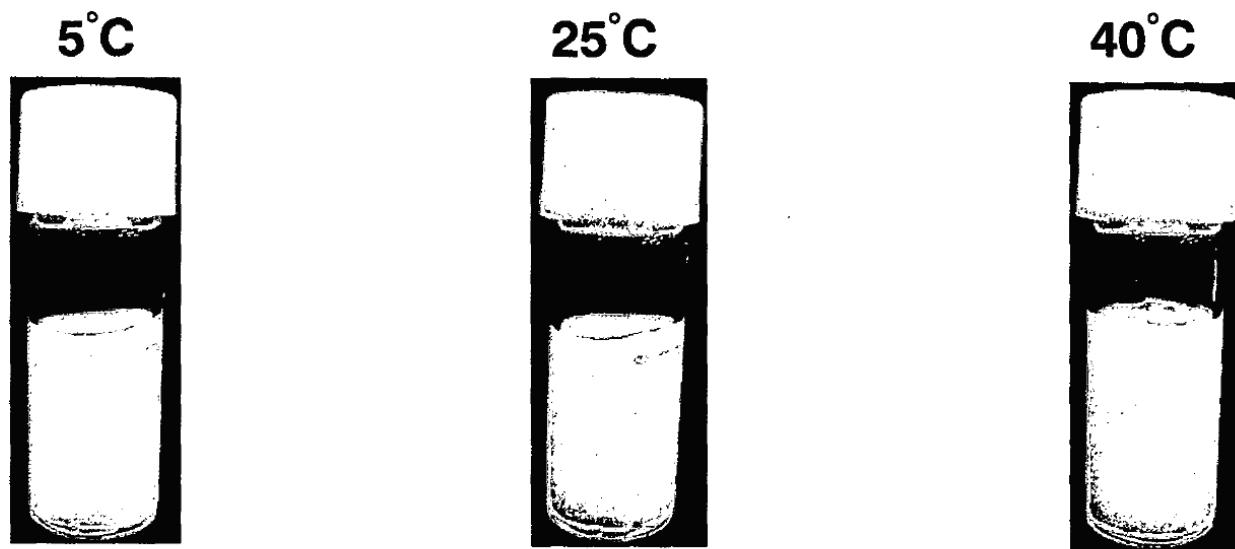


FIG. 9b



12/26

FIG. 9c

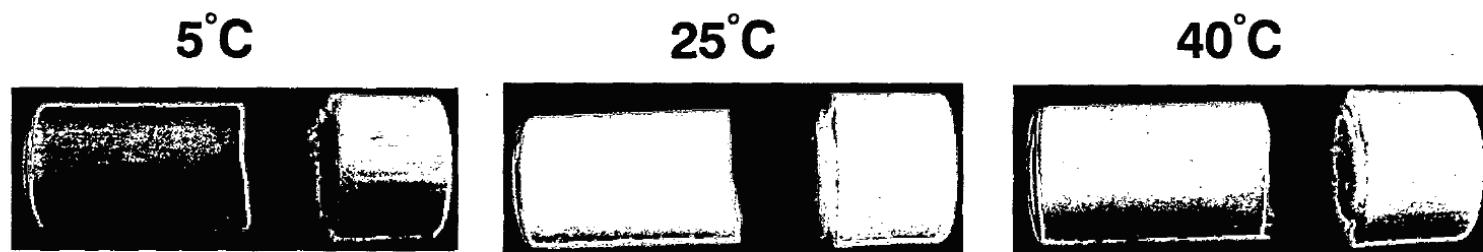


