

005



Organización y  
Ejecución CSAT 110

Q7

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**



Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

PCT

Q7

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

09-149222

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "MICROESFERAS CON ESTRUCTURA  
DE MEDULA / CORAZA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD

DOMICILIO TOKIO, JAPON

627

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO  
COD 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 30 DE DICIEMBRE/2009

de C...  
03.01.2010



No. 09-149222- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 15:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

**SOLICITANTE** (71) Nombre y **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
Dirección: **9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku,**  
**Tokio 1018535, Japón**  
Lugar de constitución: **Tokio, Japón**

**REPRESENTANTE** (74) Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN  
**O APODERADO** Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**  
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

**INVENTOR(ES)** (72) Nombre y **Shogo HIRAOKA**  
Dirección: **c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,**  
**1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,**  
**Osaka, 5410045 Japón**

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2008/060919** Fecha **9 DE JUNIO DE 2008**  
Publicación Internacional No. **WO 2009/001697** Fecha **31 DE DICIEMBRE DE 2008**

**TÍTULO (54)** **"MICROESFERAS CON ESTRUCTURA DE MÉDULA/CORAZA"**

Clasificación Internacional (51) **A61K 9/50 A61K 31/496**

| Prioridad                                 | (33) País de origen | (32) Fecha                 | (31) Número de solicitud |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------|
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO | <b>JAPON</b>        | <b>25 DE JUNIO DE 2007</b> | <b>2007-166183</b>       |

Comprobante de pago No. **09-92,968** Fecha: **10 DE DICIEMBRE DE 2009**  
**09-92,969** **10 DE DICIEMBRE DE 2009**

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN  
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION  
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

---

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:  
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
(30) PRIORIDAD: **JAPONESA**  
(31) No. DE SOLICITUD: **2007-166183** (72) INVENTORES: **Shogo HIRAOKA**  
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **25 DE JUNIO DE 2007**  
(33) PAÍS: **JAPON** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2008/060919** Fecha **9 DE JUNIO DE 2008**  
Publicación Internacional No. **WO 2009/001697** Fecha **31 DE DICIEMBRE DE 2008**

**FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:**

---

**(54) TITULO: "MICROESFERAS CON ESTRUCTURA DE MÉDULA/CORAZA"**

---

**RESUMEN:**

Las microesferas que tienen una estructura de médula/coraza y una forma esférica,  
(a) la médula compuesta por aripirazole en estado sólido; y  
(b) la coraza que recubre toda o la mayor parte de la superficie de la médula, y la coraza que comprende a polímero biodegradable.

## ANEXOS

- X** Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X** Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones.
- X** Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. *Copia autentica reposa en el Exp 06-036842*
- X** Poderes, si fuere el caso. *Copia autentica reposa en el Exp 06-036842*
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X** Copia de la publicación PCT
- X** Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de Opinión escrita
- X** Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye modificaciones)
- Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- X** Arte final 12 x 12
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de  
La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE  
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA. SOLICITUD DE PATENTE  
FASE NACIONAL PCT/JP2008/060919

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 92.968  
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149222-00000-0000

Fecha: 2009-12-30 15:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | VR. PAGO     |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 114286174 | 09/12/2009 | 6,305,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 540,000.00  |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

PARA USO EXCLUSIVO DE  
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.

EXCEDENTE REIVINDICACIONES  
PCT/JP2008/060919

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 92,969  
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149222- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 15:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | Nº. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 114286174 | 09/12/2009 | 6,305,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|---------------------------------------|----------------|
| 2     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                           |                |
|       |             | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL | 50,000.00      |
|       |             | TOTAL :                               | \$ 50,000.00   |

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
31 December 2008 (31.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/001697 A2**

(51) International Patent Classification:  
**A61K 9/50** (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/JP2008/060919

(22) International Filing Date: 9 June 2008 (09.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
2007-166183 25 June 2007 (25.06.2007) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.** [JP/JP];  
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo,  
1018535 (JP).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **HIRAOKA, Shogo**  
[JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,  
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045  
(JP).

(74) Agents: **Saegusa & Partners** et al.; Kitahama TNK  
Building, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka,  
5410045 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,  
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

(54) Title: MICROSPHERES HAVING CORE/SHELL STRUCTURE

(57) Abstract: ABSTRACT Disclosed are microspheres having a core/shell structure and a spherical shape, wherein (a) the core comprises solid-state aripiprazole, and (b) the shell coats all or most of the surface of the core, and the shell comprises a biodegradable polymer; a process for producing the microspheres; and an injectable aqueous suspension formulation containing the microspheres; and the like.

WO 2009/001697 A2

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
31 December 2008 (31.12.2008)

(10) International Publication Number  
**WO 2009/001697 A3**

PCT

- (51) International Patent Classification:  
*A61K 9/50* (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/JP2008/060919
- (22) International Filing Date:  
9 June 2008 (09.06.2008)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
2007-166183 25 June 2007 (25.06.2007) JP
- (71) Applicant (for all designated States except US): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 9, Kan-da-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535 (JP).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): HIRAOKA, Shogo [JP/JP]; c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).
- (74) Agents: Saegusa & Partners et al.; Kitahama TNK Building, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

- (88) Date of publication of the international search report:  
11 September 2009

(54) Title: MICROSPHERES HAVING CORE/SHELL STRUCTURE

(57) Abstract: ABSTRACT Disclosed are microspheres having a core/shell structure and a spherical shape, wherein (a) the core comprises solid-state aripiprazole, and (b) the shell coats all or most of the surface of the core, and the shell comprises a biodegradable polymer; a process for producing the microspheres; and an injectable aqueous suspension formulation containing the microspheres; and the like.

WO 2009/001697 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/JP2008/060919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/50 A61K31/496

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2004/247870 A1 (BROWN JOSIAH [US] ET AL) 9 December 2004 (2004-12-09)<br>cited in the application<br>paragraph [0007] - paragraph [0010]<br>examples<br>claims<br>paragraph [0102]<br>paragraphs [0012], [0033], [0036] | 1-8,<br>15-17         |
| X         | EP 0 669 128 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL [JP]) 30 August 1995 (1995-08-30)<br>cited in the application<br>column 2, line 11 - line 42<br>examples<br>claims<br>-----<br>-/--                                               | 1-17                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2009

Date of mailing of the international search report

14/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, Stefan

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/JP2008/060919

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2005/016262 A (ALKERMES INC [US]; BROWN JOSIAH [US]) 24 February 2005 (2005-02-24)<br>page 1, line 12 - line 18<br>examples    | 1-17                  |
| P,A       | WO 2008/041245 A (PANACEA BIOTEC LTD [IN]; JAIN RAJESH [IN]; JINDAL KOUR CHAND [IN]; DEV) 10 April 2008 (2008-04-10)<br>example 8 | 10-14                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2008/060919

