



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-302836-00000-0000

Fecha: 2013-12-30 16:32:23
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 69

Industria y C

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACION LIOFILIZADA QUE CONTIENE ARIPIPAZOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-302836- -00000-0000

Fecha: 2013-12-30 16:32:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/JP2012/065180	Fecha 2012/06/07
	Publicación Internacional No.	WO 2012/169662	Fecha 2012/12/13
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	FORMULACIÓN LIOFILIZADA QUE CONTIENE ARIPIRAZOL		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/016, A61K 009/019		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 1018535, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Tokyo	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Japón	Japón
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. HIRAOKA	Shogo	Japonés
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Japón		Osaka
	DIRECCIÓN OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón		
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS De Páez	NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	U.S.A.	US	61/494,088
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2012/06/07

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-130456</u> No. <u>13-130740</u>	Fecha: <u>2013/12/17</u> Fecha: <u>2013/12/18</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luiz Clemencia Soberón</u> <u>TP #23555</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>43</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>20</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>6</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales a 10 por \$300.000.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2012 (13.12.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/169662 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/19 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/JP2012/065180
- (22) International Filing Date:
7 June 2012 (07.06.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/494,088 7 June 2011 (07.06.2011) US
- (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) Agent: Saegusa & Partners; 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
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))



WO 2012/169662 A1

(54) Title: FREEZE-DRIED ARIPIPRAZOLE FORMULATION

(57) Abstract: An object of the present invention is to provide a freeze-dried aripiprazole powder formulation that exhibits good dispersibility and is easily dispersed into a homogenous suspension when reconstituted with water. The present invention provides a freeze-dried aripiprazole formulation obtained by a process comprising the steps of spraying for freezing an aripiprazole suspension containing (I) aripiprazole, (II) a vehicle for the aripiprazole, and (III) water for injection, and drying

DESCRIPCIÓN

FORMULACIÓN LIOFILIZADA QUE CONTIENE ARIPIPRAZOL

Campo técnico

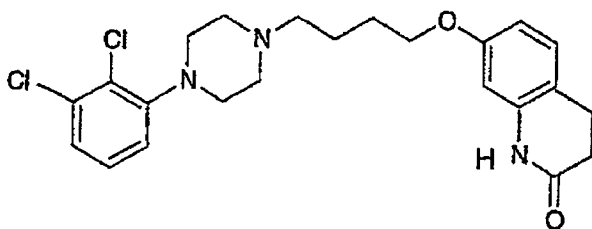
Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de EE.UU. con No. de Serie 61/494,088, presentada el 07 de junio de 2011, titulada "FORMULACIÓN LIOFILIZADA QUE CONTIENE ARIPIPRAZOL". La descripción de la solicitud antes mencionada se incorpora por referencia a la presente en su totalidad.

La presente invención se refiere a una formulación liofilizada que contiene aripiprazol.

Arte previo

Antecedentes de la Invención

El documento de patente de los Estados Unidos con el número 5.006.528 (Oshiro y colaboradores) describe 7-[(4-fenilpiperazino)-butoxi]carboestirilos que incluyen aripiprazol, como antagonistas de los neurotransmisores dopaminérgicos. El aripiprazol es un agente antipsicótico atípico útil para tratar la esquizofrenia y tiene la siguiente estructura.



El aripiprazol es poco soluble en agua ($< 1 \mu\text{g/ml}$ a temperatura ambiente).

Una formulación de aripiprazol inyectable, estéril y de acción prolongada es meritoria como forma de dosificación del fármaco, dado que mejora el cumplimiento de los pacientes y, por lo tanto, reduce el índice de reduce la tasa de recidiva en el tratamiento de esquizofrenia.

Los ejemplos de productos farmacológicos de acción prolongada conocidos para el tratamiento de la esquizofrenia

incluyen decanoato de haloperidol y decanoato de flufenazina; ambos tienen un compuesto de éster de baja solubilidad en agua disuelto en aceite de sésamo. También son conocidas las microcápsulas que contienen risperidona (W095/13814) y olanzapina (W099/12549).

Listado de patentes mencionadas

Documento de patente 1: documento de patente de los Estados Unidos con el número 5.006.528.

Documento de patente 2: WO2005/041937.

Documento de patente 3: WO1995/13814.

Documento de patente 4: WO1999/12549.

Documento de patente 5: WO2003/26659.

Otra bibliografía

Documento 1: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.92, No.2, 319-332 (2003)

Resumen de la invención

Problema técnico

Los presentes inventores trataron de desarrollar una jeringa precargada (una jeringa precargada para aplicar una inyección, la cual se prepara inmediatamente antes de su uso), que contiene una formulación de aripiprazol liofilizado y agua para inyectables, los cuales se mezclan entre sí inmediatamente antes de utilizarlos, para reconstituir una suspensión lista para usar.

Para producir una jeringa precargada de esta naturaleza, debe colocarse una formulación de aripiprazol liofilizado en una jeringa. Por cuestiones de conveniencia de este llenado, es preferible usar una formulación de aripiprazol liofilizado en polvo. En particular, para pesar con exactitud la cantidad de preparación farmacéutica de relleno, se prefiere emplear un polvo.

Para llenar una jeringa con polvo, normalmente se emplean métodos que utilizan el polvo a granel propiamente dicho o un polvo secado por aspersion. Sin embargo, cuando se usaban estos métodos, el aripiprazol o las partículas que lo contenían

denotaban baja dispersabilidad, y formar una suspensión homogénea dentro de la jeringa se hacía imposible. En consecuencia, se ha intentado llenar la jeringa con un polvo obtenido triturando una formulación de aripiprazol liofilizado en forma de torta, según se describe en el documento de patente con el número WO2005/041937. Sin embargo, la formulación resultante de aripiprazol liofilizado en polvo denotó mala dispersabilidad al reconstituirla con agua; por lo tanto, no fue sencillo formar una suspensión homogénea. Este resultado fue inesperado, porque la formulación del aripiprazol liofilizado en forma de torta se reconstituye fácilmente en una suspensión homogénea agregándole agua. (El resultado anterior fue un descubrimiento de los presentes inventores, dado que anteriormente se desconocía. Se ofrecerá una explicación detallada más adelante, a modo de ejemplo comparativo).

El término "dispersabilidad", conforme se emplea en la presente, se refiere al nivel de dispersión de la formulación en polvo en agua, cuando el agua se agrega a la formulación en polvo de relleno. En consecuencia, la frase "denotan una mala dispersabilidad/deficiencias en la dispersabilidad" o "mala dispersión", conforme se emplea en la presente, se refiere a la propiedad en la que al agregarse el agua a la formulación en polvo de relleno, el agua apenas penetra en el polvo, y la formulación en polvo no se dispersa fácilmente en agua. Al dispersarse en agua, la formulación en polvo obtenida por trituración de la formulación de aripiprazol liofilizado en forma de torta tiene los problemas de que se formen grumos y que sigan quedando porciones en estado de polvo, debido a la falta de penetración del agua.

Por lo tanto, era necesario desarrollar una formulación de aripiprazol liofilizado en polvo que tuviese una buena dispersabilidad y que se dispersara fácilmente en una suspensión homogénea en el momento de la reconstitución con agua.

Solución al problema

La invención de esta solicitud, por ejemplo, incluye los ítems mencionados a continuación. En adelante, "% p/p" se refiere al "% (peso/peso)" y "% p/v" se refiere al "% (peso/volumen)".

Ítem 1a. Una formulación de aripiprazol liofilizado, obtenida mediante un proceso que comprende los pasos de pulverización, con el fin de congelar una suspensión de aripiprazol que contiene:

- (I) aripiprazol,
- (II) un vehículo para el aripiprazol y
- (III) agua para inyectables y
secado.

Más específicamente, la formulación liofilizada del ítem 1a puede describirse como en el siguiente ítem 1b.

Ítem 1b. Una formulación liofilizada, obtenida mediante un proceso que comprende los pasos de congelar por aspersión una suspensión de aripiprazol, la cual contiene:

- (I) aripiprazol,
- (II) un vehículo para el aripiprazol y
- (III) agua para inyectables
para formar partículas congeladas por aspersión y
secar las partículas congeladas por aspersión para obtener
partículas secadas por aspersión y congelamiento.

Ítem 2. La formulación liofilizada de acuerdo con el ítem 1a o 1b, que consiste esencialmente en partículas (partículas secadas por aspersión y congelamiento), cuyo tamaño de partícula es sustancialmente de 30 μm o más (con preferencia, de 50 μm o más, con mayor preferencia, de 70 μm o más, y con mayor preferencia todavía, 75 μm o más).

Ítem 3. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 2, que comprende aripiprazol en una cantidad del 50% p/p o más (con preferencia, 60% p/p o más, y con mayor preferencia, 70% p/p o más).

Ítem 4. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 3, que tiene una densidad volumétrica de 0,05 a 0,5 g/ml (con preferencia, de 0,08 a 0,4 g/ml y, con mayor preferencia, de 0,1 a 0,3 g/ml).

Ítem 5. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 4, en la cual el aripiprazol tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones.

Ítem 6. La formulación liofilizada de acuerdo con el ítem 5, en la cual el aripiprazol tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 2,5 micrones.

Ítem 7a. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 6, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga y tampones.

Ítem 7b. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 7a, en la cual la suspensión de aripiprazol contiene, como vehículo, al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga y tampones.

Ítem 8a. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 7b, que comprende:

(II-a) uno o más agentes de suspensión,

(II-b) uno o más agentes de carga y

(II-c) uno o más tampones.

Ítem 8b. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 8a, en la cual la suspensión de aripiprazol contiene, como vehículo:

(II-a) uno o más agentes de suspensión,

(II-b) uno o más agentes de carga y

(II-c) uno o más tampones.

Ítem 9a. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 8b, que comprende:

(II-a) carboximetilcelulosa o una sal de la misma,

(II-b) manitol y

(II-c) fosfato de sodio.

Ítem 9b. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 9a, en la cual la suspensión de aripiprazol contiene, como vehículo,

(II-a) carboximetilcelulosa o una sal de la misma,

(II-b) manitol u

(II-c) fosfato de sodio.

Ítem 10a. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 9b, que comprende, además, (IV) un agente regulador del pH.

Ítem 10b. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 10a, en la cual la suspensión de aripiprazol comprende, además, (IV) un agente regulador del pH.

Ítem 11. La formulación liofilizada de acuerdo con el ítem 10a o 10b, en la cual el agente regulador del pH es hidróxido de sodio.

Ítem 12. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 11, que comprende:

(I) aripiprazol,

(II-a) carboximetilcelulosa o una sal sódica de la misma,

(II-b) manitol,

(II-c) fosfato de sodio (para regular el pH a un valor cercano a 7) y, opcionalmente,

(IV) hidróxido de sodio (para regular el pH a un valor cercano a 7).

Ítem 13. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 12, en la cual el aripiprazol está en forma de un monohidrato.

Ítem 14a. Un proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado que comprende los siguientes pasos:

(e'-1) congelar por aspersion una suspensión de aripiprazol

que tiene un tamaño medio de partícula incluido dentro del rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, para obtener partículas congeladas por aspersión; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por aspersión para obtener partículas secadas por aspersión y congelamiento.

