

Industria y C
SUPERINTEN

No. 14-277741- -00000-0000

Fecha: 2014-12-17 17:22:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-200028- -00005-0000

Fecha: 2014-12-17 17:22:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

DISPOSITIVO MÉDICO QUE CONTIENE UNA COMPOSICIÓN EN TORTA QUE

COMPRENDE ARIPIPAZOL COMO INGREDIENTE ACTIVO, Y UNA COMPOSICIÓN

EN TORTA QUE COMPRENDE ARIPIPAZOL COMO INGREDIENTE ACTIVO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

74. APODERADO C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : **13.200.028**
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 14-131222
Comprobante de Pago No 14-132612

Fecha: 2014/12/10
Fecha: 2014/12/12

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☒

Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$124.000.

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquéen

Firma



Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **13.200.028**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **9656** notificado por fijación en lista del 12 de agosto de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 23 de agosto de 2013 y la prioridad que allí se reivindica el 24 de enero de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **13.200.028**

**DISPOSITIVO MÉDICO QUE CONTIENE UNA COMPOSICIÓN EN TORTA QUE
COMPRENDE ARIPIPAZOL COMO INGREDIENTE ACTIVO, Y UNA COMPOSICIÓN
EN TORTA QUE COMPRENDE ARIPIPAZOL COMO INGREDIENTE ACTIVO**

5 RESUMEN

La presente invención provee un dispositivo médico que contiene una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo y que es capaz de suprimir la aglomeración de aripiprazol en una suspensión obtenida por la resuspensión de una sustancia liofilizada; y una composición en torta que comprende aripiprazol como
10 ingrediente activo. La presente invención se refiere a un dispositivo médico que contiene, en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona, una composición en torta liofilizada que comprende aripiprazol preparado por separado como ingrediente activo, donde hay un espacio entre la pared interna y la composición en torta; y una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo y que
15 presenta una fuerza de 5 a 100 N.

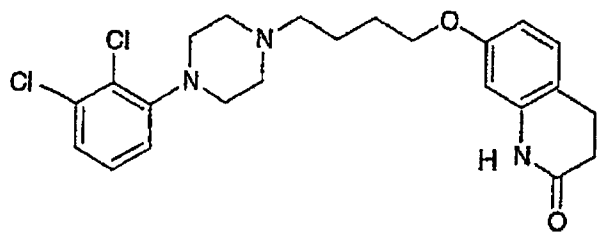
**DISPOSITIVO MÉDICO QUE CONTIENE UNA COMPOSICIÓN EN TORTA QUE
COMPRENDE ARIPIPAZOL COMO INGREDIENTE ACTIVO, Y UNA COMPOSICIÓN
EN TORTA QUE COMPRENDE ARIPIPAZOL COMO INGREDIENTE ACTIVO**

Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo médico equipado con un recipiente de almacenamiento que contiene una composición en torta liofilizada preparada por separado que comprende aripiprazol como ingrediente activo, donde hay un espacio libre entre una pared interna del recipiente de almacenamiento y la composición en torta, y una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo y que presenta una fuerza específica.

Antecedentes

El aripiprazol, que se emplea como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas, es conocido como antipsicótico atípico útil para el tratamiento de esquizofrenia, y es representado por la siguiente fórmula estructural:



Se emplea una composición farmacéutica que comprende aripiprazol como ingrediente activo, por ejemplo, por el siguiente método: la composición farmacéutica es suspendida en un medio de dispersión y la suspensión obtenida de esta forma es liofilizada, lo que resulta en la preparación de una composición en torta. La composición en torta es mezclada con un medio de dispersión conveniente (líquido de inyección) y luego es resuspendida en el momento de su uso. Después, se inyecta la resuspensión en forma intramuscular o subcutánea (por ejemplo, referirse a los puntos 1 y 2 de *Literatura de las patentes*).

Dicha composición en torta es producida mediante la liofilización de un fluido médico en un dispositivo médico tal y como una jeringa, que también sirve como recipiente de almacenamiento (por ejemplo, referirse al punto 3 de *Literatura de las patentes*). Adicionalmente, el punto 3 de *Literatura de las patentes* emplea una forma, una jeringa denominada de doble cámara que, después de la liofilización de una solución para preparar una sustancia liofilizada en una jeringa, la jeringa es sellada por un tapón, y adicionalmente, el líquido de inyección queda contenido en una cámara separada de la jeringa.

El dispositivo médico que presenta forma tipo jeringa tiene un tubo de jeringa cuya pared interna es tratada con silicona con el fin de permitir que un obturador de sello, tal y como un tapón, se deslice sin problemas por el tubo de la jeringa.

No obstante, cuando se prepara una sustancia liofilizada en un recipiente de almacenamiento mediante la colocación de un fluido médico de una composición farmacéutica y liofilización del fluido médico en el recipiente de almacenamiento, la sustancia liofilizada se pone en contacto con la pared interna tratada con silicona del recipiente de almacenamiento, y la silicona empleada para el tratamiento de la pared interna del recipiente de almacenamiento puede mezclarse con la sustancia liofilizada debido a un largo período de almacenamiento (de varios meses).

Lista de referencias

Literatura de patentes

PTL 1: Patente estadounidense N.º 5006528

PTL 2: Publicación de patente japonesa pendiente de examinación N.º 2007-509148

PTL 3: Publicación de patente japonesa pendiente de examinación N.º H8-112333

Resumen de la invención

Problema técnico

Cuando se preparó una sustancia liofilizada en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna había sido tratada con silicona mediante la colocación de una suspensión (dispersión) de una composición farmacéutica que comprende aripiprazol como ingrediente activo y la liofilización de la suspensión (dispersión) en el recipiente de almacenamiento, y cuando se mezcló la silicona con la sustancia liofilizada debido a un período prolongado de almacenamiento (varios meses) y la mezcla fue resuspendida en un medio de dispersión, se observó el fenómeno de aglomeración del aripiprazol en la suspensión. En forma específica, resultó evidente que había un inconveniente en el sentido que la presencia de silicona produce un aumento en el tamaño promedio de partícula del aripiprazol en la resuspensión.

Dicha aglomeración de aripiprazol da como resultado un índice de disolución menor dado que la zona en contacto de las partículas no contribuye a la disolución de las partículas. Cuando la velocidad de disolución cambia de acuerdo con lo descrito arriba, se produce un perfil de disolución donde los niveles en sangre difieren entre la dispersión de aripiprazol en la suspensión antes de ser sometida a la liofilización y la dispersión de aripiprazol en la suspensión obtenida por la resuspensión de la sustancia liofilizada. Esto afecta en forma significativa la eficacia del fármaco, y presenta serios inconvenientes, como se menciona a continuación: las propiedades médicas del aripiprazol son incapaces de mostrar su eficacia de manera suficiente; se produce una obstrucción cuando se emplea el fármaco en forma de inyección; y se produce un estímulo físico en el sitio de inyección debido a un tamaño de partícula aumentado.

Un objeto de la presente invención, respecto de los problemas anteriormente mencionados, es el de proveer un dispositivo médico que contiene una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo y que es capaz de eliminar la aglomeración de aripiprazol en una suspensión obtenida por la resuspensión de una sustancia liofilizada; y una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo.

Solución al problema

Los inventores de la presente llevaron a cabo una gran cantidad de estudios con el fin de resolver el problema arriba mencionado y, como resultado, descubrieron que al proveer un espacio entre la pared interna tratada con silicona del recipiente de almacenamiento y la composición en torta, es posible reducir la frecuencia del contacto entre la silicona y la composición en torta, y eliminar la mezcla de la silicona con la suspensión cuando la composición en torta es resuspendida. Los inventores de la presente también han descubierto que una composición en torta que puede exhibir la ruptura de la composición en torta en el recipiente de almacenamiento, que es provocada por impactos físicos externos, reduce la frecuencia de contacto con la silicona empleada para tratar la pared interna; y resuspenderse con rapidez en un medio de dispersión.

La presente invención ha sido lograda a través de estudios adicionales basados sobre los descubrimientos arriba mencionados.

1. Un dispositivo médico que contiene una composición en torta liofilizada preparada por separado que comprende aripiprazol como ingrediente activo en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona, donde hay un espacio libre entre la pared interna y la composición en torta.

2. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con el punto 1, donde la composición en torta es una masa que fue liofilizada en un recipiente diferente del recipiente de almacenamiento.

3. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con el punto 1 o 2, donde el volumen supuesto de la composición en torta representa del 30 al 99% del volumen del recipiente de almacenamiento.

4. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3, donde la composición en torta presenta una forma cilíndrica.

5. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con el punto 4, donde una superficie superior de la composición en torta cilíndrica está elevada.

6. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con el punto 4 o 5, donde una superficie lateral de la composición en torta cilíndrica presenta una inclinación.

7. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el recipiente de almacenamiento tratado con silicona es una ampolla o una jeringa.

8. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con el punto 7, donde la jeringa presenta múltiples cámaras y la composición en torta se encuentra contenida en al menos una cámara.

9. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con el punto 7, donde la jeringa presenta una cámara (A) que contiene la composición en torta, y una cámara (B) que contiene un líquido de inyección;

- la cámara (A) está dispuesta del lado donde se coloca la aguja, y la cámara (B) está dispuesta del lado donde se coloca el émbolo; y

- la composición en torta se encuentra contenida en la cámara (A) y

- el líquido de inyección se encuentra contenido en la cámara (B).

10. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 9, donde la composición en torta presenta una fuerza de 5 a 100 N.

11. Una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo y que presenta una fuerza de 5 a 100 N.

12. La composición en torta de acuerdo con el punto 11, donde el porcentaje de aripiprazol en la composición en torta está comprendido entre 60% y 95% en masa.

13. La composición en torta de acuerdo con el punto 11 o 12, donde la cantidad de aripiprazol en la composición en torta es de 0,1 g a 0,6 g.

14. La composición en torta de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 11 a 13, obtenida por liofilización de 0,25 g a 12 g de una suspensión que tiene un contenido de sólidos de aripiprazol de entre 5% y 45% en masa.

15. La composición en torta de acuerdo con cualquiera de los puntos 11 a 14, donde la composición en torta presenta una forma cilíndrica.

16. La composición en torta de acuerdo con el punto 15, donde una superficie superior de la composición en torta cilíndrica está elevada.

17. La composición en torta de acuerdo con el punto 15 o 16, donde una superficie lateral de la composición en torta cilíndrica presenta una inclinación.

18. La composición en torta de acuerdo con cualquiera de los puntos 11 a 17, donde la composición en torta es usada para ser colocada en un dispositivo médico.

19. La composición en torta de acuerdo con el punto 18, donde la composición en torta es una masa que fue liofilizada en un recipiente diferente del recipiente de almacenamiento en el dispositivo médico.

20. Un método para la producción de un dispositivo médico que contiene una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo, método que comprende:

- un paso de colocación de una composición en torta liofilizada preparada por separado que comprende aripiprazol como ingrediente activo en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona.

21. El método para la producción del dispositivo médico de acuerdo con el punto 20, donde el recipiente de almacenamiento tratado con silicona es una ampolla o una jeringa.

22. El método para la producción del dispositivo médico de acuerdo con el punto 21, donde la jeringa presenta múltiples cámaras y la composición en torta se encuentra contenida en al menos una cámara.

23. El método para la producción del dispositivo médico de acuerdo con el punto 22, donde la jeringa presenta una cámara (A) para que contenga la composición en torta, y una cámara (B) para que contenga un líquido de inyección; la cámara (A) está dispuesta del lado donde se coloca la aguja, y la cámara (B) está dispuesta del lado donde se coloca el émbolo; y la composición en torta se encuentra contenida en la cámara (A) y el líquido de inyección se encuentra contenido en la cámara (B).

El dispositivo médico mencionado en el método anterior para la producción de un dispositivo médico es un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 10.

24. Un método para la producción de una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo y que presenta una fuerza de 5 a 100 N, método que comprende:
un paso de liofilización de una suspensión que comprende aripiprazol como ingrediente activo.

La composición en torta mencionada en el método anterior para la producción de una composición en torta es una composición en torta de acuerdo con cualquiera de los puntos 11 a 19.

El dispositivo médico que contiene una composición en torta y la composición en torta de la presente invención son descritos en detalle a continuación.

La presente invención se refiere a un dispositivo médico que contiene una composición en torta liofilizada preparada por separado que comprende aripiprazol como ingrediente activo en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona.

Según se lo emplea en la presente, el término "torta" en la composición en torta significa un sólido seco que mantiene la forma del líquido antes de ser secada. Por ejemplo, cuando se usa una ampolla con forma interna de columna, la torta es un sólido seco que mantiene la forma de columna.

La composición en torta de la presente invención que comprende aripiprazol como ingrediente activo puede ser producida por liofilización de una suspensión que comprenda aripiprazol como ingrediente activo.

La composición en torta es colocada en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona, lo que permite proveer un espacio entre el recipiente de almacenamiento y la composición en torta. Al proveer un espacio entre la pared interna tratada con silicona en el recipiente de almacenamiento y la composición en torta según se describió con anterioridad, es posible suprimir un aumento en el tamaño promedio de partícula de aripiprazol, que es provocado por la mezcla de la silicona con la composición en torta cuando la composición en torta que ha sido almacenada durante un período prolongado es resuspendida en un medio de dispersión. En otras palabras, ese espacio puede suprimir la aglomeración de las partículas de aripiprazol.