FIG. 10a

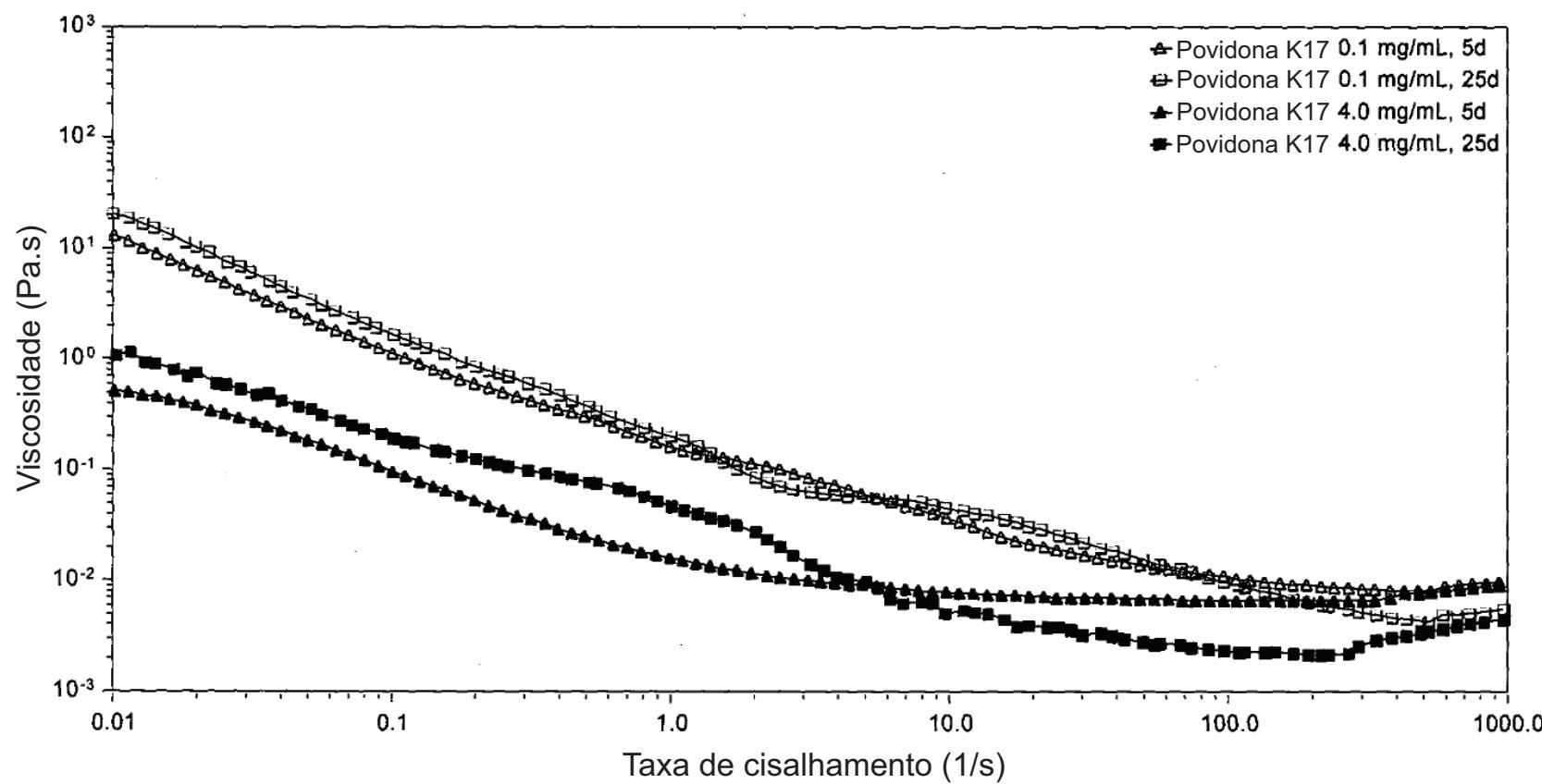


FIG. 10b

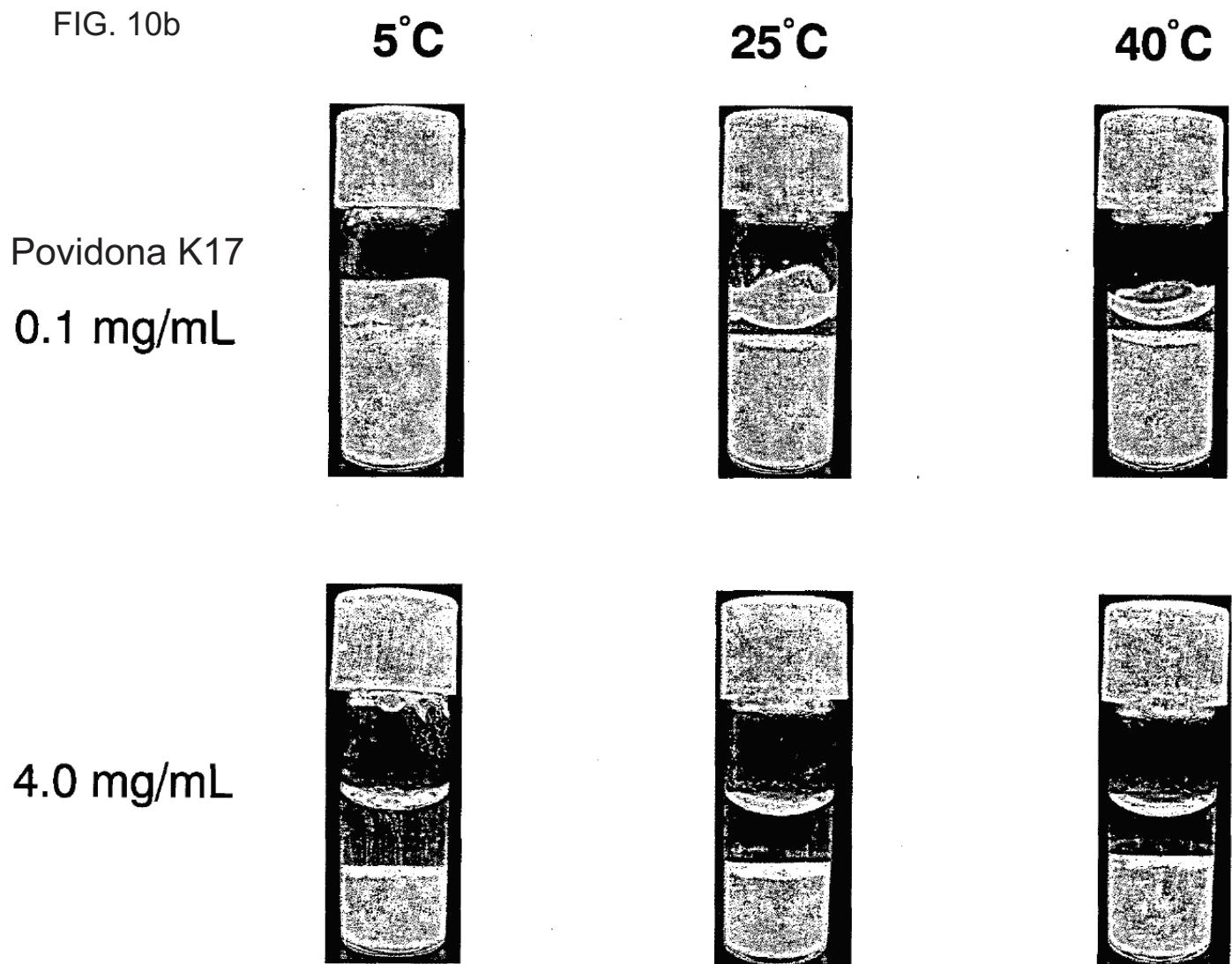


FIG. 10c

