

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

| | |
|--|---|
| (22) Data de pedido: 2004.12.16 | (73) Titular(es): TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. 5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190 49131 PETAH TIQVA IL |
| (30) Prioridade(s): 2003.12.16 US 530297 P 2003.12.30 US 533831 P 2004.10.13 US 618404 P 2004.10.14 US 618960 P | (72) Inventor(es): BEN-ZION DOLITZKY IL JUDITH ARONHIME IL ERAN LUVCHICK IL JEAN HILDESHEIM IL HAGIT EISEN-NEVO IL |
| (43) Data de publicação do pedido: 2006.01.11 | (74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT |
| (45) Data e BPI da concessão: 2011.10.19 010/2012 | |

(54) Epígrafe: **MÉTODOS PARA PREPARAR FORMAS CRISTALINAS DE ARIPIPAZOL**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO INCLUI FORMAS CRISTALINAS DE ARIPIPAZOL, MÉTODOS PARA PREPARAR AS MESMAS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM FORMAS CRISTALINAS DE ARIPIPAZOL.

RESUMO**"MÉTODOS PARA PREPARAR FORMAS CRISTALINAS DE ARIPIPAZOL"**

A invenção inclui formas cristalinas de aripiprazol, métodos para preparar as mesmas e composições farmacêuticas com formas cristalinas de aripiprazol.

DESCRIÇÃO

"MÉTODOS PARA PREPARAR FORMAS CRISTALINAS DE ARIPIPIRAZOL"

PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica o benefício do pedido de patente provisório US nº 60/530 297, depositado a 16 de Dezembro de 2003, pedido de patente provisório US nº 60/533 831, depositado a 30 de Dezembro de 2003, pedido de patente provisório US nº 60/618 404, depositado a 13 de Outubro de 2004, e pedido de patente provisório US nº 60/618 960, depositado a 14 de Outubro de 2004.

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A invenção inclui formas cristalinas de formas de aripiprazol e métodos para preparação das mesmas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A esquizofrenia é o tipo mais comum de psicose causada por actividade de neurotransmissão excessiva do sistema nervoso dopaminérgico no sistema nervoso central. Foram desenvolvidos vários fármacos os quais bloqueiam a neurotransmissão do receptor dopaminérgico no sistema nervoso central para utilização no tratamento da esquizofrenia. Entre os fármacos desenvolvidos encontram-se compostos do tipo fenotiazina tais como cloropromazina, compostos do tipo butirofenona, tais como haloperidol e compostos do tipo benzamidais tais como sulpirida. Estes fármacos optimizam os denominados sintomas positivos no período agudo de esquizofrenia, tais como alucinações, delírios e excitações. Muitos fármacos para o tratamento da esquizofrenia não são, no entanto, eficazes para melhorar

os denominados sintomas negativos, os quais são observados no período crónico da esquizofrenia, tais como apatia, depressão emocional e hipopsicose. Os fármacos actualmente utilizados produzem efeitos secundários indesejados, tais como acatisia, distonia, discinesia de Parkinson e discinesia tardia, ao bloquear a neurotransmissão do receptor dopaminérgico no corpo estriado. Os fármacos que melhorem tanto os sintomas negativos como positivos da esquizofrenia, mas que diminuam o efeito secundário indesejado da esquizofrenia, são particularmente desejáveis.

Aripiprazol é um fármaco psicotrópico que exhibe uma alta afinidade para os receptores da dopamina D_2 e D_3 , serotonina $5-HT_{1A}$ e $5-HT_{2A}$; afinidade moderada para receptores da dopamina D_4 , serotonina $5-HT_{2C}$ e $5-HT_7$, α_1 -adrenérgicos e histamina H_1 ; e afinidade moderada para o local de recaptação da serotonina. Aripiprazol não possui afinidade apreciável para os receptores colinérgicos muscarínicos. O mecanismo de acção do aripiprazol, assim como com outros fármacos eficazes no tratamento da esquizofrenia é desconhecido. Foi proposto, no entanto, que a eficácia do aripiprazol é mediada através duma combinação de actividade de agonista parcial nos receptores D_2 e $5-HT_{1A}$ e actividade antagonista nos receptores $5-HT_{2A}$.

A patente japonesa Kokai No. 02-191256 divulga que os cristais de anidrido do aripiprazol são tipicamente produzidos por recristalização de anidrido de aripiprazol ou por aquecimento de hidrato de aripiprazol a uma temperatura de 80°C . De acordo com WO 03/26659, anidrido de aripiprazol preparado por este método é significativamente higroscópico.

Os trabalhos do 4º Simpósio Nipo-Coreano sobre Tecnologia de Separação (Outubro 6-8, 1998) divulgam que os cristais de anidrido de aripiprazol podem existir como cristais de Tipo-I e Tipo-II. Os cristais de aripiprazol de Tipo-I podem ser preparados por recristalização do aripiprazol a partir de uma solução de etanol ou por aquecimento de hidrato de aripiprazol a 80 °C. Os cristais de aripiprazol de Tipo-II podem ser preparados por aquecimento dos cristais de Tipo-I a 130°C até 140°C durante 15 horas. Este processo não é facilmente aplicável a uma preparação de escala industrial de aripiprazol anidrido.