Ítem 14b. Un proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado que comprende los siguientes pasos:

(d') reducir el tamaño medio de partícula de aripiprazol, en una suspensión principal, que se forma mezclando el aripiprazol, un vehículo para el aripiprazol y agua, hasta ubicarse en el rango variable de entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones, con el fin de formar una suspensión final;

(e'-1) congelar por aspersión la suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, para obtener partículas congeladas por aspersión; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por aspersión, para obtener partículas secadas por aspersión y congelamiento.

Ítem 14c. Un proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado, que comprende los siguientes pasos:

(c') mezclar aripiprazol, un vehículo estéril para el aripiprazol y agua, a fin de formar una suspensión principal;

(d') reducir el tamaño medio de partícula de aripiprazol en la suspensión principal, hasta ubicarse en el rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, con el fin de formar una suspensión final;

(e'-1) congelar por aspersión la suspensión de aripiprazol, que tiene un tamaño medio de partícula incluido dentro del rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, para obtener partículas congeladas por aspersión; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por aspersión para obtener partículas secadas por aspersión y congelamiento.

Los procesos de producir una formulación de aripiprazol

liofilizado de acuerdo con los ítems 14a a 14c son preferidos como métodos para producir la formulación liofilizada de cualquiera de los ítems 1a a 13.

Ítem 15. El proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado, de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 13, que comprende los siguientes pasos:

(a) preparar aripiprazol estéril a granel, que tenga una distribución deseada de tamaños de partícula;

(b) preparar un vehículo estéril para el aripiprazol estéril a granel;

(c) mezclar el aripiprazol y el vehículo, para formar una suspensión principal estéril que contiene el aripiprazol;

(d) reducir el tamaño medio de partícula del aripiprazol presente en la suspensión principal estéril hasta que se ubique en el rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, con el fin de formar una suspensión estéril final; y

(e) pulverizar para formar la suspensión final y secar.

Ítem 16. El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 14a a 15, en el cual la reducción del tamaño medio de partícula de aripiprazol en la suspensión (principal estéril) se lleva a cabo por molienda húmeda.

Ítem 17. El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 14a a 16, en el cual la pulverización en el paso (e) o (e'-1) es una pulverización a baja temperatura para congelar o bien, una pulverización a presión reducida para congelar.

Ítem 18. El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 14a a 17, que comprende, además, seleccionar las partículas (partículas secadas por aspersión y congelamiento) que tengan un tamaño de partícula de 30 μm o más (con preferencia, de 50 μm o más, con mayor preferencia, de 70 μm o más y, con mayor preferencia todavía, de 75 μm o más).

Ítem 19. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 13, que denota buena dispersabilidad

y que forma una suspensión de aripiprazol homogénea cuando se reconstituye con agua.

Ítem 20. La formulación liofilizada de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 13 y 19, que comprende partículas con un tamaño de partícula inferior a 75 μm , en una cantidad de 15% p/p o menos.

Ítem 21. Una suspensión de aripiprazol homogénea reconstituida de la formulación liofilizada, de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 1a a 13, 19 y 20, mediante el agregado de agua a la misma.

Ítem 22. Una formulación de aripiprazol, que comprende aripiprazol y un vehículo para el aripiprazol y que se encuentra en forma de un polvo (con preferencia, que tiene un tamaño de partícula de 1 mm o menos), siendo que las partículas del polvo son esféricas y porosas.

Ítem 23. La formulación de aripiprazol de acuerdo con el ítem 22, que comprende partículas liofilizadas (con preferencia, partículas secadas por aspersion y congelamiento), las cuales tienen un tamaño de partícula sustancialmente de 30 μm o más (con preferencia, de 50 μm o más, con mayor preferencia, de 70 μm o más y, con mayor preferencia todavía, de 75 μm o más).

Ítem 24. La formulación de aripiprazol de acuerdo con el ítem 22 o 23, que comprende aripiprazol en una cantidad de 50% p/p o más (con preferencia, 60% p/p o más y, con mayor preferencia todavía, 70% p/p o más).

Ítem 25. La formulación de aripiprazol de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 22 a 24, que tiene una densidad volumétrica de 0,05 a 0,5 g/ml, con mayor preferencia, de 0,08 a 0,4 g/ml y, con mayor preferencia todavía, de 0,1 a 0,3 g/ml.

Ítem 26. La formulación de aripiprazol de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 22 a 25, en la cual el aripiprazol tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones.

Ítem 27. La formulación de aripiprazol de acuerdo con el ítem 26, en la cual el aripiprazol tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 2,5 micrones.

Ítem 28. La formulación de aripiprazol de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 22 a 27, que comprende partículas con un tamaño de partícula de 75 μm o menos, en una cantidad de 15% p/p o menos.

Ítem 29. La formulación de aripiprazol de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 22 a 28, que es una formulación liofilizada.

Ítem 30. La formulación de aripiprazol de acuerdo con el ítem 29, que es una formulación secada por aspersión y congelamiento.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1]. La figura 1 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 10% y recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector izquierdo de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 2]. La figura 2 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 10% y recogidas entre tamices de 250 μm y 500 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 3]. La figura 3 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas

secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 10% y recogidas entre tamices de 500 μm y 1000 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 4]. La figura 4 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 20% y recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 5]. La figura 5 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 20% y recogidas entre tamices de 250 μm y 500 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 6]. La figura 6 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 20% y recogidas entre tamices de 500 μm y 1000 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 7]. La figura 7 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 30% y

recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector izquierdo de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 8]. La figura 8 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 30% y recogidas entre tamices de 250 μm y 500 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 9]. La figura 9 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 30% y recogidas entre tamices de 500 μm y 1000 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 1 mm, y la barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la derecha indica 20 μm .

[Fig. 10]. La figura 10 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, obtenidas secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 10% y recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca situada en el sector izquierdo de la base de la foto de la derecha indica 4 μm .

[Fig. 11]. La figura 11 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de partículas secadas por aspersión y congelamiento, que se obtuvieron secando por aspersión y congelamiento una suspensión al 10% y que pasaron a través de un tamiz de 75 μm . La barra

blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca situada en el sector izquierdo de la base de la foto de la derecha indica 4 μm .

[Fig. 12]. La figura 12 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) del polvo obtenidas triturando un producto liofilizado en un vial ("producto liofilizado en un vial") y recogidas entre tamices de 75 μm y 250 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca situada en el sector izquierdo de la base de la foto de la derecha indica 4 μm .

[Fig. 13]. La figura 13 muestra el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) del polvo que se obtuvo triturando un producto liofilizado en un vial y que pasaron a través de un tamiz de 75 μm . La barra blanca situada en el sector derecho de la base de la foto de la izquierda indica 50 μm , y la barra blanca situada en el sector izquierdo de la base de la foto de la derecha indica 4 μm .

[Fig. 14]. La figura 14 muestra el aspecto de una suspensión obtenida dispersando un producto liofilizado no triturado (en forma de torta) en un vial en agua.

[Fig. 15]. La figura 15 muestra el aspecto de una suspensión obtenida tamizando un producto secado por aspersión y congelamiento el producto, para recoger un polvo obtenido entre tamices de 75 μm y 250 μm y dispersando el polvo en agua.

[Fig. 16]. La figura 16 muestra el aspecto de una suspensión obtenida tamizando un producto secado por aspersión y congelamiento el producto, para recoger un polvo que pasó a través de un tamiz de 75 μm y dispersando el polvo en agua.

[Fig. 17]. La figura 17 muestra el aspecto de una suspensión obtenida triturando un producto liofilizado en un vial, dentro de un vial, tamizando el polvo para recoger un polvo que pasó a través de un tamiz de 75 μm , y dispersando el polvo en agua.

[Fig. 18]. La figura 18 muestra el aspecto de una suspensión obtenida triturando un producto liofilizado en un vial en el vial, tamizando el polvo para recoger un polvo obtenido entre tamices de 75 μm y 250 μm , y dispersando el polvo en agua.

Descripción de las modalidades

La presente invención se describirá a continuación en forma más detallada. Naturalmente, "micrón" indica la misma medida que " μm ".

La presente invención provee la siguiente preparación farmacéutica:

Una formulación de aripiprazol liofilizado, obtenida mediante un proceso que comprende los siguientes pasos:

pulverización, con el fin de congelar una suspensión de aripiprazol que contiene:

- (I) aripiprazol,
 - (II) un vehículo para el aripiprazol y
 - (III) agua para inyectables y
- secado.

Esta formulación liofilizada se obtiene produciendo una suspensión de aripiprazol que contiene los componentes (I) a (III) y sometiendo luego a la suspensión a un paso de secado por aspersion y congelamiento. La "suspensión de aripiprazol" es una suspensión homogénea. La "suspensión de aripiprazol final", obtenida mediante el proceso de producción que se describe a continuación, resulta particularmente preferida.

Esta formulación liofilizada se encuentra en forma de un polvo y denota una buena dispersabilidad en agua. En consecuencia, la formulación liofilizada puede reconstituirse fácilmente formando una suspensión homogénea al agregarle agua. La suspensión obtenida tiene las mismas propiedades que la suspensión antes de someterse al secado por aspersion y congelamiento. En particular, cuando la cantidad de agua agregada para la reconstitución es la misma que la cantidad de agua

perdida durante el secado por congelamiento o liofilizado, la suspensión obtenida tiene la misma constitución y propiedades que la suspensión antes de ser sometida a secado por aspersión y congelamiento.

Más específicamente, cuando se reconstituye con agua, la formulación liofilizada puede formar una suspensión inyectable que puede liberar aripiprazol en una cantidad terapéutica durante un período de al menos 1 semana, con preferencia, de 2, 3 o 4 semanas y hasta 6 semanas o más, cuando se inyecta (con preferencia, por vía intramuscular). La suspensión inyectable puede liberar aripiprazol en una cantidad terapéutica durante al menos 1 semana, con preferencia, al menos 2 semanas, con mayor preferencia, al menos 3 semanas y, con mayor preferencia todavía, al menos 4 semanas.

Esta formulación liofilizada se encuentra en forma de un polvo. Este polvo consiste esencialmente en partículas que comprenden: (I) aripiprazol y (II) un vehículo para el aripiprazol. Como la formulación liofilizada de la presente invención se obtiene secando por aspersión y congelamiento la suspensión, las partículas obtenidas normalmente tienen un tamaño de partícula de 1 mm o menos. En la presente memoria descriptiva, las partículas a veces se denominan "partículas secadas por aspersión y congelamiento".

Aunque el motivo no es claro, dichas partículas secadas por aspersión y congelamiento que tienen un tamaño excesivamente pequeño de partícula tienden a denotar inesperadamente una mala dispersabilidad cuando se le agrega agua para su reconstitución. La formulación en polvo obtenida por secado por aspersión y congelamiento, por lo general, no contiene partículas de tamaño pequeño en una cantidad tal como para que cause una mala dispersabilidad y, por lo tanto, la remoción de las partículas de tamaño pequeño no es un requisito particular, aunque sí se lo prefiere.