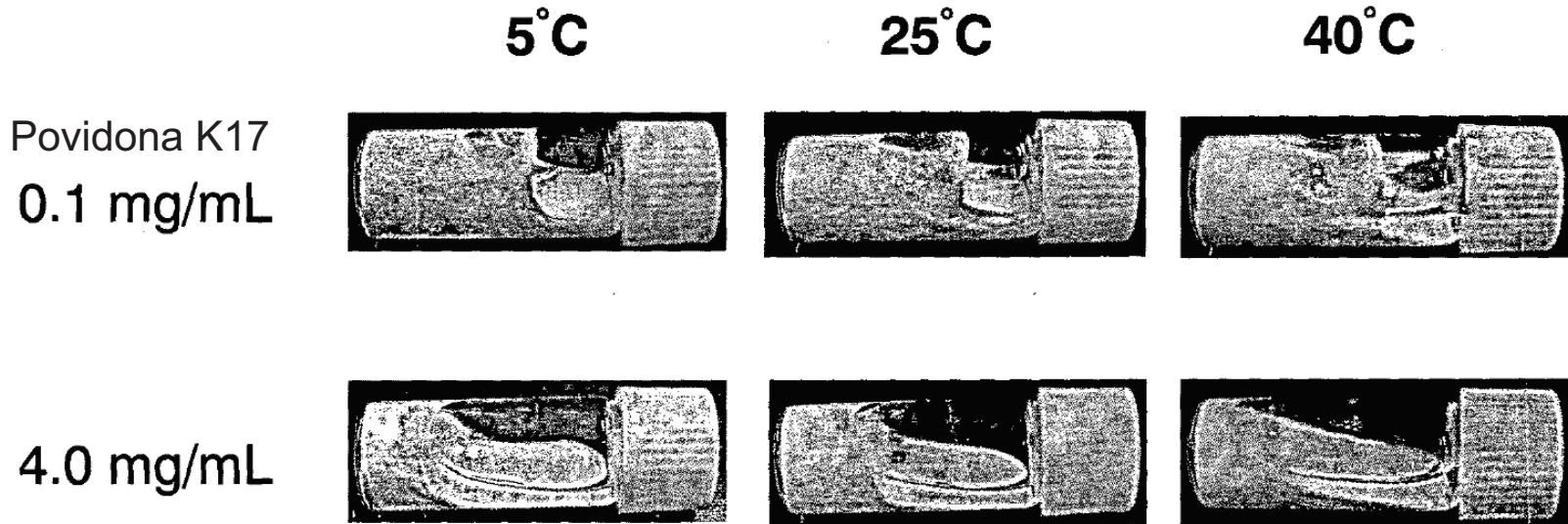


FIG. 11

5°C

25°C

40°C

400 mg/mL Aminobenzoato de etila