Cuando se produce una composición en torta mediante la colocación de la suspensión en un recipiente de almacenamiento convencional y la liofilización de la suspensión en el mismo, la composición en torta se adhiere a la pared interna del recipiente de almacenamiento tratado con silicona. Por lo tanto, cuando la composición en torta es resuspendida, se mezcla una gran cantidad de silicona en la suspensión. Esto provoca un aumento en el tamaño promedio de partícula de aripiprazol, que es un ingrediente activo, lo que resulta indeseable.

El tratamiento con silicona se lleva a cabo en la pared interna del recipiente de almacenamiento. Cuando el recipiente de almacenamiento es una ampolla, por ejemplo, la pared interna del recipiente de almacenamiento significa la superficie interior lateral de la ampolla. Cuando el recipiente de almacenamiento es una jeringa, la pared interna significa la superficie interior del tubo de la jeringa. En la ampolla, el tratamiento de la pared interna con silicona provee funciones para la reducción de la cantidad de fluido médico que queda en la superficie interna de la ampolla y para la minimización de la cantidad del fluido médico insertado en la misma. Por otro lado, en la jeringa, el tratamiento de la pared interna con silicona provee una función como lubricante para deslizar un émbolo y tapones (tapón de oclusión) provistos en el tubo de la jeringa.

El tratamiento con silicona implica aplicar y adherir la silicona a la pared interna del recipiente de almacenamiento y, de ser necesario, secar la superficie sobre la que se aplica la silicona.

Se usa una ampolla, una jeringa o un elemento similar como recipiente de almacenamiento tratado con silicona. En el caso de una jeringa, se usa una jeringa previamente llenada donde se coloca la composición en torta. Por lo tanto, la jeringa propiamente dicha también sirve como recipiente de almacenamiento. Además, se usa como jeringa, una jeringa de una sola cámara o una jeringa de múltiples cámaras donde se coloca la composición en torta en una de las cámaras (en adelante, también conocida como jeringa de doble cámara).

Una jeringa de doble cámara comprende una cámara (A) que recibe el contenido de una composición en torta y una cámara (B) que recibe el contenido de un líquido de inyección (líquido para inyecciones), y presenta una estructura donde la cámara (A) está dispuesta del lado donde se coloca una aguja y la cámara (B) está dispuesta del lado donde se coloca el émbolo. La jeringa de doble cámara se describe a continuación, con referencia a las figuras.

La Figura 1 es una vista en corte transversal que muestra una modalidad de una jeringa de doble cámara. Una jeringa de doble cámara 1 comprende los siguientes tapones (tapones de oclusión) en un tubo de jeringa 2, en el orden descrito del lado donde se coloca la aguja (es decir, un lado de extremo 6 donde se coloca la aguja): un tapón frontal 3, un tapón central 4 y un tapón terminal 5. La cámara A está definida por el tapón frontal 3 y el tapón central 4, y la cámara B está definida por el tapón central 4 y el tapón terminal 5. El tapón frontal 3 puede ser prescindible. En el lado del extremo 6, se provee un conjunto frontal 12 que aloja el tapón frontal 3 cuando la jeringa es usada. Cuando no se provee el tapón frontal 3, la jeringa 1 puede presentar una forma común donde el extremo de la jeringa 1 (a diferencia del conjunto frontal) es moldeada de manera tal que queda unida una aguja. Cuando se provee el tapón frontal 3, el tapón frontal 3 es alojado en el conjunto frontal 12, y se crea un espacio entre el tapón frontal 3 y el conjunto frontal 12, lo que forma un pasaje para la descarga de una suspensión obtenida por la resuspensión de una composición en torta 8 en un líquido de inyección 9 a través del extremo 6.

La composición en torta 8 es colocada en la cámara (A), y el líquido de inyección 9 para la resuspensión de la composición en torta 8 es colocada en la cámara (B). Adicionalmente, la pared interna del tubo de jeringa 2 es tratada con silicona 10. Además, se provee una derivación 11 con una forma que sobresale desde el interior de la superficie interna del tubo de la jeringa para transferir el líquido de inyección 9 a la cámara (A) donde se coloca la composición en torta 8. La derivación 11 es provista hacia el lado del extremo 6 desde el tapón central 4. Durante el almacenamiento, se evita que el líquido de inyección 9 fluya al interior de la cámara (A).

La jeringa de doble cámara 1 puede comprender una derivación 11 o múltiples derivaciones 11.

Las Figuras 2 a 4 adjuntas explican la forma de uso de la jeringa de doble cámara 1 cuando es empleada como dispositivo médico de la presente invención.

Se inserta una aguja 13 en el extremo 6 de la jeringa de doble cámara 1, y se inserta un émbolo 14 en una abertura 7 (referirse a la Figura 2).

Se presiona el émbolo 14 hacia el lado del extremo 6 desde la abertura 7, lo que hace deslizar el tapón terminal 5 hacia el lado del extremo 6. Al continuar presionando el émbolo 14, el tapón central 4 y el tapón frontal 3 también se deslizan mientras se desliza el tapón terminal 5. Cuando el tapón central 4 alcanza la derivación 11, el líquido de

inyección 9 fluye a través de la derivación 11 al interior de la cámara (A) donde se coloca la composición en torta 8 (referirse a la Figura 3).

La composición en torta en la cámara (A) es resuspendida por el líquido de inyección 9 que fluyó en ella, lo que resulta en una suspensión 15. Además, el tapón frontal 3 es alojado en el conjunto frontal 12 al presionar el émbolo 14, y la resuspensión 15 es descargada desde el extremo 6 en el que se inserta la aguja 13, por el espacio creado entre el tapón frontal 3 y el conjunto frontal 12 (referirse a la Figura 4).

La longitud del tubo de la jeringa en la jeringa (la longitud donde se puede ubicar el tapón) está comprendida entre alrededor de 50 mm y 200 mm, y de mayor preferencia, entre alrededor de 70 mm y 110 mm.

Además, la distancia entre el centro del tapón frontal al centro del tapón central está comprendida, de preferencia, entre alrededor de 5 mm y 40 mm, y de mayor preferencia, entre alrededor de 15 mm y 35 mm. La distancia entre el centro del tapón central al centro del tapón terminal está comprendida, de preferencia, entre alrededor de 2 mm y 50 mm, y de mayor preferencia, entre alrededor de 10 mm y 30 mm.

Además, el diámetro interno del tubo de la jeringa está comprendido, de preferencia, entre alrededor de 5 mm y 30 mm, y de mayor preferencia, entre alrededor de 10 mm y 20 mm.

La jeringa de doble cámara configurada de esta forma es preferible desde el punto de vista de que una composición en torta y un medio de dispersión (líquido de inyección) para la resuspensión de la composición en torta pueden ser colocados de manera simultánea en una jeringa de doble cámara como esta y, por lo tanto, el paso de inyectar un medio de dispersión (líquido de inyección) puede ser omitido en el momento de uso.

Cuando se emplea una jeringa de una sola cámara como recipiente de almacenamiento, el líquido de inyección es introducido en la jeringa desde afuera en el momento de su uso, por lo que la composición en torta es resuspendida para ser usada.

La forma de la composición en torta colocada en el recipiente de almacenamiento no está limitado de manera particular, en la medida que se cree un espacio entre la pared interna del recipiente de almacenamiento y la composición en torta. Cuando el recipiente de almacenamiento es cilíndrico como un tubo de jeringa, por ejemplo, a la composición en torta se le da, de preferencia, una forma cilíndrica.

Cuando la composición en torta es cilíndrica, se prefiere que el recipiente (que es diferente del recipiente de almacenamiento) que se usa para la liofilización de la composición en torta, sea moldeada mediante el uso de un plástico, de manera que la composición en torta pueda ser retirada con facilidad del recipiente, y que la parte lateral del recipiente presente, además, una forma inclinada de acuerdo con lo mostrado con la Figura 5, para facilitar el moldeo de la parte que estará en contacto con un líquido. Cuando a la composición en torta se le da una forma inclinada, según lo descrito anteriormente, el ángulo de inclinación ("a" en la Figura 5) de la pendiente está

comprendido, de preferencia, entre alrededor de 0,1 y 10 grados y de mayor preferencia, entre alrededor de 0,5 y 3 grados. La inclinación puede estar formada de manera parcial o total alrededor de la circunferencia.

Además, de acuerdo con lo mostrado por la Figura 6, la superficie superior de la composición en torta cilíndrica está elevada. Esto proporciona un efecto que reduce la zona de contacto con el recipiente de almacenamiento (por ejemplo, en el caso de la jeringa de doble cámara, se reduce el contacto con el tapón frontal o el tapón central). La distancia ("L" en la Figura 6) entre la parte más alta de la porción elevada y la superficie superior está comprendida, de preferencia, entre alrededor de 0,5 mm y 5 mm, y de mayor preferencia, entre alrededor de 1 mm y 3 mm.

La composición en torta cilíndrica puede presentar una circunferencia elevada para permitir que la zona de contacto con el recipiente de almacenamiento sea reducida (por ejemplo, en el caso de la jeringa de doble cámara, para reducir el contacto con el tapón frontal o el tapón central).

El volumen aparente de la composición en torta representa, preferiblemente, alrededor de 30% o más, de mayor preferencia, alrededor de 40% o más, y de mayor preferencia aún, de 50% o más del volumen del recipiente de almacenamiento, desde el punto de vista de la inhibición del quiebre de la composición en torta debido al impacto con la pared interna del recipiente de almacenamiento durante la producción y el transporte del dispositivo médico de la presente invención, y de la reducción de la longitud general de la jeringa. Además, el volumen aparente de la composición en torta, de preferencia, es de alrededor del 99% o menos, de mayor preferencia, de alrededor de 90% o menos, y de mayor preferencia aún, de 80% o menos, desde el punto de vista de la reducción de la frecuencia de adherencia de la composición en torta a la silicona empleada para el tratamiento de la pared interna del recipiente de almacenamiento.

La expresión "volumen aparente" significa el volumen de la composición en torta cuando la composición en torta es considerada como una masa sin poros microscópicos, espacios, grietas, y similares.

Además, el volumen del recipiente de almacenamiento hace referencia al volumen ocupado por la porción donde se coloca la composición en torta. Por ejemplo, en el caso de la jeringa de doble cámara descrita anteriormente que presenta varias cámaras, el volumen del recipiente de almacenamiento significa el volumen de la porción de cámara (cámara (A)) donde se coloca la composición en torta.

El volumen aparente específico de la composición en torta está comprendido, de preferencia, entre alrededor de 250 mm³ y 12.000 mm³, de mayor preferencia, entre alrededor de 500 mm³ y 5.000 mm³ y de mayor preferencia aún, entre 800 mm³ y 1.600 mm³.

Además, el volumen del recipiente de almacenamiento está comprendido, de preferencia, entre alrededor de 250 mm³ y 40.000 mm³, de mayor preferencia, entre

alrededor de 500 mm³ y 17.000 mm³ y de mayor preferencia aún, entre 800 mm³ y 5.300 mm³.

La composición en torta se obtiene de la siguiente manera: una composición en torta se obtiene por separado mediante la preparación de una composición en suspensión que comprende aripiprazol como ingrediente activo y además, la liofilización de la composición en suspensión, y la composición en torta obtenida por separado es transferida al recipiente de almacenamiento. Por lo tanto, se prefiere liofilizar la suspensión en un recipiente diferente del recipiente de almacenamiento para producir una masa de la composición en torta, y transferir la masa al recipiente de almacenamiento.

Se prefiere el plástico como material para el recipiente separado, donde la resina a base de olefina y similares, por ejemplo, resultan de mayor preferencia desde los siguientes puntos de vista: aunque la composición en torta resultante se expande ligeramente cuando se la liofiliza en la producción de la composición en torta, la expansión no da como resultado una fuerte adherencia entre la composición en torta y el recipiente, o incluso si se produce una adherencia entre la composición en torta y el recipiente, la composición en torta puede ser retirada con facilidad del recipiente mediante la deformación del recipiente; cuando la suspensión debe ser preparada en forma aséptica, el recipiente puede ser fácilmente moldeado en una atmósfera aséptica y esterilizado también con facilidad por radiación; y dichos materiales resultan económicos y descartables. Entre los ejemplos no limitantes de resina de olefina se incluye resina a base de polietileno, resina a base de polipropileno, y similares.

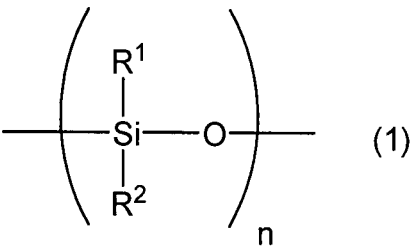
La forma del recipiente (diferente del recipiente de almacenamiento) que es usado para producir la composición en torta se determina, de manera adecuada, según la forma de la composición en torta. A continuación, se describe un método para la producción de una composición en torta cilíndrica con referencia a las figuras, con base a la forma del recipiente.

La Figura 7 es una vista esquemática que muestra la forma del recipiente (diferente del recipiente de almacenamiento) empleada para producir la composición en torta cilíndrica. El recipiente 16 presenta una abertura 17 en la parte superior. La suspensión es vertida por la abertura 17 y es liofilizada, lo que moldea una composición en torta en el recipiente 16. La composición en torta moldeada puede ser retirada del recipiente 16 con facilidad mediante una presión ejercida desde la superficie inferior 18. De preferencia, la superficie interna del recipiente presenta una inclinación para facilitar el retiro de la composición en torta. El ángulo (a' en la Figura 7) es el mismo que el de la composición en torta resultante. De preferencia, el ángulo está comprendido entre alrededor de 0,1 y 10 grados, y de mayor preferencia, entre alrededor de 0,5 y 3 grados. La inclinación puede estar formada de manera parcial o total alrededor de la circunferencia.