Es decir, con preferencia, la formulación liofilizada consiste en partículas cuyo tamaño es mayor que un valor específico. Más específicamente, la formulación liofilizada con preferencia, consiste en partículas cuyo tamaño es sustancialmente de 30 μm o más, con mayor preferencia, que tienen un tamaño de partícula de sustancialmente 50 μm o más, con mayor preferencia todavía, un tamaño de partícula de sustancialmente 70 μm o más, y en particular, con preferencia, un tamaño de partícula de 75 μm o más. Dicha formulación liofilizada puede obtenerse, por ejemplo, tamizando la formulación secada por aspersión y congelamiento, utilizando un tamiz que tiene un tamaño específico de abertura. Más específicamente, por ejemplo, la formulación liofilizada obtenida secando por aspersión y congelamiento la suspensión, se tamiza usando un tamiz que tenga un tamaño de abertura de 30 μm , y el polvo que queda en el tamiz se recoge para obtener una formulación liofilizada con un tamaño de partícula de "sustancialmente de 30 μm o más". La frase "sustancialmente de 30 μm o más" se refiere a que "se obtuvieron mediante un procedimiento para seleccionar partículas de 30 μm o más" (por ejemplo, tamizado) y no significa que no contiene partículas con un tamaño de partícula inferior a 30 μm .

Además, aunque no sea una "formulación liofilizada que consista en partículas con un tamaño superior a un valor específico", preferiblemente podrá usarse toda formulación liofilizada que no contenga partículas pequeñas en una cantidad tal que afecte la dispersabilidad. Según se ha descrito anteriormente, como la formulación en polvo obtenida por secado por aspersión y congelamiento, por lo general, no contiene partículas pequeñas en una cantidad tal como para afectar la dispersabilidad, dicha formulación secada por aspersión y congelamiento es preferible. Los ejemplos específicos de tales formulaciones incluyen: una formulación liofilizada que comprende partículas con un tamaño de partícula inferiores a 75 μm ,

preferiblemente en una cantidad de 15% p/p o menos; con mayor preferencia, de 10% p/p o menos y, con mayor preferencia todavía, de 8% p/p o menos. La proporción de las partículas en la formulación puede determinarse tamizando con un tamiz cuyo tamaño de abertura sea de 75 μm , recogiendo una porción del polvo que pase a través del tamiz, pesando la porción recogida y calculando la proporción de la porción, sobre la base del peso total de la formulación liofilizada.

El tamaño de partícula de las partículas secadas por aspersión y congelamiento depende de cuán fino sea el rocío (el tamaño de las gotitas rociadas) durante la pulverización, y, de este modo, se puede ajustar convenientemente regulando la presión de pulverización, el orificio de la boquilla del pulverizador, etc. en el momento de realizar la pulverización. Además, dado que las partículas se producen por secado por aspersión y congelamiento, dichas partículas pueden ser aproximadamente esféricas.

La formulación liofilizada (las partículas secadas por aspersión y congelamiento) de la presente invención con preferencia, contiene aripiprazol en una cantidad de 50% p/p o más, con mayor preferencia, de 60% p/p o más, y, con mayor preferencia todavía, de 70% p/p o más.

La densidad volumétrica de la formulación liofilizada de la presente invención (es decir, las partículas secadas por aspersión y congelamiento) es con preferencia, de 0,05 a 0,5 g/ml, con mayor preferencia, de 0,08 a 0,4 g/ml y, con mayor preferencia todavía, de 0,1 a 0,3 g/ml. La densidad volumétrica en la presente se refiere a un valor obtenido vertiendo la formulación liofilizada (polvo) en una probeta graduada y midiendo el volumen y el peso de la formulación, y dividiendo el peso por el volumen.

El vehículo puede incluir uno o más agentes de suspensión, uno o más agentes de carga, y uno o más tampones. Más

específicamente, el vehículo es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga, y tampones.

El agente de suspensión está presente en una cantidad variable entre aproximadamente 0,2 y alrededor de 10% p/v, y con preferencia, entre aproximadamente 0,5 y alrededor de 5% p/v, sobre la base de la formulación estéril para inyectables. La "formulación estéril para inyectables", conforme se emplea en la presente, se refiere una suspensión estéril de aripiprazol, homogénea, que contiene los componentes anteriores: (I) a (III) (incluida la suspensión antes del secado por aspersion y congelamiento y la suspensión obtenida reconstituyendo la formulación liofilizada con agua). Los ejemplos de agentes de suspensión adecuados para usar incluyen, aunque en forma no taxativa, uno, dos o más de los siguientes: carboximetilcelulosa sódica, celulosa hidroxipropílica, carboximetilcelulosa, hidroxipropiletil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa y polivinilpirrolidona. Entre ellas, se prefieren la carboximetilcelulosa sódica y la polivinilpirrolidona.

Otros agentes de suspensión adecuados para usar en el vehículo para el aripiprazol incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos (incluidos los tensioactivos no iónicos y iónicos), tales como cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatido), dextrano, glicerol, goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetostearílico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, alquilésteres de polioxietileno (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino polioxietilénicos, ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietilénicos (por ejemplo, los que se comercializan como Tweens (marca), tales como Tween 20 (marca) y Tween 80 (marca)

(ICI Specialty Chemicals); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxs 3350 (marca) y 1450 (marca); y Carbopol 934 (Union Carbide)), bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa de ti-calcio, celulosas hidroxipropílicas (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato aluminico de magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superiora y tritón), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68 (marca) y F108 (marca), que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908 (marca), también conocidos como Poloxamine 908 (marca), que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); fosfolípidos cargados, tales como dimiristoil-fosfatidil-glicerol, dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508 (marca) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT (marca), que es un dioctil-éster de ácido sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid)); Duponol P (marca), que es un lauril-sulfato de sodio (DuPont); Tritons X-200 (marca), que es un alquil-aril-poliéter-sulfonato (Rohm y Haas); Crodestas F-110, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-10G (marca) o Surfactant 10-G (marca) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-400 (Croda, Inc.); y SA90HCO, que 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- β -D-glucopiranosido; n-decil- β -D-

maltopiranosido; n-dodecil-β-D-glucopiranosido; n-dodecil-β-D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil-β-D-tiogluco-sido; n-hexil-β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonilo β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octil-β-D-tiogluco-piranosido y similares.

La mayoría de estos agentes de suspensión son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen detalladamente en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [Manual de Excipientes Farmacéuticos], publicado en forma conjunta por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (*The Pharmaceutical Press*, 1986), incorporado específicamente por referencia. Los agentes de suspensión se encuentran comercialmente disponibles y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas en este campo. Los agentes de suspensión pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

Cuando el tamaño medio de partícula del aripiprazol en la suspensión es de aproximadamente 1 micrón o más, se prefieren particularmente la carboximetilcelulosa o las sales sódicas de la misma.

El agente de carga (también denominado "criogénico/lioprotector") puede usarse en una cantidad tal que sirva para elaborar la formulación estéril para inyectables aproximadamente isotónica con la sangre, en el momento de la administración. Más específicamente, el agente de carga está presente en una cantidad variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10% p/v, con preferencia, entre aproximadamente 3 y alrededor de 8% p/v y, con mayor preferencia, entre aproximadamente 4 y alrededor de 5% p/v, sobre la base de la formulación estéril para inyectables. La "formulación estéril para inyectables", conforme se emplea en la presente, se refiere a una suspensión estéril de aripiprazol homogénea que contiene

los componentes anteriores (I) a (III) (incluida la suspensión antes del secado por aspersión y congelamiento y la suspensión obtenida mediante la reconstitución de la formulación liofilizada con agua). Los ejemplos de los agentes de carga adecuados para usar en la presente incluyen, aunque en forma no taxativa, uno, dos o más de los siguientes: manitol, sacarosa, maltosa, xilitol, glucosa, almidones, sorbital, y similares. Cuando el tamaño medio de partícula de aripiprazol en la suspensión es de aproximadamente 1 micrón o más, es preferible usar manitol.

El tampón se emplea en una cantidad tal que sirva para regular el pH de la suspensión acuosa de la formulación de aripiprazol liofilizado, hasta alcanzar un valor comprendido entre alrededor de 6 y aproximadamente 8 y, con preferencia, de 7 aproximadamente. Para alcanzar este pH, el tampón, según su tipo, normalmente se utiliza en una cantidad variable entre aproximadamente 0,02 y alrededor de 2% p/v, con preferencia, entre aproximadamente 0,03 y alrededor de 1% p/v y, con mayor preferencia, entre aproximadamente 0,1% p/v, basándose en el peso total de la formulación estéril para inyectables. La "formulación estéril para inyectables", conforme se emplea en la presente, se refiere a una suspensión estéril de aripiprazol homogénea, la cual contiene los componentes (I) a (III) anteriores (incluida la suspensión antes del secado por aspersión y congelamiento y la suspensión obtenida mediante la reconstitución de la formulación liofilizada con agua). Los ejemplos de tampones adecuados para emplear en la presente incluyen, aunque en forma no taxativa, uno, dos o más de los siguientes: fosfato de sodio, fosfato de potasio y tampón TRIS. Entre ellos, se prefiere el fosfato de sodio.

La formulación liofilizada de la invención puede contener, opcionalmente, un agente regulador del pH, que se emplea en una cantidad tal como para regular el pH de la suspensión antes del secado por aspersión y congelamiento y la suspensión acuosa del aripiprazol secado por congelamiento o liofilizado (suspensión

obtenida mediante la reconstitución de la formulación liofilizada con agua) en el rango que fluctúa entre aproximadamente 6 y alrededor de 7,5, y con preferencia, de aproximadamente 7, y puede ser un ácido o una base, según el pH de la suspensión acuosa del aripiprazol liofilizado tenga que elevarse o bajarse para alcanzar el pH neutro de aproximadamente 7. De este modo, cuando hay que bajar el pH, es posible usar un agente regulador del pH ácido —como por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, con preferencia, ácido clorhídrico. Cuando hay que subir el pH, se usa un agente regulador del pH básico, como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio; con preferencia, se emplea el hidróxido de sodio. Dichos agentes reguladores del pH pueden emplearse individualmente o en una combinación de dos o más.

La formulación liofilizada de la presente invención se obtiene al congelar por aspersion la suspensión de aripiprazol, que contiene los componentes (I) a (III) anteriores, a fin de obtener partículas de aripiprazol liofilizadas, y al secar las partículas congeladas por aspersion.

Las partículas congeladas por aspersion contienen los componentes (I) a (III) (sin embargo, el agua para inyectables (III) se encuentra en forma de hielo). Cuando las partículas congeladas por aspersion se vuelven a secar, el agua para inyectables (III) se retira de las partículas para obtener partículas que contengan los componentes (I) y (II) (partículas secadas por aspersion y congelamiento). Las partículas secadas por aspersion y congelamiento son porosas (y su forma puede describirse como espumosa). Esto se debe presumiblemente a que cuando las partículas se secan, solamente se pierden las porciones de hielo derivadas del componente (III) presentes en las partículas congeladas por aspersion.

La formulación secada por aspersion y congelamiento se encuentra en forma de partículas que comprenden los componentes

(I) y (II), según se ha descrito anteriormente. La relación del componente (II) al componente (I) en las partículas es la misma que en la suspensión liofilizada.

Más específicamente, la cantidad del agente de suspensión varía, con preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 5 partes en peso por cada 100 partes en peso de aripiprazol; la cantidad del agente de carga varía, con preferencia, entre aproximadamente 5 y alrededor de 25 partes en peso por cada 100 partes en peso de aripiprazol, y la cantidad del tampón varía, con preferencia, entre aproximadamente 0,05 y alrededor de 0,5 partes en peso por cada 100 partes en peso de aripiprazol.

La porosidad puede ser presumiblemente uno de los motivos por los cuales las partículas secadas por aspersión y congelamiento tienen una excelente dispersabilidad en agua. Sin embargo, independientemente del tamaño de partícula de las partículas secadas por aspersión y congelamiento, existe poca diferencia en el tamaño de poros de las partículas, etc., en tanto que las partículas secadas por aspersión y congelamiento con un tamaño excesivamente pequeño de partícula tienden a presentar una mala dispersabilidad en agua, según se ha descrito anteriormente. En consecuencia, es difícil explicar la dispersabilidad en agua solamente desde el punto de vista de la porosidad de las partículas.

La presente invención contempla, asimismo, un proceso para producir una formulación liofilizada que comprende los siguientes pasos:

(a) preparar aripiprazol a granel, que tenga una distribución deseada de tamaños de partícula;

(b) preparar un vehículo para el aripiprazol a granel;

(c) mezclar el aripiprazol, el vehículo estéril y el agua para formar una suspensión principal;

(d) reducir el tamaño medio de partícula del aripiprazol en la suspensión principal, hasta ubicarse en el rango variable

entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, con el fin de formar una suspensión final; y

(e) pulverizar para congelar la suspensión final, y secar para formar una formulación liofilizada.

El paso (e) es un paso de secado por aspersión y congelamiento de la suspensión de aripiprazol. Más específicamente, el paso (e) se puede subdividir en los siguientes pasos:

(e'-1) rociar y congelar una suspensión de aripiprazol con un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones (correspondiente a la suspensión final) para obtener partículas congeladas por aspersión; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por aspersión para obtener partículas secadas por aspersión y congelamiento.

Según se ha descrito anteriormente, en el proceso de producción, después de producir la "suspensión principal de aripiprazol" (paso (c)), el tamaño medio de partícula de aripiprazol en la suspensión principal se reduce para obtener una "suspensión de aripiprazol final" (paso (d)), y la suspensión final se pulveriza y congela y se seca (paso (e)) para obtener una formulación liofilizada.

La suspensión principal de aripiprazol, conforme se emplea en la presente, simplemente se refiere a una suspensión que se obtiene al mezclar aripiprazol a granel con el vehículo y agua. La suspensión de aripiprazol final se refiere a una suspensión obtenida moliendo el aripiprazol para ajustar el tamaño medio de partícula de las partículas de aripiprazol. El aripiprazol en la suspensión final tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 μm . La suspensión final es una suspensión homogénea. La suspensión homogénea conforme se emplea en la presente se refiere a una "suspensión defloculada", que es un término empleado en el campo de las suspensiones; no se refiere a una "suspensión floculada".

En el método anterior, la reducción del tamaño medio de partícula de la suspensión principal a un tamaño medio deseado de partícula se lleva a cabo usando un procedimiento de molienda húmeda aséptica, que con preferencia, es aquel que emplea un molino de bolas para molienda húmeda aséptica. La molienda húmeda aséptica se prefiere particularmente para obtener una formulación de aripiprazol homogénea y estéril, de una distribución deseada de tamaño medio de partícula.

La expresión "tamaño medio de partícula" se refiere al diámetro medio del volumen, según se midan por métodos de difusión de luz láser (LLS, *laser-light scattering*). La distribución del tamaño de partícula se mide por métodos de LLS, y el tamaño medio de partícula se calcula a partir de la distribución del tamaño de partícula. El método LLS es sinónimo del método de difusión-difracción de láser.

La presente invención abarca, asimismo, un proceso para producir una formulación liofilizada, el cual comprende el paso (e), y un proceso para producir una formulación liofilizada que comprende los pasos (d) y (e), y un proceso para producir una formulación liofilizada que comprende los pasos (c) a (e).

El "proceso para producir una formulación liofilizada que comprende el paso (e)" puede interpretarse de la siguiente manera:

Un proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado, que comprende los pasos de:

(e'-1) pulverizar-congelar una suspensión de aripiprazol con un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, para obtener partículas congeladas por aspersión; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por aspersión para obtener partículas secadas por aspersión y congelamiento.

El "proceso para producir la formulación liofilizada que comprende pasos (d) y (e)" puede interpretarse de la siguiente

manera:

Un proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado que comprende:

el paso (d') de reducir el tamaño medio de partícula de aripiprazol en una suspensión principal, obtenida mezclando aripiprazol, un vehículo estéril para el aripiprazol y agua, hasta ubicarse en el rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, para obtener una suspensión final; y los pasos anteriores (e'-1) y (e'-2).

El "proceso para producir una formulación liofilizada que comprende los pasos (c) a (e)" puede interpretarse de la siguiente manera:

Un proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado, que comprende:

el paso (c') de mezclar aripiprazol, un vehículo estéril para el aripiprazol y agua; y

los pasos anteriores (d'), (e'-1), y (e'-2).

La formulación de aripiprazol liofilizado de la presente invención, con preferencia, contiene aripiprazol en una cantidad variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 40% p/p, con mayor preferencia, entre aproximadamente 5 y alrededor de 35% p/p y, con mayor preferencia todavía, entre aproximadamente 8 y alrededor de 30% p/p, sobre la base del peso de la formulación de suspensión obtenida por la reconstitución con agua. Es decir, la cantidad de agua empleada para la reconstitución, con preferencia, se ajusta para alcanzar un contenido de aripiprazol dentro del rango anterior mencionado.

El aripiprazol, con preferencia, tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 30 micrones, con mayor preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 20 micrones y, con mayor preferencia todavía, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones. Según se ha descrito anteriormente, el "tamaño medio de partícula" se

refiere al diámetro medio del volumen, conforme se mide por métodos de difracción-difusión de láser. La suspensión de aripiprazol homogénea que contiene los componentes (I) a (III) (incluida la suspensión antes del secado por aspersión y congelamiento y la suspensión obtenida mediante la reconstitución de la formulación liofilizada con agua) se mide usando un método de difracción-difusión de láser para determinar el tamaño medio de partícula de aripiprazol en la suspensión.

Cuando el período de liberación controlada deseado es de al menos 2 semanas aproximadamente, y con preferencia, de entre aproximadamente 3 y alrededor de 4 semanas, el tamaño medio de partícula del aripiprazol está dentro del rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 20 micrones, con preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones, con mayor preferencia, entre aproximadamente 2 y alrededor de 4 micrones, y óptimamente, de 2,5 micrones aproximadamente. Es decir, cuando una formulación inyectable se reconstituye a partir de la formulación liofilizada de la presente invención, que tiene un tamaño medio de partícula de aripiprazol comprendido en el rango específico y agregándole agua, para luego ser administrada, el período de liberación controlada de aripiprazol es de al menos 2 semanas, y puede durar 6 semanas o más. El período de liberación controlada es, con preferencia, de 2 a 4 semanas y, con mayor preferencia, de 3 a 4 semanas. El aripiprazol incluido en la formulación liofilizada de la presente invención que denota el período de liberación controlada anteriormente consignado tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 20 micrones, con preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones y, con mayor preferencia, entre aproximadamente 2 y alrededor de 4 micrones y, con mayor preferencia todavía, es de 2,5 micrones aproximadamente.

El aripiprazol que tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 2,5 micrones, tiene, por ejemplo, una

distribución del tamaño de partícula como el que se explica a continuación:

[Tabla 1]

<u>Preferido</u>	<u>Más preferido</u>
95% < 50 micrones	95% < 30 micrones
90% < 20 micrones	90% < 15 micrones
50% < 10 micrones	75% < 10 micrones
10% < 2 micrones	50% < 4 micrones
	10% < 1 micrón

El método para producir la formulación de aripiprazol liofilizado de la invención, con preferencia, se lleva a cabo con todo estéril. En consecuencia, se emplea un procedimiento aséptico para producir aripiprazol estéril a granel de una distribución del tamaño de partícula deseada. El aripiprazol estéril a granel tiene un tamaño medio de partícula variable entre aproximadamente 5 y alrededor de 1000 micrones y, con preferencia, entre aproximadamente 110 y alrededor de 500 micrones.

Preferiblemente se usan el método de cristalización por chorros y el método de cristalización aséptica para producir el aripiprazol estéril a granel.

El vehículo para el aripiprazol estéril a granel —que contiene un agente de suspensión, un agente de carga, un tampón y agua y que puede contener, opcionalmente, un agente regulador del pH— se prepara y esteriliza. El aripiprazol estéril a granel y el vehículo estéril se mezclan luego en forma aséptica, para obtener una suspensión principal estéril. El tamaño de partícula del aripiprazol se reduce a un nivel deseado por molienda húmeda. Esto, con preferencia, se lleva a cabo mediante un procedimiento de molienda húmeda aséptica donde las partículas de aripiprazol estériles dispersas en el vehículo estéril se someten a medios de molienda, en presencia de equipos de molienda para reducir el tamaño de partícula de aripiprazol hasta alcanzar un rango

variable, con preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 20 micrones, con mayor preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones, con mayor preferencia todavía, entre aproximadamente 2 y 4 micrones y, con particular preferencia, de 2,5 micrones aproximadamente, según el período de liberación controlada que se desee.

Se prefiere que el procedimiento de molienda húmeda aséptica sea un método que utilice un homogenizador a alta presión o molienda húmeda con molino de bolas. Se prefiere más un método homogeneizador de alta presión. El tamaño medio deseado de partícula de aripiprazol se logra, con preferencia, al reducir el tamaño medio de partícula en un paso de premolienda a alto esfuerzo cortante, antes de la molienda húmeda, usando un homogenizador a alta presión, y luego al reducir el tamaño medio de partícula mediante un homogenizador a alta presión para lograr el tamaño de partícula que se desea.

Además de los molinos de bolas (tales como los molinos Dyno) y el método homogeneizador de alta presión, es posible usar otros molinos de baja energía y alta energía (como por ejemplo, un molino de rodillos), y molinos de alta energía (tales como los molinos Netzsch, los molinos DC y los molinos Planetary). Sin embargo, se requiere que el procedimiento y el equipo de molienda usado puedan producir una formulación estéril de aripiprazol, con un tamaño medio deseado de partícula.

Es posible aplicar otras técnicas para reducir el tamaño de la partícula, las cuales incluyen cristalización controlada aséptica, homogenización a alto esfuerzo cortante, y microfluidización para obtener partículas con un tamaño medio de partícula en el rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 100 micrones (con preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 20 micrones, con mayor preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones, con mayor preferencia todavía, entre aproximadamente 2 y

alrededor de 4 micrones y, con particular preferencia, de aproximadamente 2,5 micrones).

El paso de aspersión y congelamiento de la presente invención (es decir, la pulverización para congelar) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos. Los ejemplos de los métodos utilizables incluyen, aunque en forma no taxativa, un método de pulverización en nitrógeno líquido, un método de pulverización a bajas temperaturas para el congelamiento y un método de pulverización a presión reducida, para el congelamiento debido al calor de la vaporización del líquido.

El paso de secar las partículas congeladas por aspersión obtenidas mediante el paso de aspersión y congelamiento también se puede ejecutar de conformidad con los métodos conocidos. Sin embargo, es preferible llevar a cabo el secado mientras las partículas se mantienen en un estado congelado. En consecuencia, el paso de secado, con preferencia, se realiza a baja temperaturas (la temperatura a la cual el hielo se sublima: por ejemplo, a unos -5°C o menos). Además, la reducción de la presión en la secadora puede promover el secado y por ende, se la prefiere. Por ejemplo, es preferible ajustar la presión del aire a 50 Pa o menos, con preferencia, a 20 Pa o menos. Más específicamente, por ejemplo, las partículas congeladas por aspersión se colocan en una liofilizadora y se mantienen a -5°C , a 20 Pa o menos, durante un mínimo de 24 horas para lograr el secado. Antes de secar, es posible realizar un paso de mantenimiento en un estado congelado. Por ejemplo, antes de secar, las partículas congeladas por aspersión pueden mantenerse a una baja temperatura (por ejemplo, cercana a los -40°C) durante un lapso variable entre aproximadamente 1 y alrededor de 5 horas, y luego secarse. Al mantener el estado de congelamiento, incluso el interior de las partículas congeladas se puede congelar con firmeza. (Las partículas secadas por aspersión y congelamiento, incluido el interior de las mismas, se congelan instantáneamente

cuando se secan por aspersión, pero solo por cuestiones de seguridad, puede incluirse el paso de mantener el estado de congelamiento).

El aripiprazol se puede usar en una forma cristalina deseada. Los ejemplos de los mismos incluyen la forma de monohidrato (hidrato de aripiprazol A) y una serie de formas anhidras, a saber, cristales de anhídrido B, cristales de anhídrido C, cristales de anhídrido D, cristales de anhídrido E, cristales de anhídrido F y cristales de anhídrido G. Las formas de cristales anteriores y otras formas de cristales de aripiprazol y los métodos para fabricarlas se describen en el documento de patente con el número WO 2003/26659, que se publicó el 4 de abril de 2003.

Según se ha descrito anteriormente, el aripiprazol está presente en una cantidad variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 40% p/v, con preferencia, entre aproximadamente 5 y alrededor de 35% p/v y, con mayor preferencia, entre aproximadamente 8 y alrededor de 30% p/v, en la formulación acuosa inyectable, es decir, la suspensión. En las modalidades preferidas, la formulación de aripiprazol liofilizado se constituye con agua para inyectables en una cantidad para obtener entre aproximadamente 10 y alrededor de 800 mg, con preferencia, entre aproximadamente 200 y alrededor de 600 mg de aripiprazol en un volumen de 2,5 ml o menos, con preferencia, 2 ml de la formulación. Más específicamente, el aripiprazol, con preferencia, está presente en la formulación acuosa inyectable, es decir, en la suspensión, en una cantidad variable entre aproximadamente 50 y alrededor de 800 mg/2 ml de la formulación, con mayor preferencia, entre aproximadamente 100 y alrededor de 700 mg/2 ml de la formulación, con mayor preferencia todavía, entre aproximadamente 160 y alrededor de 600 mg/2 ml de la formulación, y con mayor preferencia todavía, entre aproximadamente 200 y alrededor de 600 mg/2 ml de la formulación. Dicha suspensión se administra una vez cada 2 a 6 semanas (es decir, una vez cada 2,

3, 4, 5 o 6 semanas), según se ha descrito anteriormente. La suspensión conforme se emplea en la presente incluye tanto la suspensión antes del secado por aspersión y congelamiento como la suspensión obtenida mediante la reconstitución de la formulación liofilizada con agua. Sin embargo, según se ha descrito anteriormente, la concentración de la suspensión reconstituida varía según la cantidad de agua empleada para la reconstitución. En consecuencia, la suspensión antes del secado por aspersión y congelamiento y la suspensión obtenida mediante la reconstitución de la formulación liofilizada con agua no necesariamente tienen la misma concentración y pueden tener distintas concentraciones.

En el proceso para producir la formulación liofilizada antes citado, se describe el tamaño medio de partícula de aripiprazol en la suspensión de aripiprazol. Como la formulación liofilizada de la presente invención se obtiene secando por aspersión y congelando la suspensión de aripiprazol, según se ha descrito anteriormente, el tamaño medio de partícula de aripiprazol incluido en la formulación liofilizada es el mismo que el del aripiprazol incluido en la suspensión empleada para la producción de la formulación.

En consecuencia, el tamaño medio de partícula de aripiprazol incluido en la formulación liofilizada (partículas secadas por aspersión y congelamiento) de la presente invención, con preferencia, varía entre aproximadamente 1 y alrededor de 20 micrones, con mayor preferencia, entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones, con mayor preferencia todavía, entre aproximadamente 2 y alrededor de 4 micrones y, con particular preferencia, es de alrededor de 2,5 micrones.

En la suspensión obtenida mediante la reconstitución de la formulación liofilizada de la presente invención con agua, el vehículo se disuelve en agua. Por consiguiente, el tamaño medio de partícula de aripiprazol contenido en la formulación liofilizada se puede obtener fácilmente midiendo el tamaño medio

de partícula de aripiprazol en la suspensión mediante un método de difracción-difusión de láser. El tamaño medio de partícula de aripiprazol contenido en la formulación liofilizada de la presente invención se mide de esta manera.

Los ejemplos preferidos de las formulaciones de la suspensión reconstituida obtenidas mediante la presente invención son los siguientes:

[Tabla 2]

Aripiprazol	100 mg	200 mg	400 mg
Carboximetilcelulosa	9 mg	9 mg	9 mg
Manitol	45 mg	45 mg	45 mg
Fosfato de sodio	0,8 mg	0,8 mg	0,8 mg
Hidróxido de sodio	Cant. suf. para regular el pH a 7	Cant. suf. para regular el pH a 7	Cant. suf. para regular el pH a 7
Agua para inyectables	Cant. suf. hasta 1 ml	Cant. suf. hasta 1 ml	Cant. suf. hasta 1 ml

Tras la reconstitución de la formulación de la suspensión con agua, la formulación de aripiprazol de la invención se emplea para tratar la esquizofrenia y los trastornos asociados (tales como el trastorno bipolar y la demencia) en pacientes humanos. La posología preferida para la formulación inyectable de la invención varía entre aproximadamente 100 y alrededor de 400 mg de aripiprazol por dosis. La cantidad de aripiprazol se administra mediante una sola inyección o múltiples inyecciones. La formulación se puede administrar una vez o dos veces por mes. Más específicamente, la posología preferida es una única inyección o múltiples inyecciones que contengan entre aproximadamente 100 y alrededor de 400 mg de aripiprazol/ml, administradas una vez o dos veces por mes. La formulación inyectable se administra, preferiblemente, por vía intramuscular, aunque se acepta la inyección subcutánea también.

Los ejemplos que se mencionan a continuación representan las modalidades preferidas de la invención. La unidad "%" para la concentración de la suspensión significa "% p/v".

Ejemplos

Preparación de suspensiones de aripiprazol al 10%, 20% y 30%

En primer lugar, se preparó una suspensión al 30%. Más específicamente, cada componente se disolvió o suspendió en agua para preparar una suspensión (suspensión principal), cuyos contenidos finales fueron los siguientes: 12,48 mg de carboximetilcelulosa; 62,4 mg de manitol; 1,11 mg de monohidrato de dihidrogen-fosfato sódico y 312,0 mg de hidrato de aripiprazol por ml de la suspensión. Se reguló el pH de la suspensión principal a un valor cercano a 7, con hidróxido de sodio. La suspensión principal se molió previamente con un homogenizador rotatorio cortante (Clearmix, un producto de M Technique Co., Ltd.), y luego se sometió reiteradamente a molienda húmeda, a unas 550 barías, usando un homogenizador a alta presión (un producto de Niro), para alcanzar un tamaño medio de partícula de aripiprazol de 3 μm o menos, proveyendo así una suspensión (suspensión final) de aripiprazol aproximadamente al 30%. La suspensión de aripiprazol al 30% se diluyó con agua para preparar una suspensión al 10% y una suspensión al 20%.

Secado por aspersión y congelamiento de las suspensiones

Aproximadamente 100 ml de cada suspensión de estas concentraciones diferentes se colocaron en cada frasco pulverizador (número de producto: 4-5002-01, un producto de AS ONE Corporation, del tipo que rocía por accionamiento manual de un gatillo). Se colocó nitrógeno líquido en una bandeja de aluminio de 250 mm x 300 mm aproximadamente, a una profundidad cercana a los 10 mm. Con cada suspensión se roció la superficie del nitrógeno líquido desde una altura aproximada de 200 mm, hasta vaciar cada frasco pulverizador. Como resultado, cada una de las suspensiones rociadas en el nitrógeno líquido se congeló

en forma de granos, para formar partículas congeladas por aspersión. Después de la pulverización y antes de que el nitrógeno líquido se volatilizara de la bandeja de aluminio, la bandeja sobre la cual se había rociado cada suspensión de las diferentes concentraciones se transfirió a un estante de una liofilizadora, previamente enfriada a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ para comenzar el secado por congelamiento. Las condiciones de secado por congelamiento fueron las siguientes:

(a) Mantenimiento del estado de congelamiento: el producto se conservó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante al menos 3 horas.

(b) Secado: la presión de la cámara se ajustó a unos 20 Pa o menos, la temperatura del estante se elevó a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ aproximadamente y el secado continuó en estas condiciones durante al menos 24 horas.

En este ejemplo, el paso de congelamiento se llevó a cabo por pulverización en nitrógeno líquido. Sin embargo, en la medida que pueda realizarse como aspersión y congelamiento, el método no se limita a ello. Por ejemplo, pueden usarse un método que comprenda pulverización a baja temperatura para el congelamiento, y un método que comprenda pulverización a presión reducida para el congelamiento, debido al calor de vaporización del líquido.

Tamizado de los productos liofilizados obtenidos

Después del secado por congelamiento, cada uno de los productos liofilizados obtenidos se colocó en un tamiz, que tenía un diámetro de 80 mm y con un tamaño de malla (es decir, el tamaño de abertura) de 1000 μm . Se apilaron los tamices con tamaños de malla de 500 μm , 250 μm , y 75 μm debajo del tamiz que tenía el tamaño de malla de 1000 μm y se realizó el tamizado. Se recogieron los productos liofilizados que quedaron entre los tamices de 75 μm y 250 μm , los que quedaron entre los tamices de 250 μm y 500 μm y los que quedaron entre los tamices de 500 μm y 1000 μm . En adelante, el producto liofilizado (las partículas) que quedó entre los tamices de tamaños de mallas específicos y

que se recolectó de allí también puede recibir la denominación de "partículas recogidas entre tamices de un tamaño de malla menor y un tamaño de malla mayor". Por ejemplo, el producto liofilizado que quedó entre los tamices de 75 μm y 250 μm y que se recogió de allí se describe como "partículas recogidas entre los tamices de 75 μm y 250 μm ".

Los tamices empleados en la presente son tamices de la Farmacopea Japonesa, 16.^a edición: tamiz n.º 200 (tamaño de abertura: 75 μm), tamiz n.º 60 (tamaño de abertura: 250 μm), tamiz n.º 30 (tamaño de abertura: 500 μm) y tamiz n.º 16 (tamaño de abertura 1000 μm).