300 mg/mL probucol



300 mg/mL cilostazol



FIG. 12

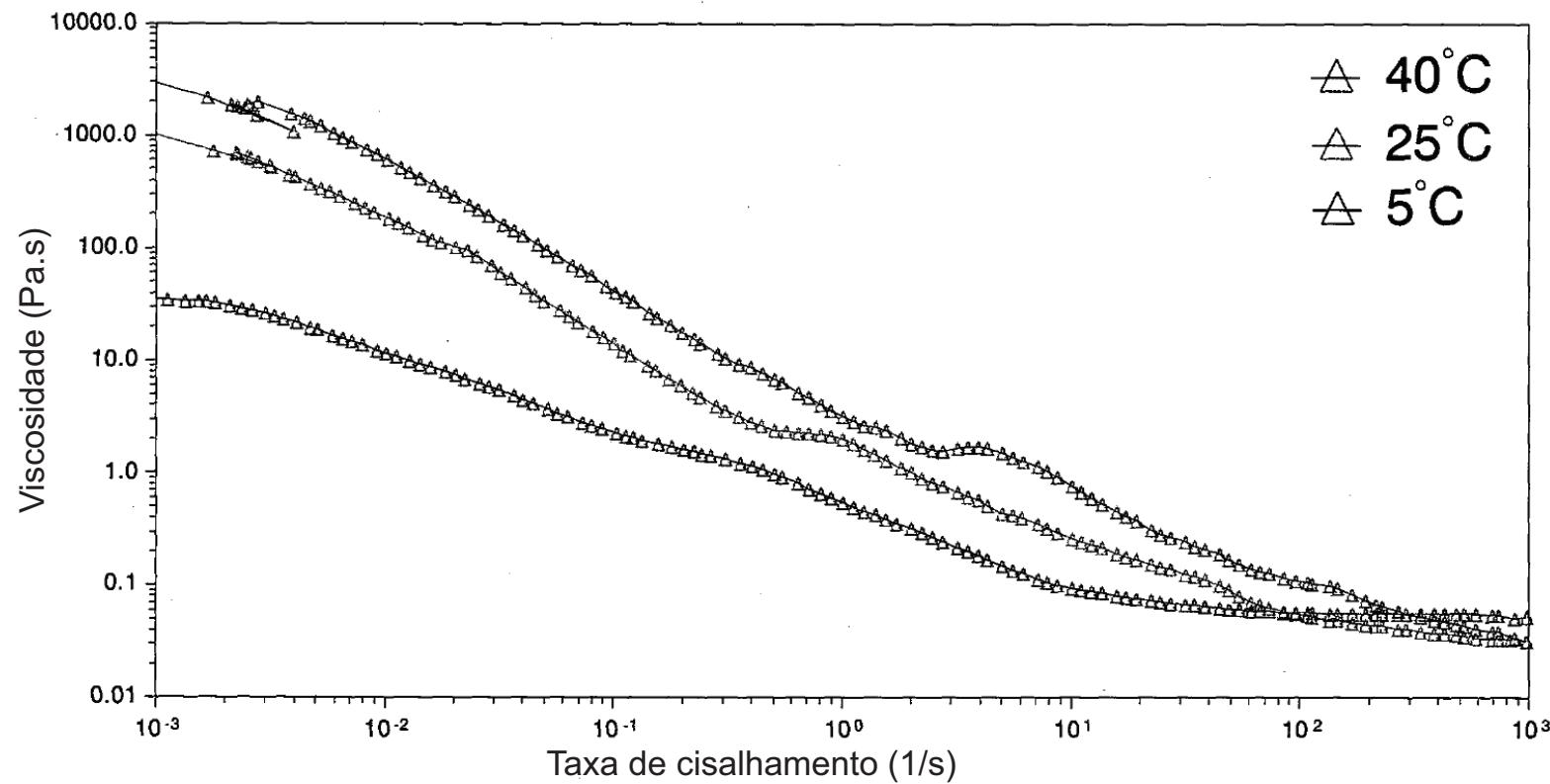


FIG. 13

