



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 953**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03751859 .4**
96 Fecha de presentación : **14.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1542668**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Formulación del complejo de aripiprazol y procedimiento.**

30 Prioridad: **20.08.2002 US 404713 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.07.2009

73 Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Provinceline Road
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Nerurkar, Manoj;**
Naringrekar, Vijay y
Dominick, Mark

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 322 953 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 322 953 T3

DESCRIPCIÓN

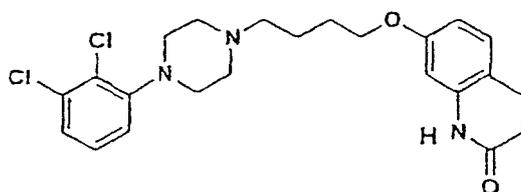
Formulación del complejo de aripiprazol y procedimiento.

5 La presente invención se refiere a un complejo de inclusión de aripiprazol con una β -ciclodextrina sustituida, una formulación de aripiprazol que incluye aripiprazol en forma de un complejo de inclusión anterior, una formulación de inyectable que contiene el complejo anterior de aripiprazol, la formulación inyectable anterior para usar en reducir la irritación causada normalmente por aripiprazol en un sitio de inyección intramuscular y la formulación inyectable anterior para usar en tratar esquizofrenia.

10 La Patente de los Estados Unidos N.º: 5.006.528, de Oshiro y col. describe 7-[(4-fenilpiperazino)-butoxi]carbostirilos, que incluyen aripiprazol, como antagonistas de neurotransmisores dopaminérgicos.

El aripiprazol que tiene la estructura

15



20

25

es un agente antipsicótico atípico útil en tratar esquizofrenia. Tiene solubilidad acuosa pobre ($<1 \mu\text{g/ml}$ a temperatura ambiente). Cuando se formula como una solución inyectable intramuscular (IM), se ha encontrado que el aripiprazol causa irritación tisular inaceptable (moderada a severa) en el sitio muscular con muchos sistemas codisolventes miscibles en agua, y disolvente inmiscible en agua y sistemas codisolventes tales como ácido hexenoico:triglicérido de cadena media (10:90), polietilenglicol 400:etanol:ácido láctico (35:15:50), alcohol bencílico:aceite de sésamo (10:90), alcohol bencílico:triglicérido de cadena media (10:90), alcohol bencílico:tributirina (5:95), y polisorbato 80 en ácido tartárico 25 mM.

30

35 Las ciclodextrinas se conocen por su uso en incrementar la solubilidad de los fármacos. Funcionan formando complejos de inclusión con moléculas hidrófobas. Desafortunadamente, hay muchos fármacos para los que la formación de complejos con ciclodextrina bien no es posible o bien no produce ninguna ventaja patente según se describe por J. Szejtli, Cyclodextrins in Drug Formulations: Part II, Pharmaceutical Technology, 24-38, agosto, 1991.

40 Las Patentes de los Estados Unidos N.ºs: 5.134.127 y 5.376.645, cada una de Stella y col. describen derivados de éter sulfoalquílico de ciclodextrina y su uso como agentes solubilizantes para fármacos insolubles en agua para administración oral, intranasal o parenteral que incluye intravenosa e intramuscular. Stella y col. describen un complejo de inclusión del fármaco insoluble en agua y el derivado de éter sulfoalquílico de ciclodextrina y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos. Los ejemplos de derivados de éter sulfoalquílico de ciclodextrina descritos incluyen éter monosulfobutílico de β -ciclodextrina y éter monosulfopropílico de β -ciclodextrina. Los ejemplos de fármacos insolubles en agua se presentan en la columna 7 empezando en la línea 25 e incluyen, entre otros, benzodiazepinas, clorpromazina, diacepam, meforbarbital, metbarbital, nitracepam, y fenobarbital.

45

50 La Patente de los Estados Unidos N.º: 6.232.304 de Kim y col. describe complejos de inclusión de sales arilheterocíclicas tales como la sal de tartrato de ziprasidona en una ciclodextrina tal como éter sulfobutílico de β -ciclodextrina (SBECD), e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD), y el uso de tales complejos de inclusión en formulaciones orales y parenterales.

55 La Solicitud de Patente japonesa N.º: 09301867A2 del 25 de noviembre de 1997 describe composiciones antidepresivas en forma de comprimidos que contienen aripiprazol.

El documento EP1145711A1 del 17 de octubre de 2001 (basado en la Solicitud de los Estados Unidos con Número de Serie 2000-547948 presentada el 12 de abril de 2000) describe formulaciones de dosificación oral de fusión ultrarrápida que contienen aripiprazol.

60

65 La Patente de los Estados Unidos N.º: 5.904.929 de Uekama y col. describe composiciones farmacéuticas trans-mucosales y transdérmicas que contienen un fármaco y una ciclodextrina peracilada como un agente solubilizante. Ejemplos de fármacos incluyen antidepresivos tales como amitriptilina HCl, amoxapina, butriptilina HCl, clomipramina HCl, desipramina HCl, dotiepina HCl, doxepina HCl, fluoxetina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina HCl, milnaciprán, nortriptilina HCl y paroxetina HCl; agentes antimuscarínicos tales como sulfato de atropina e hioscina; agentes sedantes tales como alprazolam, buspirona HCl, clordiacepóxido HCl, clorpromazina, clozapina, diacepam, flupentixol HCl, flufenazina, fluracepam, loracepam, mazapertina, olanzapina, oxacepam, pimozida, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sulpirida, temacepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol

ES 2 322 953 T3

y ziprasidona; fármacos antimigraña tales como alniditán y sumatriptán; agentes bloqueantes de beta-adrenorreceptores tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propanolol; fármacos anti-Parkinsonianos tales como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina HCl; analgésicos opioides tales como buprenorfina HCl, codeína, dextromoramide y dihidrocodeína; parasimpatomiméticos tales como galantamina, neostigmina, fisostimina; tacrina, donepezilo, ENA 713 (exelón) y xanomelina; y vasodilatadores tales como amlodipina, buflomedilo, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbide, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxpentifilina y tetranitrato de pentaeritritol.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un complejo de inclusión de aripiprazol en una beta-ciclodextrina sustituida. Se ha encontrado que el complejo de inclusión de aripiprazol es sustancialmente más soluble en agua en relación al aripiprazol que no está formando un complejo.

Sorprendentemente e inesperadamente, se ha encontrado que cuando el aripiprazol está formando un complejo con una β -ciclodextrina tal como éter sulfobutílico de β -ciclodextrina, se puede formular como un inyectable que administra aripiprazol al sitio muscular con irritación inesperadamente disminuida comparado con inyectables que contienen aripiprazol que no está formando un complejo.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que está formada de un complejo de inclusión de aripiprazol y una β -ciclodextrina sustituida, y un transportador farmacéuticamente aceptable para esto.

En una realización preferida, la formulación farmacéutica de la invención estará en forma de una formulación parenteral o inyectable acuosa. Sin embargo, la formulación farmacéutica de la invención puede estar en otras formas de dosificación, tales como formas inyectables liofilizadas, orales (por ejemplo comprimidos, cápsulas, elixires y similares), transdérmicas o transmucosales o formas de inhalación.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de aripiprazol inyectable sin causar irritación inaceptable en el sitio de inyección, en el que se administra la formulación inyectable anteriormente descrita, preferiblemente intramuscularmente, a un paciente en necesidad de tratamiento.

Aún adicionalmente de acuerdo con la presente invención, se proporciona la formulación anteriormente descrita, preferiblemente en forma inyectable para usar en tratar esquizofrenia, sin causar irritación indebida en el sitio de inyección, si se administra en un sitio muscular u otro sitio.

El aripiprazol tiene solubilidad en agua pobre y así es difícil de formular como un inyectable acuoso. De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que la solubilidad en agua de aripiprazol puede estar suficientemente incrementada para permitir que se formule como un inyectable acuoso formando un complejo de aripiprazol con una β -ciclodextrina sustituida. En efecto, la ciclodextrina inhibe la precipitación del aripiprazol en el sitio de inyección. La formulación inyectable acuosa que contiene el complejo de aripiprazol y la β -ciclodextrina sustituida se pueden administrar preferiblemente intramuscularmente sin causar irritación inaceptable en el sitio muscular. Esto es efectivamente sorprendente e inesperado dado que, como se indica anteriormente, se ha encontrado una gran cantidad de sistemas codisolventes miscibles en agua y de sistemas codisolventes inmiscibles en agua que son inaceptables como transportadores para formulaciones de aripiprazol inyectables debido al perfil de irritación inaceptable de tales formulaciones. Por otro lado, la formulación inyectable acuosa de la invención administra aripiprazol sin causar irritación inaceptable en el sitio de inyección.

Como se verá más adelante, la formulación de aripiprazol en forma de un inyectable acuoso incluirá un tampón ácido y una base para ajustar el pH a los niveles deseados.

La β -ciclodextrina sustituida para usar en el presente documento se refiere a éter sulfobutílico de β -ciclodextrina (SBECD) e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD), con SBECD prefiriéndose.

El término "irritación indebida" o "irritación inaceptable" en el sitio de inyección o en el sitio muscular se refiere a irritación moderada a severa que es inaceptable para el paciente y por lo tanto produce un impacto desfavorablemente en la aceptación del paciente.

El término "irritación reducida" en el sitio de inyección o en el sitio muscular se refiere a irritación generalmente mínima a suave que es aceptable para el paciente y no impacta desfavorablemente en la aceptación del paciente.

El aripiprazol formará un complejo con la β -ciclodextrina sustituida, complejo que puede disolverse en agua para formar una formulación inyectable. Sin embargo, las mezclas físicas de aripiprazol y la β -ciclodextrina sustituida están dentro del alcance de la presente invención también.

El complejo de la mezcla física puede también pensarse dentro de un comprimido o puede cargarse dentro de cápsulas.

Las formulaciones de aripiprazol de la invención pueden estar formadas de mezclas físicas secas de aripiprazol y la β -ciclodextrina sustituida o de complejos de inclusión seca de los mismos que se reconstituyen tras adición de agua

ES 2 322 953 T3

para formar una formulación inyectable acuosa. Alternativamente, la formulación inyectable acuosa puede secarse por congelación y más tarde reconstituirse con agua. Así, el complejo de inclusión de acuerdo con la invención, puede preformarse, formarse *in situ* o formarse *in vivo* (en el tracto gastrointestinal o en la cavidad bucal). Todo lo anterior está contemplado por la presente invención.

5 La formulación de aripiprazol de la invención en forma de un inyectable acuoso incluirá un tampón ácido para ajustar el pH de la inyección acuosa dentro del intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5. Ejemplos de tampones ácidos adecuados para usar en el presente documento incluyen ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico y similares. Se pueden emplear las sales ácidas de los ácidos anteriores también. Los ácidos preferidos son ácido tartárico, ácido cítrico, y ácido clorhídrico. El más preferido es ácido tartárico.

15 La formulación inyectable de la invención tendrá un pH dentro del intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,6, y lo más preferiblemente aproximadamente 4,3. En formular el inyectable, si es necesario, el pH se puede ajustar con una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH, KOH, o LiOH, preferiblemente NaOH, o un hidróxido de metal alcalinotérreo, tal como Mg(OH)₂ o Ca(OH)₂.

20 En preparar la formulación inyectable acuosa de la invención, la β -ciclodextrina sustituida se empleará en una razón de peso frente al aripiprazol en el intervalo de aproximadamente 5:1 a 400:1, preferiblemente de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1. Cada tipo de ciclodextrina empleada requiere una razón diferente para inhibir o evitar precipitación de aripiprazol en el sitio de inyección. En realizaciones preferidas del inyectable acuoso de la invención, la β -ciclodextrina sustituida será SBECD que se empleará en una razón de peso frente a aripiprazol en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 400:1, preferiblemente de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 40:1. La ciclodextrina puede estar presente en una cantidad mayor que aquella necesaria para formar un complejo con el aripiprazol dado que la ciclodextrina adicional podría ayudar en la disolución del aripiprazol.

30 El aripiprazol estará presente en la formulación inyectable acuosa en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5% en peso en base a la formulación inyectable total.

35 En realizaciones preferidas, el aripiprazol estará presente en la formulación inyectable acuosa para proporcionar de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml de formulación, preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8 mg/ml de formulación.

40 En realizaciones más preferidas, la formulación de la invención proporcionará 2 mg de aripiprazol/ml, 5 mg/ml y 7,5 mg/ml. Los volúmenes de carga serán preferiblemente de 0,5 ml y de 2 ml.

Una formulación inyectable preferida es como sigue:

- 45 (1) aripiprazol - en una cantidad para proporcionar de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8 mg/ml de solución.
- (2) SBECD - en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg/ml de solución.
- 50 (3) tampón ácido (preferiblemente ácido tartárico) - en una cantidad de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 mg/ml de solución para ajustar pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5.
- (4) base para ajustar pH, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente NaOH - en una cantidad para ajustar pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,6.
- 55 (5) cantidad suficiente de agua hasta 1 ml.

La formulación inyectable de aripiprazol de la invención se puede preparar como sigue: se disolvió el ácido tartárico u otro tampón ácido en agua para la inyección. La β -ciclodextrina sustituida (preferiblemente SBECD) se disuelve en la solución de tampón ácido-agua. El aripiprazol se disuelve después en la solución. El pH de la solución se ajusta dentro del intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, preferiblemente aproximadamente 4,3 añadiendo base, tal como hidróxido de sodio u otro hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo. Se añadió agua adicional para inyección para obtener el volumen del lote deseado.

65 La solución resultante se filtra asépticamente, por ejemplo, a través de un filtro de membrana de 0,22 μ y se carga en viales. Los viales se detienen y sellan y se esterilizan de forma terminal.

La formulación inyectable acuosa de la invención proporcionará una cantidad de aripiprazol de al menos 2 mg de aripiprazol/ml, preferiblemente al menos 5 mg de aripiprazol/ml, cuando la cantidad de aripiprazol proporcionada por el complejo se mide a una concentración de ciclodextrina de 5% p/v en agua.

ES 2 322 953 T3

Las formulaciones de aripiprazol de la invención se usan para tratar esquizofrenia en pacientes humanos. La dosificación preferida empleada para las formulaciones inyectables de la invención será una inyección de 2 ml que contendrá 7,5 mg de aripiprazol/ml o una dosis de 15 mg dada 3 veces al día a intervalos de 2 horas. La formulación inyectable se administra preferiblemente intramuscularmente y las inyecciones intravenosas son también efectivas.

5

El siguiente ejemplo representa una realización preferida de la invención.

Ejemplo

10

Una solución inyectable de aripiprazol incolora transparente (2 mg aripiprazol/ml, 4 mg/vial) esencialmente libre de materia particulada por inspección visual se preparó como sigue.

Un recipiente de procesamiento por lotes de acero inoxidable se cargó con una cantidad apropiada de agua para inyección USP.

15

Con agitación continua, se añadieron 78 g de USP granular de ácido tartárico y 1500 g de éter sulfobutílico de β -ciclodextrina (SBECD) al recipiente de procesamiento por lotes y se disolvieron en el agua.

20

Se añadieron 20 g de aripiprazol al recipiente de procesamiento por lotes y la agitación se continuó hasta que se disolvió el aripiprazol.

Se añadió hidróxido de sodio IN a la solución anterior ajustando el pH de la misma a aproximadamente 4,3.

25

Se añadió agua adicional para inyección USP a la solución anterior ajustando hasta el tamaño del lote final a 10 l con agitación.