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2004247870                             | A1 | 09-12-2004          | NONE                       |                     |
| EP 0669128                                | A  | 30-08-1995          | AT 188375 T                | 15-01-2000          |
|                                           |    |                     | CA 2148823 A1              | 26-05-1994          |
|                                           |    |                     | DE 69327542 D1             | 10-02-2000          |
|                                           |    |                     | DE 69327542 T2             | 06-07-2000          |
|                                           |    |                     | DE 669128 T1               | 14-03-1996          |
|                                           |    |                     | DK 669128 T3               | 19-06-2000          |
|                                           |    |                     | ES 2077547 T1              | 01-12-1995          |
|                                           |    |                     | GR 96300020 T1             | 31-03-1996          |
|                                           |    |                     | GR 3033016 T3              | 31-08-2000          |
|                                           |    |                     | WO 9410982 A1              | 26-05-1994          |
|                                           |    |                     | PT 669128 E                | 30-06-2000          |
|                                           |    |                     | US 5656299 A               | 12-08-1997          |
| WO 2005016262                             | A  | 24-02-2005          | AU 2004264886 A1           | 24-02-2005          |
|                                           |    |                     | CA 2534997 A1              | 24-02-2005          |
|                                           |    |                     | CN 1845721 A               | 11-10-2006          |
|                                           |    |                     | EP 1660037 A2              | 31-05-2006          |
|                                           |    |                     | JP 2007501236 T            | 25-01-2007          |
|                                           |    |                     | MX PA06001350 A            | 23-08-2006          |
|                                           |    |                     | NZ 545037 A                | 31-10-2008          |
|                                           |    |                     | US 2009143403 A1           | 04-06-2009          |
|                                           |    |                     | US 2005032811 A1           | 10-02-2005          |
|                                           |    |                     | ZA 200601385 A             | 28-02-2007          |
| WO 2008041245                             | A  | 10-04-2008          | AR 063120 A1               | 30-12-2008          |
|                                           |    |                     | AU 2007303793 A1           | 10-04-2008          |
|                                           |    |                     | AU 2007303794 A1           | 10-04-2008          |
|                                           |    |                     | CA 2665101 A1              | 10-04-2008          |
|                                           |    |                     | CA 2665105 A1              | 10-04-2008          |
|                                           |    |                     | WO 2008041246 A2           | 10-04-2008          |

## MICROESFERAS CON ESTRUCTURA DE MÉDULA/CORAZA

### DESCRIPCIÓN

#### 5 Campo Técnico

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

#### 10 Antecedentes

Para la liberación controlada de drogas tales como aripiprazole, 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 Patente 2 se emplea con un alto contenido de droga, particularmente con un alto  
40 contenido de aripiprazole, 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  
5 esférica y una estructura médula/coraza (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  
10 administración de una formulación inyectable, estimulación intramuscular, etc., se prefiere que las microesferas tengan forma esférica.

Además, ya que el aripiprazole debe administrarse con una dosis alta, la formulación de suspensión inyectable que vaya a  
15 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  
20 microesfera sea reducida tanto como sea posible para que la microesfera contenga una gran cantidad de aripiprazole el cual es un ingrediente activo.

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

#### Medios para resolver el problema

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

(a) Cuando el aripiprazole 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  
35 del solvente orgánico, y luego el solvente orgánico es removido al menos parcialmente de la emulsión, bajo las condiciones que permitan que el aripiprazole se precipite en forma de partículas esféricas en la emulsión; sorprendentemente, se producen las microesferas esféricas que tienen una estructura médula/coraza en  
40 las cuales el polímero biocompatible recubre toda o la mayor parte

de la superficie de la partícula de aripiprazole.

(b) Las microesferas con una estructura de médula/coraza obtenidas de esta forma tienen un alto contenido de aripiprazole.

(c) Las microesferas con una estructura de médula/coraza y un alto contenido de aripiprazole 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 médula/coraza y un alto contenido de aripiprazole, un proceso para producir las mismas, una formulación inyectable por suspensión acuosa que contiene las microesferas, etc. como se muestra en los siguientes Ítems 1 a 20.

Ítem 1. Microesferas que tienen una estructura de médula/coraza y una forma esférica,

(a) la médula compuesta por aripiprazole en estado sólido; y

(b) la coraza que cubre toda o la mayor parte de la superficie de la médula, y la coraza compuesta por un polímero biodegradable.

Ítem 2. Microesferas de acuerdo con el Ítem 1, en donde el contenido de aripiprazole 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  $\mu\text{m}$ .

Ítem 4. Microesferas de acuerdo con cualquiera de los Ítems 1 a 3, en donde la coraza tiene un grosor promedio de 0.5 a 20  $\mu\text{m}$ .

Ítem 5. Microesferas de acuerdo con cualquiera de los Ítems 1 a 4, en donde 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 donde los ácidos polilácticos o el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tienen un peso molecular de 5000 a 200000.

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

Ítem 9. Una formulación inyectable por suspensión acuosa

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

- (1) uno o más agentes suspensores,
- (2) uno o más agentes isotónicos, and
- (3) opcionalmente uno o más agentes ajustadores del pH.

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

- (i) preparar una solución que contiene aripiprazole, un polímero  
10 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
- (iii) remover el solvente orgánico al menos parcialmente de la  
15 emulsión O/W bajo condiciones efectivas para permitir la precipitación de partículas esféricas de aripiprazole.

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

20                   Ítem 12. Un proceso de acuerdo con el Ítem 10 u 11, en donde 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 donde el paso (ii) comprende los sub-pasos de (a) dispersar la solución obtenida en el paso (i) en agua en la  
25 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 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 donde, 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.

Ítem 15. Un método para tratar la esquizofrenia, que comprende la administración de una formulación inyectable por suspensión acuosa de acuerdo con cualquiera de los Ítems 7 a 9 a un paciente que necesite dicho tratamiento.

40                   Ítem 16. Uso de una formulación inyectable por

suspensión acuosa de acuerdo con cualquiera de los ítems 7 a 9 para la producción de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

Ítem 17. Una formulación inyectable por suspensión acuosa de acuerdo con cualquiera de los ítems 7 a 9 para el uso en el tratamiento de esquizofrenia.

Ítem 18. Un método para tratar la esquizofrenia, que comprende administrar microesferas de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 6 a un paciente que necesite dicho tratamiento.

Ítem 19. Uso de microesferas de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 6 para la producción de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

Ítem 20. Microesferas de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 6 para el uso en el tratamiento de esquizofrenia.