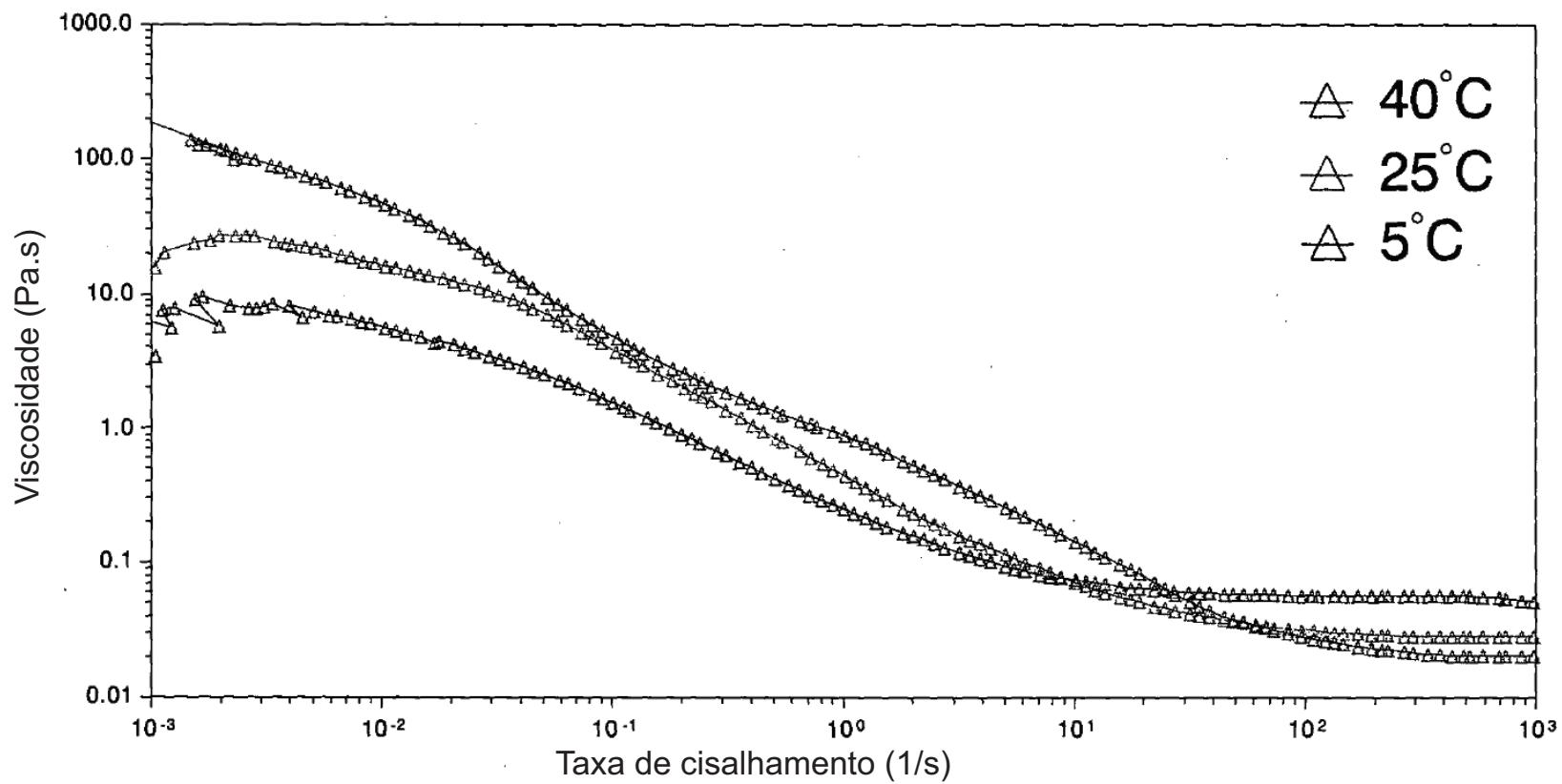


FIG. 14

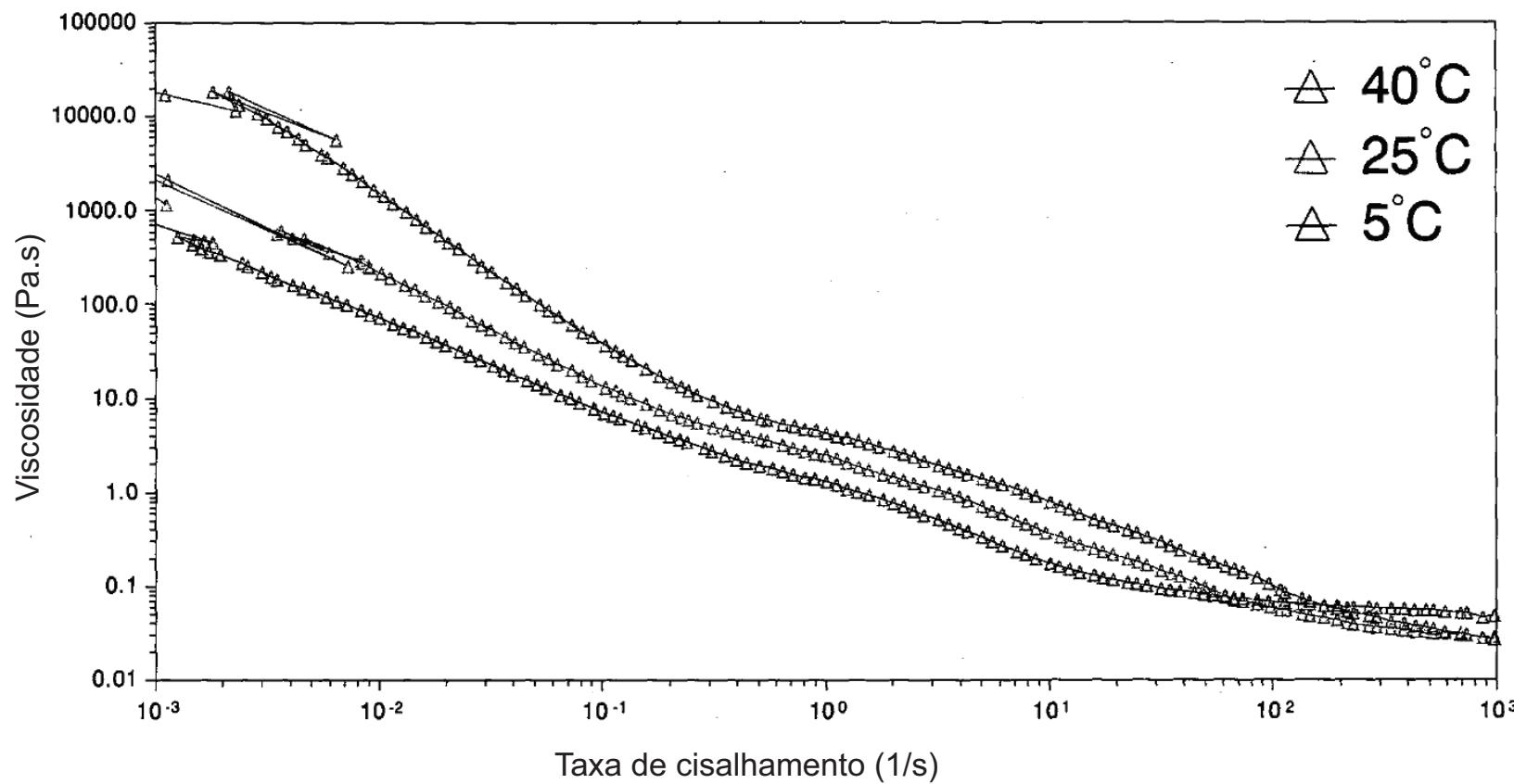


FIG. 15