Además, de preferencia, la superficie inferior del recipiente (diferente del recipiente de almacenamiento) es elevada de tal manera que se pueda reducir la zona de contacto con el recipiente de almacenamiento (por ejemplo, en el caso de la jeringa de doble cámara, se reduce el contacto con el tapón frontal o el tapón central) y la torta liofilizada puede ser retirada con facilidad del recipiente (diferente del recipiente de almacenamiento).

Además, con el fin de permitir que la composición en torta resultante sea retirada con facilidad mediante una presión ejercida sobre la superficie inferior 18, el recipiente puede estar provisto con una estructura externa 19 según lo muestra la vista esquemática de la Figura 8 y la vista en corte transversal de la Figura 9.

Entre los ejemplos de silicona aplicada a la superficie interna del recipiente de almacenamiento se incluye aceite de silicona o un derivado de silicona que se emplea en aplicaciones médicas conocidas. De manera específica, la silicona es un polímero lineal que presenta un enlace de siloxano como estructura con un grupo C₁₋₆ alquilo en la cadena lateral. De manera más específica, la silicona puede ser una que presente la unidad de repetición representada por la siguiente Fórmula (1):



En la Fórmula (1), R¹ y R² son iguales o diferentes, y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 1.000. Entre los ejemplos específicos de los grupos hidrocarburo R¹ y R² representados por se incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. Cuando n es 2 o más, las unidades de repetición pueden ser iguales o diferentes.

Entre los ejemplos específicos del aceite de silicona se incluye el dimetilpolisiloxano. El derivado de aceite de silicona puede ser uno donde el sustituyente de la cadena lateral de la silicona, y/o algunos de los sustituyentes de Si terminales sean reemplazados, por ejemplo, por un grupo polioxilalquileno o un grupo vinilo.

El aceite de silicona o el derivado de aceite de silicona pueden obtenerse de productos de venta comercial, por ejemplo, Shin-Etsu Silicone KM72® y Shin-Etsu Silicone KF96ADF®, ambos producidos por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. y Dow Corning® (producido por Dow Corning Corporation). También puede usarse una emulsión (Dow Corning® 365, 35% Dimethicone NF Emulsion (producida por Dow Corning Corporation)) que contiene un tensioactivo y agua, como aceite de silicona.

El peso molecular promedio de la silicona no está limitado en forma particular, y de preferencia, está comprendido entre 10 y 100.000.000, de mayor preferencia, entre 100 y 10.000.000, y de mayor preferencia aún, entre 200 y 10.000.

El tamaño promedio de partícula del aripiprazol contenido en la composición en
5 torta que es colocada en el recipiente de almacenamiento es, de preferencia, de 0,1 μm o más grande, de mayor preferencia, de 0,5 μm o más grande, y de mayor preferencia aún, de 1,5 μm o más grande cuando es usado como preparación inyectable de liberación sostenida, porque con estos parámetros, puede obtenerse una liberación sostenida que dure tanto como 1 mes, lo que resulta conveniente. Desde el punto de vista del
10 retardamiento de la compactación, la mayor facilidad de fabricación y la prevención de obstrucciones en la aguja durante la inyección cuando, por ejemplo, se usa una jeringa previamente llenada como recipiente de almacenamiento, el tamaño promedio de partícula del aripiprazol en la composición en torta, de preferencia, es menor que 200 μm , de mayor preferencia, menor que 10 μm , y de mayor preferencia aún, menor que
15 alrededor de 4 μm o más pequeño.

En este caso, la expresión "tamaño promedio de partícula" hace referencia a un diámetro promedio de volumen según lo medido por un método de difracción y dispersión por láser. La distribución de partícula es medida mediante el uso de un método de difracción y dispersión por láser, y el tamaño promedio de partícula es calculado sobre la
20 base de la distribución de las partículas.

Desde el punto de vista de lograr una fuerza suficiente como para permitir que la composición en torta sea retirada del recipiente usado para la liofilización, que es diferente del recipiente de almacenamiento, el contenido de aripiprazol en la composición en torta, de preferencia, es de alrededor del 60% en masa o más, de mayor preferencia,
25 de alrededor del 65% en masa o más, y de mayor preferencia aún, de alrededor del 70% en masa o más. Además, el contenido del aripiprazol en la composición en torta, de preferencia, es de alrededor del 95% en masa o menos, de mayor preferencia, de alrededor del 90% en masa o menos, y de mayor preferencia aún, de alrededor del 80% en masa o menos, con el fin de estabilizar la dispersión del aripiprazol en un líquido que
30 contenga un agente de suspensión y similar.

La cantidad de aripiprazol contenida en la composición en torta, de preferencia, es de alrededor de 0,1 g o más, de mayor preferencia, de alrededor de 0,15 g o más, y de mayor preferencia aún, de alrededor de 0,2 g o más desde el punto de vista de la dosis necesaria para mantener la concentración efectiva en sangre requerida en el tratamiento
35 tras su administración en el cuerpo. Además, la cantidad de aripiprazol contenida en la composición en torta, de preferencia, es de alrededor del 0,6 g en masa o menos, de mayor preferencia, de alrededor del 0,55 g en masa o menos, y de mayor preferencia aún, de alrededor del 0,5 g en masa o menos, desde el punto de vista de la seguridad respecto del estímulo físico al cuerpo cuando se la administra en una sola vez.

Se sabe que el aripiprazol contenido en la composición en torta existe en una variedad de formas de cristales, incluso monohidratos (hidrato de aripiprazol A), y muchas formas anhidras, específicamente tales como cristal anhidro B, cristal anhidro C, cristal anhidro D, cristal anhidro E, cristal anhidro F y cristal anhidro G. Todas estas formas pueden ser usadas en la composición en torta de la presente invención.

De manera apropiada, la composición en torta de la presente invención también puede contener otros componentes tales como un agente de suspensión, un agente de carga, un tampón, un regulador de pH, un excipiente, un lubricante, un fluidizante, un disgregante, un aglutinante, un tensioactivo, un conservante, un agente saborizante, un agente mejorador de olor y un agente de tonicidad, además del aripiprazol que se usa como ingrediente activo.

Los aditivos pueden ser los divulgados en la publicación de solicitud japonesa pendiente de examinación N.º 2007-509148 (traducción de la WO2005/041937).

El contenido del agente de suspensión en la composición en torta, de preferencia, está comprendido entre alrededor de 0,1% y 10% en masa y de mayor preferencia, entre alrededor de 1% y 5% en masa. Entre los ejemplos preferibles de agentes de suspensión se incluyen: carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona o una mezcla de dos o más de ellos. No obstante, el agente de suspensión no se limita a estos, y pueden usarse, de preferencia, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona.

Entre los ejemplos de otros agentes de suspensión adecuados para ser usados como medio para el aripiprazol se incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos (tanto iónicos como no iónicos). Entre los ejemplos específicos se incluyen cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatido), dextrán, glicerol, goma de acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, glicerilo monoestearato, alcohol cetoestearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, éster de sorbitán, polioxietilentalquiléter (por ejemplo, un éter de macrogol como el cetomacrogol 1000), un derivado de aceite de ricino de polioxietileno y un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán (por ejemplo, los productos de venta comercial Tweens®, incluso Tween20® y Tween80® (producidos por ICI Specialty Chemicals)). Entre otros ejemplos se incluyen: polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxes 3350® y 1450®, y Carbopol 934® (producidos por Union Carbide)), bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearato de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfato, dodecilsulfato de sodio, calcio de carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, magnesio aluminio silicato, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polímeros de óxido de etileno-formaldehído 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol (también conocidos como tiloxapol, superiora y tritón), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68® y F108®, que son

copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxamina (también conocida como, por ejemplo, Tetronic 908® y Poloxamine 908®, que son copolímeros de bloque tetrafuncionales derivados del agregado continuo de óxido de propileno y óxido de etileno en etilendiamina (producido por BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.);

5 fosfolípidos cargados, tales como dimiristoilfosfatidilglicerol y dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508® (T-1508; producido por BASF Wyandotte Corporation), ésteres de dialquilo de sulfosuccinato de sodio (por ejemplo, Aerosol OT®, que es éster de dioctilo de sulfosuccinato de sodio (producido por American Cyanamid)); Duponol P® (un laurilsulfato de sodio; producido por DuPont); Tritons X-200® (un sulfonato de alquilarilpoliéter;

10 producido por Rohm and Haas); Crodestas F-110® (una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa; producido por Croda Inc.); p-isononil-fenoxipoli-(glicidol) (también conocido como Olin-10G® o Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.)); Crodestas SL-40® (producido por Croda, Inc.); SA9OHCO ($C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_2CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (producido por Eastman Kodak Co.);

15 decanoil-N-metilglucamida; n-decil-β-D-glucopiranosida; n-decil-β-D-maltopiranosida; n-dodecil-β-D-glucopiranosida; n-dodecil-β-D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosida; n-heptil-β-D-tiogluconida; n-hexil-β-D-glucopiranosida; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil-β-D-glucopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosida; y octil-β-D-tiogluconida.

20 La mayoría de estos agentes de suspensión son conocidos excipientes farmacéuticos y se describen en detalle en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, publicado en forma conjunta por la *American Pharmaceutical Association* y *The Pharmaceutical Society of Great Britain* (*The Pharmaceutical Press*, 1986), que se incorpora específicamente a la presente a modo de referencia. Los agentes de

25 suspensión están disponibles en el mercado y pueden ser producidos a través de técnicas conocidas en el arte.

El contenido del agente de carga (también denominado criogénico/agente de protección liofilizante) en la composición en torta, de preferencia, está comprendido entre alrededor de 5% y 40% en masa, de mayor preferencia, entre alrededor de 10% y 30% en

30 masa, y de mayor preferencia aún, entre alrededor de 15% y 25% en masa. El agente de carga puede seleccionarse entre, por ejemplo, manitol, sacarosa, maltosa, xilitol, glucosa, almidón y sorbitol, o una mezcla de dos o más de estos. No obstante, el agente de carga no se limita a estos, y puede usarse, de preferencia, manitol.

Entre los ejemplos preferibles de tampones se incluyen: fosfato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de dihidrógeno sódico, fosfato de potasio y tampón TRIS, o

35 una mezcla de dos o más de estos. No obstante, el tampón no se limita a estos, y pueden usarse, de preferencia, fosfato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico y fosfato de dihidrógeno sódico.

Cuando la composición en torta es transformada en suspensión a través de su dispersión en un medio de dispersión al momento de usarla, el regulador de pH es empleado para ajustar el pH de la suspensión de aripiprazol entre alrededor de 6 y 7,5, de preferencia, alrededor de 7. Cuando el pH de la suspensión obtenida por dispersión de la composición en torta en un medio de dispersión es mayor que el valor deseado, es decir, de alrededor de 7, se usa un regulador de pH ácido. Cuando el pH de la suspensión es menor que el valor deseado, es decir, de alrededor de 7, se usa un regulador de pH básico. Como regulador de pH ácido, se usa ácido clorhídrico o ácido acético, de preferencia, ácido clorhídrico. Entre los ejemplos de reguladores básicos se incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, óxido de magnesio e hidróxido de magnesio. Entre estos, se usa, de preferencia, el hidróxido de sodio.

La suspensión que comprende aripiprazol antes de la liofilización como ingrediente activo, que es la suspensión que se emplea para la preparación de la composición en torta, puede obtenerse mediante la mezcla de un medio de dispersión con una composición que comprende adecuadamente el aripiprazol (es decir, el ingrediente activo), el agente de suspensión mencionada anteriormente, agente de carga, tampón, regulador de pH, excipiente, lubricante, fluidizante, desintegrante, aglutinante, tensioactivo, conservante, agente saborizante, agente mejorador de olor, agente de tonicidad y similares de manera que su contenido resulte en los rangos convenientes descritos anteriormente.

Como medio de dispersión, se usa agua o un solvente hídrico con contenido de agua y un solvente orgánico. El solvente orgánico es uno miscible con agua. Entre sus ejemplos se incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; cetonas, tales como acetona; éteres, tales como tetrahidrofurano; dimetilformamida; y mezclas de los mismos. De estos, el etanol es el de particular preferencia. La cantidad de agua empleada para el solvente hídrico no está limitada de manera particular y por ejemplo, es de al menos 10% en masa del solvente, de preferencia.

Se usa preferiblemente una técnica de pulverización húmeda y las partículas de aripiprazol dispersadas son sometidas a pulverización en presencia de un medio de pulverización para lograr un tamaño promedio de partícula deseado.

De preferencia, se usa una técnica de pulverización húmeda antiséptica, tal y como molienda húmeda por bola, homogenización a alta presión u homogenización de alto corte. Además de estas técnicas de pulverización, también puede usarse un molino de baja o alta energía (por ejemplo, un molino de cilindros).

Por ejemplo, también es posible usar cristalización controlada.

Puede obtenerse una suspensión homogénea de aripiprazol con un tamaño promedio de partícula deseado mediante el uso de los métodos mencionados anteriormente.

2

El tamaño promedio de las partículas primarias del aripiprazol en la suspensión es, de preferencia, de 0,1 μm o más grande, de mayor preferencia, de 0,5 μm o más grande, y de mayor preferencia aún, de 1,5 μm o más grande en una preparación inyectable de liberación sostenida, porque con estos parámetros, puede obtenerse una liberación sostenida que dure tanto como 1 mes, lo que resulta conveniente. Desde el punto de vista del retardamiento de la compactación, la mayor facilidad de fabricación y la prevención de obstrucciones en la aguja durante la inyección, el tamaño promedio de partícula del aripiprazol en la suspensión, de preferencia, es menor que 200 μm , de mayor preferencia, menor que 10 μm , y de mayor preferencia aún, menor que alrededor de 4 μm o más pequeño.