A publicação PCT WO 03/26659 divulga a preparação do Tipo I de anidrido de aripiprazol e Forma A, B, C e D das formas cristalinas. Normalmente este processo para preparação das formas cristalinas inclui o aquecimento de aripiprazol anidro cristalino. No entanto, o processo é desconfortável uma vez que requer aripiprazol anidro cristalino como o material de partida. O processo na publicação PTC pode apenas ser conduzido após preparação, isolamento e purificação de aripiprazol. Deste modo, apenas após se desenvolver os passos adicionais é que é possível aquecer o aripiprazol anidro cristalino para se obter as formas cristalinas desejadas de aripiprazol. Para além disso, a secagem e aquecimento podem afectar a distribuição de formas cristalinas e/ou pureza cristalina, se a secagem provocar transformação cristalina duma forma cristalina para outra forma cristalina.

Estruturas cristalinas alternativas que possuem a estabilidade e vantagens de produção de aripiprazol anidro são altamente desejadas. Semelhantemente, são igualmente

necessários métodos para produzir aripiprazol sem fases adicionais e sem custos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Presentemente são descritas as formas cristalinas de aripiprazol anidro as quais são não-hidroscópicas e as quais mantêm a estabilidade do composto durante o processo de armazenagem e métodos para preparação de formas cristalinas de aripiprazol não higroscópico.

Presentemente são descritas

É presentemente descrita a Forma I de aripiprazol anidro cristalino caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 16,8, 19,6, 20,6, 22,3 e 25,1 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

A invenção compreende aripiprazol Forma II caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 16,5, 18,7, 21,9, 22,4 e 23,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

Uma realização da invenção compreende substancialmente a Forma II de aripiprazol cristalino puro. Por exemplo, Forma II substancialmente pura pode compreender a Forma II com mais do que 10% por peso de outras formas de aripiprazol cristalinas.

A invenção compreende a Forma II que possui não mais do que 20% por peso do composto 1 cristalino, composto 2 cristalino, Forma C ou Forma D, de preferência não mais do que 10% e mais preferencialmente mais do que 5% por peso.

Igualmente descrita é uma Forma VI de aripiprazol cristalina caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 17,6, 17,8, 20,6, 22,4 e 24,9 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

Igualmente descrita é uma Forma VIII de aripiprazol cristalina caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 4,4, 8,7, 20,8, 21,6 e 26,0 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

Igualmente descrita é uma Forma X de aripiprazol cristalina caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 18,2, 22,4, 22,8, 22,4 e 24,3 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

Igualmente descrita é uma Forma XI de aripiprazol cristalina caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 5,9, 18,0, 20,5, 24,5 e 25,1 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

É igualmente descrita uma Forma XIV de aripiprazol anidro cristalina caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 11,0, 23,6, 24,7, 25,2 e 29,0 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

É igualmente descrita uma Forma XIX de aripiprazol anidro cristalina caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 17,4, 18,7, 20,0, 23,3 e 24,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

Igualmente descrita é uma Forma XX de aripiprazol cristalina caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 19,6, 20,4, 20,8, 22,1 e 24,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.

Outra realização da invenção compreende um método de preparação da Forma II ao se suspender o composto 2 de aripiprazol cristalino em acetona à temperatura ambiente para formar a Forma II e ao se recolher a Forma II.

Ainda uma outra realização da invenção compreende métodos para preparação de Forma II de aripiprazol cristalino, incluindo a dissolução de aripiprazol num

solvente para formar uma mistura, aquecimento da mistura de cerca de 40 °C a cerca de 132 °C, arrefecimento da mistura para formar precipitado de aripiprazol e recolha do precipitado.

Um segundo método para preparação da Forma II de aripiprazol inclui a dissolução da Forma II de aripiprazol cristalino num solvente para formar uma mistura, aquecimento da mistura para o ponto de ebulição da mistura até dissolver o aripiprazol, adição dum co-solvente para precipitar o aripiprazol, arrefecimento da mistura para aproximadamente a temperatura ambiente para cerca de 4°C e recolha do precipitado. Segundo método pode ainda incluir arrefecimento da mistura do solvente de aripiprazol para o ponto de ebulição do co-solvente antes de se adicionar o co-solvente caso o ponto de ebulição seja inferior ao ponto de ebulição do solvente.

São igualmente descritos métodos de preparação a Forma I que incluem o fornecimento da Forma X de aripiprazol cristalina e secagem da Forma X para se obter a Forma I.

Outra realização da invenção inclui métodos para preparação da Forma II cristalina incluindo o fornecimento do composto 1 de aripiprazol cristalino e secagem do composto 1 para se obter a Forma II. São igualmente descritos métodos para preparação do Composto 2 cristalino, incluindo o fornecimento de, pelo menos, uma das Formas D, Forma X, Forma XI, Forma XII ou Forma XIX de aripiprazol e aquecimento do aripiprazol para se obter o Composto 2.

Igualmente descritos são os métodos para preparação do Composto 2 cristalino incluindo o fornecimento de Forma X e secagem do aripiprazol para se obter o Composto 2.

Igualmente descritos são os métodos de preparação da Forma C cristalina incluindo o fornecimento da Forma II, Composto 1 cristalino ou Composto 2 cristalino e aquecimento do aripiprazol para se obter a Forma C.

Igualmente descritos são os métodos de preparação da Forma D cristalina incluindo o fornecimento do Composto 1 cristalino do aripiprazol, Composto 2 cristalino ou Forma XIV e secagem do aripiprazol para se obter a Forma D.

Igualmente descritos e compreendidos são os métodos de preparação duma mistura de Composto 2 cristalina e Composto 1 cristalina incluindo o fornecimento de Forma XI de aripiprazol e secagem da Forma XI para se obter uma mistura de Composto 2 cristalino de aripiprazol e Composto 1 cristalino de aripiprazol.