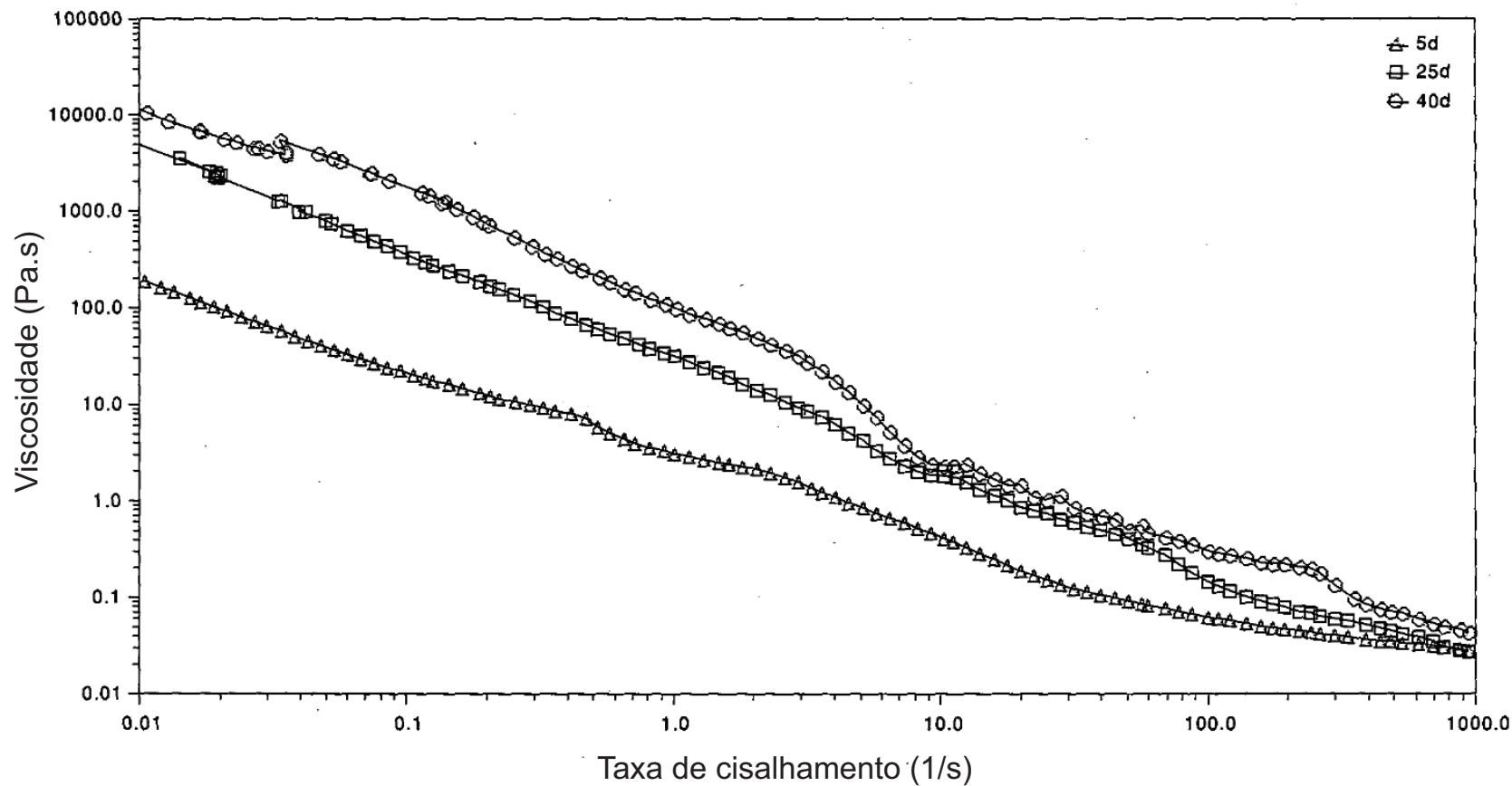


FIG. 16

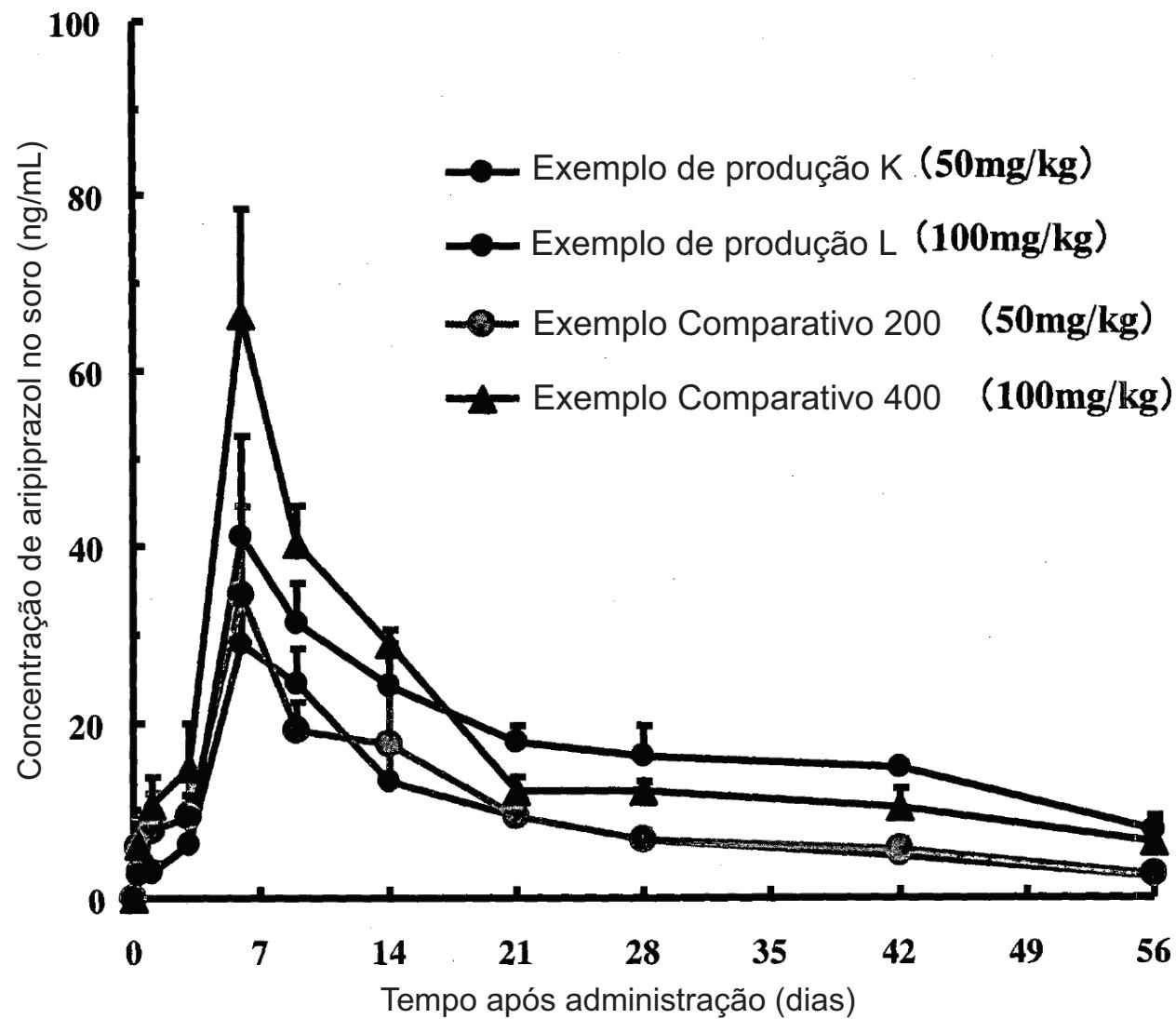


FIG. 17

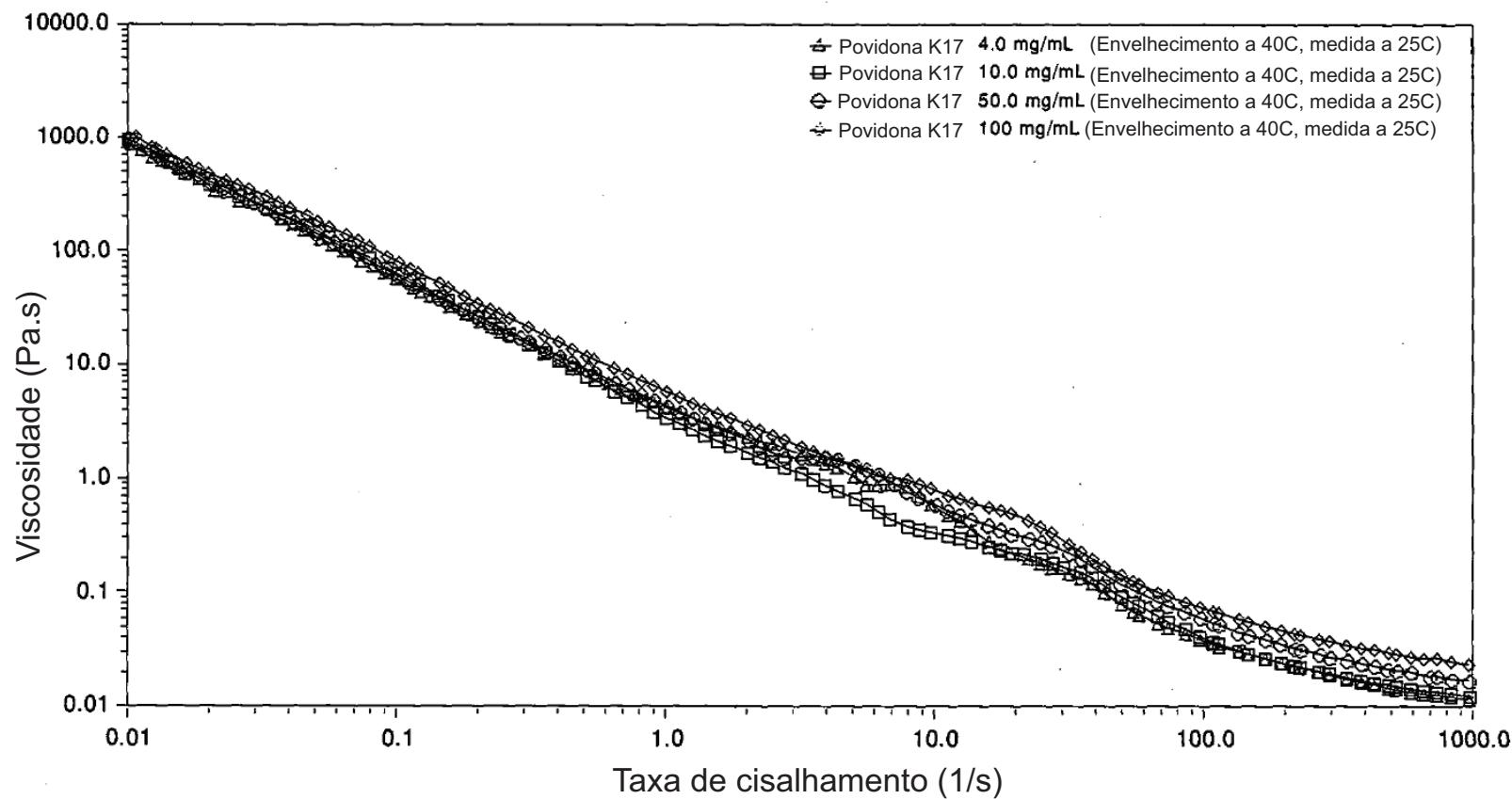