El "tamaño promedio de partícula" puede medirse usando el mismo método que se empleó para medir la composición en torta. La expresión "tamaño principal de partícula" hace referencia al tamaño de partícula de cada partícula en forma individual y no al tamaño de partícula de partículas aglomeradas.

La expresión "tamaño promedio de partícula" hace referencia a un diámetro medio de volumen según lo medido por un método de dispersión por láser (LLS). La distribución de partícula es medida mediante LLS y el tamaño promedio de partícula es calculado con base en la distribución de las partículas.

Preferiblemente, el aripiprazol con el tamaño principal de partícula deseado puede producirse mediante el uso, por ejemplo, de un método de cristalización por chorro incidente (referirse a la publicación de la patente japonesa pendiente de examinación N.º 2007-509153 (traducción de la WO 2005/041970) presentada por Bristol-Myers Squibb), o un método de pulverización húmeda que emplea un homogenizador de alta presión (referirse a la solicitud de la patente japonesa N.º 2007-200088 presentada por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

Las formas de cristal del aripiprazol contenidas en la suspensión pueden ser las mismas que las del aripiprazol contenido en la composición en torta.

El contenido de sólidos del aripiprazol en la suspensión es, de preferencia, de alrededor del 5% en masa o más, de mayor preferencia, de alrededor de 10% en masa o más, y de mayor preferencia aún, de alrededor del 20% en masa o más dado que al contar con un contenido de sólidos como este, se reduce el tamaño de la jeringa al disminuir el volumen de la torta después de la liofilización, se imparte una fuerza a la torta como para resistir la generación de partículas finas y permite una administración con una dosis menor. Además, el contenido de sólidos del aripiprazol en la suspensión, de preferencia, es de alrededor del 45% en masa o menos, de mayor preferencia, de alrededor del 40% en masa o menos, y de mayor preferencia aún, de alrededor del 35% en masa o menos, dado que al contar con un contenido de sólidos como este se logra una excelente eficiencia en la producción debido a la buena fluidez del líquido durante la producción y se reduce la carga en el equipo de producción debido a la baja viscosidad.

La cantidad de aripiprazol contenida en la suspensión, de preferencia, es de alrededor de 0,1 g o más, de mayor preferencia, de alrededor de 0,15 g o más, y de mayor preferencia aún, de alrededor de 0,2 g o más desde el punto de vista de la dosis necesaria para mantener la concentración efectiva en sangre requerida en el tratamiento tras su administración en el cuerpo. Además, la cantidad de aripiprazol contenida en la suspensión, de preferencia, es de alrededor del 0,6 g o menos, de mayor preferencia, de alrededor del 0,55 g o menos, y de mayor preferencia aún, de alrededor del 0,5 g o menos, desde el punto de vista de la seguridad respecto del estímulo físico al cuerpo cuando se la administra en una sola vez.

La composición en torta puede ser preparada por liofilización de la suspensión. Pueden seleccionarse condiciones adecuadas para la liofilización. Por ejemplo, la liofilización puede llevarse a cabo mediante el congelamiento de la suspensión a una temperatura comprendida entre -50 °C y -30 °C, seguido de un secado durante 12 horas bajo una presión reducida comprendida preferentemente entre alrededor de 5 y 40 Pa y, de mayor preferencia, entre alrededor de 5 y 20 Pa a una temperatura comprendida, de preferencia, entre alrededor de -15 °C y 10 °C y de mayor preferencia, entre alrededor de -10 °C y 5 °C.

La composición en torta obtenida por liofilización de la suspensión no se quiebra incluso si se le aplican impactos físicos externos y es capaz de mantener su forma como una masa.

La fuerza de la composición en torta es, de preferencia, de alrededor de 5 N o más, de mayor preferencia, de alrededor de 10 N o más, y de mayor preferencia aún, de alrededor de 20 N o más desde el punto de vista siguiente. Es decir, la composición en torta no se quiebra durante la producción, el transporte o similares debido a la vibración externa, etc.; la composición en torta puede ser retirada con facilidad del recipiente usado para la liofilización, diferente del recipiente de almacenamiento; etc. Además, la fuerza de la composición en torta, de preferencia, es de alrededor de 100 N o menor, de mayor preferencia, de alrededor de 80 N o menor, y de mayor preferencia aún, de alrededor de 50 N o menor, desde el punto de vista, por ejemplo, de que la composición en torta puede ser suspendida con rapidez por un medio de dispersión cuando se lo utiliza.

La fuerza de la composición en torta puede ser medida mediante el uso de un aparato para medir esfuerzos, como por ejemplo un Autograph AG-I Universal Testing Instruments (de Shimazu Corporation). La fuerza de la composición en torta es medida, por ejemplo, al apretar y presionar la composición en torta en dirección vertical (es decir, desde arriba y abajo) y al medir el esfuerzo aplicado hasta el quiebre.

Cuando la composición en torta es almacenada en un recipiente cuya pared interna es tratada con silicona, con el fin de reducir el contacto con la silicona, es necesario evitar la generación de partículas finas debido a impactos aplicados durante el transporte, etc. Si se toma esto en consideración, la cantidad de partículas finas formadas

por el quiebre de la composición en torta es, de preferencia, de alrededor de 100 mg o menos, de mayor preferencia, de alrededor de 30 mg o menos, y de mayor preferencia aún, de alrededor de 10 mg o menos. Desde el punto de vista del aspecto, resulta preferible reducir la generación de partículas finas. El peso de las partículas finas generadas es, de preferencia, de alrededor de 25% o menos, de mayor preferencia, de alrededor de 10% o menos, y de mayor preferencia aún, de alrededor de 3% o menos respecto del peso total de la composición en torta.

El quiebre de la composición en torta es evaluado de la siguiente manera. La composición en torta es colocada en un tamiz con un diámetro de 80 mm y aberturas de 2 mm y es cubierta con una tapa a 22 mm sobre el tamiz, y el tamiz que contiene la composición en torta es asegurado en un agitador Bioshaker V-BR-36 producido por TAITEC Co., Ltd. Después de agitar a 300 rpm durante 10 minutos, se mide el peso del polvo que ha pasado a través del tamiz.

La composición en torta de la presente invención puede ser resuspendida mediante el agregado del medio de dispersión usado para preparar la suspensión que fue empleada antes de la liofilización. Entre los ejemplos de medio de dispersión usado para este fin se incluyen agua (de preferencia, agua destilada), una solución acuosa de polímero y una solución acuosa de tensioactivo. La solución resuspendida resultante es empleada como líquido de inyección.

La cantidad de medio de dispersión usada para resuspender la composición en torta no está particularmente limitada siempre que pueda ser administrada por vía subcutánea o intramuscular. De preferencia, su cantidad está comprendida entre 0,5 ml y 3 ml, y de mayor preferencia, entre 1 ml y 2 ml.

La serie de procesos para obtener un dispositivo médico que contenga la composición en torta de la presente invención se lleva a cabo, de preferencia, en un ambiente esterilizado.

El dispositivo médico que contiene la composición en torta de la presente invención presenta un espacio entre la composición en torta y el recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona. Esto evita que la composición en torta se ponga en contacto directo con la silicona. En consecuencia, es posible eliminar la aglomeración del aripiprazol provocada por la silicona aplicada a la pared interna del recipiente de almacenamiento cuando la composición en torta liofilizada es resuspendida después de un almacenamiento prolongado.

La composición en torta de la presente invención que comprende aripiprazol como ingrediente activo tiene una fuerza específica que evita que la composición en torta se quiebre cuando se le aplican impactos físicos externos y permite que la composición en torta sea resuspendida con rapidez cuando se mezcla con un medio de dispersión al mismo momento de su uso. Por lo tanto, la composición en torta de la presente invención

es usada en forma adecuada como composición en torta insertada en un dispositivo médico.

Efectos ventajosos de la invención

El dispositivo médico que contiene la composición en torta de la presente invención presenta un espacio entre la composición en torta y la pared interna tratada con silicona del recipiente de almacenamiento. Esto reduce la frecuencia en la que la composición en torta se pone en contacto con la silicona, y reduce el riesgo de que la silicona contamine la suspensión cuando la composición en torta es resuspendida. Esto permite que el aripiprazol, que es un ingrediente activo contenido en la suspensión después de la resuspensión, sea redispersado en forma satisfactoria sin que se aglomere.

Además, dado que la composición en torta de la presente invención que contiene aripiprazol como ingrediente activo tiene una fuerza específica, esta no se quebrará incluso cuando se le apliquen impactos físicos externos durante la producción y el transporte. Además, la composición en torta puede ser dispersada con rapidez sin que se aglomere cuando es resuspendida en un medio de dispersión en el momento de su uso.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en corte que muestra una modalidad de una jeringa de doble cámara.

La Figura 2 es una vista en corte que muestra la jeringa de doble cámara en el momento de su uso.

La Figura 3 es una vista en corte que muestra la jeringa de doble cámara en el momento de su uso.

La Figura 4 es una vista en corte que muestra la jeringa de doble cámara en el momento de su uso.

La Figura 5 es un diagrama esquemático que ilustra una composición en torta cilíndrica que presenta una superficie lateral inclinada.

La Figura 6 es un diagrama esquemático que ilustra una composición en torta cilíndrica que presenta una superficie lateral inclinada y una superficie superior elevada.

La Figura 7 es una vista esquemática que ilustra una modalidad de la forma de un recipiente, diferente del recipiente de almacenamiento, empleada para preparar la composición en torta cilíndrica.

La Figura 8 es una vista esquemática que ilustra una modalidad de la forma de un recipiente, diferente del recipiente de almacenamiento, empleada para preparar la composición en torta cilíndrica.

La Figura 9 es una vista en corte del diagrama esquemático que ilustra una modalidad de la forma de un recipiente, diferente del recipiente de almacenamiento, empleada para preparar la composición en torta cilíndrica.

La Figura 10 es una fotografía de la superficie lateral de la composición en torta preparada en el Ejemplo 1.

La Figura 11 es una fotografía de la superficie lateral de la composición en torta preparada en el Ejemplo 6.

5

Descripción de las modalidades

Ejemplos:

La presente invención se describe a continuación en mayor detalle con referencia a los Ejemplos y a los Ejemplos Comparativos. Sin embargo, cabe destacar que la presente invención no se limita a las siguientes modalidades.

• Ejemplo 1:

Los componentes que se muestran a continuación fueron disueltos o suspendidos en forma individual en agua para preparar una dispersión que contiene los componentes en las siguientes cantidades por 1 ml de la dispersión final: 12,48 mg de carboximetilcelulosa, 62,4 mg de manitol, 1,11 mg de monohidrato de sodio dihidrógeno fosfato y 312,0 mg de hidrato de aripiprazol. Se reguló el pH en alrededor de 7 con hidróxido de sodio.

Esta suspensión fue pulverizada preliminarmente con un homogenizador giratorio de corte (Clearmix, producido por M Technique Co., Ltd.), y luego fue pulverizada en húmedo repetidas veces con un homogenizador de alta presión (producido por Niro) a 550 bar, a un tamaño promedio de partícula de 3 μm o menor para así producir una suspensión de alrededor del 30% de aripiprazol.

Se insertaron aproximadamente 1,7 ml de la suspensión preparada con anterioridad (con un contenido de alrededor de 510 mg de aripiprazol) en un recipiente plástico de polietileno moldeado con una superficie lateral interna inclinada en un ángulo de 2° y con una superficie inferior que presenta un grosor de 1 mm o menor, recipiente que puede deformarse de tal manera que permita la expulsión de un producto liofilizado cuando se presiona la superficie inferior desde afuera. El recipiente que contiene la suspensión fue transferido a un liofilizador y liofilizado de acuerdo con el ciclo descrito más abajo con el fin de obtener una composición en torta. El contenido teórico de aripiprazol en la composición en torta era de alrededor del 77% en masa. La composición en torta obtenida presentaba un volumen aparente que resultó ser sustancialmente el mismo que el volumen insertado en un principio, donde se observó solo un ligero aumento. De esta forma, el volumen aparente era de alrededor de 1.700 mm^3 . La Figura 10 muestra una fotografía de la composición en torta.

(a) Tratamiento térmico: Se congeló el producto manteniéndolo a una temperatura de alrededor de -40 °C durante al menos 3 horas.

(b) Secado primario: Se continuó con el secado primario durante al menos 24 horas a una temperatura de almacenamiento aumentada de alrededor de -5 °C a una presión de alrededor de 20 Pa o menor.

Se retiró la composición en torta obtenida del recipiente de plástico. La composición en torta presentó una forma tal que la superficie superior se elevó en 2 mm respecto del nivel de líquido insertado, y la superficie lateral presentó una elevación en un ángulo de 1° o más. También se midieron otras composiciones en torta preparadas en forma simultánea. Los resultados demostraron que todas las composiciones en torta resultaron elevadas en 0,5 mm o más.

La fuerza de la composición en torta obtenida fue medida con un Autograph AG-I Universal Testing Instruments (de Shimadzu Corporation) mediante la inserción y la presión de la composición en torta de la Figura 6 desde arriba y abajo. La composición en torta presentaba una fuerza de 49 N.

Resultados y análisis

La composición en torta obtenida en el Ejemplo 1 presentaba una fuerza relativamente alta de 49 N. Por lo tanto, la composición en torta liofilizada fue retirada con facilidad del recipiente sin que se quebrara cuando fue expulsada del recipiente.