La solución anterior se filtró asepticamente a través de un filtro de membrana de 0,22 μ M dentro de un contenedor esterilizado se cargaron asepticamente cantidades de 4 mg de la solución anterior dentro de viales esterilizados que se taparon asepticamente después con tapones esterilizados sellando los viales.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 322 953 T3

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de inclusión de aripiprazol en una beta-ciclodextrina sustituida.
- 5 2. El complejo de inclusión como se define en la reivindicación 1 en el que la β -ciclodextrina es éter sulfobutílico de β -ciclodextrina (SBECD) o hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD).
3. El complejo de inclusión como se define en la reivindicación 2 en el que la ciclodextrina es SBECD.
- 10 4. Una formulación farmacéutica que comprende aripiprazol y una β -ciclodextrina sustituida, en la que el complejo de inclusión de la reivindicación 1 está pre-formado, formado *in situ* o formado *in vivo*.
5. La formulación como se define en la reivindicación 4 en forma de una formulación inyectable.
- 15 6. La formulación como se define en la reivindicación 4 en la que la β -ciclodextrina sustituida es éter sulfobutílico de β -ciclodextrina (SBECD) o hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD).
- 20 7. La formulación se define en la reivindicación 4 que comprende una formulación inyectable acuosa que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5.
8. La formulación como se define en la reivindicación 7 que incluye un tampón ácido.
- 25 9. La formulación como se define en la reivindicación 8 en el que el tampón ácido es ácido tartárico o una sal del mismo, ácido cítrico o una sal del mismo, ácido clorhídrico o una sal del mismo, ácido acético o una sal del mismo, ácido maleico o una sal del mismo, ácido málico o una sal del mismo, ácido sulfúrico o una sal del mismo, ácido toluenosulfónico o una sal del mismo, ácido bencenosulfónico o una sal del mismo, ácido naftalenosulfónico o una sal del mismo, o ácido etanosulfónico o una sal del mismo.
- 30 10. La formulación como se define en la reivindicación 9 que incluye adicionalmente una base para ajustar el pH de la formulación acuosa en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5.
11. La formulación como se define en la reivindicación 8 en la que la β -ciclodextrina sustituida se emplea en una razón de peso frente al aripiprazol en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1.
- 35 12. La formulación como se define en la reivindicación 8 en la que el tampón ácido se emplea en una razón de peso frente al aripiprazol en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.
- 40 13. La formulación como se define en la reivindicación 5 en la que el aripiprazol está presente en una cantidad para proporcionar una dosificación de aproximadamente 1 a 10 mg de aripiprazol/ml.
14. La formulación como se define en la reivindicación 5 en la que la β -ciclodextrina sustituida es SBECD y está presente en una razón de peso frente a aripiprazol en el intervalo de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 40:1.
- 45 15. La formulación como se define en la reivindicación 5 en la que el aripiprazol y la β -ciclodextrina sustituida están en forma de un complejo de inclusión.
16. La formulación como se define en la reivindicación 5 en la que la formulación produce irritación mínima en el sitio de inyección.
- 50 17. Una formulación inyectable acuosa de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5 que comprende aripiprazol, SBECD, ácido tartárico, hidróxido de sodio y agua, teniendo dicha formulación un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,6.
- 55 18. La formulación como se define en la reivindicación 17 que comprende aripiprazol en una cantidad para proporcionar de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8 mg/ml de formulación, SBECD en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg/ml; ácido tartárico en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 mg/ml; hidróxido de sodio en cantidad suficiente para ajustar pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,6; y agua en cantidad suficiente hasta 1 ml.
- 60 19. La formulación como se define en la reivindicación 18 en la que el aripiprazol y la SBECD forman un complejo de inclusión.
- 65 20. La formulación como se define en la reivindicación 17 diseñada para administración intramuscular sin causar irritación inaceptable.

ES 2 322 953 T3

21. La formulación como se define en la reivindicación 15 en el que el complejo de inclusión proporciona una cantidad de aripiprazol de al menos 2 mg de aripiprazol/ml, cuando la cantidad de aripiprazol proporcionada por dicho complejo, se mide a una concentración de β -ciclodextrina sustituida del 5% p/v en agua.

5 22. Uso de la formulación como se define en la reivindicación 5 para la elaboración de un medicamento para tratar esquizofrenia sin causar irritación indebida en el sitio de administración.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65