Igualmente descritos são métodos para preparação duma mistura de Forma D, Composto 1, e Composto 2 cristalino, incluindo o fornecimento duma mistura da Forma D e Composto 1 e secagem da mistura para se obter uma mistura de Forma D, Composto 1 e Composto 2 cristalino.

Outras realizações da invenção incluem composições farmacêuticas que incluem forma II de aripiprazol cristalino da invenção e respectiva utilização em métodos para tratar a esquizofrenia utilizando estas composições farmacêuticas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma I. A figura 2 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma II. A figura 3 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma VI. A figura 4 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó

para a Forma VIII. A figura 5 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma X.

A figura 6 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma XI. A figura 7 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma XII. A figura 8 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma XIV. A figura 9 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma XIX. A figura 10 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma XX. A figura 11 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma I. A figura 12 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma II. A figura 13 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma VI. A figura 14 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma VIII. A figura 15 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma X. A figura 16 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma XI. A figura 17 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma XIX. A figura 18 ilustra a análise de calorimetria diferencial de varrimento para a Forma XX.

A figura 19 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma II obtido pela suspensão do Composto 2 cristalino de aripiprazol em acetona.

A figura 20 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma II com 10% de Forma C.

A figura 21 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma II com 20% de Forma C.

A figura 22 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma II com 30% de Forma C.

A figura 23 ilustra o padrão de difracção de raios-X em pó para a Forma II com 40% de Forma C.

A figura 24 é uma figura faseada que ilustra os padrões de difracção de raios-X para Composto 1 cristalino e Composto 2 cristalino.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O tempo e custo necessários para preparar o aripiprazol a uma escala industrial são minimizados ao se utilizar cristais de aripiprazol anidro da invenção.

Especificamente, as formas de aripiprazol anidro da invenção diminuem a aderência do aripiprazol ao equipamento durante a preparação industrial, a qual, por sua vez, diminui a necessidade de técnicas de manuseamento especiais para manter o equipamento e aripiprazol anidro.

São descritas formas cristalinas de aripiprazol que podem ser preparadas directamente por suspensão, mais do que por aquecimento duma forma de cristal de hidrato pré-existente. Igualmente descritos são métodos para preparação do Composto 2 cristalino por cristalização e processos de secagem mais curtos comparativamente ao processo de secagem para as formas cristalinas de aripiprazol divulgadas em WO 03/26659.

A forma II de aripiprazol da invenção e as outras formas descritas podem ser caracterizadas por, pelo menos, uma difracção de raios-X pelo método de pó (DRX) de Karl Fisher ou TGA ou calorimetria diferencial de varrimento (DSC).

Tal como presentemente utilizado, o termos "anidro" refere-se a formas de crista de aripiprazol com menos do que cerca de 0,5% de humidade.

Igualmente descrita é uma forma de aripiprazol anidra cristalina, presentemente definida como Forma I, com cerca

de 0,7% de humidade por peso tal como medido por Karl Fisher ou TGA. A Forma I pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 16,8, 19,6, 20,6, 22,3 e 25,1 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma I pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 11,3, 12,3, 14,6, 15,2, 17,9, 22,8 e 23,6 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. Forma I pode igualmente ser caracterizada por endotermias de fusão a cerca de 139°C a cerca de 140°C (cerca de 90 J/g entalpia de fusão) tal como medido por calorimetria diferencial de varrimento (DSC). Forma I pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 1 ou por DSC da figura 11.

O objecto da invenção é uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma II, com cerca de 0,3% de humidade por peso tal como medido por Karl Fisher ou TGA. A Forma II pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 16,5, 18,7, 21,9, 22,4 e 23,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma II pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 10,2, 11,8, 20,0, 20,7, 26,2, 27,3 e 29,0 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. Forma II pode igualmente ser caracterizada por DSC apresentando uma endotermia ampla e pequena na ordem de aproximadamente 100°C a aproximadamente 130°C e uma endotermia de fusão de aproximadamente 148°C a aproximadamente 150°C. Esta última indicando uma transformação para a Forma C. Forma II pode ser substancialmente identificada tanto pelo padrão de DRX da figura 2 ou DSC da figura 12.

Outra realização da invenção compreende substancialmente a Forma II pura. Tal como presentemente utilizado, o termo "substancialmente pura" refere-se à Forma II com menos de 20% doutras formas cristalinas de

aripiprazol e mais preferencialmente não mais do que 10% por peso de outras formas cristalinas de aripiprazol.

Uma realização particular da invenção inclui a Forma II com não mais do que 20% por peso do Composto 1 cristalino, Composto 2 cristalino, Forma C ou Forma D. Noutra realização particular, Forma II não tem mais do que 10% por peso do Composto 1 cristalino, Composto 2 cristalino, Forma C ou Forma D, mais preferencialmente não mais do que 5% por peso.