Evaluación 1 de los productos liofilizados obtenidos

Los productos liofilizados obtenidos se observaron con un microscopio electrónico de exploración. Las figuras 1 a 9 muestran los resultados. Las figuras 1 a 3 muestran los resultados de los productos liofilizados obtenidos usando la suspensión al 10%. Las figuras 4 a 6 muestran los resultados de los productos liofilizados obtenidos usando la suspensión al 20%. Las figuras 7 a 9 muestran los resultados de productos liofilizados obtenidos usando la suspensión al 30%. Las figuras 1, 4 y 7 muestran el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de 75 μm y 250 μm . Las figuras 2, 5 y 8 muestran el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de 250 μm y 500 μm . Figs. 3, 6, y 9 muestran el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de 500 μm y 1000 μm . Todos los productos liofilizados parecían ser aproximadamente esféricos y porosos. Las figuras 1 a 9 ilustran ampliaciones de 50x del aspecto (foto de la izquierda) y ampliaciones de 2500x de la condición de la superficie (foto de la derecha).

Se midió densidad volumétrica de los productos liofilizados obtenidos. Más específicamente, el producto liofilizado (polvo) se insertó en una probeta graduada de 25 ml hasta la marca de los 5 ml, y se pesó el polvo insertado para calcular la densidad volumétrica. Como resultado, la densidad volumétrica varió entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 0,3 g/ml.

Se pesaron unos 325 mg de cada polvo (alrededor de 250 mg en términos de aripiprazol) y se los colocó en viales de vidrio. Se les agregó agua para inyectables en una cantidad tal como para preparar una suspensión de aripiprazol de aproximadamente 20%. Cada vial se cubrió con un tapón de goma y se agitó manualmente, para obtener una resuspensión (es decir, una suspensión reconstituida mediante el agregado de agua para inyectables). El polvo se resuspendió fácilmente, igual que el producto liofilizado en vial (correspondiente a la formulación de aripiprazol liofilizado en forma de torta que se describe en el documento de patente con el número WO2005/041937), sin que se observaran cúmulos aglomerados de polvo debidos a una mala dispersión.

La resuspensión que estaba en el vial se extrajo por succión del mismo, utilizando una jeringa plástica sin aguja, cuya porción del orificio tenía un diámetro interno aproximado de 1,7 mm, a la que se le debía colocar una aguja. No se observó polvo remanente por mala dispersión en el vial después de la succión. Se colocó una aguja de 27G (diámetro interno: 0,22 mm) a esta jeringa, para eyectar la suspensión. La suspensión se eyectó sin que la aguja se tapara. Los resultados confirmaron que la resuspensión obtenida del producto liofilizado no contenía aglomerados de polvo con un tamaño de 1,7 mm o más, y tampoco se formaron cúmulos que pudieran obstruir la aguja con un diámetro interno de 0,22 mm.

El tamaño medio de partícula después de la resuspensión se midió mediante un aparato SALD-3100, es decir, un analizador del

distribución del tamaño de partículas por difracción de láser, fabricado por Shimadzu Corporation. La medición se llevó a cabo usando una celda de circulación con un índice de refracción de $2,00-0,20i$, usando agua como medio de medición. Más específicamente, se hicieron circular 330 ml de agua a través de una estación de captación dentro del aparato medidor, y se agregaron unos 0,05 ml de la suspensión a medir y se procedió a realizar la medición. La suspensión se trató ultrasónicamente durante 1 minuto, usando un generador ultrasónico, que acompañaba al analizador de distribución del tamaño de partículas de la suspensión. Se midió el tamaño medio de partícula de la suspensión después de la ultrasonificación de la misma manera que se explicó antes. Cuando se observaba una reducción en el tamaño medio de partícula de $0,5 \mu\text{m}$ o más en la medición con el tratamiento ultrasónico, esto se calificaba de "aglomerado". En la presente invención, la frase "tamaño medio de partícula" se refiere un diámetro medio del volumen, según se mide empleando un método de dispersión de luz láser (LLS), es decir, un método de difracción-dispersión de láser. Se midió la distribución del tamaño de partícula aplicando este método, y el tamaño medio de partícula se calculó a partir de la distribución del tamaño de partícula. La tabla 3 muestra los resultados de medición. Los resultados de la medición indican que no se observaron cúmulos aglomerados en ningún caso y que todos los productos liofilizados se resuspendieron con buena redispersabilidad.

[Tabla 3]

Suspensión	Tamaño de mallas de los tamices usados para la recolección	Densidad volumétrica (g/ml)	Tamaño medio de partícula después de la redispersión (µm)	
			Medido sin tratamiento ultrasónico	Medido con tratamiento ultrasónico
10%	75 µm y 250 µm	0,131	1,92	1,98
	250 µm y 500 µm	0,123	No medido	No medido
	500 µm y 1000 µm	0,107	No medido	No medido
20%	75 µm y 250 µm	0,178	1,97	1,96
	250 µm y 500 µm	0,170	No medido	No medido
	500 µm y 1000 µm	0,147	No medido	No medido
30%	75 µm y 250 µm	0,266	1,98	1,98
	250 µm y 500 µm	0,238	No medido	No medido
	500 µm y 1000 µm	0,200	2,06	2,06

Evaluación 2 de los productos liofilizados obtenidos

Una suspensión de aripiprazol al 10% se secó por aspersion y congelamiento de la misma manera que se explicó antes, para obtener un producto secado por congelamiento o liofilizado. El producto liofilizado se trasladó a un tamiz con un tamaño de malla de 250 µm y un diámetro de 80 mm. Un tamiz con un tamaño de malla de 75 µm se colocó debajo del tamiz con el tamaño de malla de 250 µm, y luego se puso una bandeja debajo del tamiz con el tamaño de malla de 75 µm. El producto liofilizado se tamizó utilizando estos elementos. Se recogieron el producto liofilizado que quedó entre los tamices de 75 µm y 250 µm y el producto liofilizado que pasó por el tamiz de 75 µm y el que quedó en la bandeja.

A modo de ejemplo comparativo, se preparó un producto liofilizado secando por congelamiento una suspensión en un vial (producto liofilizado en un vial). Más específicamente, el producto liofilizado se produjo de la siguiente manera.

En primer lugar, se preparó una suspensión al 10% de la siguiente manera. Más específicamente, cada componente se

disolvió o suspendió en agua, para preparar una suspensión (suspensión principal) cuyos contenidos finales fueron: 4,16 mg de carboximetilcelulosa, 20,8 mg de manitol, 0,37 mg de monohidrato de dihidrogen-fosfato sódico y 104,0 mg de hidrato de aripiprazol, por ml de la suspensión. Se ajustó el pH de la suspensión principal a un valor cercano a 7 con hidróxido de sodio. La suspensión principal se molió previamente con un homogenizador rotatorio cortante (Clearmix, un producto de M Technique Co., Ltd.), y luego se sometió reiteradamente a molienda húmeda a unas 550 barías, usando un homogenizador a alta presión (a producto de Niro) para alcanzar un tamaño medio de partícula de aripiprazol de 3 μm o menos. Así se obtuvo una suspensión (suspensión final) de aproximadamente 10% de aripiprazol. La suspensión final era la misma que la suspensión al 10% obtenida en la "preparación de las suspensiones de aripiprazol al 10%, 20% y 30%", antes explicada.

Una cantidad de 4,75 ml de esta suspensión se colocó en un vial de vidrio que tenía un diámetro de 23 mm y una altura de 43 mm y se liofilizó en las siguientes condiciones:

(a) Mantenimiento del estado de congelamiento: el producto se conservó a una temperatura de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante al menos 3 horas.

(b) Secado: se ajustó la presión de la cámara a un valor de alrededor de 20 Pa o menos, la temperatura del estante se elevó a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el secado continuó en estas condiciones durante al menos 24 horas.

Después del secado por congelamiento, se obtuvo un producto liofilizado en un vial. El producto liofilizado en el vial corresponde a la formulación de aripiprazol liofilizado en forma de torta que se describe en el documento de patente con el número WO2005/041937.

El producto liofilizado en vial se trituroó con una espátula, hasta formar un polvo dentro del vial. El polvo obtenido se retiró del vial y se lo trasladó a un tamiz con un tamaño de

mallas de 250 μm y un diámetro de 80 mm. El tamiz con el tamaño de malla de 75 μm se colocó debajo del tamiz con un tamaño de malla de 250 μm , y luego se puso una bandeja debajo del tamiz con un tamaño de malla de 75 μm . El producto liofilizado se tamizó con dichos elementos. Se recogieron el producto liofilizado que quedó entre los tamices de 75 μm y 250 μm , y el producto liofilizado que pasó por el tamiz de 75 μm y que quedó en la bandeja.

<Observación microscópica>

Cada uno de los productos liofilizados recogidos se observó con un microscopio electrónico de exploración. Las figuras 10 a 13 muestran los resultados. Las figuras 10 y 11 muestran los resultados del producto que se secó por aspersión y congelamiento. Las figuras 12 y 13 muestran los resultados del polvo obtenido a partir del producto liofilizado en vial. Las figuras 10 y 12 muestran el aspecto (foto de la izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de las partículas recogidas entre los tamices de 75 μm y 250 μm . Las figuras 11 y 13 muestran el aspecto (izquierda) y la condición de la superficie (foto de la derecha) de las partículas que pasaron a través del tamiz de 75 μm . Las figuras 10 a 13 ilustran ampliaciones de 200x del aspecto (foto de la izquierda) y ampliaciones de 2500x de la condición de la superficie (foto de la derecha).

Tanto las partículas del producto secado por aspersión y congelamiento que pasaron a través del tamiz de 75 μm como las que quedaron sobre el tamiz de 75 μm eran esféricas y porosas. No hubo diferencias entre ellas en la condición de la superficie.

Con respecto a las partículas del polvo obtenidas triturando el producto liofilizado en vial, las partículas que pasaron a través del tamiz de 75 μm y las que quedaron sobre el tamiz de 75 μm tenían formas irregulares. No hubo diferencias entre ellas en la condición de la superficie.

<Evaluación de dispersabilidad en agua>

Los polvos obtenidos por tamizado se colocaron en viales con

un diámetro de 23 mm y una altura de 43 mm, en una cantidad tal que cada vial contuviera alrededor de 475 mg de aripiprazol. Cada vial se cubrió con un tapón de goma. El producto liofilizado obtenido por secado por aspersión y congelamiento contenía solamente una cantidad muy pequeña de partículas que pasaron a través del tamiz de 75 μm . En consecuencia, el tamizado se repitió varias veces, para recoger partículas en una cantidad de aproximadamente 475 mg, en términos de aripiprazol.

Para equiparar una supuesta vibración durante el transporte, se golpeó suavemente la base de cada vial 5 veces. Después, se quitó el tapón de goma y se agregaron 1,9 ml de agua al vial. Después, el vial se volvió a cubrir con el tapón de goma y se lo agitó suavemente a mano, 5 veces. Después de agitar, se retiró el tapón de goma y se invirtió el vial, para retirar de él los contenidos. Dichos contenidos se insuflaron suavemente con aire y se observó dispersabilidad en agua. También se investigó el producto liofilizado en un vial antes de triturarlo con una espátula (es decir, el producto liofilizado en forma de torta), de la misma manera que antes. Las figuras 14 a 17 muestran los resultados de la observación.

El producto liofilizado en vial (en forma de torta) de dispersó fácilmente sin problemas y no se observaron cúmulos aglomerados en la suspensión que se retiró del vial (Fig. 14).