#### Efectos de la Invención

(a) Las microesferas que tienen una estructura de médula/coraza de la presente invención tienen excelentes propiedades de liberación sostenida, ya que la mayor parte o toda la superficie de la médula que contiene aripiprazole está revestida con una coraza 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 inyectable por suspensión acuosa y 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 aripiprazole, la administración de incluso una pequeña cantidad de partículas (microesferas) en una formulación inyectable permite la administración de una dosis alta de aripiprazole.

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

(e) Ya que el aripiprazole 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 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 de electrones de las microesferas obtenidas en el Ejemplo 5.

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

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

La Fig. 4 es una imagen en microscopio de electrones del corte completo de la superficie de la microesfera obtenida en el Ejemplo 2, en donde la capa entre los dos triángulos (▲) es la coraza.

La Fig. 5 muestra una imagen ampliada en un microscopio de electrones de una parte de un corte de la superficie de la microesfera obtenida en el Ejemplo 2, en donde la capa entre los dos triángulos (▲) es la coraza.

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

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

La Fig. 8 es una imagen en microscopio de electrones 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 de electrones de las partículas obtenidas en el Ejemplo Comparativo 1.

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

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

Mejor modo para llevar a cabo la Invención

5 Microesferas que tienen una estructura de médula/coraza

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

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

El tamaño promedio de las partículas de las microesferas es cerca de 20 a 150  $\mu\text{m}$ , y preferiblemente cerca de 30 a 100  $\mu\text{m}$ .

En la presente especificación, el tamaño promedio de las partículas de las microesferas se mide por el método que se  
20 describirá en los siguientes Ejemplos.

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

Médula

La médula básicamente contiene aripiprazole en estado  
25 sólido, tiene una forma esférica y forma un núcleo central de la microesfera de la invención que tiene una estructura de médula/coraza (véase las Figs. 4-7).

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

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

total de la microesfera.

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

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

#### Shell

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

La coraza consta esencialmente de un polímero biodegradable. La coraza puede adicionalmente contener una pequeña cantidad del mencionado aripiprazole. Así entonces, la coraza básicamente consta esencialmente de un polímero biodegradable o una mezcla de aripiprazole y un polímero biodegradable. Además, cuando un emulsor se usa durante la producción como se describirá más adelante, la coraza puede además contener el emulsor ocasionalmente.

Típicamente, sin embargo, la coraza de la microesfera de la presente invención está hecha principalmente de un polímero biodegradable (esto es, consta esencialmente de un polímero biodegradable), mientras la médula está hecha principalmente de aripiprazole (esto es, consiste esencialmente de aripiprazole).

El grosor promedio de la coraza puede en consecuencia ajustarse de forma que la cantidad de aripiprazole contenida en la médula 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 de forma tal que las propiedades deseadas de liberación sostenidas sean adquiridas. Por ejemplo, el grosor promedio es cerca de 0.5 a 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente cerca de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente cerca de 1 a 5  $\mu\text{m}$ . En cada una de las Figs. 4 a 7, la distancia entre los dos triángulos ( $\blacktriangle$ ) indica el grosor de la coraza. El grosor promedio de la coraza es un valor medido por el método que se describirá en los Ejemplos que siguen.

Cualquier polímero biodegradable puede usarse para formar la coraza siempre y cuando estas se descompongan 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-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  $\alpha$ -cianoacrílico)s, poli(ácido  $\beta$ -hidroxibutírico)s, oxalatos de politrimetileno, poliortoésteres, poliortocarbonatos, carbonatos de polietileno, ácidos poli- $\gamma$ -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, 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 corazas pueden usarse separadamente o combinados con dos o más.

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.

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.

La relación de ácido láctico a ácido glicólico (lactide: glycolide) 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 (lactide: glycolide) es cerca de 99:1 a 50:50, y preferiblemente cerca de 99:1 a 75:25.

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 láctico-ácido glicólico, y DL-copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, y DL-copolímero de ácido láctico-ácido glicólico preferiblemente.

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

#### Proceso de Producción

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

- (i) preparar una solución que contenga aripiprazole, 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
- (iii) remover el solvente orgánico al menos parcialmente de la emulsión O/W bajo condiciones efectivas para permitir la precipitación de partículas esféricas de aripiprazole.

#### Paso (i)

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

La forma cristalina del aripiprazole no está limitada. Útiles son una forma de monohidrato (hidrato de aripiprazole 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 aripiprazole 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 aripiprazole en relación con el  
5 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  
aripiprazole indica el porcentaje del peso de aripiprazole en  
relación con el volumen del solvente orgánico. Por ejemplo, 1 g de  
10 aripiprazole 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  
15 cerca de 1 a 3% (W/V).

La cantidad de polímero biodegradable usado puede en  
consecuencia ajustarse de forma que el contenido de aripiprazole de  
la médula 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  
20 relación con el peso total de la microesfera; y así se obtienen las  
propiedades deseadas de liberación sostenida.

Paso (ii)

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

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

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.

La proporción de la solución obtenida en el paso (i) en  
35 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.

40 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.

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, 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.

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.

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 aripiprazole, 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-  
5 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  
10 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.

15 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  
20 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  
25 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  
30 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  
35 de aripiprazole 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  
40 requerida del material de coraza, haciendo más delgada la coraza.

Una proporción incrementada del polímero biodegradable en las gotas o micelas hace más gruesa la coraza. El tamaño de la médula puede ajustarse ajustando adecuadamente el contenido de aripiprazole 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 médula/coraza en la cual la totalidad o la mayor parte de la superficie del aripiprazole 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 aripiprazole se precipite en forma de partículas esféricas.

Las condiciones efectivas para permitir la precipitación de partículas esféricas de aripiprazole 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 aripiprazole 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 aripiprazole, por medio de lo cual se forma la estructura de médula/coraza 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 aripiprazole y el polímero biodegradable se precipiten simultáneamente, formando así una

matriz del aripiprazole y los polímeros biodegradables, o hace que se generen cristales de aripiprazole.

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

#### Formulación inyectable por suspensión acuosa

Las microesferas que tienen una estructura de médula/coraza 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 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

aripiprazole, la administración de una pequeña cantidad de partículas (las microesferas de la presente invención) en una formulación inyectable permite la administración de una dosis alta de aripiprazole.

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

Más aún, las microesferas que tienen una estructura de médula/coraza de la invención pueden en consecuencia usarse en una  
15 formulación inyectable por suspensión acuosa.

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

La cantidad de las microesferas en la formulación  
20 inyectable por suspensión acuosa no está limitada siempre y cuando las microesferas estén dispersas en la formulación inyectable. Por ejemplo, el contenido de microesferas de 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.