Tal como presentemente utilizado, o "Composto 1 cristalino" refere-se a uma forma cristalina de aripiprazol caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 15,5, 19,5, 22,6, 24,9 e 30,6 graus dois-teta, 0,2 graus dois-teta. Tal como presentemente utilizado, o "composto 2 cristalino" refere-se a uma forma cristalina de aripiprazol caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 8,8, 14,5, 17,8, 20,5 e 22,2 graus dois-teta, 0,2 graus dois-teta. Tal como presentemente utilizado, o "composto C cristalino" refere-se a uma forma cristalina de aripiprazol como divulgado na publicação PTC WO03/026659 e é caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 12,6, 13,7, 15,4, 18,1, 19,0, 20,6, 23,5 e 26,4 graus dois-teta. Tal como presentemente utilizado, o "composto D cristalino" refere-se a uma forma cristalina de aripiprazol como divulgado na publicação PTC WO 03/026659 e é caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 8,7, 11,6, 16,3, 17,7, 18,6, 20,3, 23,4 e 25,0 graus dois-teta.

A figura 20 ilustra um padrão de difracção de raios-X em pó da Forma II com 10% de Forma C em peso. A figura 21 ilustra um padrão de difracção de raios-X em pó para de Forma II com 20% de Forma C por peso. A figura 22 ilustra

um padrão de difracção de raios-X em pó para de Forma II com 30% de Forma C em peso. A figura 23 ilustra uma Forma II do padrão de difracção de raios-X em pó para com 40% de Forma C em peso.

É igualmente descrita uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma VI, com cerca de 0,2% de humidade em peso tal como medido por TGA. A Forma I pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 17,6, 17,8, 20,6 e 24,9 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma VI pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 23,7, 27,0 e 31,2 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A DSC típica de Forma VI apresenta dois picos de endotermia, um primeiro pico a cerca de 105°C e um segundo pico a cerca de 110°C. A Forma VI de aripiprazol pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 3 ou por DSC da figura 13.

Igualmente descrita é uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma III, com uma perda de peso de cerca de 28% tal como medido por TGA e uma análise Karl Fisher de cerca de 0,5%. A Forma VIII pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 4,4, 8,7, 20,8, 21,6 e 26,0 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma VIII pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 13,0, 17,3, 19,3, 24,5, 27,4, e 29,2 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A DSC típica de Forma VIII apresenta uma endotermia de aproximadamente 87°C seguida por uma endotermia ampla. Forma VIII pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 4 ou por DSC da figura 14.

Igualmente descrita é uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma X, com cerca

de 16% de humidade por peso. A Forma X pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 18,2, 22,4, 22,8 e 24,3 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma X pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 15,4, 19,8, 23,5 e 29,1 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A DSC típica de Forma X possui uma endotermia abaixo de 100°C. Adicionalmente, aparecem duas endotermias a cerca de 136°C a cerca de 140°C e a cerca de 147°C a cerca de 149°C. A primeira endotermia representa a transformação para o Composto 2 cristalino. A segunda endotermia representa a transformação para a Forma C. A Forma X pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 5 ou por DSC da figura 15.

Igualmente descrita é uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma XI, com cerca de 14% de humidade por peso. A Forma XI pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 5,9, 18,0, 20,5, 24,5 e 25,1 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma XI pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 19,0, 19,6, 22,7, 26,4 e 28,3 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A DSC típica de Forma XI apresenta uma endotermia abaixo de 100% e uma endotermia de fusão de 140° C devido a uma transformação para o Composto 2 cristalino. A Forma XI pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 6 ou por DSC da figura 16.

Igualmente descrita é uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma XIV, com cerca de 9% de perda de peso tal como medido por TGA e cerca de 2% de conteúdo de água tal como medido por Karl Fisher. A Forma XIV pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 11,0, 23,6, 24,7, 25,2 e 29,0

graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma XIV pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 12,9, 16,5, 18,8, 22,2, 26,3, 27,3 e 28,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma XIV pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 8.

Igualmente descrita é uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma XIX, com cerca de 6% de humidade por peso tal como medido por Karl Fischer. A Forma XIX pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 17,4, 18,7, 20,0, 23,3 e 24,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma XIX pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 10,8, 11,6, 27,1, 27,7 e 28,3 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A DSC típica de Forma XIX apresenta duas endotermias, uma a cerca de 115°C e outra a cerca de 140°C. A Forma XIX pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 9 ou por DSC da figura 17.

Igualmente descrita é uma forma de aripiprazol cristalina, presentemente definida como Forma XX, com cerca de 1,4% a cerca de 5% de humidade por peso tal como medido por Karl Fischer. A Forma XX pode ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 19,6, 20,4, 20,8, 22,1 e 24,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A Forma XX pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 10,2, 11,0, 15,6, 17,4, 18,2, 25,8, 26,6 e 28,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta. A DSC típica de Forma XX apresenta uma endotermia abaixo de 100%, uma endotermia de cerca de 120°C e múltiplas transições entre 140°C e 150°C. A Forma XX pode ser substancialmente identificada pelo padrão de DRX da figura 10 ou por DSC da figura 18.

São igualmente descritos métodos para preparação da Forma I que incluem o fornecimento de Forma X e secagem da Forma X para se obter a Forma I.

A invenção inclui também métodos para preparação da Forma II cristalina incluindo o fornecimento do composto 1 cristalino e secagem do composto 1 cristalino para se obter a Forma II.

A invenção inclui igualmente um método para preparação da Forma II ao suspender o Composto 2 cristalino numa quantidade suficiente de acetona durante cerca de uma a 24 horas até se obter a Forma II e recolha da Forma II. Forma II obtida pela suspensão do Composto 2 cristalino de aripiprazol com acetona e substancialmente identificado pelo DRX da figura 19.