El polvo obtenido al tamizar el producto secado por aspersión y congelamiento y recogido entre los tamices de 75 μm y 250 μm también se redispersó fácilmente sin problemas, y no se observaron cúmulos aglomerados en la suspensión que se extrajo del vial (figura 15). Sin embargo, el polvo que pasó a través del tamiz de 75 μm no se redispersó por completo y una parte permaneció en un estado de polvo (figura 16).

El polvo obtenido mediante la trituración del producto liofilizado en vial, dentro de dicho vial, y el tamizado no se redispersó con facilidad y parte de él quedó en estado de polvo,

independientemente de que las partículas del polvo hubieran pasado por el tamiz de 75 mm o se las hubiera recogido entre el tamiz de 75 mm y 250 mm (figura 17: polvo de menos de 75 mm; figura 18: polvo de 75 mm a 250 mm).

Los resultados anteriores indicaron que el polvo obtenido triturando un producto liofilizado en vial denota una mala dispersabilidad en agua, sin importar el tamaño de partícula, y que el polvo obtenido al secar por aspersión y congelar la suspensión exhibe una buena dispersabilidad en agua, cuando las partículas tienen un diámetro superior a un cierto nivel. En el campo del secado por congelamiento, se cree que a medida que aumenta la velocidad de congelamiento y disminuye el volumen de líquido a congelar, se forman cristales de hielo de menor tamaño, lo cual inhibe la aglomeración de las partículas (véase, por ejemplo, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 92, No.2, 319-332 (2003)). Por consiguiente, en el secado por aspersión y congelamiento que permite el secado por congelamiento rápido de gotitas pequeñas, es de esperar que el tamaño de las partículas obtenidas sea menor, con lo que se inhibiría la aglomeración de las partículas con mayor efectividad. Por ende, los resultados obtenidos fueron imprevistos.

En el polvo obtenido mediante secado por aspersión y congelamiento, hubo unas pocas partículas pequeñas presentes. Por lo tanto, el tamizado para eliminar las partículas con un pequeño tamaño de partícula no es particularmente necesario, y el polvo obtenido denotó dispersabilidad práctica, aun sin tamizado (es decir, el polvo denotó buena dispersabilidad, y se obtuvo una suspensión homogénea).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de aripiprazol liofilizado, obtenida mediante un proceso, que comprende los siguientes pasos:

pulverización, con el fin de congelar una suspensión de aripiprazol, que contiene:

(I) aripiprazol,

(II) un vehículo para el aripiprazol y

(III) agua para inyectables y

secado.

2. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste esencialmente en partículas cuyo tamaño de partícula es sustancialmente de 30 μm o más.

3. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende aripiprazol en una cantidad de 50% p/p o más.

4. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una densidad volumétrica variable entre aproximadamente 0,05 y alrededor de 0,5 g/ml.

5. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el aripiprazol tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones.

6. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el aripiprazol tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 2,5 micrones.

7. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en agentes de suspensión, agentes de carga, y tampones.

8. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(II-a) uno o más agentes de suspensión,

(II-b) uno o más agentes de carga y

(II-c) uno o más tampones.

9. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(II-a) carboximetilcelulosa o una sal de la misma,

(II-b) manitol y

(II-c) fosfato de sodio.

10. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, (IV) un agente regulador del pH.

11. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el agente regulador del pH es hidróxido de sodio.

12. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(I) aripiprazol,

(II-a) carboximetilcelulosa o una sal sódica de la misma,

(II-b) manitol,

(II-c) fosfato de sodio y, opcionalmente,

(IV) hidróxido de sodio.

13. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el aripiprazol está en forma de un monohidrato.

14. Un proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado, que comprende los siguientes pasos:

(e'-1) congelar por aspersión una suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño medio de partícula variable en el rango de entre aproximadamente 1 y alrededor de 10 micrones, para obtener partículas congeladas por aspersión; y

(e'-2) secar las partículas congeladas por aspersión para obtener partículas secadas por aspersión y congelamiento.

15. El proceso para producir una formulación de aripiprazol liofilizado de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende

los siguientes pasos:

(d') reducir el tamaño medio de partícula de aripiprazol en una suspensión principal, que se forma mezclando el aripiprazol, un vehículo para el aripiprazol y agua hasta ubicarse en el rango variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, con el fin de formar una suspensión final;

(e'-1) congelar por aspersión la suspensión de aripiprazol que tiene un tamaño medio de partícula variable entre alrededor de 1 y aproximadamente 10 micrones, para obtener partículas congeladas por aspersión y

(e'-2) secar las partículas congeladas por aspersión para obtener partículas secadas por aspersión y congelamiento.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque la reducción del tamaño medio de partícula de aripiprazol en la suspensión principal estéril se lleva a cabo por molienda húmeda.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque la pulverización del paso (e'-1) es una pulverización a baja temperatura para congelamiento o bien, una pulverización a presión reducida para congelamiento.

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende, además, seleccionar partículas cuyo tamaño de partícula sea sustancialmente de 30 μm o más.

19. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que denota buena dispersabilidad y forma una suspensión de aripiprazol homogénea cuando se reconstituye con agua.

20. La formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende partículas con un tamaño de partícula inferior a 75 μm , en una cantidad de 15% p/p o menos.

RESUMEN

Un objeto de la presente invención consiste en proveer una formulación de aripiprazol liofilizado en polvo, que denota buena dispersabilidad y que se dispersa fácilmente en una suspensión homogénea cuando se reconstituye con agua. La presente invención provee una formulación de aripiprazol liofilizado obtenida mediante un proceso que comprende los pasos de pulverización, con el fin de congelar una suspensión de aripiprazol que contiene (I) aripiprazol, (II) un vehículo para el aripiprazol y (III) agua para inyectables, y secado.

Fig.1

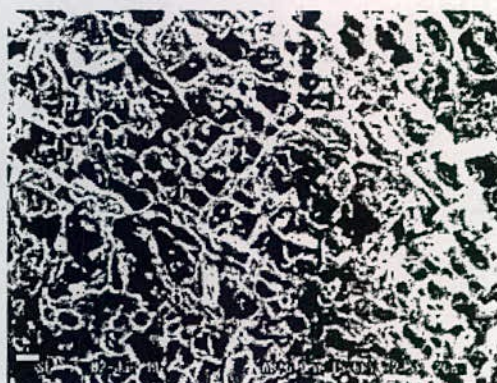
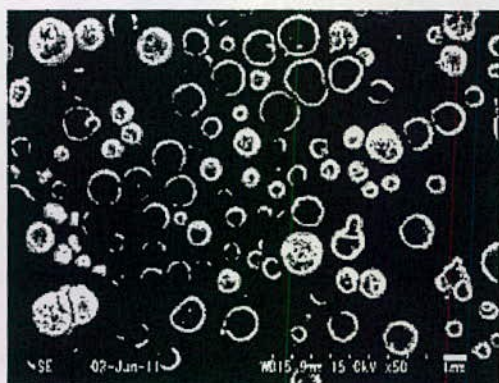


Fig.2

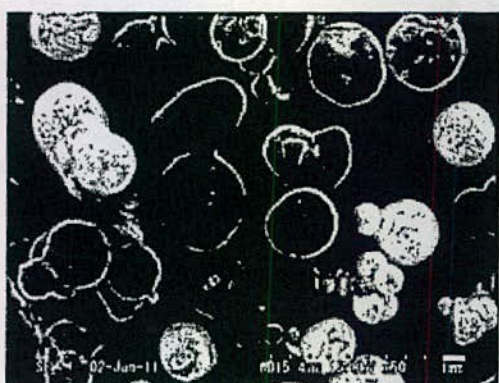


Fig.3

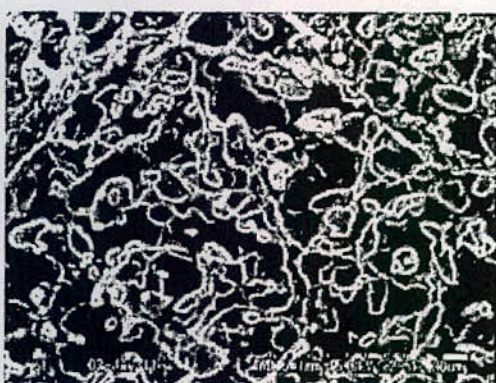
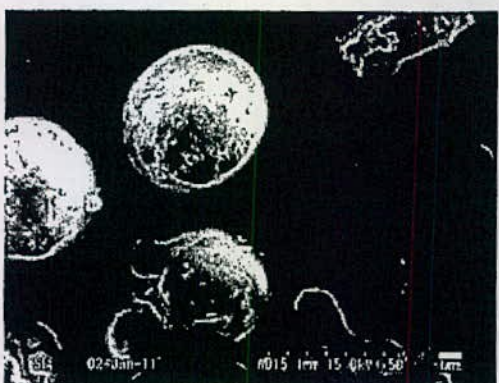


Fig.4

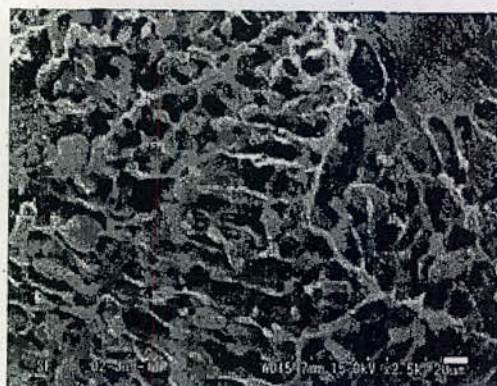
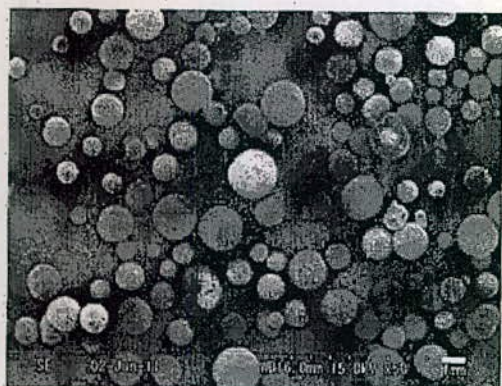


Fig.5

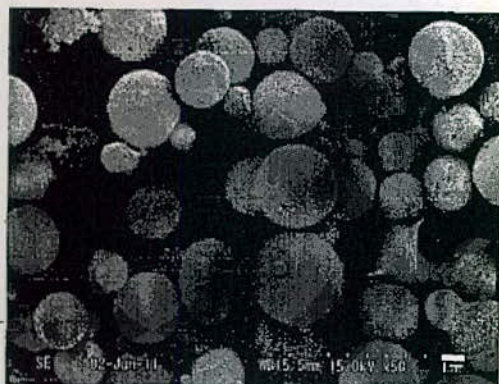


Fig.6

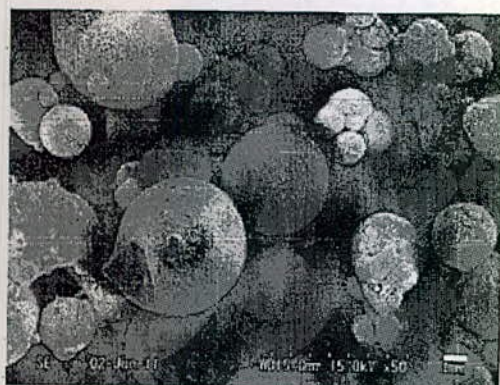


Fig. 7

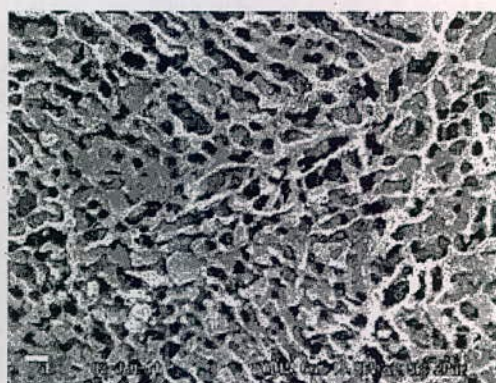
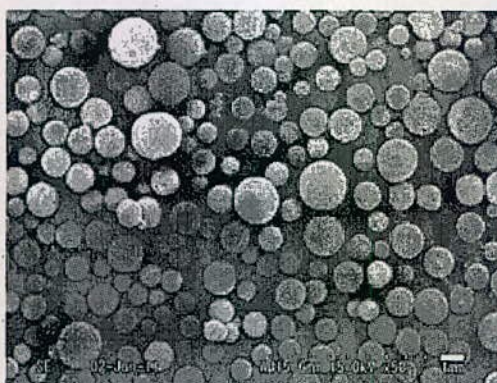