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

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

30 (a) Agente de Suspensión

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

Ejemplos de otros agentes suspensores 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  
40 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., 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, 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 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, 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 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 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.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil  $\beta$ -D-glucopiranosida; n-decil  $\beta$ -D-maltopiranosida; n-dodecil  $\beta$ -D-glucopiranosida; n-dodecil  $\beta$ -D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- $\beta$ -D-glucopiranosida; n-heptil  $\beta$ -D-tiogluco-sida; n-hexil  $\beta$ -D-glucopiranosida; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil  $\beta$ -D-glucopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosida; octil  $\beta$ -D-tiogluco-piranosida; y similares.

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

Estos agentes suspensores están disponibles comercialmente y pueden producirse por medio de técnicas de producción conocidas. Estos agentes suspensores 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.

#### (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

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 ajustadores del pH; entre los 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 magnesio, y los agentes básicos ajustadores del 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 pacientes humanos. La formulación inyectable se administra en una sola inyección o múltiples inyecciones, en donde 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 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 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 formulación inyectable por suspensión acuosa para el uso en el tratamiento de esquizofrenia.

10 [Ejemplos]

La presente invención será descrita en más detalle abajo con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, Ejemplos 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 Ejemplos Comparativos, las propiedades físicas se midieron de acuerdo con los siguientes métodos.

20 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.

25 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 Aripiprazole de las Microesferas

Las microesferas se disolvieron en acetona y se llenaron con una fase móvil de HPLC, y la cantidad de aripiprazole 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 Coraza

Las microesferas fueron incrustadas en parafina y cortadas en un micrótopo deslizante (SM2000R, fabricado por LEICA) para su observación bajo un microscopio de electrones. El grosor se

medió en cinco lugares al azar de la coraza en una imagen de microscopio de electrones para calcular el valor promedio para el grosor promedio de la coraza.

#### Ejemplo 1

5 (i) El hidrato de aripiprazole (100 mg) y cerca de 66 mg de políácido láctico (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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  y el contenido de aripiprazole de las microesferas fue 57.8%.

#### Ejemplo 2

El hidrato de aripiprazole (100 mg) y cerca de 25 mg de políácido láctico (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  $\mu\text{m}$  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 aripiprazole 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 de electrones. Las imágenes obtenidas en el microscopio de electrones se muestran en las Figs. 4 y 5. Como resultado, una  
5 capa (coraza) con un grosor de varios  $\mu\text{m}$  se observó en la superficie. En las Figs. 4 y 5, la distancia entre los dos triángulos ( $\blacktriangle$ ) indica el grosor de la coraza.

#### Ejemplo 3

El hidrato de aripiprazole (100 mg) y cerca de 66 mg de  
10 poliacido láctico (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  $10^{\circ}\text{C}$ ) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de  $10^{\circ}\text{C}$ ) se colocó en un vaso de laboratorio de  
15 200 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  $10\ \mu\text{m}$  se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas (las microesferas de la presente  
20 invención). El contenido de aripiprazole de las microesferas resultantes fue 56.9%.

#### Ejemplo 4

El hidrato de aripiprazole (100 mg) y cerca de 11 mg de  
25 poliacido láctico (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  $10^{\circ}\text{C}$ ) agitándose a 400 rpm para obtener una emulsión O/W. La emulsión O/W obtenida (cerca de  $10^{\circ}\text{C}$ ) se colocó en un vaso de laboratorio. El vaso de laboratorio se colocó en un sistema abierto a temperatura  
30 ambiente y la emulsión fue agitada toda la noche.

En consecuencia, la filtración con un filtro de  $10\ \mu\text{m}$  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 aripiprazole de las microesferas  
35 resultantes fue 89.6%.

#### Ejemplo 5

El hidrato de aripiprazole (100 mg) y cerca de 25 mg de  
poliacido láctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron en 2 mL de diclorometano. La solución de diclorometano se agregó a  
40 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 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)  
5 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  
10 para obtener partículas secas (las microesferas de la presente invención). El tamaño promedio de las partículas resultantes fue 64.9 µm y el contenido de aripiprazole de las microesferas fue 79.7%.

Una imagen en microscopio de electrones de las  
15 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.

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  
20 bajo un microscopio de electrones. Las imágenes del microscopio de electrones se muestran en las Figs. 6 y 7. En consecuencia, como se muestra en las Figs. 6 y 7, una capa (coraza) con un grosor de varios µm se observó en la superficie. En las Figs. 6 y 7, la  
25 distancia entre los dos triángulos (▲) indica el grosor de la coraza.

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 aripiprazole,  
30 lavadas con agua purificada, y observadas bajo un microscopio de electrones. La imagen del microscopio de electrones se muestra en la Fig. 8. En consecuencia, como se aclara en la Fig. 8, solo la médula se disolvió y la coraza no se disolvió. Esto reveló que en la microesfera de la presente invención, la coraza consiste  
35 esencialmente de poliláctico y la médula consta esencialmente de aripiprazole.

#### Ejemplo 6

El hidrato de aripiprazole (100 mg) y cerca de 25 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron  
40 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  
5 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  
10 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 de electrones de las partículas resultantes se muestra en la Fig. 2. Como se aclara en  
15 la Fig. 2, las partículas (las microesferas de la invención) eran esféricas.

#### Ejemplo 7

El hidrato de aripiprazole (400 mg) y cerca de 125 mg de poliláctico (peso molecular: cerca de 100,000) se disolvieron  
20 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.  
25 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  
30 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 aripiprazole (400 mg) y cerca de 125 mg de poliláctico (peso molecular: 100,000) se disolvieron en 10 mL  
35 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  
40 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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$ .

#### Ejemplo 9

El hidrato de aripiprazole (400 mg) y cerca 125 mg de poliláctido (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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$ .

#### Ejemplo 10

El hidrato de aripiprazole (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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  y el contenido de aripiprazole de las microesferas fue 72.0%.

#### Ejemplo 11

El hidrato de aripiprazole (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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 85.5  $\mu\text{m}$  y el contenido de aripiprazole de las microesferas fue 75.2%.

#### Ejemplo 12

El hidrato de aripiprazole (500 mg) y cerca de 125 mg de políácido 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 10  $\mu\text{m}$  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 abierto a temperatura ambiente, y la emulsión fue agitada a 400 rpm por 3 horas.

En consecuencia, la filtración con un filtro de 10  $\mu\text{m}$  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 89.2  $\mu\text{m}$  y el contenido de aripiprazole de las microesferas fue 75.8%.