Um perito na técnica com pouca ou nenhuma experiência pode facilmente determinar a quantidade suficiente de acetona para dependendo da quantidade de Composto 2 cristalino de aripiprazol utilizado durante a suspensão. As condições que afectam a quantidade de acetona incluem, mas não se limitam à quantidade de Forma II a ser cristalizada e à pureza do Composto 2 cristalino de partida. De preferência, o composto 2 cristalino é suspenso durante cerca de três horas a 24 horas e mais preferencialmente durante cerca de cinco horas. Opcionalmente, o processo pode ainda incluir a secagem da Forma II recolhida a 50°C.

Forma II poderá ter um tamanho máximo de partícula de cerca de 300 micrones ou menos.

Os métodos para preparação do Composto cristalino de aripiprazol, Composto 2 cristalino, Forma D, Forma I, Forma II, Forma VI, Forma VIII, Forma X, Forma XI ou Forma XII incluem a dissolução de aripiprazol num solvente para

formar a mistura, aquecimento da mistura entre cerca de 40°C a 132°C, arrefecimento da mistura para formar um precipitado e recolha do precipitado. De preferência, a mistura é aquecida para cerca do baixo ponto de ebulição do solvente ou ponto de fusão do aripiprazol antes de arrefecer. A mistura é, de preferência, arrefecida para cerca de 4°C para uma quantidade suficiente de tempo para se formar o precipitado. O precipitado resultante poderá ser recolhido por qualquer método comumente conhecido na técnica. Opcionalmente, o método pode ainda incluir a secagem do precipitado. Exemplo 1 exemplifica o método acima descrito. A Quadro 1 sumariza os resultados do método.

Os solventes que podem ser utilizados no método da invenção incluem, mas não se limitam a, cetonas C₃₋₆, nitrilos C₁₋₄, álcoois C₁₋₄, alcanos C₁₋₆ halogenados, aminas C₁₋₆, amidas C₂₋₈, ésteres C₂₋₆, éteres C₂₋₆, sulfóxidos C₁₋₆ e aromáticos C₄₋₁₀. De preferência, o solvente é, pelo menos, um de acetona, acetonitrilo, tricloroacetonitrilo, metanol, etanol, n-propanol, isobutanol, propilenoglicol, metiletilcetona, tetra-hidrofurano, DMF, piperidina, piridina, xileno, tolueno, ciclohexanamida, dietilamina, hexilamina, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano, di-bromometano, clorofórmio, 1-bromopropano, 1,4-dioxano, 1,2-diaminoetano, 1,4-dibromobutano, isopropanol, 1-butanol, 2-dimetilaminoetanol, ciclopropilmetilcetona ou isobutilmetilcetona.

São igualmente descritos métodos para preparação de composto 2 cristalino que incluem a dissolução de aripiprazol num solvente para formar uma mistura, aquecimento da mistura entre cerca de 40°C e 132°C,

arrefecimento da mistura para formar um precipitado e recolha do precipitado. De preferência, a mistura de aripiprazol e o solvente é aquecida para cerca do mais baixo ponto de ebulição do solvente ou ponto de fusão do aripiprazol antes de arrefecer. A mistura é, de preferência, arrefecida para cerca de 4°C para uma quantidade suficiente de tempo para se formar o precipitado. O precipitado resultante poderá ser recolhido por qualquer método comumente conhecido na técnica. Opcionalmente, o método pode ainda incluir a secagem do precipitado. O método é exemplificado no Exemplo 1 e os resultados são sumarizados na Quadro 1.

Os solventes, os quais podem ser utilizados no método da invenção incluem, mas não se limitam a, cetonas C₃₋₆, nitrilos C₁₋₄, álcoois C₁₋₄, alcanos C₁₋₆ halogenados, aminas C₁₋₆, amidas C₂₋₈, ésteres C₂₋₆, éteres C₂₋₆, sulfóxidos C₁₋₆ e aromáticos C₄₋₁₀. De preferência o solvente é, pelo menos, um de clorofórmio, tetra-hidrofurano, dietilamina, acetona, acetonitrilo, piperidina, acetato de butilo ou DMF.

A quantidade do solvente adicionado deverá ser suficiente para dissolver a quantidade de aripiprazol utilizado. Um especialista na técnica pode facilmente determinar, com com pouca ou nenhuma experimentação, a quantidade suficiente do solvente. As condições que afectam a quantidade do solvente incluem, mas não se limitam, à quantidade de aripiprazol a ser cristalizado e à pureza aripiprazol de partida.

Um segundo método para preparação do Composto 1 cristalino, Composto 2 cristalino, Forma II, Forma XII ou Forma XIX inclui a dissolução de aripiprazol num solvente para formar uma mistura, aquecimento da mistura até ao ponto de ebulição do solvente para dissolver o aripiprazol,

adicionando um co-solvente para precipitar o aripiprazol, arrefecimento da mistura do co-solvente para cerca da temperatura ambiente para cerca de 4°C e recolha do precipitado. O segundo método pode ainda incluir o arrefecimento da mistura antes de se adicionar o co-solvente se o ponto de ebulição do co-solvente for mais baixo do que o ponto de ebulição do solvente.

De preferência, a mistura do co-solvente é deixada a cerca de 4°C durante 15 horas antes da recolha do precipitado. O precipitado pode ser recolhido por qualquer método comumente conhecido na técnica. Opcionalmente, o processo pode ainda incluir secagem do precipitado, de preferência, sob pressão reduzida de menos do que cerca de 100 mmHg a 35°C.