Fig. 8

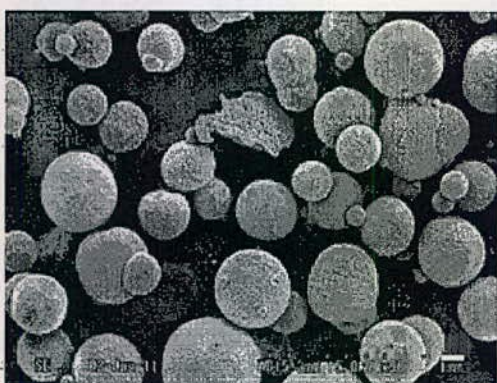


Fig. 9

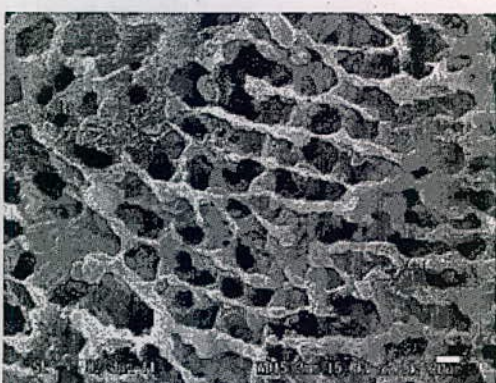
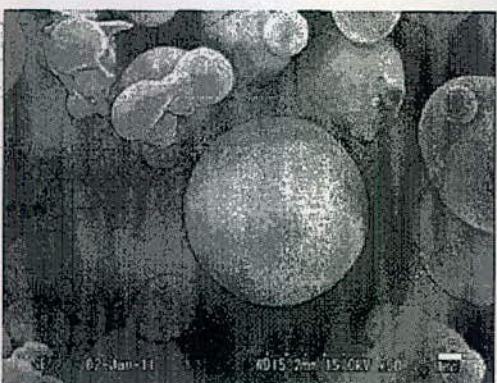


Fig.10

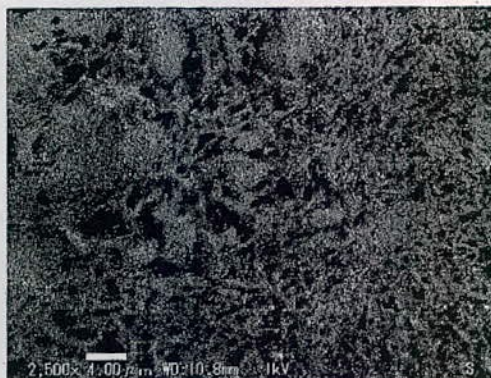
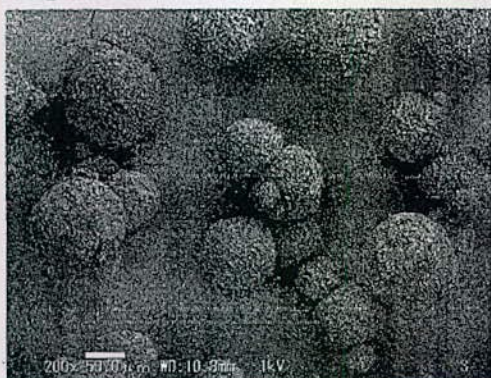


Fig.11

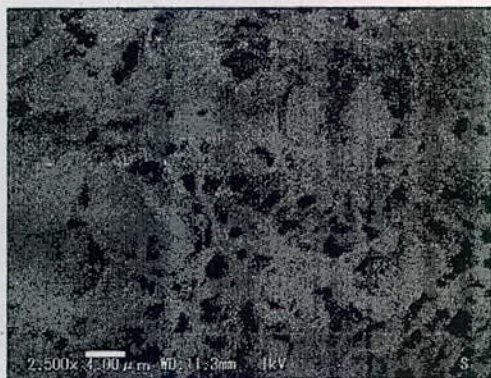


Fig.12



Fig.13

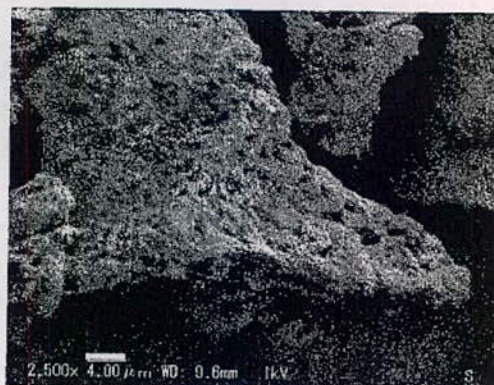


Fig.14

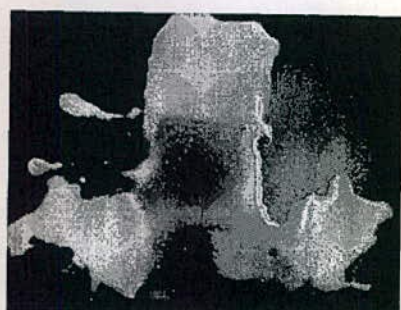


Fig.15

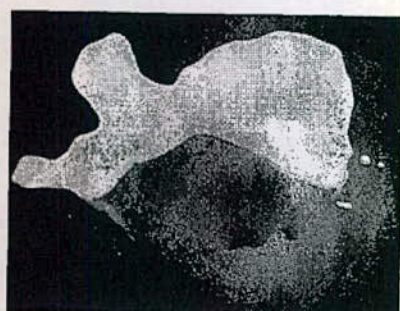


Fig.16



Fig.17



Fig.18



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 9, Kanda-Tsukasanachi 2-chome,

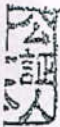
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan.

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, o en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the



b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009
en/in Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma

Signature

登簿平成 21 年第 387 号

当公証人は次の認証をする。

大塚製薬株式会社

知的財産部部長 鮫澤由夫

上記の者は代理人 三枝英二により

当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。

上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2

丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立

された会社であることを東京法務局発行の証明

書によって相違ないことが認められるものであ

る。 _____

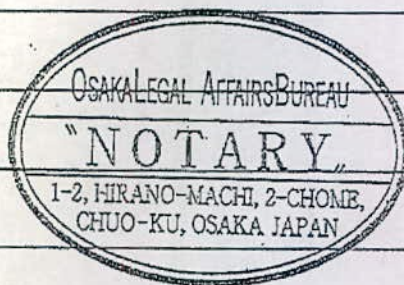
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において

大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴内)

大阪法務局所属

公証人

三枝英二



大阪法務局所属 公証人役場

敬啟者：貴國所製之藥，功效神速，誠為濟世之良藥也。本館特刊此報，以廣其傳，俾眾周知。凡有患此症者，請速購服，定能藥到病除。此佈。



Registration No. 387-2009

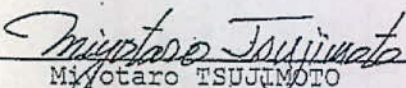
CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

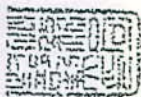
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

Dated on this 26th day of June, 2009


Mitsutaro TSUJIMOTO
Notary
Osaka Legal Affairs Bureau





総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, JUN. 26 2009

平成 21 年 6 月 26 日

Official
Ministry of Foreign Affairs...
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016576

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10: 12

COPIA LEGALIZADA
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (a) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ VILLOA
Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00

Encargado de Funciones Consulares

63

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fechado hoy 26 de junio de 2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

64

Firma ilegible
Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTOS EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número 016576 con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

D. F. V. S.
ESTADO DE VERIFICACIÓN
TRADUCCIÓN E INTERPRETACIÓN OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9:27

019140

JEFE DE LEGALIZACIONES *
BOGOTÁ D.C.

DIEGO UARGAS
CUYA FIRMADA ADECE, EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION 3/3
No. 985583746596.

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)	I (we), the undersigned
	Please see the attached sheet.
domiciliado(s) en	of
	Please see the attached sheet.
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)	state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
de la invención: FORMULACION LIOFILIZADA	FREEZE-DRIED ARIPIRAZOLE FORMULATION
QUE CONTIENE ARIPIRAZOL	
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad	state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
constituida y existente de conformidad con las leyes de	a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
	Japan
domiciliada en	domiciled in
	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.	all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 6th of November, 2013

en/in Osaka, Japan

por/by Please see the attached sheet.

Firma/Signature

Please see the attached sheet.

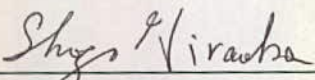
66
The undersigned

Shogo HIRAOKA

Domiciled in

c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan

Singed



Shogo HIRAOKA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 130456

Bogotá D.C., Diciembre 17 de 2013 - 13:52:55

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201241902	17/12/2013	13.353.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-302836- -00000-0000

Fecha: 2013-12-30 16:32:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

0010-14055- -84L-032-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 17 de 2013 - 13:53:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 130740

Bogotá D.C., Diciembre 18 de 2013 - 08:21:46

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	130739	18/12/2013		1.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	300.000.00
				<u>\$300.000.00</u>

=====

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-302836-00000-0000

Fecha: 2013-12-30 16:32:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

0010: 14055-241-032-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 18 de 2013 - 08:21:46

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/494,088 2012/06/07 US		(51) Int Cl: A61K 009/016 (71) Solicitante(s) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (72) Inventor(es) SHOGO HIRAOKA (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/01/07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/06/07 No. de solicitud PCT/JP2012/065180		(87) Publicación internacional Fecha: 2012/12/13 N° publicación: WO 2012/169662 A1	
(54) Titulo: FORMULACIÓN LIOFILIZADA QUE CONTIENE ARIPIPAZOL			

Resumen:

Un objeto de la presente invención consiste en proveer una formulación de aripiprazol liofilizado en polvo, que denota buena dispersabilidad y que se dispersa fácilmente en una suspensión homogénea cuando se reconstituye con agua. La presente invención provee una formulación de aripiprazol liofilizado obtenida mediante un proceso que comprende los pasos de pulverización, con el fin de congelar una suspensión de aripiprazol que contiene (I) aripiprazol, (II) un vehículo para el aripiprazol y (III) agua para inyectables, y secado.



No. 13-302836-00000-0000

Fecha: 2013-12-30 16:32:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UT

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

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

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

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

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

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

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