#### Ejemplo 13

El hidrato de aripiprazole (500 mg) y cerca de 125 mg de políácido 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 10  $\mu\text{m}$  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 a temperatura ambiente.

En consecuencia, la filtración con un filtro 10  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  para obtener partículas secas. El tamaño promedio de las partículas resultantes (las microesferas de la invención) fue 78.1  $\mu\text{m}$  y el contenido de aripiprazole de las microesferas fue 75.6%.

#### 10 Ejemplo de Referencia 1

El hidrato de aripiprazole (100mg) 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 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  $\mu\text{m}$  se llevó a cabo, y las partículas en el filtro fueron secadas con aire para obtener partículas secas. Una imagen en microscopio de electrones de las partículas obtenidas se muestra en la Fig. 3. Como se aclara en la Fig. 3, las partículas de aripiprazole eran esféricas.

#### Test Ejemplo 1

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 aripiprazole, 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.

#### 35 Test Ejemplo 2

Las microesferas fueron administradas a conejos, y se midió la concentración de aripiprazole 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 poliláctico  
(PLA) (PLA MS, de aquí en adelante) obtenidas en el Ejemplo 13  
fueron dispersadas por separado en una solución acuosa de  
5 carboximetilcelulosa de sodio al 1.5% la cual contenía 0.75% de  
cloruro de sodio de forma tal que el contenido de aripiprazole 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  
10 dosis de aripiprazole fue 25 mg/kg. Se recolectaron muestras de  
sangre del conejo durante 84 días después de la administración. Se  
midió la concentración de aripiprazole 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

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 |  | 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 |
| ng/mL                      |  | 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<br>□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 |

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 aripiprazole 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 aripiprazole (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  $\mu$ 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 aripiprazole (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  $\mu\text{m}$  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 médula/coraza, como se aclara por comparación con las Figs. 6 y 7. El anterior método entonces falló en obtener microesferas que tienen una estructura de médula/coraza.

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15                    Las microesferas que tienen una estructura de médula/coraza de la presente invención tienen un alto contenido de aripiprazole, y en consecuencia la administración de incluso una pequeña cantidad de partículas (microesferas) permite la administración de una dosis alta de aripiprazole. Más aún, las  
20 microesferas que tienen una estructura de médula/coraza de la invención tienen excelentes propiedades de liberación sostenida, ya que una médula que contiene aripiprazole está recubierta con una coraza hecha de un polímero biodegradable. Además, las microesferas de la invención son esféricas y por lo tanto tienen una excelente  
25 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

[Reivindicación 1]

Las microesferas que tienen una estructura de  
5 médula/coraza y una forma esférica,

(a) la médula compuesta por aripiprazole en estado  
sólido; y

(b) la coraza que recubre toda o la mayor parte de la  
superficie de la médula, y la coraza que comprende a polímero  
10 biodegradable.

[Reivindicación 2]

Las microesferas de acuerdo con la reivindicación 1, en  
donde el contenido de aripiprazole es 55 a 95% por peso del peso  
total de la microesfera.

15 [Reivindicación 3]

Las microesferas de acuerdo con la reivindicación 1 a 2,  
que tienen un tamaño promedio por partícula de 20 a 150  $\mu\text{m}$ .

[Reivindicación 4]

Las microesferas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2,  
20 en donde la coraza tiene un grosor promedio de 0.5 a 20  $\mu\text{m}$ .

[Reivindicación 5]

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

[Reivindicación 6]

Las microesferas de acuerdo con la reivindicación 5, en  
donde los ácidos polilácticos o el copolímero de ácido láctico-  
ácido glicólico tienen un peso molecular de 5000 a 200000.

30 [Reivindicación 7]

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

[Reivindicación 8]

35 Una formulación inyectable por suspensión acuosa de  
acuerdo con la reivindicación 7, que tras la inyección libera  
aripiprazole durante un período de al menos un mes.

[Reivindicación 9]

Una formulación inyectable por suspensión acuosa de  
40 acuerdo con la reivindicación 7 o 8, en donde el vehículo

comprende:

- (1) uno o más agentes suspensores,
- (2) uno o más agentes isotónicos, and
- (3) opcionalmente uno o más agentes ajustadores del pH.

5 [Reivindicación 10]

Un proceso para producir microesferas que tienen una estructura de médula/coraza y una forma esférica de acuerdo con la reivindicación 1, el proceso que comprende:

- (i) preparar una solución que contiene aripiprazole, 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 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 aripiprazole se precipite en forma de partículas esféricas.

[Reivindicación 11]

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

[Reivindicación 12]

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

[Reivindicación 13]

Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde 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 ausencia de un emulsor para formar una emulsión O/W.

[Reivindicación 14]

Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde, 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 solvente orgánico se volatilice.

[Reivindicación 15]

Un método para tratar la esquizofrenia, que comprende

administrar una formulación inyectable por suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 7 a un paciente que necesite dicho tratamiento.

[Reivindicación 16]

- 5                    Uso de una formulación inyectable por suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 7 para la producción de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

[Reivindicación 17]

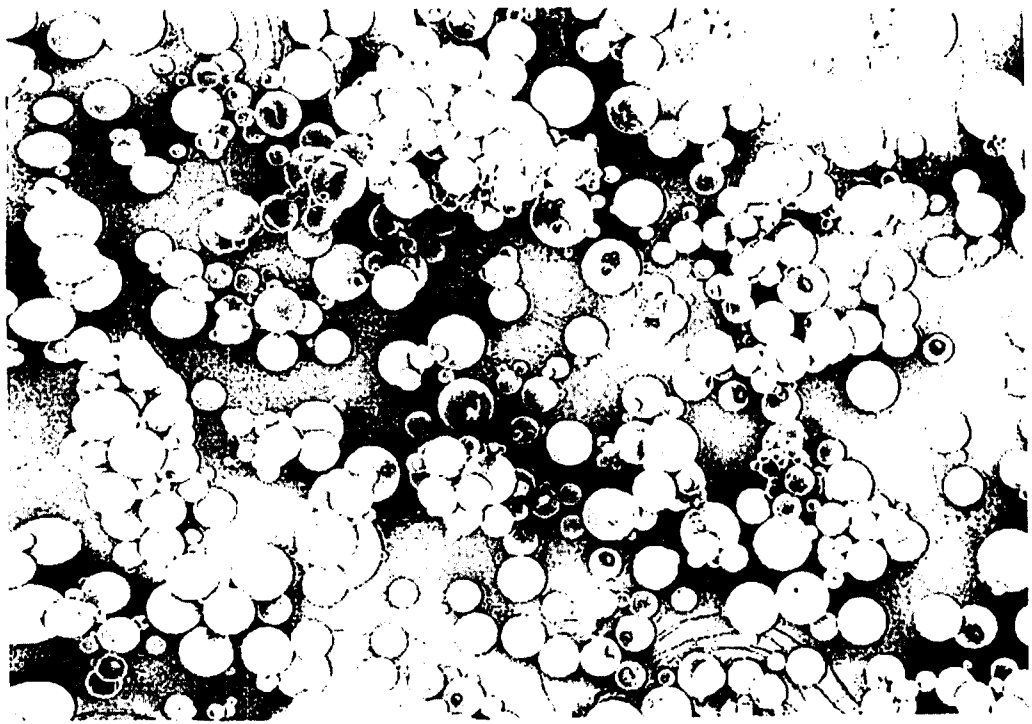
- 10                    Una formulación inyectable por suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 7 para el uso en el tratamiento de esquizofrenia.