Tal como acima descrito, um especialista na técnica pode facilmente determinar a quantidade de solvente necessária para dissolver o aripiprazol. Os solventes que podem ser utilizados no segundo método da invenção incluem, mas não se limitam a, ésteres C₂₋₆, éteres C₂₋₆, metiletilcetonas, ou alcanos C₁₋₆ halogenados. De preferência, o solvente é, pelo menos, um de acetato de etilo, metiletilcetona, clorofórmio ou tetra-hidrofurano.

O co-solvente do segundo método deverá ser adicionado numa quantidade suficiente para precipitar o aripiprazol a partir da solução. Os co-solventes que poderão ser utilizados no segundo método da invenção incluem, mas não se limitam a, pelo menos um de água, álcoois C₁₋₄, éter C₂₋₆ ou acetona. De preferência, o co-solvente é, pelo menos, um de acetona, água, metanol, etanol, éter ou 2-propanol.

É igualmente descrito um método para preparação de Composto 2 cristalino de aripiprazol que inclui a dissolução de aripiprazol num solvente para formar uma

mistura, aquecimento da mistura para o ponto de ebulição do solvente para dissolver o aripiprazol, adição dum co-solvente até que o aripiprazol se precipite, arrefecimento da mistura para cerca da temperatura ambiente para cerca de 4°C, e recolha do composto 2 cristalino precipitado. O segundo método poderá ainda incluir o arrefecimento da mistura do solvente de aripiprazol antes de se adicionar o co-solvente se o ponto de ebulição do co-solvente for inferior ao ponto de ebulição do solvente.

De preferência, a mistura do co-solvente é deixada a cerca de 4°C durante 15 horas antes da recolha do aripiprazol precipitado. O precipitado pode ser recolhido por qualquer método comumente conhecido na técnica. Opcionalmente, o processo pode ainda incluir secagem do precipitado, de preferência, sob pressão reduzida inferior a cerca de 100 mmHg a 35 °C.

Tal como acima indicado, um especialista na técnica pode facilmente determinar a quantidade de solvente necessária para dissolver o aripiprazol. Os solventes que podem ser utilizados no segundo método da invenção incluem, mas não se limitam a, ésteres C₂₋₆, éteres C₂₋₆, metiletilcetonas e alcanos C₁₋₆ halogenados. De preferência, o solvente é tetra-hidrofurano.

Co-solvente é adicionado numa quantidade suficiente para precipitar o aripiprazol a partir da solução. Os co-solventes que poderão ser utilizados no segundo método da invenção incluem, mas não se limitam a, água, álcoois C₁₋₄, éter C₂₋₆ ou acetona. De preferência, o co-solvente é, pelo menos, um de acetona, éter ou 2-propanol.

A temperatura na qual o co-solvente é adicionado depende do ponto de ebulição do co-solvente. Se o ponto de ebulição do co-solvente for inferior ao ponto de ebulição

do solvente, então a mistura é arrefecida para o ponto de ebulição do co-solvente antes de se adicionar o co-solvente. Se aparecer um precipitado ao mesmo tempo que se baixa a temperatura antes da adição do co-solvente, então o solvente adicional deverá ser adicionado numa quantidade suficiente para dissolver o precipitado. Co-solvente é depois adicionado numa quantidade suficiente para precipitar o aripiprazol. Exemplo 2 exemplifica o segundo método. A Quadro 2 sumariza os resultados segundo método.

São igualmente descritos métodos para preparação da Forma I ao se secar a Forma X sob uma pressão de menos do que cerca de 100 mmHg a 35°C até que a Forma I se forme.

A invenção compreende ainda métodos de preparação da Forma II ao se secar o Composto 1 cristalino a uma pressão de menos do que cerca de 100 mmHg a 35°C até que se forme a Forma II.

São igualmente descritos métodos para preparação do Composto 2 cristalino, incluindo o fornecimento de, pelo menos, uma das Formas D, Forma X, Forma XI, Forma XII ou Forma XIX e aquecimento para se formar o Composto 2 cristalino.

De preferência, a fase de aquecimento é realizada a cerca de 100°C até cerca de 130°C durante cerca de 30 a 60 minutos. A preparação do Composto 2 cristalino por aquecimento da Forma D, Forma X, Forma XI, Forma XII ou Forma XIX cristalinas poderá envolver uma transformação intermédia para a Forma D. Por exemplo, o Composto 1 cristalino transforma-se para Forma D após aquecimento para 100°C durante 60 minutos; no entanto, o aquecimento adicional a 130°C durante 30 minutos completa a conversão do Composto 1 cristalino em Composto 2 cristalino.

São igualmente descritos métodos para preparação de Composto 2 cristalino que inclui o fornecimento da Forma XI e secagem a uma pressão de menos de cerca de 100 mmHg a 35°C para formar o Composto 2 cristalino.

São igualmente descritos métodos para preparação de Composto 2 cristalino ao se adicionar a Forma XII a um reactor a uma temperatura de cerca de 35°C a uma pressão de 100 mmHg ou menos, de preferência a uma pressão de 60 mmHg ou menos, e aumentando gradualmente a temperatura para cerca de 100°C ou menos, ao mesmo tempo que se agita a cerca de 12 rpm, até se obter um Composto 2 cristalino. De preferência, o Composto 2 cristalino contém não mais do que 5% de Forma C, Forma D ou Forma XII cristalinas.