La composición en torta obtenida en el Ejemplo 1 estuvo caracterizada por una ligera expansión ante la liofilización. En el Ejemplo 1, la superficie lateral interna del recipiente de plástico resultó inclinada. Por lo tanto, al usar un recipiente que pudiera deformarse ante la presión de la superficie inferior, la composición en torta liofilizada fue retirada con facilidad del recipiente sin necesidad de emplear otras partes móviles para expulsar la composición en torta del recipiente o de aplicar un agente de liberación a la superficie interna del recipiente, que al mismo tiempo retuviera su forma liofilizada de dentro del recipiente.

• Ejemplos 2-1 a 2-9

1. Producción de una jeringa siliconada

Se diluyó emulsión Dow Corning®365, 35% Dimethicone NF (producida por Dow Corning Corporation) en varias concentraciones con agua purificada. La emulsión de aceite de silicona preparada de esta forma fue aplicada a una jeringa de vidrio (con un diámetro interno Φ de 14,0 mm x 106 mm de longitud; una superficie interna de 4.660 mm², y una capacidad de 16,309 mm³), y se evaporó el agua hasta secarla por completo a temperatura de alrededor de 300 °C.

El aceite de silicona aplicado a la superficie interna del vidrio fue cuantificado mediante el lavado de la superficie interna del tubo de vidrio con metilisobutilcetona y luego, la medición de la solución a través del uso de un espectrómetro de absorción atómica con una lámpara de medición de Si bajo las siguientes condiciones.

Longitud de onda de medición: 251,6 nm

Secado: entre 50 °C y 80 °C, durante 40 segundos

Incineración: 1,000°C, 20 segundos
 Atomización: 2,700°C, 5 segundos
 Limpieza: 2,800°C, 15 segundos
 Enfriamiento: 17 segundos

2. Resuspensión de la composición en torta

Se preparó una suspensión que contenía alrededor del 30% en masa de aripiprazol con una tamaño promedio de partícula de 2,1 µm y se la liofilizó de la misma forma que en el Ejemplo 1 para lograr una composición en torta.

Se transfirió la composición en torta del recipiente de plástico a la jeringa siliconada producida de la forma descrita con anterioridad en el punto 1. Se colocó un tapón dentro de la jeringa. Para mantener la hermeticidad durante el almacenamiento, el tapón fue caracterizado por ser ligeramente más grande que el diámetro interno de la jeringa y por poder deslizarse debido al aceite de silicona aplicado a la superficie lateral interna de la jeringa. La composición en torta fue transferida al interior de la jeringa, y luego, fue almacenada a temperatura ambiente por aproximadamente 1 mes. La cantidad de aceite de silicona en la composición en torta fue determinada mediante la extracción de una resuspensión de la composición en torta en agua con metilisobutilcetona, y luego, la medición de la solución de metilisobutilcetona a través del uso de un espectrómetro de absorción atómica.

Después de un almacenamiento de alrededor de 1 mes, se resuspendió la composición en torta en alrededor de 2 ml de agua, y se midió el tamaño de partícula en la suspensión mediante el uso de un analizador de tamaño de partícula de difracción por láser producido por Shimadzu Corporation (SALD-3000J o SALD-3100). La medición fue realizada con un índice de refracción de 2,00 a 0,20 i, mediante el uso de agua como medio de medición en una célula de circulación. Por otro lado, se sometió la suspensión a sonicación durante 1 minuto con un generador de onda ultrasónica vinculado con el analizador de tamaño de partícula, y se midió el tamaño promedio de partícula de la suspensión sometida a sonicación de la misma forma que lo descrito anteriormente.

La Tabla 1 muestra el tamaño promedio de partícula de aripiprazol antes de la liofilización, la concentración de aceite de silicona aplicado a la jeringa, la cantidad de aceite de silicona en la jeringa, la cantidad de aceite de silicona después de un almacenamiento de 1 mes en la jeringa que contenía la composición en torta a temperatura ambiente y la resuspensión de la composición en torta, y el tamaño promedio de partícula de aripiprazol después de la resuspensión.

Tabla

1

Ejemplo N.º	Tamaño promedio de partícula de aripiprazol en la suspensión antes de la liofilización (µm)	Concentración del aceite de silicona en la emulsión (% en masa)	Cantidad de aceite de silicona en la jeringa (µg/100 mm²)	Almacenamiento durante 1 mes a temperatura ambiente		
				Cantidad de aceite de silicona en la composición en torta después de la resuspensión (µg/100 mg del ingrediente activo)	Tamaño promedio de partícula de aripiprazol (µm)	
					Sin tratamiento ultrasónico	Con tratamiento ultrasónico
2-1	2,1	35	75	22	2,1	2,1
2-2		20	45	6	2,1	2,1
2-3		15	36	7	2,1	2,0
2-4		10	24	4	2,1	2,0
2-5		7	14	4	2,1	2,1
2-6		5	11	3	2,1	2,0
2-7		2	3	5	2,0	2,0
2-8		1	2	4	2,0	2,0
2-9		0,5	1	5	2,1	2,1
Ejemplo de referencia		0	0	2	2,0	2,1

Resultados y análisis

De acuerdo con lo mostrado por la Tabla 1, la cantidad de aceite de silicona en las composiciones en torta resuspendidas varió de acuerdo con la concentración de aceite de silicona en la emulsión aplicada.

Además, incluso cuando la concentración de aceite de silicona en la emulsión aplicada fuera del 0%, se detectó aceite de silicona en la composición en torta (Ejemplo de referencia). Esto se debió, probablemente, a que el aceite de silicona contenido en un principio en el tapón se había transferido a la composición en torta. Sin embargo, dado que la composición en torta presentaba una superficie superior convexa, es decir elevada, de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 1, que minimizó el contacto de la composición en torta con el tapón, la cantidad de aceite de silicona mezclado en la composición en torta fue extremadamente pequeña.

No se observó ningún cambio en el tamaño promedio de partícula del aripiprazol en ninguna de las jeringas preparadas mediante el uso de varias concentraciones de las emulsiones de aceite de silicona en los Ejemplos 2-1 a 2-9. La aglomeración de partículas debido al aceite de silicona puede confirmarse a través de una reducción en el tamaño de partícula en la medición bajo irradiación ultrasónica. El tamaño de partícula fue medido antes y después de la irradiación ultrasónica y no se observó ningún cambio en el tamaño

de partícula entre los dos momentos. En consecuencia, se determinó que no se produjo ninguna aglomeración.

Ejemplo 3:

Se preparó una suspensión que contenía alrededor del 30% en masa de aripiprazol de la misma forma que en el Ejemplo 1 y se la liofilizó para lograr una composición en torta.

Se usó una jeringa de doble cámara con un diámetro interno de 14 mm de acuerdo con lo mostrado por la Figura 1 (con una capacidad de cámara donde se colocó la composición en torta de alrededor de 3.000 mm³) como jeringa y se ajustó un tapón central 4 de acuerdo con lo mostrado por la Figura 1 a través del método de capuchón de manguito. Después de insertar alrededor de 1,7 ml de agua en la jeringa, se ajustó un tapón terminal 5 a través del método de capuchón de manguito.

Se retiró la composición en torta que contiene aripiprazol obtenida por liofilización en un recipiente plástico del recipiente plástico mediante la presión de la superficie inferior del recipiente plástico, y se la transfirió directamente a un espacio en un tapón central 4 de acuerdo con lo mostrado por la Figura 1 en la jeringa donde se insertó agua. Un tapón frontal 3, de acuerdo con lo mostrado por la Figura 1, fue ajustado a través del método de capuchón de manguito. Se ajustó un conjunto frontal 12 de acuerdo con lo mostrado por la Figura 1 en la jeringa con el fin de obtener una jeringa precargada que contuviera la composición en torta con aripiprazol como ingrediente activo.

El volumen aparente de la composición en torta era de alrededor del 60% de la capacidad del recipiente de almacenamiento de la jeringa precargada (la capacidad de la cámara donde se colocó la composición en torta). Se ejerció presión sobre el tapón terminal con un émbolo con el fin de permitir el flujo de agua como un medio de redispersión al interior de la cámara A donde se colocó la composición en torta. Después de mezclar, se agitó con energía la jeringa para lograr una resuspensión completa. Se ejerció presión sobre el tapón terminal hasta el final con el fin de expulsar el fluido medicinal de la jeringa. Se midió la cantidad de fluido medicinal restante en la jeringa y se descubrió que era de alrededor de entre 36 mg y 40 mg (un promedio aproximado de 38 mg).

Esta es la cantidad de fluido medicinal restante en los espacios vacíos del tapón y el conjunto frontal, es decir, el denominado espacio muerto de la salida. Se consideró que la jeringa precargada obtenida por este método cumplió por completo con las funciones requeridas para la administración.

De la misma manera, al usar una jeringa precargada donde se colocó la composición en torta que contenía aripiprazol como ingrediente activo, el tapón terminal fue presionado lentamente para permitir que el agua fluya como un medio de redispersión en una cámara frontal durante aproximadamente 5 segundos. Sin agitar la jeringa en



absoluto, se ejerció presión sobre el tapón terminal hasta el final para expulsar la suspensión de la jeringa.

Se midió la cantidad de fluido medicinal restante en la jeringa y se descubrió que era de alrededor de entre 74 mg y 95 mg (un promedio aproximado de 85 mg). La cantidad de fluido medicinal restante en los espacios vacíos del tapón y el conjunto frontal, es decir, el denominado espacio muerto de la salida, resultó ser de alrededor de 38 mg, en promedio. Dado que la jeringa no fue agitada, alrededor de 47 mg, resultado de la resta entre 85 mg y 38 mg, permanecieron en la jeringa. No obstante, se consideró que la jeringa precargada obtenida por este método resultó ser satisfactoria en la realización de las funciones requeridas para la administración.

• Ejemplo 4:

Los componentes que se muestran a continuación fueron disueltos o suspendidos en forma individual en agua para preparar una dispersión que contiene los componentes en las siguientes cantidades por 1 ml de la dispersión final: 8,32 mg de carboximetilcelulosa, 4,16 mg de manitol, 0,74 mg de monohidrato de sodio dihidrógeno fosfato y 208,0 mg de hidrato de aripiprazol. Se reguló el pH en alrededor de 7 con hidróxido de sodio.

Esta suspensión fue preliminarmente pulverizada con un homogenizador giratorio de corte (Clearmix, producido por M Technique Co., Ltd.), y luego pulverizada en húmedo repetidas veces con un homogenizador de alta presión (producido por Niro) a 550 bar, a un tamaño promedio de partícula de 3 μm o menor para así producir una suspensión que contenía alrededor del 20% en masa de aripiprazol.

Se insertaron aproximadamente 2 ml de la suspensión preparada con anterioridad (con un contenido de alrededor de 400 mg de aripiprazol) en un recipiente plástico de polietileno moldeado con una superficie lateral interna inclinada en un ángulo de 2° y con una superficie inferior que presenta un grosor de 1 mm o menos, recipiente que puede deformarse con el fin de permitir la expulsión de un producto liofilizado cuando se presiona la superficie inferior desde afuera. El recipiente que contiene la suspensión fue transferido a un liofilizador y se la liofilizó de acuerdo con el ciclo descrito más abajo para obtener una composición en torta. El contenido teórico de aripiprazol en la composición en torta era de alrededor del 77% en masa. La composición en torta obtenida presentaba un volumen aparente que resultó ser sustancialmente el mismo que el volumen insertado en un principio, donde se observó solo un ligero aumento. De esta forma, el volumen aparente era de alrededor de 2.000 mm^3 .

(a) Tratamiento térmico: Se congeló el producto manteniéndolo a una temperatura de alrededor de -40 °C durante al menos 3 horas.

(b) Secado primario: Se continuó con el secado primario durante al menos 24 horas a una temperatura de almacenamiento aumentada de alrededor de -5 °C a una presión de alrededor de 20 Pa o menos.



La composición en torta obtenida fue retirada del recipiente de plástico ejerciendo presión sobre la superficie inferior del recipiente de plástico. La composición en torta fue retirada con facilidad del recipiente, al tiempo manteniendo su forma liofilizada desde el interior del recipiente, sin necesidad de usar otra parte móvil para expulsar la composición en torta del recipiente ni de aplicar un agente de liberación en la superficie interna del recipiente.

• Ejemplos 5-1 a 5-3

Se preparó una suspensión que contenía alrededor del 30% en masa de aripiprazol de la misma forma que en el Ejemplo 1. Se diluyó esta suspensión con agua purificada para lograr suspensiones con contenido de alrededor de 10% en masa, 20% en masa y 30% en masa de aripiprazol. Se liofilizaron estas suspensiones de la misma forma que en el Ejemplo 1 para lograr composiciones en torta. La Tabla 2 muestra la facilidad de expulsión de las composiciones en torta obtenidas de los recipientes.

Tabla 2

Ejemplo N.º	Concentración de aripiprazol (% en masa)	Fuerza (N)	Extracción del recipiente
5-1	10,5	6,90	De fácil extracción del recipiente
5-2	20,8	42,29	De fácil extracción del recipiente
5-3	32,5	48,98	De fácil extracción del recipiente

Resultados y análisis

Se retiró cada una de las composiciones en torta con contenido de aripiprazol obtenidas por liofilización en un recipiente de plástico del recipiente de plástico ejerciendo presión sobre la superficie inferior del recipiente de plástico. Todas las composiciones en torta obtenidas en los Ejemplos 5-1 a 5-3 fueron retiradas con facilidad de los recipientes. La fuerza de las composiciones en torta obtenidas por liofilización fue medida a través de un Autograph AG-I Universal Testing Instruments (Shimadzu Corporation) de la misma forma que en el Ejemplo 1. La composición en torta producida mediante el uso de la suspensión que contenía alrededor del 10% de aripiprazol preparada en el Ejemplo 5-1 presentó una fuerza de alrededor de 7 N. Incluso cuando el recipiente estuviera configurado para permitir su fácil extracción, la composición en torta debe mostrar algo de fuerza.