## RESUMEN

Se presentan las microesferas que tienen una estructura de médula/coraza y una forma esférica, en donde (a) la médula contiene aripiprazole en estado sólido, y (b) la coraza recubre la totalidad o la mayor parte de la superficie de la médula, y la coraza consta de un polímero biodegradable; un proceso para producir las microesferas; y una formulación inyectable de suspensión acuosa que contiene las microesferas; y similares.

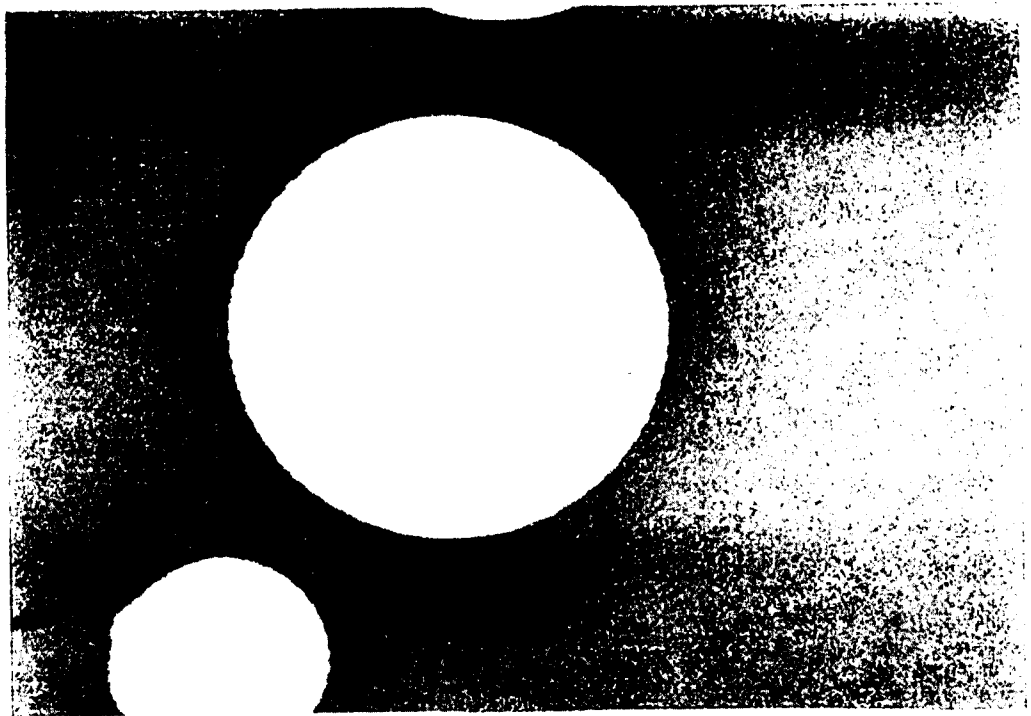
10

Fig.1



100  $\mu\text{m}$

Fig.2



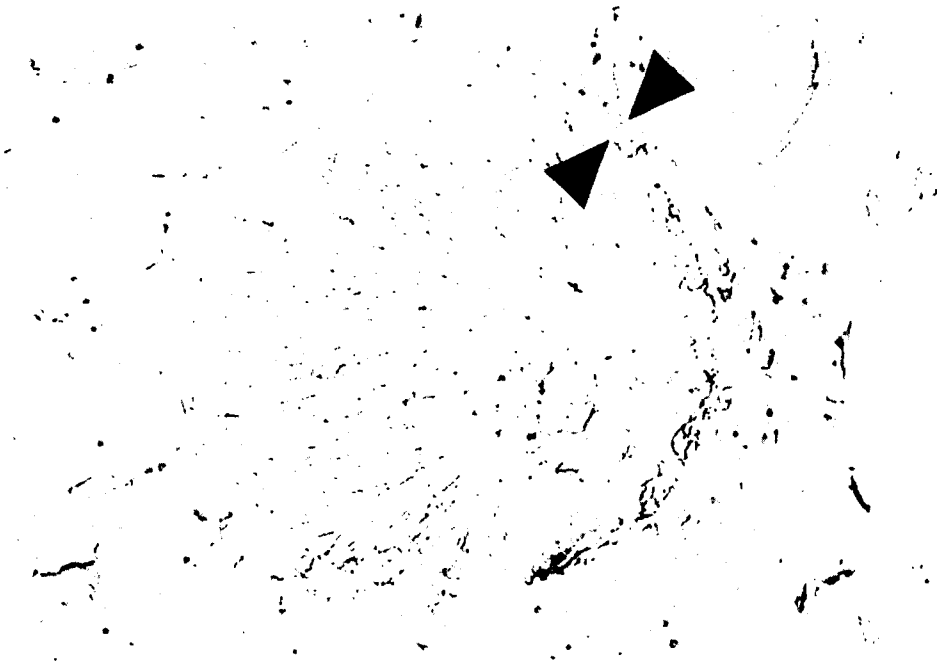
5.00  $\mu\text{m}$

Fig.3



20.0  $\mu\text{m}$

Fig.4



20.0  $\mu\text{m}$

Fig.5



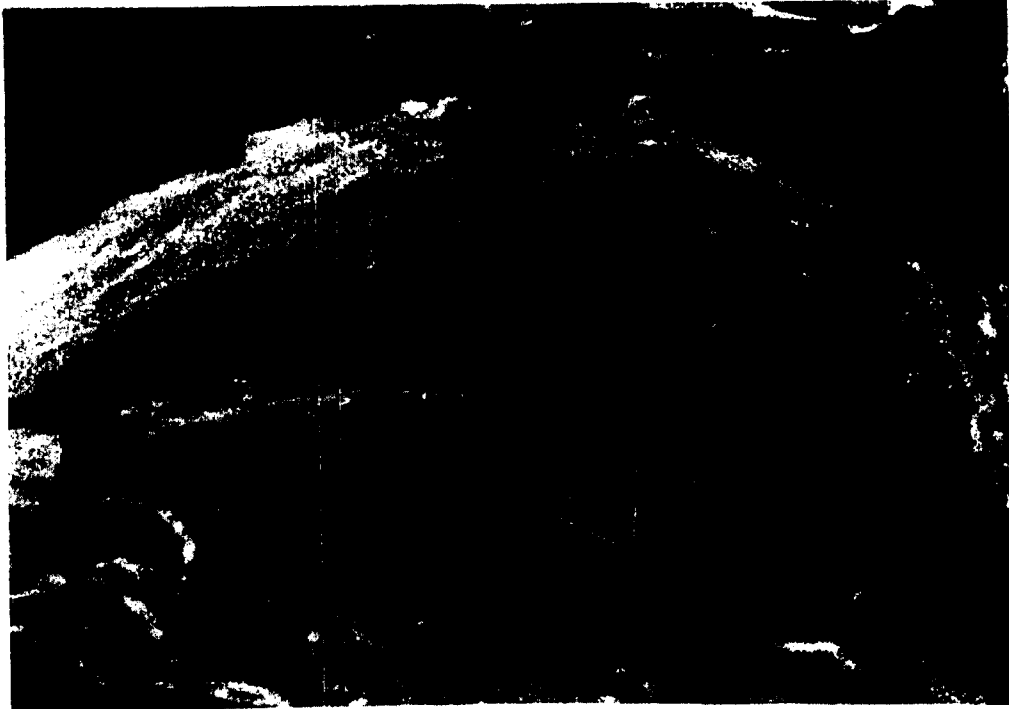
5.00  $\mu\text{m}$

Fig.6



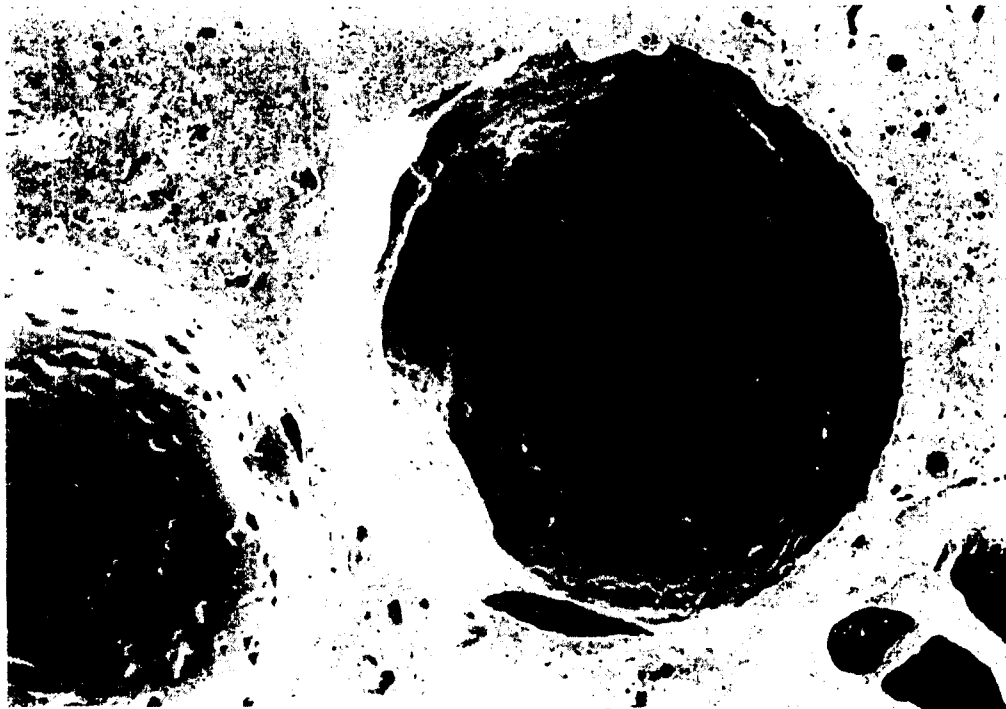
10.0  $\mu\text{m}$

Fig.7



4. 0 0  $\mu$  m

Fig.8



2 0. 0  $\mu$  m

Fig.9

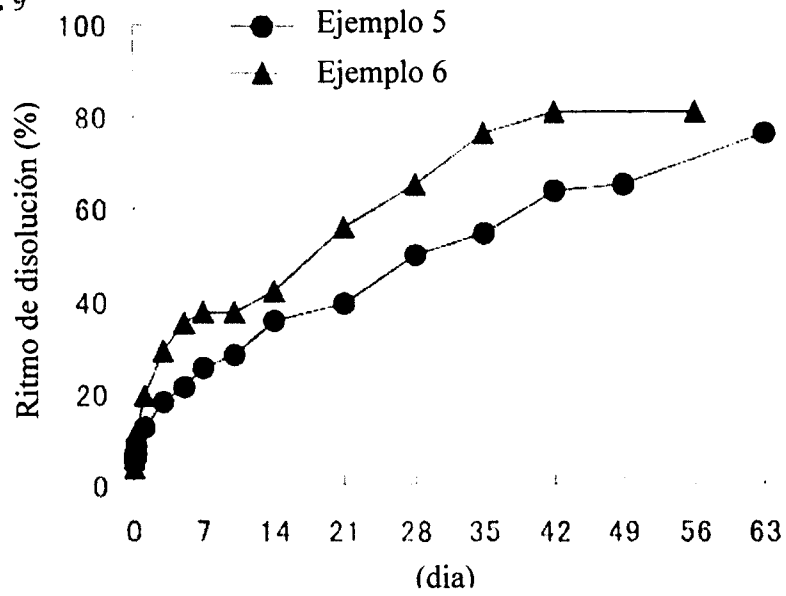


Fig.10

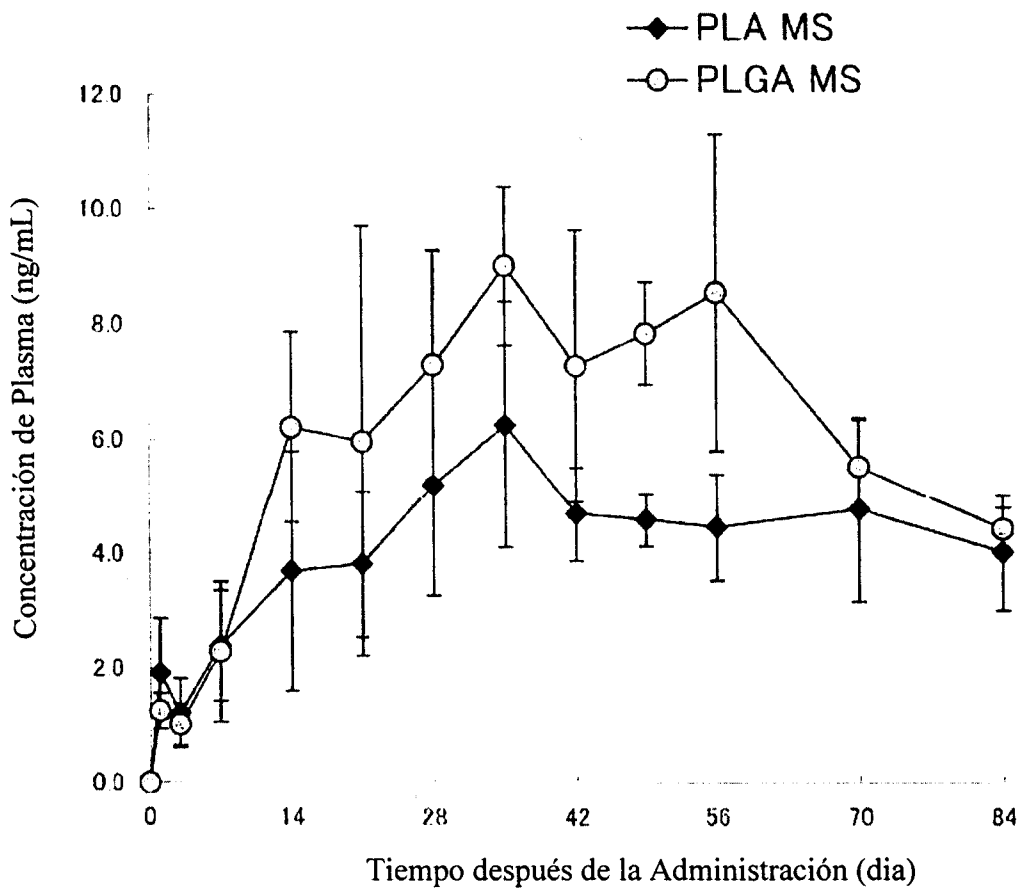


Fig.11



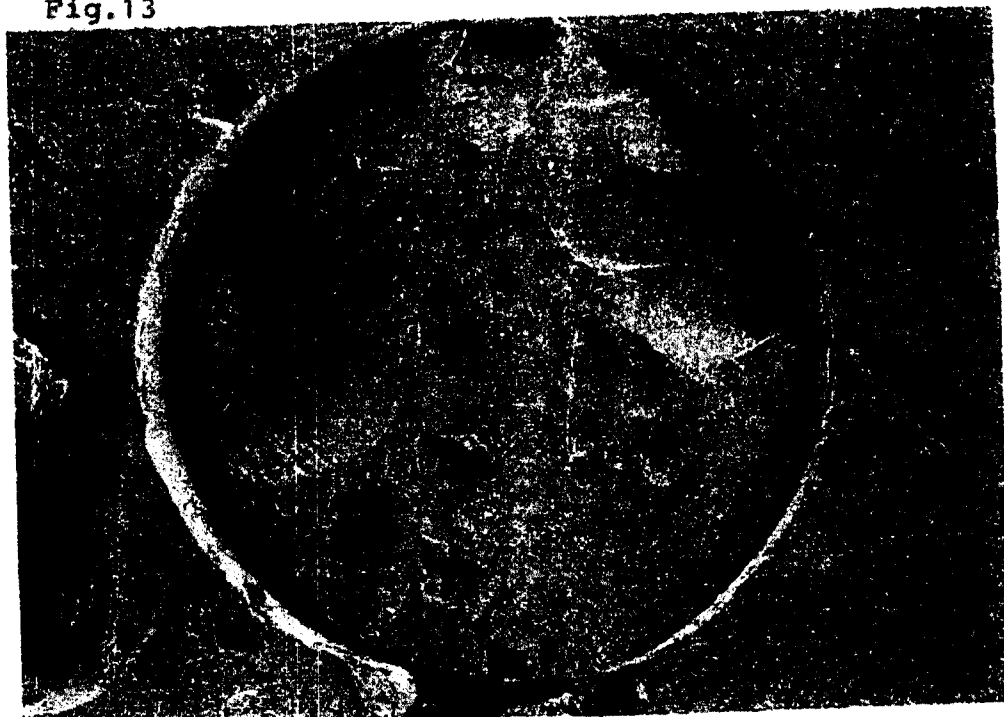
100  $\mu$ m

Fig.12



10.0  $\mu$ m

Fig.13



20.0  $\mu\text{m}$

Fig.14



4.00  $\mu\text{m}$

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: **30 DE DICIEMBRE DE 2009**

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

(72) Inventor(es) **Shogo HIRAOKA**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

| (30) Prioridad  | (31) No. Prioridad | (32) Fecha        | (33) País    |
|-----------------|--------------------|-------------------|--------------|
| <b>JAPONESA</b> | <b>2007-166183</b> | <b>25/06/2007</b> | <b>JAPON</b> |

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **31/12/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **09/06/2008**

N° publicación: **WO 2009/001697**

No. de solicitud: **PCT/JP2008/060919**

(54) Título: **MICROESFERAS CON ESTRUCTURA DE MÉDULA/CORAZA**

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

## DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS INDUSTRIALES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30 DE DICIEMBRE DE 2009

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(72) Inventor(es) Shogo HIRAOKA

(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

|                |      |               |     |            |           |
|----------------|------|---------------|-----|------------|-----------|
| (30) Prioridad | (31) | No. Prioridad | 32) | Fecha      | (33) Pais |
| JAPONESA       |      | 2007-166183   |     | 25/06/2007 | JAPON     |

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 09/06/2008

No. de solicitud: PCT/JP2008/060919

(87) Publicación internacional:

Fecha: 31/12/2008

No. de publicación: WO 2009/001697

(54) Titulo: MICROESFERAS CON ESTRUCTURA DE MÉDULA/CORAZA

Resumen:

Las microesferas que tienen una estructura de médula/coraza y una forma esférica,

(a) la médula compuesta por aripiprazole en estado sólido; y

(b) la coraza que recubre toda o la mayor parte de la superficie de la médula, y la coraza que comprende a polímero biodegradable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 09-149222- -00000-0000  
Fecha: 2009-12-30 15:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54



LISTA DE CHEQUEO  
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

|                                                                       |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que p... solicitud          |
| <input type="checkbox"/>                                              | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                     |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                                                       |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita Diseño Industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                           |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                   |