FIG. 18

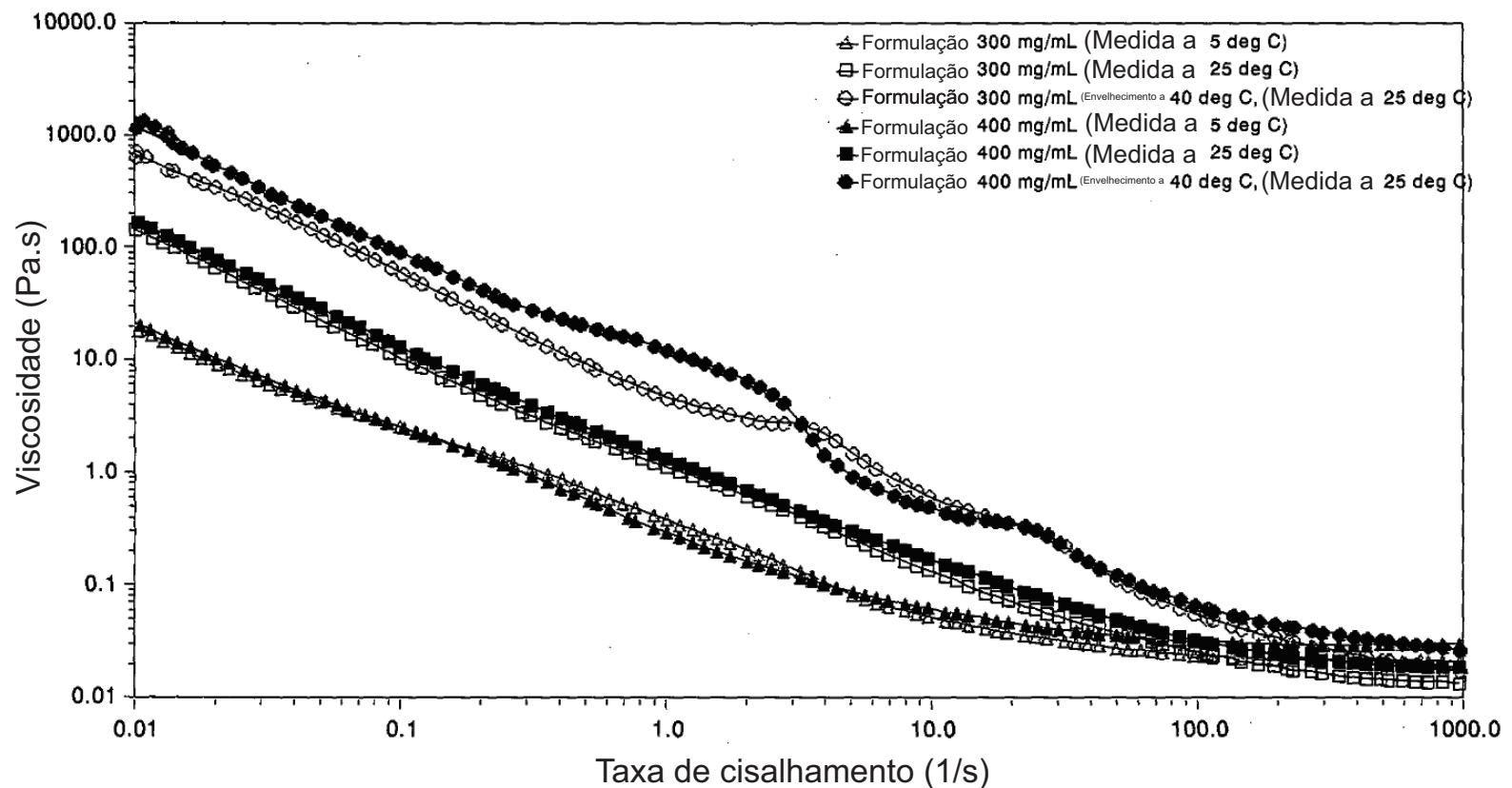
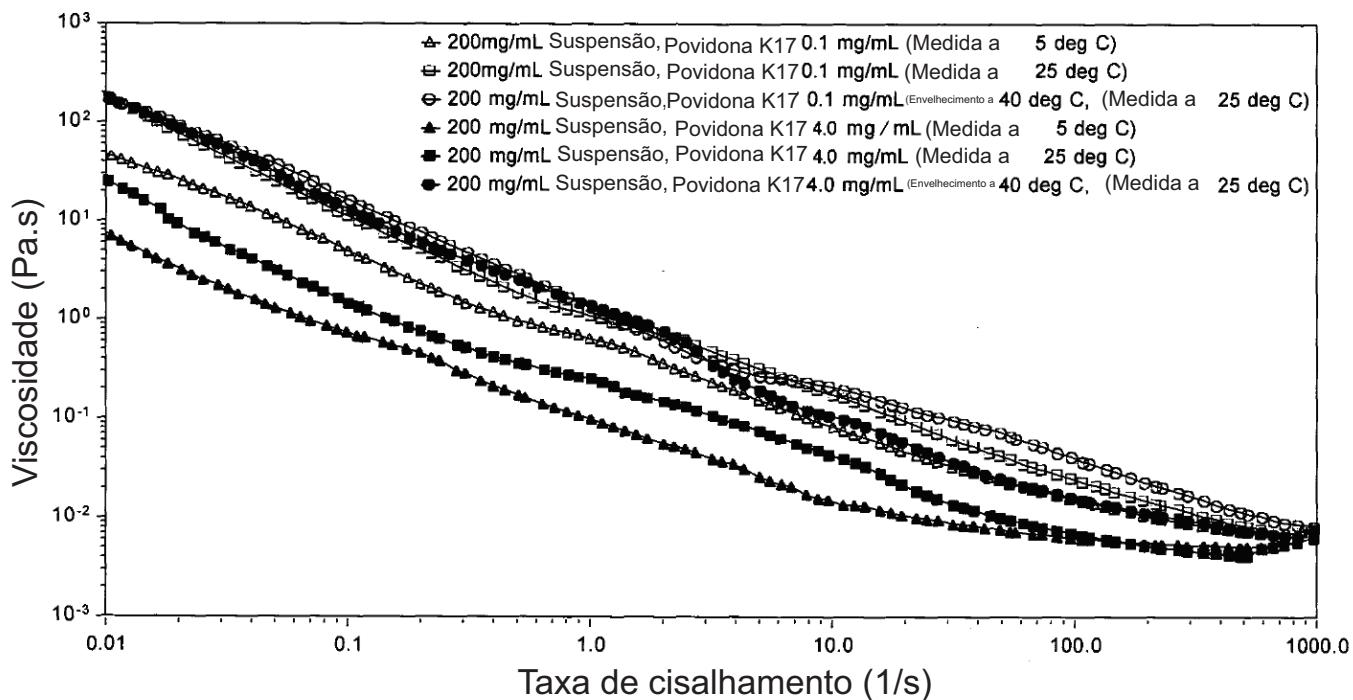


FIG. 19a



[Fig. 19b]

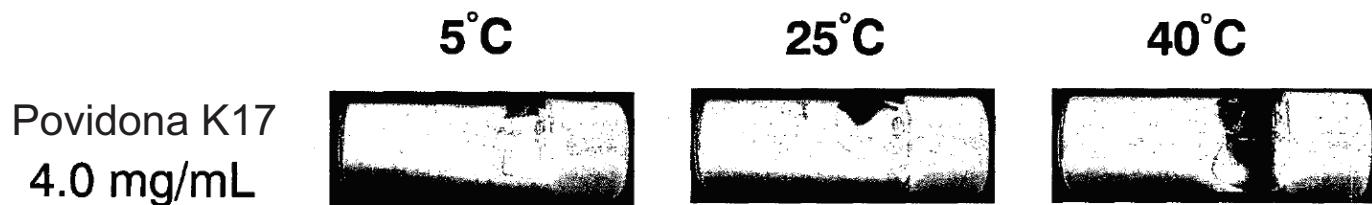


FIG. 20a

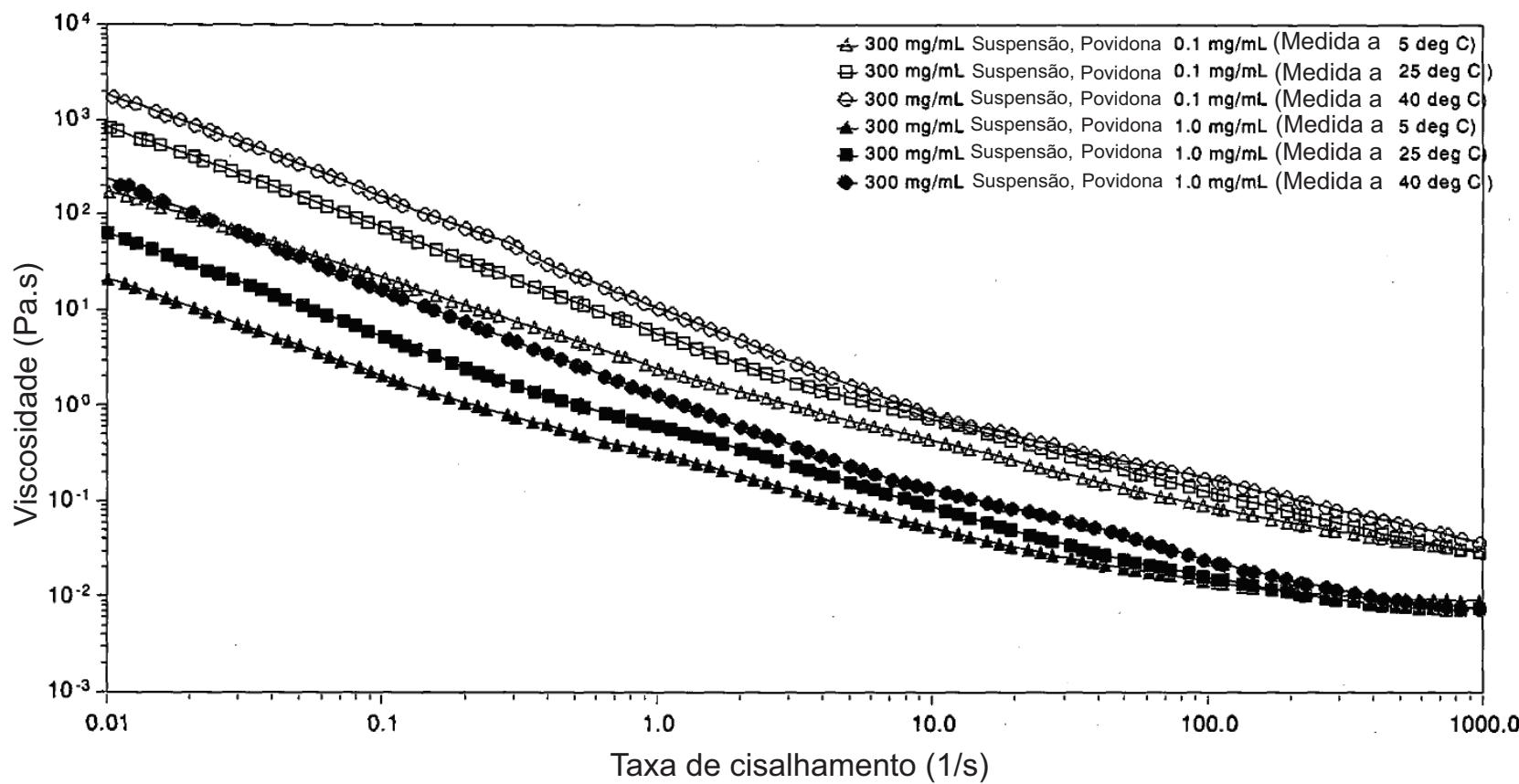


FIG. 20b