• Ejemplo 6:

Se produjo un recipiente de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 1 mediante el uso de polipropileno, y se produjo una composición en torta de la misma forma que en el Ejemplo 1.

Se retiró la composición en torta obtenida por liofilización en el recipiente de plástico del recipiente de plástico ejerciendo presión sobre la superficie inferior del recipiente de plástico y fue transferida directamente a una jeringa. La composición en torta

fue retirada con facilidad del recipiente, al tiempo manteniendo su forma liofilizada del interior del recipiente, sin necesidad de usar otra parte móvil para expulsar la composición en torta del recipiente ni de aplicar un agente de liberación en la superficie interna del recipiente. La Figura 11 muestra una fotografía de la composición en torta obtenida.

Se confirmó que la composición en torta obtenida presentó una porción elevada en la circunferencia de la superficie superior. La composición en torta obtenida presentaba una elevación de 0,5 mm o más sobre la circunferencia de la superficie superior, aunque la forma difería de la de la composición en torta obtenida mediante el uso del recipiente de polietileno descrito con anterioridad en el Ejemplo 1.

La composición en torta fue colocada en una jeringa para producir una jeringa precargada (con una capacidad de cámara donde se insertó la composición en torta de alrededor de 3.500 mm³). El volumen aparente de la composición en torta era de alrededor del 50% de la capacidad del recipiente de almacenamiento de la jeringa precargada (la capacidad de la cámara donde se colocó la composición en torta). La jeringa empleada era una jeringa del tipo de cámara única con solo un espacio para contener un agente medicinal. Se resuspendió con facilidad la composición en torta liofilizada introduciendo agua como medio de redispersión en la jeringa durante la resuspensión.

• Ejemplo 7:

Se obtuvo una suspensión que contenía alrededor del 30% en masa de aripiprazol de la misma forma que en el Ejemplo 1. Se insertó una cantidad comprendida entre alrededor de 1,5 ml y 1,7 ml de esta suspensión en un recipiente de plástico de polietileno moldeado y se la liofilizó para obtener una composición en torta. La composición en torta obtenida pesaba alrededor de 600 mg. Esta composición en torta fue colocada sobre un tamiz con aberturas de 2 mm y un diámetro de 80 mm, y se la cubrió con una tapa que se encontraba a 22 mm sobre el tamiz. Se fijó el tamiz en un agitador Bioshaker V-BR-36 producido por TAITEC Co., Ltd., y se lo agitó a 300 rpm durante 10 minutos. La cantidad de polvo que pasó a través de las aberturas del tamiz estuvo comprendida entre alrededor de 1 mg y 9 mg.

Resultados y análisis

Los resultados del Ejemplo 7 demostraron que, a pesar de ser producida por liofilización, esta composición en torta no resultó ser frágil y era menos propensa a quebrarse y generar un polvo fino debido a impactos recibidos durante el transporte, etc. En general, las composiciones en torta liofilizadas son frágiles y con frecuencia se quiebran debido a fuertes impactos, como en la prueba anterior. Si se produce un polvo fino a partir de esta preparación farmacéutica, este puede entrar en contacto con la silicona en la superficie interna A de la Figura 1 y así, aumentar el tamaño de partícula, etc.; además, la generación del polvo fino provocaría un aspecto no deseado. Los resultados anteriores demostraron que este método de producción puede dar una

composición en torta cuya superficie no resulte ser frágil y que no sea propensa a generar un polvo fino.

• Ejemplos 8-1 a 8-3

Se obtuvo una suspensión que contenía alrededor del 30% de aripiprazol de la misma forma que en el Ejemplo 1, salvo que se usó sacarosa en vez de manitol. Se diluyó la suspensión con agua purificada de la misma forma que en el Ejemplo 5 para lograr suspensiones con contenido de alrededor de 10% en masa, 20% en masa y 30% en masa de aripiprazol. Se liofilizaron las suspensiones en recipientes de plástico. Al igual que en el Ejemplo 1, sin necesidad de usar otra parte móvil para expulsar la composición en torta del recipiente ni de aplicar un agente de liberación en la superficie interna del recipiente, cada composición en torta fue retirada con facilidad del recipiente, al mismo tiempo manteniendo su forma liofilizada del interior del recipiente. La Tabla 3 muestra la facilidad de extracción de las composiciones en torta obtenidas de los recipientes.

Tabla 3

Ejemplo N.º	Concentración de aripiprazol (% en masa)	Fuerza (N)	Extracción del recipiente
8-1	11,2	11,01	De fácil extracción del recipiente
8-2	21,4	33,04	De fácil extracción del recipiente
8-3	32,8	48,72	De fácil extracción del recipiente

Resultados y análisis

Incluso cuando se usó manitol en lugar de sacarosa, la composición en torta producida mediante el uso de una suspensión con contenido de alrededor del 10% en masa de aripiprazol contó con una fuerza de alrededor de 11 N.

• Ejemplos Comparativos 1-1 a 1-9

Se preparó una suspensión que contenía alrededor del 30% en masa de aripiprazol con un tamaño promedio de partícula de 2,2 µm de la misma forma que en el Ejemplo 1. En jeringas producidas mediante la aplicación de emulsiones de aceite de silicona de varias concentraciones preparadas en el Ejemplo 2 y secadas, se ajustó un tapón central con un diámetro externo ligeramente mayor que el diámetro interno de la jeringa mediante el uso del método de capuchón de manguito. Se insertaron alrededor de 1,5 ml de la suspensión en el espacio sobre el tapón central y se liofilizó en ese estado dentro de la jeringa. Después de la liofilización, se ajustó un tapón frontal mediante el uso del método de capuchón de manguito.

Después de la liofilización, se almacenaron las jeringas a temperatura ambiente durante alrededor de 1 mes, y se midió la cantidad de aceite de silicona en la composición en torta de la misma forma que en el Ejemplo 2. En cada una de las jeringas que contenían la composición en torta, la composición en torta se adhirió al tubo de la jeringa, y no dejó espacio libre entre la pared interna de la jeringa y la composición en torta.

La Tabla 4 muestra el tamaño promedio de partícula de aripiprazol antes de la liofilización, la concentración de aceite de silicona aplicado a la jeringa, la cantidad de aceite de silicona en la jeringa, la cantidad de aceite de silicona después de un almacenamiento de 1 mes en la jeringa que contenía la composición en torta a temperatura ambiente y la resuspensión de la composición en torta, y el tamaño promedio de partícula de aripiprazol después de la resuspensión.

Tabla 4

Ejemplo Comparativo N.º	Tamaño promedio de partícula de aripiprazol en la suspensión antes de la liofilización (µm)	Concentración del aceite de silicona en la emulsión (% en masa)	Cantidad de aceite de silicona en la jeringa (µg/100 mm²)	Almacenamiento durante 1 mes a temperatura ambiente		
				Cantidad de aceite de silicona en la composición en torta después de la resuspensión (µg/100mg del ingrediente activo)	Tamaño promedio de partícula de aripiprazol (µm)	
					Sin tratamiento ultrasónico	Con tratamiento ultrasónico
1-1	2.2	35	75	49	3,5	2,5
1-2		20	45	41	3,1	2,3
1-3		15	36	49	3,1	2,4
1-4		10	24	38	3,1	2,4
1-5		7	14	27	2,9	2,4
1-6		5	11	24	2,8	2,3
1-7		2	3	26	2,7	2,2
1-8		1	2	16	2,6	2,3
1-9		0,5	1	19	2,5	2,3
Ejemplo de referencia		0	0	14	2,3	2,2

Resultados y análisis

Los resultados mostrados en la Tabla 4 indican que cuanto mayor es la concentración de emulsión de aceite de silicona aplicada a la jeringa, mayor es el contenido de aceite de silicona de la composición en torta; y cuanto mayor es la concentración del aceite de silicona aplicado a la jeringa, mayor es el cambio en el tamaño promedio de partícula. Comparado a una preparación de jeringa precargada mediante el uso de la composición en torta obtenida por liofilización en un recipiente de

almacenamiento diferente del descrito en el Ejemplo, 2 se obtuvieron resultados distintos incluso con la aplicación de la misma concentración de emulsión de aceite de silicona.

Incluso cuando la concentración de aceite de silicona en la emulsión aplicada era del 0%, se detectó aceite de silicona en la composición en torta. Esto se debió, probablemente, a que el aceite de silicona contenido en un principio en el tapón se había transferido a la composición en torta.

Cuando se miden partículas aglomeradas bajo irradiación ultrasónica, cambia el tamaño de las partículas sueltas. Cuando se midió el tamaño de partícula bajo irradiación ultrasónica en este Ejemplo Comparativo, se observó una reducción en el tamaño de partícula. Este resultado indica que, de acuerdo con el método que comprende la liofilización en una jeringa, el aceite de silicona produce aglomeración.

• Ejemplos Comparativos 2-1 a 2-12

Se preparó en forma individual, una suspensión que contenía alrededor del 20% en masa de aripiprazol con un tamaño promedio de partícula de 2,0 μm y de 2,4 μm de la misma forma que en el Ejemplo 4. En jeringas producidas mediante la aplicación de emulsiones de aceite de silicona de varias concentraciones preparadas en el Ejemplo 2, se ajustó un tapón central con un diámetro externo ligeramente mayor que el diámetro interno de la jeringa mediante el uso del método de capuchón de manguito. Se insertaron alrededor de 2 ml de la suspensión en el espacio sobre el tapón central y se liofilizó en ese estado dentro de la jeringa. En cada una de las jeringas que contenían la composición en torta, la composición en torta se adhirió al tubo de la jeringa, y no dejó espacio libre entre la pared interna de la jeringa y la composición en torta.

Después de la liofilización, se almacenaron las jeringas a temperatura ambiente durante 1, 2 y 3 meses. Después del almacenamiento, se resuspendió la composición en torta dentro de las jeringas en alrededor de 2 ml de agua, y se midió el tamaño promedio de partícula de la misma forma que en el Ejemplo 2. La Tabla 5 muestra la concentración de aceite de silicona aplicado a la jeringa, el tamaño promedio de partícula de aripiprazol antes de la liofilización y el tamaño promedio de partícula de aripiprazol después del almacenamiento a temperatura ambiente durante 1, 2 y 3 meses, y la resuspensión.

5
3

Tabla 5

Ejemplo Comparativo N.º	Concentración del aceite de silicona en la emulsión (% en masa)	Tamaño promedio de partícula de aripiprazol en la suspensión antes de la liofilización (µm)	Tamaño promedio de partícula (medición sin tratamiento de ultrasonido) (µm)		
			Almacenamiento durante 1 mes a temperatura ambiente	Almacenamiento durante 2 meses a temperatura ambiente	Almacenamiento durante 3 meses a temperatura ambiente
2-1	35	2,0	3,7	3,6	5,3
2-2	30		3,3	3,8	3,6
2-3	25		2,6	2,9	3,1
2-4	20		3,3	3,4	4,5
2-5	15		2,6	3,0	2,6
2-6	10	2,4	3,3	3,6	3,5
2-7	7		3,1	3,1	3,1
2-8	5		2,9	2,9	2,9
2-9	2		2,6	2,7	2,7
2-10	1		2,5	2,7	2,6
2-11	0,5		2,5	2,6	2,5
2-12	0,2		2,5	2,6	2,6

Resultados y análisis

De acuerdo con lo mostrado en la Tabla 5, los resultados indican que cuanto mayor es la concentración de emulsión de aceite de silicona aplicada a la jeringa, mayor es el cambio en el tamaño de partícula. De la misma manera que en Ejemplo Comparativo 1, incluso con el uso de una suspensión con contenido de alrededor del 20% en masa de aripiprazol, si la composición en torta obtenida por liofilización dentro de una jeringa fue resuspendida en el estado que se encontraba, se observaron cambios en el tamaño promedio de partícula de aripiprazol.

• Ejemplo Comparativo 3

Se preparó una suspensión que contenía alrededor del 30% en masa de aripiprazol de la misma forma que en el Ejemplo 1. En una jeringa producida mediante la aplicación de 5% en masa de emulsión de aceite de silicona de la misma forma que en el Ejemplo 2, se ajustó un tapón central con un diámetro externo ligeramente mayor que el diámetro interno de la jeringa mediante el uso del método de capuchón de manguito. Se insertaron alrededor de 1,5 ml de la suspensión en el espacio sobre el tapón central y se transfirió la jeringa a un liofilizador. Se liofilizó la suspensión de acuerdo con el ciclo descrito más abajo para preparar una jeringa donde se colocó la composición en torta. En la jeringa que contenía la composición en torta, la composición en torta se adhirió al tubo

de la jeringa, y no dejó espacio libre entre la pared interna de la jeringa y la composición en torta.

(a) Tratamiento térmico: Se congeló el producto manteniéndolo a una temperatura de alrededor de -40 °C durante aproximadamente 3 horas.

5 (b) Secado primario: Se continuó con el secado primario durante al menos 24 horas a una temperatura de almacenamiento aumentada de alrededor de -5 °C a una presión de alrededor de 20 Pa o menos.

Se ajustó un tampón frontal sobre la composición en torta dentro de la jeringa obtenida (del lado de la aguja, en la posición del tapón frontal 3 mostrado en la Figura 1) mediante el uso del método de capuchón de manguito. Se insertaron alrededor de 1,7 ml de agua como medio de redispersión en la cámara B, que está definida por el tapón central y el tapón terminal de la jeringa precargada. Se ajustó el tapón terminal mediante el uso del método de capuchón de manguito. Se incorporó un conjunto frontal en la porción de expulsión del extremo de la jeringa. Lentamente, se ejerció presión sobre el tapón terminal para permitir que el agua fluya como medio de redispersión hacia una cámara frontal durante alrededor de 5 segundos. Sin agitar la jeringa en absoluto, se ejerció presión sobre el tapón terminal hasta el final de manera de extraer el fluido medicinal de la jeringa. Se midió la cantidad de fluido medicinal restante en la jeringa y se descubrió que era de alrededor de 159 mg.

20 Resultados y análisis

Generalmente se prepara una preparación de jeringa precargada de cámara doble por medio de liofilización dentro de una jeringa, tal y como se describe en el Ejemplo Comparativo 3. De forma similar a lo anterior, una vez que se permitió que el agua fluyera al interior de la cámara frontal durante un período de alrededor de 5 segundos, se expulsó un fluido medicinal sin agitar la jeringa en absoluto. Se midió la cantidad de fluido medicinal restante y se descubrió que era de alrededor de 159 mg, es decir, una cantidad muy grande. De esta manera, los resultados muestran que, en comparación con el método del Ejemplo 3, donde quedaba alrededor de 85 mg de fluido medicinal, el método general descrito en el Ejemplo Comparativo 3 mostró una redispersabilidad pobre.

30 Descripción de las referencias

- A: cámara
- B: cámara
- 1: jeringa de doble cámara
- 2: tubo de la jeringa
- 35 3: tapón frontal
- 4: tapón central
- 5: tapón terminal
- 6: extremo
- 7: abertura



8: composición en torta

9: líquido de inyección

10: silicona

11: derivación

5 12: conjunto frontal

13: aguja hipodérmica

14: émbolo

15: suspensión

a: ángulo

10 a': ángulo

L: longitud desde el punto superior elevado hasta la superficie superior

16: recipiente

17: abertura

18: superficie inferior

15 19: estructura externa

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que contiene una composición en torta liofilizada preparada por separado que comprende aripiprazol como ingrediente activo en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona, caracterizado porque hay un espacio libre entre la pared interna del recipiente de almacenamiento y la composición en torta.
2. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición en torta es una composición en torta que fue liofilizada en un recipiente diferente del recipiente de almacenamiento.
3. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el volumen aparente de la composición en torta representa del 30 al 99% del volumen del recipiente de almacenamiento.
4. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición en torta presenta una forma cilíndrica.
5. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con la reivindicación 4, en donde una superficie superior de la composición en torta cilíndrica está elevada.
6. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde una superficie lateral de la composición en torta cilíndrica presenta una inclinación.
7. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el recipiente de almacenamiento tratado con silicona es una ampolla o una jeringa.
8. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la jeringa presenta múltiples cámaras y la composición en torta se encuentra contenida en al menos una cámara.
9. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la jeringa presenta una cámara (A) para contener la composición en torta, y una cámara (B) para contener un líquido de inyección;

- la cámara (A) está dispuesta del lado donde se coloca la aguja, y la cámara (B) está dispuesta del lado donde se coloca el émbolo; y
- la composición en torta se encuentra contenida en la cámara (A) y
- el líquido de inyección se encuentra contenido en la cámara (B).

10. El dispositivo médico que contiene la composición en torta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición en torta presenta una fuerza de 5 a 100 N.

11. Un método para la producción de un dispositivo médico que contiene una composición en torta que comprende aripiprazol como ingrediente activo, método que comprende:

- un paso de colocación de una composición en torta liofilizada preparada por separado que comprende aripiprazol como ingrediente activo en un recipiente de almacenamiento cuya pared interna es tratada con silicona.

12. El método para la producción del dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el recipiente de almacenamiento tratado con silicona es una ampolla o una jeringa.

13. El método para la producción del dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la jeringa presenta múltiples cámaras y la composición en torta se encuentra contenida en al menos una cámara.

14. El método para la producción del dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la jeringa presenta una cámara (A) para contener la composición en torta, y una cámara (B) para contener un líquido de inyección;

- la cámara (A) está dispuesta del lado donde se coloca la aguja, y la cámara (B) está dispuesta del lado donde se coloca el émbolo; y
- la composición en torta se encuentra contenida en la cámara (A) y
- el líquido de inyección se encuentra contenido en la cámara (B).

FIGURAS

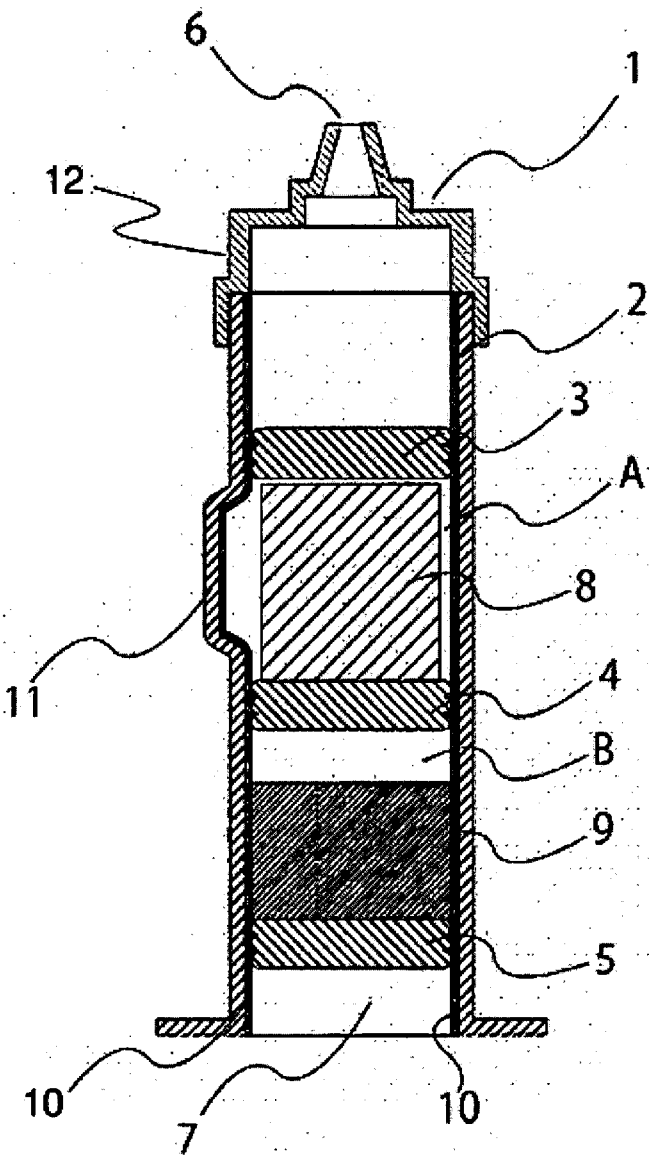


FIG. 1

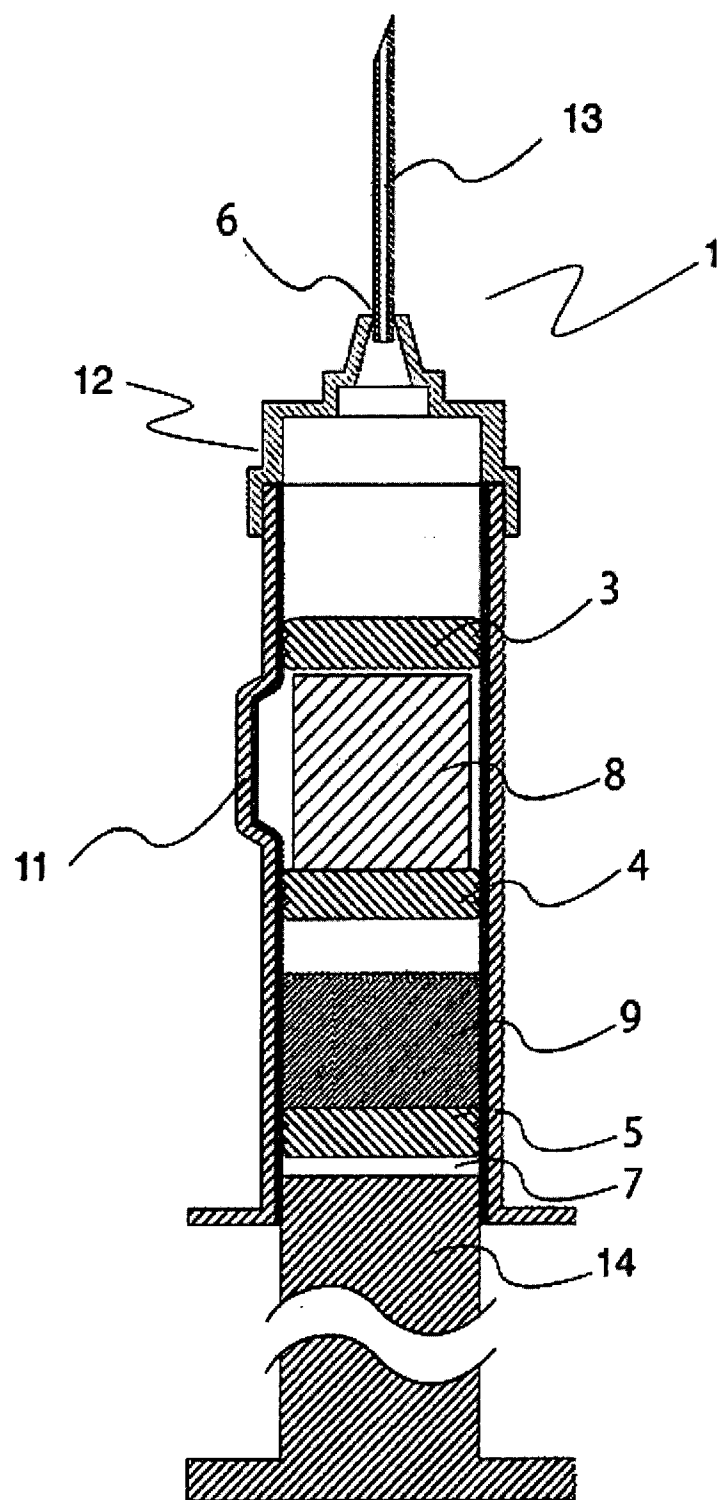


FIG. 2

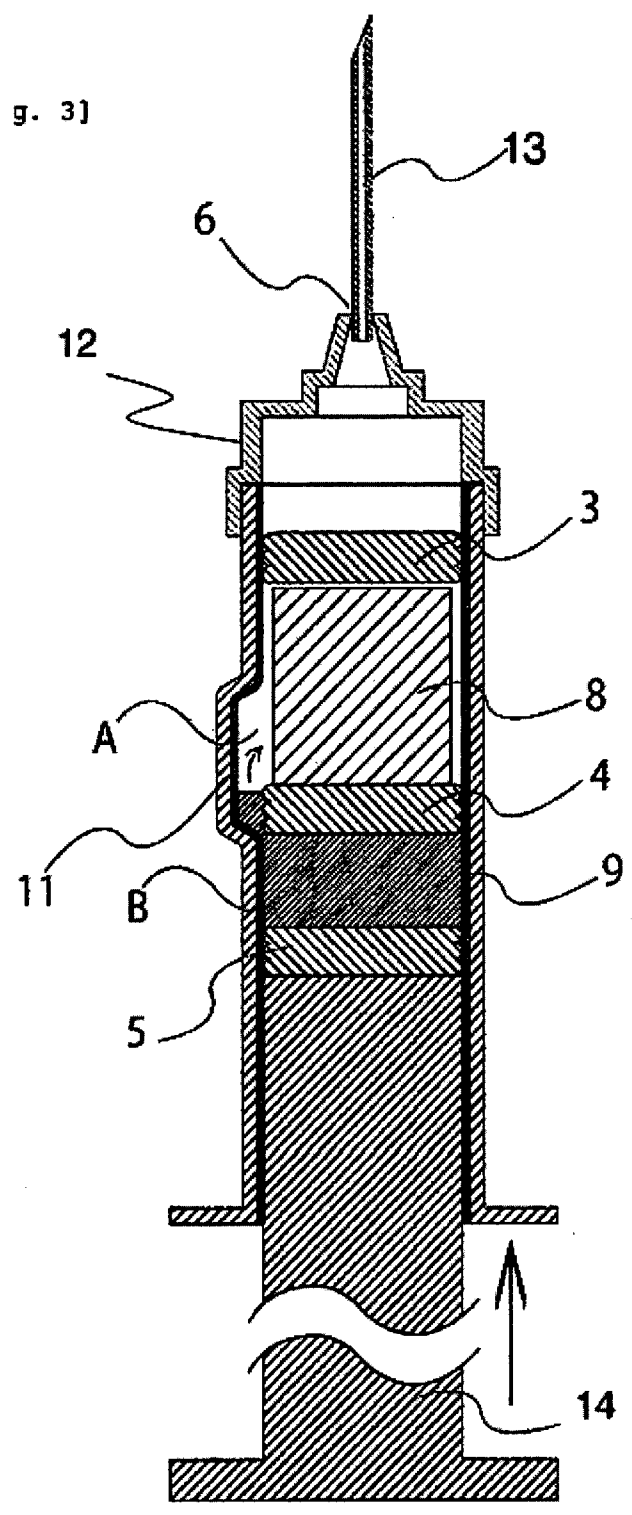


FIG. 3

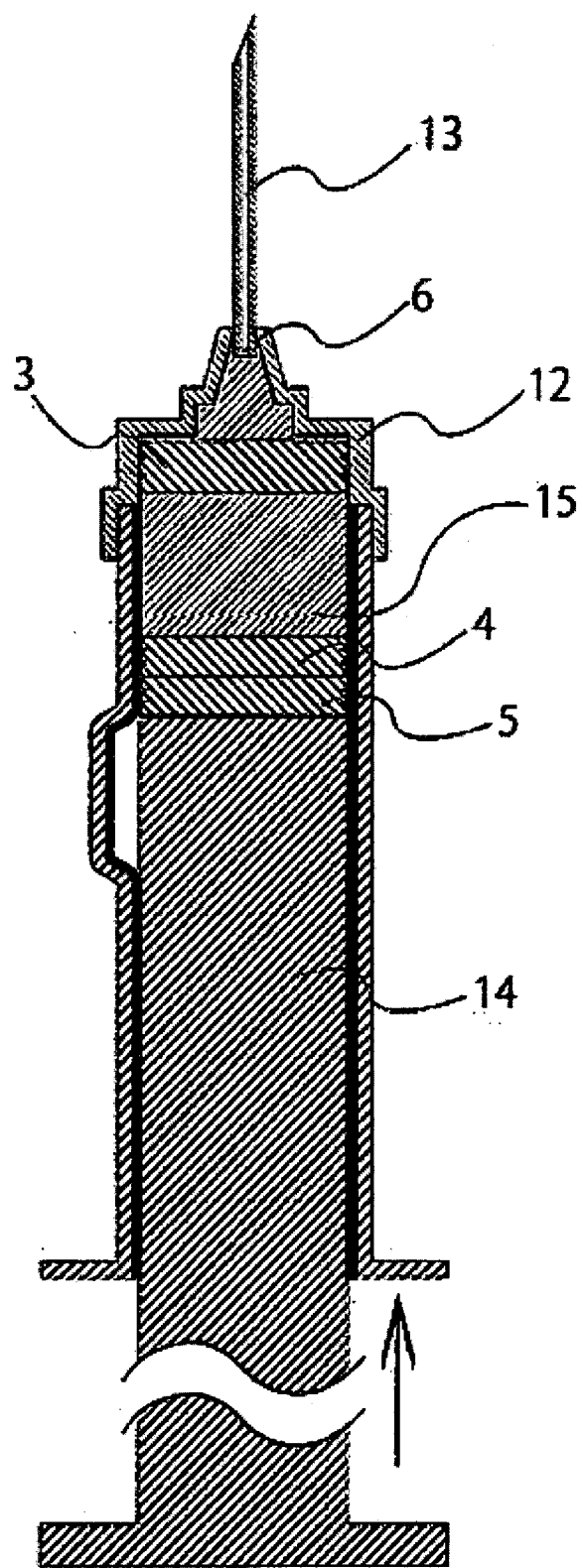


FIG. 4

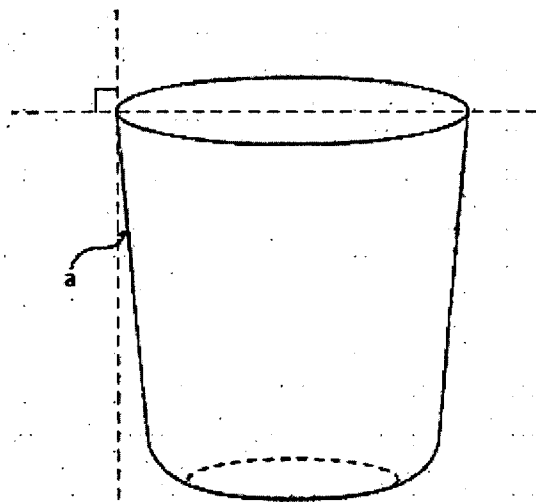


FIG. 5

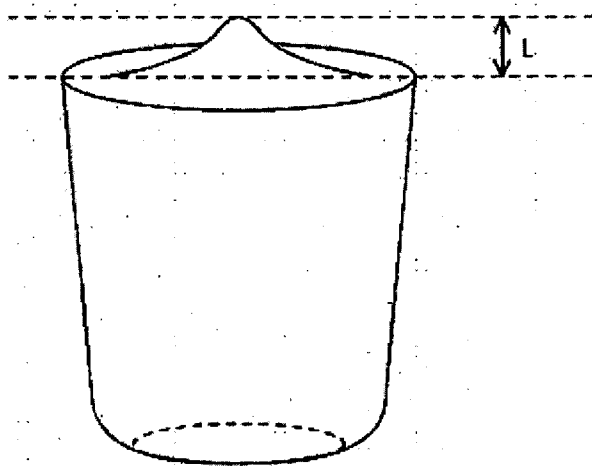


FIG. 6

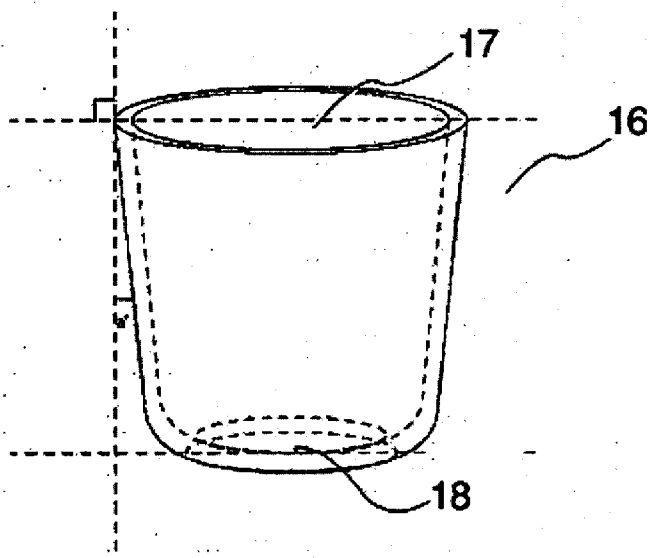


FIG. 7

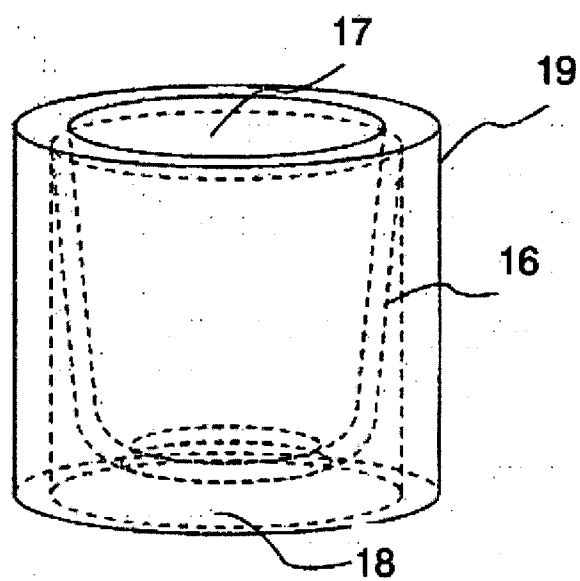


FIG. 8

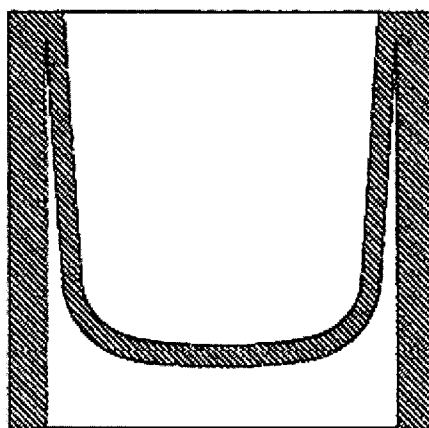


FIG. 9

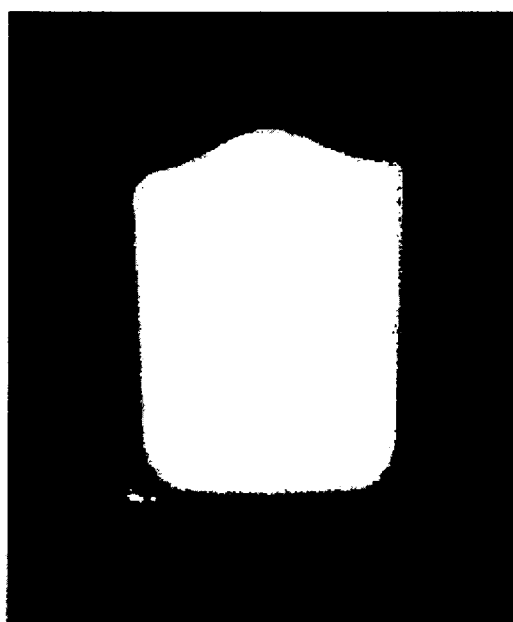


FIG. 10

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, 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-Tsukasamachi 2-chome,

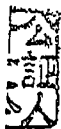
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

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, 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, enseñas, 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



TH

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 oficiosos.

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

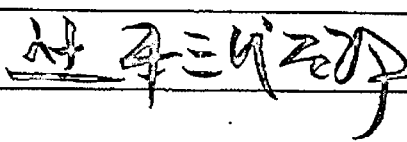
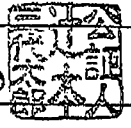
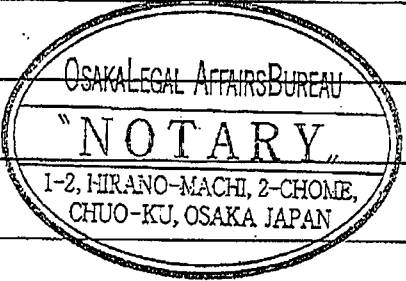
Firma

Signature

7

公証人

公証人

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  


大阪法務局所属 公証人役場

1992

10



日 7 月 8 日 星期四

。 發 行 所 國 際 地 球 人 類 公 報

Figure 1. The chemical structures of the studied compounds.

大 小 强 弱 不 同 的 强 弱 不 同

* 3.3 ... 廣 東 人 民 政 治 學 校 學 生

（注）昭和九年、逓信省の調査によると、商函の人口は、

大正四十四年三月廿五日 東京市本町四丁目

立憲の目的は、法律の制定と執行の権限を人民に在らしむるに在り。

問題 10 右の図は、ある物体の運動の様子を示している。

總 署 設 於 本 署 內 設 有 各 科 處 理 各 項 事 務 之 機 關

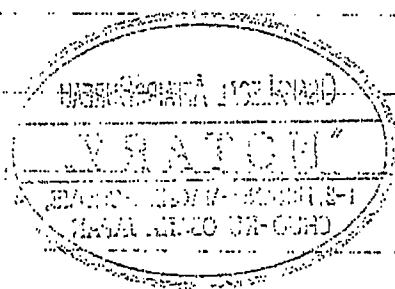
平均數 1.0 標準差 0.87 最高分 2.0 最低分 0.0

中國圖書集成

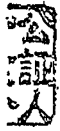
國領事官之職大

人 群 中

2020年12月



大德無量 諸君共鑒



Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

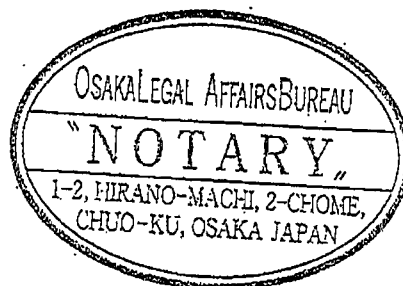
I, the undersigned, hereby certify :

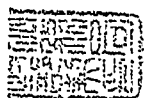
that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

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


Miyotaro 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

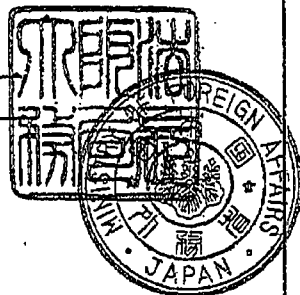
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

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 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 IGO -3 A 10: 12

COPIA LEGALIZADA
COSTA U.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 VELAZQUEZ
Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00

Encargado de Funciones Consulares

5

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

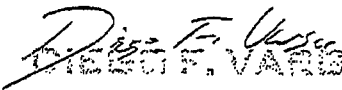
CERTIFICADO

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 Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

2
4

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.
DIEGO F. VILLAS R.
TRADUCTOR E INTERPRETE 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.

DICHO URGENTE
CUYA FIRMA AFIRMA EL EF
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION 3/3
No. 981183746596.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 131222

Bogotá D.C., Diciembre 10 de 2014 - 08:49:13

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	669320831	09/12/2014	10.094.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
			\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-277741 - 00000-0000

Fecha: 2014-12-17 17:22:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-200028 - 00005-0000

Fecha: 2014-12-17 17:22:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

0010-14055-841-048-0

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

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

Diciembre 10 de 2014 - 08:49:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 132612

Bogotá D.C., Diciembre 12 de 2014 - 11:24:25

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	131221	10/12/2014		464.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	124.000.00
			\$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-277741-00000-0000

Fecha: 2014-12-17 17:22:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-200028-00005-0000

Fecha: 2014-12-17 17:22:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

006-4055-841-048-0

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

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

, Diciembre 12 de 2014 - 11:24:26