São igualmente descritos métodos para preparação da Forma C que inclui o fornecimento de pelo menos um Composto 1 cristalino de Forma II ou Composto 2 cristalino e o aquecimento para formar a Forma C. De preferência, a forma cristalina é aquecida a cerca de 130°C até cerca de 140°C durante aproximadamente 30 a cerca de 180 minutos. Pequenos aumentos na temperatura podem ter um efeito significativo no tempo requerido para a formação de Forma C.

São igualmente descritos métodos para preparação da Forma D que incluem o fornecimento de pelo menos um Composto 1 cristalino, Composto 2 cristalino ou Forma XIV e secagem da forma cristalina a uma pressão de menos do que cerca de 100 mmHg a 35°C para formar a Forma D.

São igualmente descritos métodos para preparação de Composto 2 cristalino que inclui o fornecimento da Forma XI e secagem a uma pressão de menos de cerca de 100 mmHg a 35°C para formar o Composto 2 cristalino.

Igualmente descritos são métodos para preparação duma mistura de Forma D, Composto 1 cristalino, e Composto 2 cristalino, incluindo o fornecimento duma mistura da Forma D e Composto 1 e secagem da mistura para se obter uma mistura de Forma D, Composto 1 e Composto 2 cristalino.

São igualmente descritos métodos para preparação da Forma XII que incluem a adição de aripiprazol e etanol (95% por volume) para formar uma mistura, aquecimento da mistura sob refluxo até que se dissolva o aripiprazol ao mesmo tempo que se agita mecanicamente a mistura a 12 rpm, filtração da mistura, arrefecimento da mistura para 0°C durante 6 horas, agitação da mistura durante uma hora e filtração da mistura e lavagem com um volume de etanol (95% por volume). Obtém-se a Forma XII.

São igualmente descritos métodos para preparação da Forma XX que incluem a colocação da Forma XII num secador de leito fluidizado a cerca de 30°C, deixando o material durante cerca de 3,5 horas a 30 °C para se obter uma forma cristalina, e secagem da forma cristalina a cerca de 40°C até que se forme a Forma XX.

As Quadros 1, 2 e 3 sumarizam a conversão da forma II cristalina da invenção ou das formas cristalinas descritas.

A invenção compreende igualmente composições farmacêuticas que incluem forma II cristalina de aripiprazol da invenção. Tal como presentemente utilizado, o termo "composições farmacêuticas" incluem comprimidos, pílulas, pós, líquidos, suspensões, emulsões, granulados, cápsulas, supositórios ou preparações para injeção. As composições farmacêuticas que contêm formas cristalinas de aripiprazol da invenção podem ser preparadas utilizando diluentes ou excipientes tais como cargas, agentes de volume, aglutinantes, agentes humectantes, agentes

desintegrantes, agentes activos de superfície e lubrificantes. Podem ser seleccionados vários modos de administração das composições farmacêuticas da invenção dependendo do propósito terapêutica, por exemplo, comprimidos, pílulas, pós, líquidos, suspensões, emulsões, grânulos, cápsulas, supositórios ou preparações para injeção.

Qualquer excipiente comumente conhecido e amplamente utilizado na técnica pode ser utilizado na composição farmacêutica. Veículos utilizados incluem, mas não se limitam a, lactose, açúcar branco, cloreto de sódio, glicose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caulino, celulose cristalina, ácido silício e semelhantes. Aglutinantes utilizados incluem, mas não se limitam a, água, etanol, propanol, xarope simples, soluções de glicose, soluções de amido, soluções de gelatina, celulose carboximetilo, goma laca, metilcelulose, fosfato de potássio, polivinilpirrolidona e semelhantes. Agentes desintegrantes incluem, mas não se limitam a, amido seco, alginato de sódio, pó de agar, laminaria (Kombu) em pó, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, laurilsulfato de cálcio, monoglicérido de ácido esteárico, amido, lactose e semelhantes. Os inibidores de desintegração incluem, mas não se limitam a, açúcar branco, estearina, manteiga de cacau, óleos hidrogenados e semelhantes. Aceleradores de absorção utilizados incluem, mas não se limitam a, base de amónio quaternária, laurilsulfato de sódio e semelhantes. Agentes humectantes utilizados incluem, mas não se limitam a, glicerina, amido e semelhantes. Agentes adsorventes utilizados incluem, mas não se limitam a, amido, lactose, caulino, bentonite, ácido silício coloidal e semelhantes.

Lubrificantes utilizados incluem, mas não se limitam a, talco purificado, estearatos, pó de ácido bórico, polietilenoglicol e semelhantes. Os comprimidos podem ainda ser revestidos com materiais de revestimento comumente conhecidos, tais como comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos revestidos com película de gelatina, comprimidos revestidos com revestimento entérico, comprimidos revestidos com películas, comprimidos de camada dupla e comprimidos com multicamadas.

Ao se moldar a composição farmacêutica em forma de pílula, qualquer excipiente comumente conhecido na técnica pode ser utilizado. Por exemplo, veículos incluem, mas não se limitam a, lactose, amido, manteiga de cacau, óleos vegetais endurecidos, caulino, talco e semelhantes. Os aglutinantes utilizados incluem, mas não se limitam a, goma-arábica em pó, goma de tragacanta em pó, gelatina, etanol e semelhantes. Agentes desintegrantes utilizados incluem, mas não se limitam a, agar, laminália e semelhantes.

Para efeitos de moldagem da composição farmacêutica em forma de supositórios, qualquer excipiente comumente conhecido na técnica pode ser utilizado. Por exemplo, os excipientes incluem, mas não se limitam a, polietilenoglicóis, manteiga de cacau, álcoois superiores, ésteres de álcoois superiores, gelatina e glicéridos semi-sintetizados.

Quando se preparam composições farmacêuticas injectáveis, as soluções e suspensões são esterilizadas e são preferencialmente tornadas isotónicas no sangue. As preparações para injeção podem utilizar veículos comumente conhecidos na técnica. Por exemplo, os veículos para preparações injectáveis incluem, mas não se limitam a,

água, álcool etílico, propilenoglicol, álcool isostearílico etoxilado, álcool isostearílico polioxilado e ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano. Um especialista na técnica, com alguma ou nenhuma experiência, pode facilmente determinar a quantidade de cloreto de sódio, glicose ou glicerina necessária para tornar a preparação injectável isotónica.

Podem ser adicionados agentes adicionais, tais como agentes dissolventes, agentes de tampão e agentes analgésicos. Se necessário, podem igualmente ser adicionados agentes corantes, conservantes, perfumes, agentes de temperados, agentes adoçantes e outros medicamentos às preparações desejadas.

A quantidade de aripiprazol, ou sal do mesmo, contida na composição farmacêutica para tratamento da esquizofrenia deveria ser suficiente para tratar, melhorar ou reduzir os sintomas associados à esquizofrenia. De preferência, o aripiprazol encontra-se presente numa quantidade de cerca de 1% a cerca de 70% por peso e mais preferencialmente de cerca de 1% a cerca de 30% por peso da dose.

As composições farmacêuticas das composições da invenção podem ser administradas através duma variedade de métodos dependendo da idade, sexo e sintomas do doente. Por exemplo, comprimidos, pílulas, soluções, suspensões, emulsões, grânulos e cápsulas podem ser oralmente administrados. As preparações para injeção podem ser administradas individualmente ou misturadas com transfusões de injeção, tais como soluções de glicose e soluções aminoácidas por via intravenosa. Se necessário, as preparações de injeção podem ser administradas por via intramuscular, intercutânea, subcutânea ou intraperitoneal. Os supositórios podem ser administrados pelo recto.

A dosagem numa composição farmacêutica para tratar a esquizofrenia, de acordo com a invenção, irá depender do método de utilização, idade, sexo e condição do doente. De preferência, o aripiprazol é administrado numa quantidade de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso do corpo/dia. Mais preferencialmente, cerca de 1 mg para 200 mg de aripiprazol poderão estar contidas numa dose.

A invenção compreende igualmente métodos para preparar uma formulação farmacêutica que inclui a adição da Forma II cristalina de aripiprazol e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Tal como presentemente utilizado, o termo "formulações farmacêuticas" incluem comprimidos, pílulas, pós, líquidos, suspensões, soluções, emulsões, grânulos, cápsulas, supositórios ou preparações para injeção.

Tendo descrito a invenção com referência a determinadas realizações preferidas, outras realizações serão evidentes para um especialista na técnica a partir da análise da especificação. A invenção é ainda definida por referência aos seguintes exemplos que descrevem em detalhe a análise das formas cristalinas de aripiprazol e métodos para preparação das formas cristalinas da invenção. Será evidente para os especialistas na técnica que muitas modificações, tanto relativamente aos materiais como aos métodos, podem ser praticadas sem se afastar do âmbito da invenção.

EXEMPLOS

Os dados de difracção de raios-X em pó foram obtidos utilizando um modelo X'TRA difractómetro de raio X em pó SCINTAG equipado com um detector de estado sólido e radiação de cobre de 1,5418 Å. Foi utilizado um suporte de amostra de alumínio redondo com fundo zero. Todas as posições de pico encontram-se dentro de $\pm 0,2$ graus dois-

teta. A análise de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) foi realizada utilizando um calorímetro diferencial de varrimento Mettler 821 Stare. O peso das amostras era de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 6 mg. As amostras foram rastreadas a uma proporção de 10°C/min desde 30°C até, pelo menos, 200°C. O forno foi constantemente purgado com azoto gasoso a um caudal de 40 ml/min. Foram utilizados cadinhos de alumínio modelo de 40 µl cobertos por tampas com 3 buracos.

Foi realizada análise termogravimétrica (TGA) utilizando um termogravímetro Mettler M3. As amostras pesavam aproximadamente 10 mg e foram rastreadas a uma proporção de 10°C/min desde 25°C até 200°C. O forno foi constantemente purgado com azoto gasoso a um caudal de 40 ml/min. Foram utilizados cadinhos de alumínio modelo de 150 µl cobertos por tampas com 1 buraco.

Análise Karl Fischer foi realizada de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

Exemplo 1: Preparação de Polimorfos de Aripiprazol

Aripiprazol (4 g) foi dissolvido num solvente num balão de fundo redondo (50-250 ml) e aquecido para um ponto mais baixo de ebulição do solvente ou ponto de ebulição do aripiprazol e agitado até se dissolver completamente o aripiprazol. A imersão obtida foi arrefecida para a temperatura ambiente e depois deixada a 4°C durante 15 horas. A forma cristalina precipitada foi recolhida por filtração e estudada por Técnica de Difracção de raios-X (DRX). A forma cristalina foi depois seca sob pressão reduzida de menos do que cerca de 100 mmHg a 35°C e uma vez mais estudada por DRX. Os resultados são resumidos no quadro 1.

| Quadro 1. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando o Método 1 | | | | |
|--|-------------|------------|-----------------------|--|
| Solvente/s | Volume (ml) | Temp. (°C) | