

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aereo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149222- -00010-0000
Fecha: 2012-12-21 14:28:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 43

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No.: **09-149.222**
Patente: **"MICROESFERAS CON ESTRUCTURA DE MEDULA/CORAZA"**
Solicitud Internacional: **PCT/JP2008/060919**
Clasificación Int.: **A61K 9/50; 31/496**
Titular: **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO No 17367 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 2 DE OCTUBRE DE 2012.

Humberto RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 17.192.062 de Bogotá, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, domiciliado en la Carrera 7 No. 74-64, Oficina 506 de ésta ciudad, actuando en carácter de apoderado de la Sociedad **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, con domicilio en 2-9, Kanda Tsukasamachi, Chiyoda-Ku, Tokio, Japón; conforme al poder que para todos los efectos relacionadas con la Propiedad Industrial me fue conferido por la citada compañía, debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No.17367, notificado por Estado de 2 de octubre de 2012, me permito:

1.- En el informe emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

a.- Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art. 14 y 21, D 486):

El uso de la reivindicación 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

b. De la Solicitud de Patente:

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 8 no es clara porque menciona que "tras la inyección libera..." lo cual no es una característica técnica, sino un resultado a alcanzar. No define al producto porque la invención queda definida por el resultado a alcanzar y la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

c. Análisis de la Oposición:

Argumentaciones de Gynopharm y Respuesta del Examinador Técnico

El oponente afirma que:

- Las reivindicaciones 15 a 17 mencionan un método de tratamiento, lo cual no es patentable de acuerdo con la legislación vigente.
- El activo aripiprazol es bien conocido en el estado de la técnica. Adjunta la relación de 24 patentes concedidas en Estados Unidos para composiciones que lo contienen.
- El proceso de microencapsulación está al alcance de la persona versada, por lo cual esta solicitud no tiene nivel inventivo.
- Menciona que WO2005016262 divulga una formulación para inyección que contiene microesferas de un activo que puede ser aripiprazol con un polímero polilactida; US2004247870 da a conocer una matriz de droga/polímero y un método que consta de disolver la droga (que puede ser aripiprazol) y el polímero (los mismos polímeros que se mencionan en la solicitud estudiada) en un solvente, y luego secar el solvente para formar la matriz, y EP0669128 menciona una microesfera de droga/polímero y un método que consta de disolver la droga (que es un antipsicótico) y el polímero (los mismos polímeros que se mencionan en la solicitud estudiada) en un solvente, agregar agua para formar una emulsión o/w y luego secar el solvente para formar la matriz.

Se aclara que:

- Las reivindicaciones que mencionaban expresamente un método de tratamiento, fueron retiradas por el solicitante. Además se hace el

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 09-149222
Pagina 3 de 9

requerimiento al solicitante por una reivindicación de uso que no es patentable de acuerdo con la legislación vigente y una reivindicación que menciona un resultado a alcanzar.

- Es cierto que el activo aripiprazol es bien conocido en el estado de la técnica. Ahora bien, el objeto a examinar es la composición que contiene microesferas y aripiprazol, simultáneamente.
- Es verdad que el proceso de microencapsulación está al alcance de la persona versada, por lo cual esta solicitud no tiene nivel inventivo, tal como se explica en seguida.
- Dado que WO2005016262 divulga una formulación para inyección que contiene microesferas de un activo que puede ser aripiprazol con un polímero polilactida, este documento sugiere a la persona versada las microesferas de la solicitud estudiada. Visto que US2004247870 da a conocer una matriz de droga/polímero y un método que consiste en disolver la droga (que puede ser aripiprazol) y el polímero (los mismos polímeros que se mencionan en la solicitud estudiada) en un solvente y luego secar el solvente para formar la matriz, este documento sugiere a la persona versada las microesferas de la solicitud estudiada, y sugiere el método reivindicado. Y, finalmente, puesto que EP0669128 menciona una microesfera de droga/polímero y un método que consiste en disolver la droga (que es un antipsicótico) y el polímero (los mismos polímeros que se mencionan en la solicitud estudiada) en un solvente, agregar agua para formar una emulsión o/w y luego secar el solvente para formar la matriz, este documento sugiere a la persona versada las microesferas de la solicitud estudiada, y sugiere los tres pasos del método reivindicado.

De manera que, a la vista de los documentos mencionados, esta solicitud era obvia y por tanto no tiene nivel inventivo.

La autoridad de examen encuentra que los argumentos citados por el oponente son relevantes y tendrá en consideración para el examen los documentos US2004247870 y EP0669128, que en este examen se llamarán "D1" y "D2", respectivamente.

Los documentos presentados en la Oposición desvirtúan el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

d. Determinación del Estado de la Técnica

Se encontró que los siguientes documentos del estado de la técnica, son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2004247870	Method of preparing sustained release micriparticles	9/Diciembre/2004
D2	EP0689128	SUSTAINES-RELEASE MICROSPHERE CONTAINING ANTIPSYCHOTIC AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME	30/Agosto/1995

D1 divulga un método para preparar una composición inyectable de macropartículas para la liberación sostenida de un agente biológicamente activo.

Las macropartículas incluyen un polímero biocompatible y un agente biológicamente activo. La invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de macropartículas, en el que las características físicas de las macropartículas, por ejemplo, la morfología, densidad y tamaño, son independientes del proceso utilizado para preparar la matriz polímero/fármaco.

D2 divulga una microesfera de liberación sostenida producida mediante el recubrimiento de un antipsicótico hidrófobo tal como bromoperidol o haloperidol en una base que comprende un polímero biocompatible tal como ácido poliláctico o un copolímero ácido láctico/ácido glicólico. Se puede presentar un efecto farmacológico deseado, donde una administración a largo plazo es necesaria, mediante la inyección de una dosis cada 1 a 6 semanas en lugar de cada día.

Como resultado de ello, una mejora notable se puede esperar en el cumplimiento durante la terapia de mantenimiento.

e. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 B486)

La reivindicación 1 consiste en “Microesferas que tienen una estructura de médula/coraza y una forma esférica ...” en la que (a) la médula comprende

aripiprazol en estado sólido y (b) la coraza recubre toda o la mayor parte de la superficie del núcleo, y la cubierta comprende un polímero biodegradable.

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta donde (a) el núcleo comprende un antipsicótico en estado sólido y (b) la cubierta recubre toda o la mayor parte de la superficie del núcleo, y la cubierta comprende un polímero biodegradable, y son aptas para la elaboración de composiciones de liberación prolongada, y da a conocer su método de preparación.

La diferencia entre las microesferas, definidas en la reivindicación 1, y las microesferas de D2 consiste en que contienen específicamente el antipsicótico aripiprazol.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el aripiprazol proporcione microesferas con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban las microesferas de D2, puesto que las microesferas de D2 ya son aptas para la elaboración de composiciones de liberación prolongada.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar las microesferas conocidas en D2 para proporcionar otras microesferas alternativas, aptas para la elaboración de composiciones de liberación prolongada?".

D1 divulga microesferas que contienen específicamente el antipsicótico aripiprazol, aptas para la elaboración de composiciones de liberación prolongada. Las microesferas tienen un núcleo que contienen el antipsicótico aripiprazol y una cubierta que recubre todo o mayor parte del núcleo, que está hecha con un polímero biodegradable de ácido poliláctico o de ácido láctico-ácido glicólico.

En consecuencia, la persona versada en la materia incluiría el antipsicótico aripiprazol que contienen las microesferas de D2 dentro de las microesferas de D1, teniendo en cuenta que no proporcionan algún efecto técnico sorprendente. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2-6 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La formulación inyectable de las reivindicaciones 7-9 y 16, que se caracteriza porque contiene microesferas de las reivindicaciones precedentes, no tiene nivel inventivo, dado que aquellas no lo tienen.

Dado que las reivindicaciones 10 - 14 mencionan un proceso que consiste en:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 09-149222
Pagina 6 de 9

- (1) preparar una solución que contiene aripiprazol, polímero biodegradable y solvente;
- (2) mezclar la solución con agua para formar una emulsión O/W; y
- (3) remover el solvente para que precipiten las microesferas;

y D2 había dado a conocer un proceso como este para preparar microesferas de antipsicóticos, se considera que aplicar este proceso para preparar una composición que contenga el antipsicótico aripiprazol para obtener un método similar que no proporciona algún efecto sorprendente, es obvio para la persona versada en la materia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

f. Conclusión.

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2004247870	1 - 14 y 16	Nivel Inventivo
D2	EP0669128	1 - 14 y 16	Nivel Inventivo

2.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

a) Reivindicaciones:

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-14), todas sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, y por lo tanto es permitida según el Artículo 34 de la mencionada Decisión 496.

En el nuevo capítulo reivindicatorio, las enmiendas que se han introducido son las siguientes:

- Se ha añadido la nueva reivindicación 3. El soporte para esta reivindicación se puede encontrar en la página 7, línea 35 a la página 8, línea 1, de la descripción PCT según se presentó internacionalmente.
- Se cancela la reivindicación anterior 8, objetada en el examen de patentabilidad.

- También se cancela la reivindicación anterior 15, dirigida a un uso, que no es patentable según la D 486.

Adicionalmente acompañamos a esta respuesta un nuevo documento de descripción, en el cual se ha remplazado la traducción de "core" por el término "núcleo", más apropiado para la invención, igualmente la traducción de "shell" se ha cambiado a "cubierta", más adecuado que el de "coraza" como se tradujo inicialmente.

Se han rectificado también algunas imprecisiones en la traducción, tanto de la descripción como de las reivindicaciones, por ejemplo aripiprazole se ha traducido correctamente como aripiprazol.

b) Sobre la patentabilidad de la presente invención

La invención de la reivindicación 1 se dirige a microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta y una forma esférica, (a) el núcleo que comprende aripiprazol en estado sólido, y (b) la cubierta que recubre todo o la mayor parte de la superficie del núcleo, y donde dicha cubierta comprende un polímero biodegradable.

En consecuencia, las microesferas descritas en la reivindicación 1, pueden lograr los efectos ventajosos que se muestran en la página 5, línea 22 a página 6, línea 11 de la descripción de la solicitud internacional.

Actividad Inventiva

La micropartícula descrita en D1 (US 2004/0247870 A1) es una preparación de matriz que contiene un polímero biocompatible y un agente biológicamente activo, es decir, un polímero/una matriz de agente fármaco (véanse los párrafos [0007]-[0011]). Tal micropartícula es claramente diferente de la microesfera de la presente invención, la cual tiene un núcleo (aripiprazol)/estructura de cubierta (polímero). Véase la descripción en la sección "Antecedentes" de la presente memoria descriptiva.

El proceso de producción de D1 simplemente comprende la disolución de un polímero y medicamento en un disolvente, secado y pulverización de lo resultante (por ejemplo, los párrafos [0007]-[0011] y [0113]), lo cual es claramente diferente del proceso de la presente invención. Por lo tanto, la microesfera que tiene una forma esférica y una estructura de núcleo/cubierta de la presente invención, no puede ser obtenida por el procedimiento de D1.

Como se explicó anteriormente, D1 da a conocer un agente no esférico de tipo matriz, y el proceso de producción del mismo es diferente del de la presente invención. El agente de tipo matriz de D1 no tiene una estructura de núcleo/cubierta, por lo que no tiene propiedades de liberación sostenida. Además, debido a que es no esférica (que tiene una forma que resulta de la pulverización), el agente de matriz del tipo de D1 es inherentemente inferior a la microesfera de la presente invención, en términos de su capacidad de flujo durante el llenado y la capacidad de pasar a través de una jeringa (jeringuibilidad); y el endurecimiento después de la suspensión es más probable que ocurra. En consecuencia, la microesfera de la presente invención consigue un notable efecto inesperado sobre D1.

D2 (EP 0669128 A1), por su parte, es silencioso acerca del aripiprazol. D2 describe que una preparación de microesferas se puede preparar por eliminación del disolvente por un "método de secado en agua" a partir de una emulsión O/W del tipo que contiene un fármaco y polímero (reivindicación 10, columna 2, líneas 32-42, columna 4, líneas 10-20, columna 4, línea 56 a columna 5, línea 8; Ejemplos 1-5, etc.) Sin embargo, la preparación resultante es en forma de matriz, y no es una preparación de microesferas que tiene una estructura de núcleo/cubierta.

D1 y D2 no divulgan el problema de proporcionar una microesfera que tiene la estructura de núcleo/cubierta; naturalmente estos documentos tampoco enseñan o sugieren en ninguna parte que la microesfera tiene la estructura de núcleo/cubierta. En consecuencia, incluso un experto en el campo técnico no habría fácilmente llegado a la microesfera que tiene la estructura de núcleo/cubierta de la presente invención, sin antes haber realizado un esfuerzo inventivo.

Como conclusión, entendemos que la reivindicación 1 de la presente invención es inventiva con respecto a los documentos D1 y D2, los cuales ni tomados por separado ni combinadamente, anticipan o sugieren las características técnicas reivindicadas. Las reivindicaciones 2 a 15, que directa o indirectamente se relacionan con la reivindicación 1, son también inventivas.

Por todo lo anteriormente argumentado solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones y el capítulo descriptivo que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 09-149222

Pagina 9 de 9

descripción, consideramos que se han subsanado todos y cada uno de las objeciones expuestas por el examinador, por tanto el nuevo capítulo reivindicatorio contiene materia nueva susceptible de considerarse con novedosa conforme lo establece el artículo 14, 16, 18, 22 y subsiguientes de la Decisión 486.

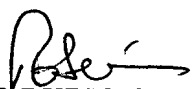
Anexo:

- 1) Capítulo descriptivo con algunas enmiendas.
- 2) Capitulo reivindicatorio modificado.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio presentado, solicito muy amablemente a su Despacho, llevar a cabo un nuevo estudio de patentabilidad teniendo en cuenta los argumentos aquí expuestos y sea concedido el privilegio de invención solicitado, y en caso contrario se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,


HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P.A. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

COD. 4134

2013/P000849

MICROESFERAS CON ESTRUCTURA DE NÚCLEO/CUBIERTA

DESCRIPCIÓN

5 Campo Técnico

La presente invención se relaciona con microesferas que contienen aripiprazol, un proceso para producir las mismas, y una formulación de suspensión acuosa inyectable que contiene las microesferas.

10 Antecedentes

Para la liberación controlada de drogas tales como aripiprazol, se usan las microesferas compuestas de una droga y un polímero base. Varias microesferas convencionalmente conocidas son del tipo matriz, en las cuales una droga se distribuye
15 substancialmente uniformemente distribuido en una matriz base como un polímero.

Por ejemplo, las micro-partículas del tipo matriz base/droga se obtienen disolviendo una base y una droga juntas en un solvente, secando dicha solución, seguida de una compresión y
20 fragmentación (Documento de Patente 1). Sin embargo, cuando dicha microesfera de tipo matriz tiene un alto contenido de droga, es decir, una relación de peso de droga a base, de 1 o más (esto es, un contenido de droga de 50% por peso o más), la droga constituye una gran parte de la microesfera. En consecuencia, una gran
25 cantidad de la droga también existe en la superficie de la microesfera. Generalmente se considera que una gran cantidad de la droga presente en la superficie de la microesfera, desactiva el control de liberación que tiene la base.

De acuerdo a otro proceso conocido, una droga y base se
30 disuelven en un solvente orgánico como el diclorometano, una emulsión O/W se prepara en un sistema acuoso, y el diclorometano se vaporiza (Documento de Patente 2).

[Documento de Patente 1] US 2004/0247870 A1

[Documento de Patente 2] WO 94/10982

35 Presentación de la Invención

Problema a ser resuelto por la Invención

De acuerdo a la investigación realizada por el inventor, cuando el proceso presentado en el Documento de la Patente 2 se emplea con un alto contenido de droga, particularmente con un alto
40 contenido de aripiprazol, ocurren crecimientos de cristales de

droga en la emulsión, resultando en la producción de partículas que no son esféricas, sino que las partículas toman la forma derivada del cristal de la droga (ej., aguja o rombos). En consecuencia, el proceso no puede producir microesferas que tengan una forma esférica y una estructura núcleo/cubierta (véase los Ejemplos Comparativos 1 y 2 descritos más adelante).

Considerando la capacidad de fluir durante el llenado en la producción de una formulación inyectable, la capacidad de pasar por una jeringa (capacidad de flujo por jeringa) durante la administración de una formulación inyectable, estimulación intramuscular, etc., se prefiere que las microesferas tengan forma esférica.

Además, ya que el aripiprazol debe administrarse a una dosis alta, la formulación de suspensión inyectable que vaya a ser administrada contiene una mayor cantidad de partículas. La mayor cantidad de partículas contenidas en la formulación inyectable, eleva la viscosidad de la suspensión, causando un flujo por jeringa menor durante la administración. Por consiguiente es deseable que la proporción de una base como un polímero en la microesfera sea reducida tanto como sea posible para que la microesfera contenga una gran cantidad de aripiprazol el cual es un ingrediente activo.

La presente invención pretende proporcionar microesferas que tengan un alto contenido de aripiprazol, un proceso para producir las mismas, y una formulación de suspensión acuosa inyectable que contiene las microesferas.

Medios para resolver el problema

Los actuales inventores realizaron una investigación intensiva para resolver los anteriores problemas y obtuvieron los siguientes hallazgos.

(a) Cuando el aripiprazol y un polímero biocompatible son disueltos en un solvente orgánico, la solución resultante se mezcla con agua en la presencia o ausencia de un emulsor para formar una emulsión, bajo condiciones que suprimen la evaporación del solvente orgánico, y luego el solvente orgánico es removido al menos parcialmente de la emulsión, bajo las condiciones que permitan que el aripiprazol se precipite en forma de partículas esféricas en la emulsión; sorprendentemente, se producen las microesferas esféricas que tienen una estructura núcleo/cubierta en las cuales el polímero biocompatible recubre toda o la mayor parte de la superficie de la partícula de aripiprazol.

(b) Las microesferas con una estructura de núcleo/cubierta obtenidas de esta forma tienen un alto contenido de aripiprazol.

(c) Las microesferas con una estructura de núcleo/cubierta y un alto contenido de aripiprazol tienen excelentes propiedades de liberación sostenida.

Como resultado de investigaciones adicionales basadas en estos hallazgos es que se ha logrado la presente invención. La presente invención proporciona microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta y un alto contenido de aripiprazol, un proceso para producir las mismas, una formulación inyectable por suspensión acuosa que contiene las microesferas, etc., como se muestra en los siguientes Ítems.

Ítem 1. Microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta y una forma esférica,

- (a) el núcleo compuesta por aripiprazol en estado sólido; y
- (b) la cubierta que cubre toda o la mayor parte de la superficie del núcleo, y la cubierta compuesta por un polímero biodegradable.

Ítem 2. Microesferas de acuerdo con el Ítem 1, en las cuales el contenido de aripiprazol es de 55 a 95% por peso del peso total de la microesfera.

Ítem 3. Microesferas de acuerdo con el Ítem 1 o 2, que tienen un tamaño promedio por partícula de 20 a 150 μm .

Ítem 4. Microesferas de acuerdo con cualquiera de los Ítems 1 a 3, en las cuales la cubierta tiene un grosor promedio de 0.5 a 20 μm .

Ítem 5. Microesferas de acuerdo con cualquiera de los Ítems 1 a 4, en las cuales el polímero biodegradable es al menos un miembro seleccionado del grupo compuesto de ácidos polilácticos y copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

Ítem 6. Microesferas de acuerdo con el Ítem 5, en las cuales los ácidos polilácticos o el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tienen un peso molecular de 5000 a 200000.

Ítem 7. Una formulación de suspensión acuosa inyectable que contiene las microesferas de acuerdo con cualquiera de los Ítems 1 a 6, un vehículo para esto, y agua para inyección.

Ítem 8. Una formulación de suspensión acuosa inyectable de acuerdo con el Ítem 7, que tras la inyección libera aripiprazol durante un período de al menos un mes.

Ítem 9. Una formulación de suspensión acuosa inyectable

de acuerdo con el Ítem 7 a 8, en las cuales el vehículo comprende:

- (1) uno o más agentes de suspensión,
- (2) uno o más agentes isotónicos, and
- (3) opcionalmente uno o más agentes para ajustar el pH.

5 Ítem 10. Un proceso para producir microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta y una forma esférica (particularmente microesferas de acuerdo con el Ítem 1) que comprende:

(i) preparar una solución que contiene aripiprazol, un polímero biodegradable, y un solvente orgánico;

(ii) mezclar la solución obtenida en el paso (i) con agua para obtener una emulsión O/W, bajo condiciones que supriman la evaporación del solvente orgánico; y

15 (iii) remover el solvente orgánico al menos parcialmente de la emulsión O/W bajo condiciones efectivas para permitir la precipitación de partículas esféricas de aripiprazol.

Ítem 11. Un proceso de acuerdo con el Ítem 10, en las cuales el solvente orgánico usado en el paso (i) es un solvente orgánico inmiscible en el agua.

20 Ítem 12. Un proceso de acuerdo con el Ítem 10 u 11, en las cuales el agua usada en el paso (ii) contiene un emulsor.

Ítem 13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de los Ítems 10 a 12, en las cuales el paso (ii) comprende los sub-pasos de (a) dispersar la solución obtenida en el paso (i) en agua en la presencia o ausencia de un emulsor para formar una emulsión O/W y
25 (b) dispersar la emulsión O/W obtenida en el sub-paso (a) en agua en la presencia o ausencia de un emulsor para formar una emulsión O/W.

Ítem 14. Un proceso de acuerdo con cualquiera de los
30 Ítems 10 a 13, en las cuales, en el paso (ii), la emulsión O/W se produce bajo condiciones de baja temperatura efectivas para suprimir la evaporación del solvente orgánico, y en el paso (iii), la emulsión de baja temperatura obtenida en el paso (ii) es agitada en un sistema abierto a temperatura ambiente para permitir que el
35 solvente orgánico se volatilice.

Efectos de la Invención

(a) Las microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta de la presente invención tienen excelentes propiedades de liberación sostenida, ya que la mayor parte o toda
40 la superficie del núcleo que contiene aripiprazol está revestida

con una cubierta hecha de un polímero biodegradable.

(b) Más aún, ya que las microesferas son esféricas, tienen una excelente capacidad de fluir durante el llenado en la producción de la formulación de suspensión acuosa inyectable y
5 excelente capacidad de pasar por una jeringa durante la administración de la formulación inyectable por suspensión acuosa.

(c) Además, ya que las microesferas tienen un alto contenido de aripiprazol, la administración de incluso una pequeña cantidad de partículas (microesferas) en una formulación inyectable
10 permite la administración de una dosis alta de aripiprazol.

(d) Ya que las microesferas son esféricas, cuando son usadas en una formulación inyectable, el apelmazamiento (formación de una capa dura de partículas sedimentadas) de la suspensión es menos probable que ocurra. Por lo tanto, las microesferas son re-
15 dispersadas fácilmente aun cuando son sedimentadas después de ser dispersadas en la formulación inyectable.

(e) Ya que el aripiprazol y un polímero biodegradable son disueltos una vez en un solvente orgánico durante la producción de las microesferas de la presente invención, la esterilización por
20 filtro es posible y no se requiere ningún ingrediente estéril activo; así entonces, existen grandes ventajas en la producción.

Breve descripción de las Gráficas

La Fig. 1 es una imagen en microscopio electrónico de las microesferas obtenidas en el Ejemplo 5.

25 La Fig. 2 es una imagen en microscopio electrónico de las microesferas obtenidas en el Ejemplo 6.

La Fig. 3 es una imagen en microscopio electrónico de las partículas esféricas del aripiprazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

30 La Fig. 4 es una imagen en microscopio electrónico del corte completo de la superficie de la microesfera obtenida en el Ejemplo 2, en las cuales la capa entre los dos triángulos (▲) es la cubierta.

La Fig. 5 muestra una imagen ampliada en un microscopio
35 electrónico de una parte de un corte de la superficie de la microesfera obtenida en el Ejemplo 2, en las cuales la capa entre los dos triángulos (▲) es la cubierta.

La Fig. 6 es una imagen en microscopio electrónico del corte completo de la superficie de la microesfera obtenida en el
40 Ejemplo 5, en las cuales la capa entre los dos triángulos (▲) es la

cubierta.

La Fig. 7 muestra una imagen ampliada en un microscopio electrónico de una parte de un corte de la superficie de la microesfera obtenida en el Ejemplo 5, en las cuales la capa entre los dos triángulos (▲) es la cubierta.

La Fig. 8 es una imagen en microscopio electrónico del corte de la superficie de la microesfera obtenida en el Ejemplo 5, la cual fue cortada, sumergida en una solución de ácido acético (20%), lavada y secada.

La Fig. 9 es una gráfica que muestra los resultados de la prueba de disolución de las microesferas obtenidas en los Ejemplos 5 y 6.

La Fig. 10 es una gráfica que muestra los resultados de las Tablas 1 y 2, en relación con la Prueba de Ejemplo 2.

La Fig. 11 es una imagen en microscopio electrónico de las partículas obtenidas en el Ejemplo Comparativo 1.

La Fig. 12 es una imagen en microscopio electrónico de las partículas obtenidas en el Ejemplo Comparativo 2.

La Fig. 13 es una imagen en microscopio electrónico del corte completo de la superficie de una partícula obtenida en el Ejemplo Comparativo 2.

La Fig. 14 muestra una imagen ampliada en un microscopio electrónico de una parte del corte de la superficie de una partícula obtenida en el Ejemplo Comparativo 2.

25 Mejor modo para llevar a cabo la Invención

Microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta

Las microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta de la presente invención son esféricas, como se muestra en las imágenes de microscopio electrónico (Figs. 1 y 2) de las microesferas obtenidas en los siguientes Ejemplos.

Como se muestra en las imágenes de microscopio electrónico (Figs. 4-7) de las microesferas obtenidas en los siguientes Ejemplos, la microesfera que tiene una estructura de núcleo/cubierta básicamente comprende un núcleo que constituye un núcleo central y una cubierta que recubre la totalidad o la mayor parte de la superficie del núcleo.

El tamaño promedio de las partículas de las microesferas es cerca de 20 a 150 μm , y preferiblemente cerca de 30 a 100 μm .

En la presente especificación, el tamaño promedio de las partículas de las microesferas se mide por el método que se

describirá en los siguientes Ejemplos.

Las microesferas de la invención tienen excelentes propiedades de liberación sostenida.

Núcleo

5 El núcleo básicamente contiene aripiprazol en estado sólido, tiene una forma esférica y forma un núcleo central de la microesfera de la invención que tiene una estructura de núcleo/cubierta (véase las Figs. 4-7).

Usualmente, el núcleo consta esencialmente de aripiprazol en estado sólido, pero puede adicionalmente contener un polímero biodegradable que será descrito más adelante. Por lo tanto, el núcleo básicamente consta esencialmente de aripiprazol o una mezcla de aripiprazol y un polímero biodegradable. Además, cuando un emulsor se usa durante la producción como se describirá más adelante, el núcleo puede además contener el emulsor ocasionalmente.

La cantidad de aripiprazol contenida en el núcleo es muy alta en relación con el peso total de la microesfera. Generalmente, el contenido de aripiprazol es cerca de 55 a 95% por peso, preferiblemente cerca de 60 a 90% por peso, y más preferiblemente cerca de 60 a 80% por peso, en relación con el peso total de la microesfera.

El contenido de aripiprazol de la microesfera completa se mide por el método que se describirá en los siguientes Ejemplos.

25 La forma del aripiprazol en estado sólido contenido en el núcleo no está limitada siempre y cuando sea sólida, pero generalmente es un sólido amorfo (especialmente un sólido esférico no cristalino). En algunos casos, el aripiprazol puede existir en forma de un aglomerado de muchas partículas finas (partículas primarias), un cristal, etc. El aripiprazol en dichas formas preferiblemente tiene una forma esférica.

Shell

La cubierta básicamente recubre toda la superficie de del núcleo mencionada (remítase a las Figs. 4-7). Sin embargo, en algunos casos, la cubierta puede recubrir la mayor parte de la superficie del núcleo, ej., cerca de 80 a 90% de la superficie del núcleo, y el núcleo puede estar expuesto parcialmente.

La cubierta consta esencialmente de un polímero biodegradable. La cubierta puede adicionalmente contener una pequeña cantidad del mencionado aripiprazol. Así entonces, la

cubierta básicamente consta esencialmente de un polímero biodegradable o una mezcla de aripiprazol y un polímero biodegradable. Además, cuando un emulsor se usa durante la producción como se describirá más adelante, la cubierta puede
5 además contener el emulsor ocasionalmente.

Típicamente, sin embargo, la cubierta de la microesfera de la presente invención está hecha principalmente de un polímero biodegradable (esto es, consta esencialmente de un polímero biodegradable), mientras el núcleo está hecha principalmente de
10 aripiprazol (esto es, consiste esencialmente de aripiprazol).

El grosor promedio de la cubierta puede en consecuencia ajustarse de forma que la cantidad de aripiprazol contenida en el núcleo sea cerca de 55 a 95% por peso, preferiblemente cerca de 60 a 90% por peso, y más preferiblemente 60 a 80% por peso, en
15 relación con el peso total de la microesfera, y de forma tal que las propiedades deseadas de liberación sostenidas sean adquiridas. Por ejemplo, el grosor promedio es cerca de 0.5 a 20 μm , preferiblemente cerca de 1 a 10 μm , y más preferiblemente cerca de 1 a 5 μm . En cada una de las Figs. 4 a 7, la distancia entre los
20 dos triángulos ($\blacktriangle$) indica el grosor de la cubierta. El grosor promedio de la cubierta es un valor medido por el método que se describirá en los Ejemplos que siguen.

Cualquier polímero biodegradable puede usarse para formar la cubierta siempre y cuando estas se descompongan
25 gradualmente en el cuerpo para proporcionar las propiedades deseadas de liberación sostenida. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen a ácidos polilácticos, poliácidos glicólicos, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico, ácidos policítricos, ácidos polimálicos, copolímeros de ácido láctico-
30 ácido aspártico, copolímeros de ácido láctico-ácido hidroxicapróico, copolímeros de ácido glicólico-ácido hidroxicapróico, polipropiolactones, polibutirolactones, polivalerolactones, policaprolactones, carbonatos de politrimetileno, poli(p-dioxanona)s, poli(ácido α -cianoacrílico)s, poli(ácido β -
35 hidroxibutírico)s, oxalatos de politrimetileno, poliortoésteres, poliortocarbonatos, carbonatos de polietileno, ácidos poli- γ -benzol-L-glutámicos, poli(L-alanina)s y ácidos polialginicos, policarbonatos, amidas de poliéster, poli(amino ácido)s, poli(alquilato de alquilenos)s, glicoles de polietileno,
40 poliuretanos, y homopolímeros similares, y copolímeros de los

mismos. Entre estos, son preferibles los ácidos polilácticos y los copolímeros de ácido láctico/ácido glicólico. Estos polímeros biodegradables para formar cubiertas pueden usarse separadamente o combinados con dos o más.

5 Cuando se usan ácidos polilácticos o un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, el peso molecular del mismo puede seleccionarse entre una amplia gama, ej., cerca de 5000 a 200000, preferiblemente cerca de 20000 a 150000, y más preferiblemente cerca de 50000 a 120000.

10 El anterior peso molecular mencionado es el peso molecular promedio equivalente del poliestireno medido por cromatografía de impregnación de gel (GPC) usando el poliestireno como estándar.

15 La relación de ácido láctico a ácido glicólico (lactido: glicolido) en el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico no es limitada y puede seleccionarse entre una amplia gama. Generalmente, la relación molar de ácido láctico a ácido glicólico (lactido: glicolido) es cerca de 99:1 a 50:50, y preferiblemente cerca de 99:1 a 75:25.

20 Los ácidos polilácticos adecuados puede ser de cualquier poli(D-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), y poli(DL-ácido láctico), y poli(DL-ácido láctico) preferiblemente. El copolímero de ácido láctico-ácido glicólico adecuado puede ser de cualquier D-copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, L-copolímero de ácido
25 láctico-ácido glicólico, y DL-copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, y DL-copolímero de ácido láctico-ácido glicólico preferiblemente.

30 Además de los anteriores polímeros biodegradables, la cubierta puede opcionalmente contener polímeros biocompatibles no-degradables.

Proceso de Producción

El proceso para producir las microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta de la presente invención comprende los pasos de:

35 (i) preparar una solución que contenga aripiprazol, un polímero biodegradable, y un solvente orgánico;

 (ii) mezclar la solución obtenida en el paso (i) con agua para obtener una emulsión de aceite en agua (O/W) bajo condiciones que supriman la evaporación del solvente orgánico; y

40 (iii) remover el solvente orgánico al menos parcialmente de la

emulsión O/W bajo condiciones efectivas para permitir la precipitación de partículas esféricas de aripiprazol.

Paso (i)

Primero, el aripiprazol y un polímero biodegradable se disuelven en un solvente orgánico para obtener una solución homogénea.

La forma cristalina del aripiprazol no está limitada. Útiles son una forma de monohidrato (hidrato de aripiprazol A) o varias formas de anhidros conocidas por existir en las formas de anhidro cristal B, anhidro cristal C, anhidro cristal D, anhidro cristal E, anhidro cristal F, anhidro cristal G, y similares. Estas formas cristalinas pueden usarse por separado o en combinación de dos o más.

El solvente orgánico no está limitado siempre y cuando pueda disolver el aripiprazol y los polímeros biodegradables. Ejemplos de dichos solventes orgánicos incluyen al cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, diclorometano, tetracloruro de carbono, e hidrocarburos alogenados similares; éter etílico, isopropilo de éter, y éteres similares; acetato de etilo, acetato de butilo, y ésteres de ácidos grasos similares; benceno, tolueno, xileno, e hidrocarburos aromáticos similares; etanol, metanol, isopropanol, y alcoholes similares; acetonitrilo y nitrilos similares; dimetilformamida y amidas similares; y mezclas de las mismas, etc. Entre estos, solventes orgánicos inmiscible en el agua, especialmente diclorometano, son los preferidos.

La concentración de aripiprazol en relación con el solvente orgánico es usualmente cerca de 0.1 a 20% (W/V), preferiblemente cerca de 1 a 10% (W/V), y más preferiblemente cerca de 3 a 7% (W/V). El "% (W/V)" como unidad de la concentración de aripiprazol indica el porcentaje del peso de aripiprazol en relación con el volumen del solvente orgánico. Por ejemplo, 1 g de aripiprazol en 100 ml del solvente orgánico se expresa como 1% (W/V).

La concentración del polímero biodegradable en relación con el solvente orgánico es usualmente cerca de 0.1 a 10% (W/V), preferiblemente cerca de 0.5 a 5% (W/V), y más preferiblemente cerca de 1 a 3% (W/V).

La cantidad de polímero biodegradable usado puede en consecuencia ajustarse de forma que el contenido de aripiprazol del núcleo sea cerca de 55 a 95% por peso, preferiblemente cerca de 60

a 90% por peso, y más preferiblemente 60 a 80% por peso, en relación con el peso total de la microesfera; y así se obtienen las propiedades deseadas de liberación sostenida.

Paso (ii)

5 Luego, la solución (que contiene el aripiprazol, el polímero biodegradable, y el solvente orgánico) obtenido en el paso (i) se mezcla con agua para obtener una emulsión O/W en la cual la solución está dispersa uniformemente en el agua.

10 Cuando el solvente orgánico usado en el paso (i) es inmisible en el agua, la solución obtenida en el paso (i) es difícilmente miscible con agua y por lo tanto se dispersa en el agua en forma de pequeñas gotas.

15 Cuando un solvente miscible en agua se usa en el paso (i), la solución obtenida en el paso (i) se dispersa como micelas usando un emulsor.

20 La proporción de la solución obtenida en el paso (i) en relación con el agua no está limitada siempre y cuando pueda formarse una emulsión O/W con un tamaño deseado de partícula. Usualmente, la cantidad de la solución en relación con el agua es cerca de 0.1 a 20% por peso, preferiblemente cerca de 0.5 a 10% por peso, y más preferiblemente cerca de 1 a 5% por peso.

 Sin importar si el solvente orgánico usado en el paso (i) es miscible en el agua o inmisible en el agua, se puede agregar un emulsor al agua.

25 Cualquier emulsor puede usarse siempre y cuando puedan formar una emulsión O/W, preferiblemente una emulsión O/W. Ejemplos de dichos emulsores incluyen al oleato de sodio, estearato de sodio, lauril sulfato de sodio, y los surfactantes aniónicos similares; ésteres de polioxietileno sorbitan de ácido graso, 30 derivados de polioxietileno de aceite de castor, y surfactantes no iónicos similares; polivinil pirrolidona, polivinil alcohol, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina, ácido hialurónico, y similares. Estos emulsores pueden usarse por separado o en combinación de dos o más.

35 Cuando se usa un emulsor, la concentración no está limitada y puede seleccionarse entre una amplia gama, ej., cerca de 0.0001 a 20% por peso, preferiblemente cerca de 0.001 a 10% por peso, y más preferiblemente cerca de 0.001 a 5% por peso, en relación con la cantidad de agua.

40 La emulsión O/W se forma bajo condiciones de temperatura

que no permiten el congelamiento del solvente orgánico y agua y que suprime la evaporación del solvente orgánico. Una temperatura adecuada depende del tipo del solvente orgánico. Por ejemplo, en caso que se use diclorometano como el solvente orgánico, la temperatura es, bajo presión atmosférica, típicamente cerca de 0 a 18°C, y preferiblemente cerca de 0 a 15°C.

El método de preparar una emulsión O/W no está limitada, y puede usarse cualquier método en el que la anterior solución (que contiene el aripiprazol, un polímero biodegradable, y un solvente orgánico) se dispersa en agua como gotas de tamaño adecuado o micelas. Por ejemplo, una emulsión O/W puede prepararse agitando una mezcla de la anterior solución y agua usando un homogeneizador o similar a una velocidad rotacional adecuada para fragmentar la solución en el agua, o pasando una mezcla de la anterior solución y agua por un filtro con pequeños poros como un filtro cerámico a una velocidad fija para fragmentar la solución y luego mezclar la solución fragmentada con agua.

Si es necesario, la formación de una emulsión en el paso (ii) puede llevarse a cabo en múltiples sub-pasos. Por ejemplo, cuando el paso (ii) se lleva a cabo en dos sub-pasos, en el sub-paso (a), la solución obtenida en el paso (i) se dispersa en agua en la presencia o ausencia de un emulsor para formar una emulsión O/W, y en el sub-paso (b), la emulsión O/W resultante se dispersa aún más en agua en la presencia o ausencia de un emulsor para formar una emulsión O/W. Además, si es necesario, el paso (ii) puede realizarse en tres o más sub-pasos incluyendo estos dos sub-pasos.

En caso que se forme una emulsión O/W en múltiples sub-pasos como éste, la proporción de la solución obtenida en el paso (i) en relación con la cantidad total del agua usada en los sub-pasos no está limitada siempre y cuando pueda obtenerse una emulsión O/W con un tamaño deseado de partículas, y que sea usualmente cerca de 0.1 a 20 % del peso, preferiblemente cerca de 0.5 a 10 % del peso, más preferiblemente cerca de 1 a 5 % del peso. El emulsor mencionado anteriormente puede usarse como el emulsor en cada sub-paso.

La concentración del emulsor en cada sub-paso no está particularmente limitado y puede seleccionarse entre una amplia gama. La concentración es típicamente cerca de 0.0001 a 20 % del peso, preferiblemente cerca de 0.001 a 10 % del peso, más

preferiblemente cerca de 0.001 a 5 % del peso, basándose en la cantidad de agua.

Cuando el paso (ii) se lleva a cabo en dichos sub-pasos múltiples, cada sub-paso se realiza bajo condiciones de temperatura en las cuales el solvente orgánico y el agua no se congelan y la evaporación del solvente orgánico se suprime. Una temperatura adecuada depende del tipo del solvente orgánico. Por ejemplo, en caso que se use diclorometano as el solvente orgánico, la temperatura es, bajo presión atmosférica, típicamente cerca de 0 a 18°C, y preferiblemente cerca de 0 a 15°C.

El tamaño de las gotas o micelas en la emulsión O/W obtenida en el paso (ii) puede ajustarse usando varios métodos. Por ejemplo, el tamaño puede reducirse llevando a cabo un procesamiento a alta velocidad con el mencionado homogeneizador o similar, o pasándolas por un filtro con poros de tamaño reducido. El tamaño de las gotas o micelas puede incrementarse al incrementar el contenido de aripiprazol y un polímero biodegradable en el mencionado solvente orgánico.

Cuando el tamaño de las gotas o micelas se reduce para obtener microesferas con un tamaño de partículas más pequeño, una mayor área específica de la superficie incrementa la cantidad requerida del material de cubierta, haciendo más delgada la cubierta. Una proporción incrementada del polímero biodegradable en las gotas o micelas hace más gruesa la cubierta. El tamaño del núcleo puede ajustarse ajustando adecuadamente el contenido de aripiprazol en la solución, el tamaño de las gotas o micelas en la emulsión (el tamaño de las microesferas) y similares.

Paso (iii)

La remoción del solvente orgánico al menos parcialmente de la emulsión O/W obtenida en el paso (ii) da una suspensión acuosa de microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta en la cual la totalidad o la mayor parte de la superficie del aripiprazol está recubierta con un polímero biodegradable.

El solvente orgánico puede al menos removerse parcialmente por varios métodos, por ejemplo, al calentar la anterior emulsión bajo presión atmosférica, o al dejar la emulsión a temperatura ambiente. En estos métodos, el punto de ebullición del solvente orgánico usado es preferiblemente menor al punto de ebullición del agua.

En el paso (iii), es importante llevar a cabo la

remoción de al menos una porción del solvente orgánico de la emulsión O/W bajo condiciones que sean efectivas para permitir que el aripiprazol se precipite en forma de partículas esféricas.

Las condiciones efectivas para permitir la precipitación de partículas esféricas de aripiprazol pueden lograrse al remover al menos una porción del solvente orgánico permitiendo que el solvente orgánico se volatilice gradualmente. Se presume que, al remover gradualmente al menos una porción del solvente orgánico de esta forma, el aripiprazol presente en una mayor concentración en cada gota se precipita preferiblemente como una partícula esférica, y luego el polímero biodegradable se deposita en la superficie de la partícula esférica de aripiprazol, por medio de lo cual se forma la estructura de núcleo/cubierta de la microesfera.

Una forma típica de permitir que el solvente orgánico se volatilice gradualmente es agitar la emulsión O/W de baja temperatura obtenida en el paso (ii) a presión atmosférica y a temperatura ambiente para que la emulsión O/W pueda llegar a temperatura ambiente y así permitiendo que al menos una porción del solvente orgánico se volatilice gradualmente.

La rápida remoción del solvente orgánico de la emulsión O/W en el paso (iii) hace que el aripiprazol y el polímero biodegradable se precipiten simultáneamente, formando así una matriz del aripiprazol y los polímeros biodegradables, o hace que se generen cristales de aripiprazol.

En el paso (iii), el solvente orgánico se remueve hasta que las microesferas de la presente invención sean producidas. Por ejemplo, bajo presión atmosférica, el proceso de agitación se lleva a cabo típicamente durante 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 12 horas, en caso que se use diclorometano como el solvente orgánico.

Observe que, el paso (ii) y el paso (iii) pueden realizarse en una serie de pasos. Por ejemplo, en el paso (ii), la solución del solvente orgánico obtenida en el paso (i) se mezcla con agua bajo condiciones que supriman la evaporación del solvente (generalmente, a baja temperatura) para obtener una emulsión O/W de baja temperatura en la cual el solvente se dispersa de manera uniforme; sin embargo, no es necesario garantizar la uniformidad de la emulsión O/W, y la agitación a temperatura ambiente puede iniciarse con una emulsión que no sea suficientemente uniforme. En este caso, la volatilización del solvente orgánico y la formación de una emulsión uniforme suceden simultáneamente.

Ya que las microesferas obtenidas en el paso (iii) están presentes en el agua, pueden aislarse al separar las microesferas usando un método adecuado como filtración, y luego las microesferas obtenidas son sometidas a secado por aire, secándose bajo presión
5 reducida, liofilización, o similares. Las microesferas secas pueden cribarse según sea necesario, para tener el tamaño promedio deseado de las partículas.

En el proceso de producción de la presente invención, ya que el aripiprazol y el polímero biodegradable se disuelven una vez
10 en un solvente orgánico en el paso (i) arriba, la esterilización por filtro es posible, permitiendo el uso de un polvo a granel de aripiprazol no-esterilizado. Así entonces, existen grandes ventajas en el proceso de producción.

Formulación de suspensión acuosa inyectable

15 Las microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta de la invención tienen excelentes propiedades de liberación sostenida, como se evidencia por las Pruebas de Ejemplo abajo. Más aún, ya que las microesferas son esféricas, tienen una excelente capacidad de fluir durante el llenado en la producción de
20 una formulación inyectable, y excelente capacidad de fluir por una jeringa durante la administración de una formulación inyectable. Además, ya que las microesferas tienen un alto contenido de aripiprazol, la administración de una pequeña cantidad de partículas (las microesferas de la presente invención) en una
25 formulación inyectable permite la administración de una dosis alta de aripiprazol.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación que es útil para tratar la esquizofrenia, que comprende administrar las microesferas de la presente invención a un paciente
30 que necesite dicho tratamiento. La presente invención también establece el uso de las microesferas de la presente invención para la producción de un medicamento para tratar la esquizofrenia. La presente invención además proporciona las microesferas para el uso en el tratamiento de esquizofrenia.

35 Más aún, las microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta de la invención pueden en consecuencia usarse en una formulación de suspensión acuosa inyectable.

La formulación de suspensión acuosa inyectable de la presente invención contiene las microesferas de la invención, un
40 vehículo para esto, y agua para inyección.

La cantidad de las microesferas en la formulación de suspensión acuosa inyectable no está limitada, siempre y cuando las microesferas estén dispersas en la formulación inyectable. Por ejemplo, el contenido de microesferas en la formulación inyectable es cerca de 5 a 50% por peso, preferiblemente cerca de 10 a 40% por peso, y más preferiblemente cerca de 10 a 30% por peso.

El vehículo contenido en la formulación de suspensión acuosa inyectable de la invención contiene:

- (a) al menos un agente de suspensión,
- 10 (b) al menos un agente isotónico, y
- (c) opcionalmente al menos un agente de ajuste de pH.

(a) Agente de Suspensión

Ejemplos de agentes de suspensión contenidos en la formulación de suspensión acuosa inyectable incluyen carboximetil celulosa de sodio, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropiletil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, y similares.

Ejemplos de otros agentes de suspensión adecuados para el uso en el vehículo para las microesferas de la invención incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales, y surfactantes (incluyendo surfactantes no iónicos e iónicos), tales como cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatados), dextrina, glicerol, goma de acacia, colesterol, adragante, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monostearato de glicerol, alcohol de cetostearil, cera para emulsionar de cetomacrogol, ésteres de sorbitan, éteres de polioxietileno alquilo (ej., éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados polioxietileno de aceite de castor, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan (ej.,
30 Tweens (Marca registrada) disponibles comercialmente tales como Tween 20 (Marca registrada) y Tween 80 (Marca registrada) (ICI Specialty Chemicals)); glicoles de polietileno (ej., Carbowaxs 3350 (Marca registrada) y 1450 (Marca registrada), y Carbopol 934 (Marca registrada) (Union Carbide)), bromuro de dodecil trimetil amonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, sulfato de sodio dodecil, calcio de carboximetilcelulosa, celulosas de hidroxipropil (ej., HPC, HPC-SL, y HPC-L), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, celulosa no-cristalina,
40 silicato de magnesio aluminio, trietanolamina, polivinil alcohol

(PVA), polímeros de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocidos como tyloxapol, superione, y triton), poloxámeros (ej., Pluronic F68 (Marca registrada) y F108 (Marca registrada), los cuales son copolímeros bloqueadores de
5 óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (ej., Tetronic 908 (Marca registrada), también conocido como Poloxamine 908 (Marca registrada), el cual es un copolímero bloqueador tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a la etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany,
10 N.J.)); un fosfolípido cargado como el dimiristoilo fosfatidilglicerol, dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508 (Marca registrada) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), ésteres de dialquilo del ácido sulfosuccínico de sodio (ej., Aerosol OT (Marca registrada), el cual es un éster dioctilo del ácido
15 sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid)); Duponol P (Marca registrada), el cual es un sulfato lauril de sodio (DuPont); Tritons X-200 (Marca registrada), el cual es un sulfonato de alquilo arilo poliéter (Rohm y Haas); Crodestas F-110 (Marca registrada), el cual es una mezcla de estearato de sacarosa y
20 diesterato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-10G (Marca registrada) o Surfactant 10-G (Marca registrada) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (Marca registrada) (Croda, Inc.); y SA90HCO, el cual es $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_4CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.);
25 decanoil-N-metilglucamida; n-decil β -D-glucopiranosida; n-decil β -D-maltopiranosida; n-dodecil β -D-glucopiranosida; n-dodecil β -D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glucopiranosida; n-heptil β -D-tiogluco-
30 glucopiranosida; n-hexil β -D-glucopiranosida; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil β -D-glucopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glucopiranosida; octil β -D-tiogluco-
piranosida; y similares.

La mayoría de estos agentes de suspensión son conocidos excipientes farmacológicos y se describen en detalle, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Manual de Excipientes
35 Farmacológicos), publicado conjuntamente por The American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986).

Estos agentes de suspensión están disponibles comercialmente y pueden producirse por medio de técnicas de
40 producción conocidas. Estos agentes de suspensión pueden usarse

por separado o en combinación de dos o más.

La cantidad del agente de suspensión no está limitada siempre y cuando sea aceptable su uso en una formulación inyectable, y pueda ajustarse a una cantidad suficiente para suspender las microesferas de la invención en la formulación inyectable por suspensión acuosa. La cantidad es típicamente 0.01 a 20 partes por peso, preferiblemente 0.1 a 10 partes por peso, por cada 100 partes por peso de agua para inyección contenida en la formulación inyectable de la invención.

10 (b) Agente Isotónico

El agente isotónico contenido en la formulación inyectable por suspensión acuosa de la invención no está limitado siempre y cuando puede hacer isotónica la formulación inyectable. Ejemplos de dichos agentes isotónicos incluyen al glicerol, arabitol, xilitol, adonitol, mannitol, sorbitol, dulcitol, y alcoholes polihídricos similares; metanol, etanol, alcohol isopropil, y alcoholes monohídricos similares; arabinosa, xilosa, ribosa, 2-deoxiribosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa, y monosacáridos similares; sacarosa, maltosa, lactosa, celubiosa, trehalose, y disacáridos similares; maltotriosa, raffinose, stachyose, y oligosacáridos similares; glicina, leucina, arginina, y aminoácidos similares; o derivados de los mismos.

Estos agentes isotónicos pueden usarse por separado o en combinación de dos o más.

La cantidad de agente isotónico no está limitada siempre y cuando sea aceptable su uso en una formulación inyectable, y pueda ajustarse a una cantidad suficiente para hacer isotónica la formulación inyectable por suspensión acuosa con los fluidos corporales. La cantidad es típicamente 0.1 a 20 partes por peso, preferiblemente 0.5 a 15 partes por peso, per 100 partes por peso de agua para inyección contenida en la formulación inyectable de la invención.

(c) Agente para Ajustar el pH

35 La formulación inyectable por suspensión acuosa puede opcionalmente contener un agente que ajuste el pH, que puede usarse en una cantidad efectiva para ajustar el pH de la suspensión acuosa dentro de un rango de cerca de 2 a 12, y preferiblemente cerca de 7.

El agente para ajustar el pH puede ser un ácido o una base, dependiendo de si el pH de la formulación inyectable por

suspensión acuosa tiene que ser elevado o reducido para alcanzar el pH neutro deseado de cerca de 7.

Cuando el pH tiene que reducirse, agentes adecuados para ajustar el pH pueden ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, y agentes ácidos similares para ajustar el pH; entre los
5 cuales el ácido clorhídrico es preferible.

Cuando el pH tiene que elevarse, agentes adecuados para ajustar el pH pueden ser, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de
10 magnesio, y los agentes básicos para ajustar el pH; entre los cuales el hidróxido sódico es preferible.

La formulación inyectable por suspensión acuosa de la invención se usa para tratar la esquizofrenia y desórdenes relacionados tales como el desorden bipolar y la demencia en
15 pacientes humanos. La formulación inyectable se administra en una sola inyección o múltiples inyecciones, en las cuales después de una administración, otra administración no es requerida básicamente al menos por un mes. La formulación inyectable preferiblemente se administra intramuscularmente, aunque las inyecciones subcutáneas
20 también son aceptables. La dosis de la formulación inyectable por suspensión acuosa por administración es cerca de 0.1 a 5 ml, y preferiblemente cerca de 0.5 a 3 ml.

Así entonces, la presente invención proporciona un método para tratar la esquizofrenia, que comprende administrar una
25 formulación inyectable por suspensión acuosa a un paciente que necesite dicho tratamiento. La presente invención también proporciona un uso de una formulación inyectable por suspensión acuosa para la producción de un medicamento para tratar la esquizofrenia. La presente invención además proporciona una
30 formulación inyectable por suspensión acuosa para el uso en el tratamiento de esquizofrenia.

[Ejemplos]

La presente invención será descrita en más detalle abajo con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, Ejemplos
35 Comparativos y Ejemplos de Prueba. En los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Prueba "%" quiere decir "wt%" (peso porcentual) a menos que se especifique lo contrario.

En los Ejemplos, en los Ejemplos de Referencia y en los
40 Ejemplos Comparativos, las propiedades físicas se midieron de

acuerdo con los siguientes métodos.

Peso molecular del Polímero biodegradable

El peso molecular del polímero biodegradable es el peso molecular promedio equivalente al poliestireno medido por cromatografía de impregnación de gel (GPC) usando el poliestireno como estándar.

Tamaño Promedio de las Partículas de las Microesferas

El tamaño promedio de las partículas se midió con un Analizador Láser por Difracción del Tamaño de la Partícula (SALD-3000J, fabricado por Shimadzu Corp.). En los siguientes ejemplos, el tamaño promedio medido de las partículas de las microesferas obtenido quedó entre un rango de 20 a 150 μm .

Contenido de Aripiprazol de las Microesferas

Las microesferas se disolvieron en acetona y se llenaron con una fase móvil de HPLC, y la cantidad de aripiprazol se midió por HPLC. La fase móvil se preparó disolviendo 1.59 g de sulfato sódico anhidro en 560 mL de agua, y mezclando la solución con 330 mL de acetonitrilo y 110 mL de metanol.

Grosor Promedio de la Cubierta

Las microesferas fueron incrustadas en parafina y cortadas en un micrótopo deslizante (SM2000R, fabricado por LEICA) para su observación bajo un microscopio electrónico. El grosor se midió en cinco lugares al azar de la cubierta en una imagen de microscopio electrónico para calcular el valor promedio para el grosor promedio de la cubierta.

Ejemplo 1

(i) El hidrato de aripiprazol (100 mg) y cerca de 66 mg de poliláctico (peso molecular: 20,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano.

(ii) La solución de diclorometano se agregó a 20 mL de una solución acuosa de 1% de polivinil alcohol (PVA) mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se emulsionó con un homogeneizador (nombre comercial: Politron Homogenizer PT3000, fabricado por KINEMATICA) a 2000 rpm por 1 minuto para obtener una emulsión O/W.

La emulsión O/W resultante se agregó a 80mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10 °C) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W.

(iii) La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 200 mL. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la

emulsión fue agitada toda la noche. Como resultado, se confirmó la precipitación de las partículas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la presente invención) fue 38.0 μm y el contenido de aripiprazol de las microesferas fue 57.8%.

Ejemplo 2

El hidrato de aripiprazol (100 mg) y cerca de 25 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a 100 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10°C) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 200 mL. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada toda la noche.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas (las microesferas de la presente invención). El contenido de aripiprazol de las microesferas resultantes fue 72.7%.

Con el fin de observar el interior de las partículas, las microesferas obtenidas fueron incrustadas en parafina y cortadas en un micrótopo deslizante para su observación bajo un microscopio electrónico. Las imágenes obtenidas en el microscopio electrónico se muestran en las Figs. 4 y 5. Como resultado, una capa (cubierta) con un grosor de varios μm se observó en la superficie. En las Figs. 4 y 5, la distancia entre los dos triángulos (▲) indica el grosor de la cubierta.

Ejemplo 3

El hidrato de aripiprazol (100 mg) y cerca de 66 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a 100 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10°C) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 200 mL. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada toda la noche.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se

llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas (las microesferas de la presente invención). El contenido de aripiprazol de las microesferas resultantes fue 56.9%.

5 Ejemplo 4

El hidrato de aripiprazol (100 mg) y cerca de 11 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a 100 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10°C) 10 agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada toda la noche.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 µm se 15 llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas (las microesferas de la presente invención). El contenido de aripiprazol de las microesferas resultantes fue 89.6%.

Ejemplo 5

20 El hidrato de aripiprazol (100 mg) y cerca de 25 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a 20 mL de una solución acuosa de 1% de PVA mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó con un Politron Homogenizer a 2000 rpm 25 durante 1 minuto. El líquido resultante se agregó a 80 mL de una solución de 1% de PVA (cerca de 10°C) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 200 mL. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente 30 y la emulsión fue agitada toda la noche._

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 µm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas (las microesferas de la presente invención). El tamaño promedio de las partículas resultantes fue 35 64.9 µm y el contenido de aripiprazol de las microesferas fue 79.7%.

Una imagen en microscopio electrónico de las partículas resultantes se muestra en la Fig. 1. Como se aclara en la Fig. 1, las partículas obtenidas (las microesferas de la invención) son esféricas.

40 Luego, con el fin de observar el interior de las

partículas, las microesferas obtenidas fueron incrustadas en parafina y cortadas en un micrótopo deslizante para su observación bajo un microscopio electrónico. Las imágenes del microscopio electrónico se muestran en las Figs. 6 y 7. En consecuencia, como se muestra en las Figs. 6 y 7, una capa (cubierta) con un grosor de varios μm se observó en la superficie. En las Figs. 6 y 7, la distancia entre los dos triángulos ($\blacktriangle$) indica el grosor de la cubierta.

Más aún, las partículas cortadas fueron sumergidas por 1 hora en una solución de ácido acético (20%) que no disuelve el poliláctico sino que disuelve únicamente el aripiprazol, lavadas con agua purificada, y observadas bajo un microscopio electrónico. La imagen del microscopio electrónico se muestra en la Fig. 8. En consecuencia, como se aclara en la Fig. 8, solo el núcleo se disolvió y la cubierta no se disolvió. Esto reveló que en la microesfera de la presente invención, la cubierta consiste esencialmente de poliláctico y el núcleo consta esencialmente de aripiprazol.

Ejemplo 6

El hidrato de aripiprazol (100 mg) y cerca de 25 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a 20 mL de una solución acuosa de 1% de PVA mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó con un Politron Homogenizer a 2000 rpm por 1 minuto. El líquido resultante se agregó a 80 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10°C) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 200 mL. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión se agitó por 4 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes fue 55.1 μm .

Una imagen en microscopio electrónico de las partículas resultantes se muestra en la Fig. 2. Como se aclara en la Fig. 2, las partículas (las microesferas de la invención) eran esféricas.

Ejemplo 7

El hidrato de aripiprazol (400 mg) y cerca de 125 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron

en 10 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se pasó por un filtro de vidrio poroso shirasu con un tamaño de poro de 10 μm a 25 mL/min, y mezclado con 500 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10°C) para preparar una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10°C) se colocó en un vaso de laboratorio de 1L. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 4 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 78.4 μm .

Ejemplo 8

El hidrato de aripiprazol (400 mg) y cerca de 125 mg de poliácido láctico (peso molecular: 100,000) se disolvieron en 10 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se pasó por un filtro de vidrio poroso shirasu con un tamaño de poro de 20 μm at 25 mL/min, y mezclado con 500 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10 °C) para preparar una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 1L. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 4 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 129.3 μm .

Ejemplo 9

El hidrato de aripiprazol (400 mg) y cerca 125 mg de poliácido láctico (peso molecular: 100,000) se disolvieron en 10 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se pasó por un filtro de vidrio poroso shirasu con un tamaño de poro de 15 μm at 25 mL/min, y mezclado con 500 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10 °C) para preparar una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 1L. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 4 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro 10 μm se llevó a cabo y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 125.5 μm .

Ejemplo 10

El hidrato de aripiprazol (400 mg) y cerca de 125 mg de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25 (relación molar), peso molecular: cerca de 63,800) se disolvieron en 10 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se pasó por un filtro de vidrio poroso shirasu con un tamaño de poro de 10 μm at 25 mL/min, y mezclado con 500 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10 °C) para preparar una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 1L. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 3 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro se secaron por vacío a 40°C para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 69.3 μm y el contenido de aripiprazol de las microesferas fue 72.0%.

Ejemplo 11

El hidrato de aripiprazol (500 mg) y cerca de 125 mg de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25 (relación molar), peso molecular: cerca de 63,800) se disolvieron en 10 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se pasó por un filtro de vidrio poroso shirasu con un tamaño de poro de 10 μm at 25 mL/min, y mezclado con 500 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10 °C) para preparar una emulsión O/W. La emulsión O/W (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 1L. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 3 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro se secaron por vacío a 40°C y se cribaron con una criba de 150 μm para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 85.5 μm y el contenido de aripiprazol de las microesferas fue 75.2%.

Ejemplo 12

El hidrato de aripiprazol (500 mg) y cerca de 125 mg de poliláctico (peso molecular: 100,000) se disolvieron en 10 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se pasó por un
5 filtro de vidrio poroso shirasu con un tamaño de poro de 10 μm at 25 mL/min, y mezclado con 500 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10 °C) para preparar una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 1L. El vaso de laboratorio se colocó luego en un sistema
10 abierto a temperatura ambiente, y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 3 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro se secaron por vacío a 40°C para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las
15 partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 89.2 μm y el contenido de aripiprazol de las microesferas fue 75.8%.

Ejemplo 13

El hidrato de aripiprazol (500 mg) y cerca de 125 mg de poliláctico (peso molecular: 100,000) se disolvieron en 10 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se pasó por un
20 filtro de vidrio poroso shirasu con un tamaño de poro de 10 μm at 25 mL/min, y mezclado con 500 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10 °C) para preparar una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio de 1L. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a
25 temperatura ambiente y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 3 horas a temperatura ambiente.

En consecuencia, la filtración con un filtro 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro se secaron por vacío a
30 40°C y se cribaron con una criba de 150 μm para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 78.1 μm y el contenido de aripiprazol de las microesferas fue 75.6%.

Ejemplo de Referencia 1

35 El hidrato de aripiprazol (100 mg) se disolvió en 2 mL de diclorometano, y la solución fue agregada de a gotas 100 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 10°C) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W (cerca de 10 °C). La emulsión O/W obtenida (cerca de 10 °C) se colocó en un vaso de laboratorio
40 de 200 mL. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto

a temperatura ambiente, y la emulsión fue agitada toda la noche.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas. Una imagen en microscopio electrónico de las partículas obtenidas se muestra en la Fig. 3. Como se aclara en la Fig. 3, las partículas de aripiprazol eran esféricas.

Ejemplo 1: Prueba

De acuerdo con la Farmacopea Japonesa, se realizó una prueba de disolución usando el método de la paleta. Específicamente, cerca de 50 mg de las microesferas de los Ejemplos 5 y 6, calculados como anhídrido de aripiprazol, se midieron, y agregados a 900 mL de una solución acuosa de sulfato de sodio dodecil al 0.5% para realizar la prueba de disolución usando el método de la paleta a 100 rpm.

Los resultados se muestran en la Fig. 9. Como se aclara en la Fig. 9, las microesferas de los Ejemplos 5 y 6 muestran disolución por al menos dos meses.

Ejemplo 2: Prueba

Las microesferas fueron administradas a conejos, y se midió la concentración de aripiprazol en la sangre. Más específicamente, las microesferas del copolímero de ácido

láctico-ácido glicólico (PLGA), (PLGA MS, de aquí en adelante)

obtenidas en el Ejemplo 11 y las microesferas de poliácido láctico (PLA) (PLA MS, de aquí en adelante) obtenidas en el Ejemplo 13 fueron dispersadas por separado en una solución acuosa de carboximetilcelulosa de sodio al 1.5% la cual contenía 0.75% de cloruro de sodio de forma tal que el contenido de aripiprazol pasó a ser 10% (W/V).

La suspensión obtenida fue inyectada subcutáneamente en la región posterior cervical de cada conejo de forma tal que la dosis de aripiprazol fue 25 mg/kg. Se recolectaron muestras de sangre del conejo durante 84 días después de la administración. Se midió la concentración de aripiprazol en la sangre (promedio y desviación estándar (S.D.)). LA Tabla 1 muestra los resultados para "PLA MS" y la Tabla 2 muestra los resultados para "PLGA MS".

Tabla 1

5

PLA MS n=4

Ejemplo 13		Tiempo (día)												
		0	1	3	7	14	21	28	35	42	49	56	70	84
Concentración en el Plasma (ng/mL)	Promedio	0.00	1.91	1.22	2.40	3.70	3.82	5.21	6.25	4.69	4.59	4.46	4.77	4.02
	S.D.	0.00	0.97	0.61	0.97	2.1	1.27	1.93	2.14	0.82	0.46	0.93	1.6	1.01

Tabla 2

PLGA MS n=4

Ejemplo 11		Tiempo (día)												
		0	1	3	7	14	21	28	35	42	49	56	70	84
Concentración en el Plasma (ng/mL)	Promedio	0.00	1.25	1.02	2.29	6.21	5.96	7.29	9.01	7.27	7.83	8.54	5.52	4.42
	S.D.	0.00	0.31	0.36	1.23	1.66	3.74	1.99	1.38	2.36	0.89	2.75	0.81	0.38

37

La Fig. 10 muestra una gráfica de los datos de las Tablas 1 y 2.

Como se muestra en la Fig. 10, la concentración de aripiprazol en la sangre de conejo fue consistentemente alta durante los 84 días. La concentración en la sangre no bajó en el Día 84, y se presume que la concentración en la sangre permanecerá en un nivel alto por tres meses o más.

Ejemplo Comparativo 1

El hidrato de aripiprazol (cerca de 100 mg) y cerca de 66 mg de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 50/50 (relación molar), peso molecular: cerca de 20,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a 100 mL de una solución acuosa de polivinil alcohol (PVA) al 1% (23°C) agitándose a 400 rpm para preparar una emulsión O/W (cerca de 23°C).

La emulsión O/W obtenida (cerca de 23°C) se colocó en un vaso de laboratorio. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura ambiente y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 32 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μ m se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas.

Como se muestra en la Fig. 11, las partículas resultantes tenían formas irregulares, como láminas, etc. Por ende el método falló en obtener microesferas esféricas.

Ejemplo Comparativo 2

El hidrato de aripiprazol (cerca de 190 mg) y cerca de 1.2 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 50/50 (relación molar), peso molecular: cerca de 20,000) se disolvieron en 4 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a 100 mL de una solución acuosa de polivinil alcohol (PVA) al 1% (23°C), y la mezcla fue homogeneizada por un minuto a 2000rpm usando un homogeneizador (nombre del producto: Politron Homogenizer PT3000, producido por Kinematica) para preparar una emulsión O/W (cerca de 23°C). La emulsión O/W obtenida (cerca de 23°C) se agregó a 900 mL de una solución acuosa de 1% de PVA (cerca de 23°C) agitándose a 400 rpm. La mezcla resultante se colocó en un vaso de laboratorio. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura

ambiente, y de allí en adelante la mezcla fue agitada por 32 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10 μm se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas.

5 Como se muestra en la Fig. 12, las partículas obtenidas eran esféricas. Las microesferas luego fueron incrustadas en parafina y cortadas con un micrótopo deslizante. Las partículas cortadas fueron observadas con un microscopio de electrones, como se muestra en las Figs. 13 y 14. En esas partículas, no se observó
10 una estructura de núcleo/cubierta, como se aclara por comparación con las Figs. 6 y 7. El anterior método entonces falló en obtener microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15 Las microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta de la presente invención tienen un alto contenido de aripiprazol, y en consecuencia la administración de incluso una pequeña cantidad de partículas (microesferas) permite la administración de una dosis alta de aripiprazol. Más aún, las
20 microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta de la invención tienen excelentes propiedades de liberación sostenida, ya que un núcleo que contiene aripiprazol está recubierto con una cubierta hecha de un polímero biodegradable. Además, las microesferas de la invención son esféricas y por lo tanto tienen
25 una excelente capacidad de flujo durante el llenado en la producción de una formulación inyectable, y excelente capacidad de flujo por jeringa durante la administración de la formulación inyectable.

REIVINDICACIONES

1. Microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta y una forma esférica, que comprenden:

5 (a) un núcleo que contiene aripiprazol en estado sólido;
y

(b) una cubierta que recubre toda o la mayor parte de la superficie del núcleo, dicha cubierta que comprende un polímero biodegradable.

10 2. Las microesferas de acuerdo con la reivindicación 1, en las cuales el contenido de aripiprazol es de 55 a 95% por peso del peso total de la microesfera.

3. Las microesferas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las cuales el núcleo consiste esencialmente de
15 aripiprazol.

4. Las microesferas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que tienen un tamaño promedio de partícula de 20 a 150 μm .

5. Las microesferas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las cuales la cubierta tiene un grosor promedio de 0,5 a
20 20 μm .

6. Las microesferas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las cuales el polímero biodegradable es al menos un miembro seleccionado del grupo conformado por ácidos polilácticos y copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

25 7. Las microesferas de acuerdo con la reivindicación 6, en las cuales los ácidos polilácticos o el copolímero de ácido

láctico-ácido glicólico tienen un peso molecular de 5000 a 200000.

8. Una formulación de suspensión acuosa inyectable que comprende las microesferas de acuerdo con la reivindicación 1, un vehículo para esto, y agua para inyección.

5 9. La formulación de suspensión acuosa inyectable de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual el vehículo comprende:

(1) uno o más agentes de suspensión,

(2) uno o más agentes isotónicos, y

(3) opcionalmente uno o más agentes para ajustar el pH.

10 10. Un proceso para producir microesferas que tienen una estructura de núcleo/cubierta y una forma esférica de acuerdo con la reivindicación 1, el proceso que comprende:

(i) preparar una solución que contiene aripiprazol, un polímero biodegradable, y un solvente orgánico;

15 (ii) mezclar la solución obtenida en el paso (i) con agua para obtener una emulsión O/W, bajo condiciones efectivas para suprimir la evaporación del solvente orgánico; y

(iii) remover el solvente orgánico al menos parcialmente de la emulsión O/W bajo condiciones efectivas para permitir que el
20 aripiprazol se precipite en forma de partículas esféricas.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual el solvente orgánico usado en el paso (i) es un solvente orgánico inmiscible en el agua.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en
25 el cual el agua usada en el paso (ii) contiene un emulsor.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en

el cual el paso (ii) comprende los sub-pasos de (a) dispersar la solución obtenida en el paso (i) en agua en la presencia o ausencia de un emulsor para formar una emulsión O/W y (b) dispersar la emulsión O/W obtenida en el sub-paso (a) en agua en la presencia o
5 ausencia de un emulsor para formar una emulsión O/W.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual, en el paso (ii), la emulsión O/W se produce bajo condiciones de baja temperatura efectivas para suprimir la evaporación del solvente orgánico, y en el paso (iii), la emulsión
10 de baja temperatura obtenida en el paso (ii) se agita en un sistema abierto a temperatura ambiente para permitir que el solvente orgánico se volatilice.

RESUMEN

Se presentan las microesferas que tienen una estructura de
5 núcleo/cubierta y una forma esférica, en las cuales (a) el núcleo
contiene aripiprazol en estado sólido, y (b) la cubierta recubre la
totalidad o la mayor parte de la superficie del núcleo, y la
cubierta consta de un polímero biodegradable; un proceso para
producir las microesferas; y una formulación de suspensión acuosa
10 inyectable que contiene las microesferas; y similares.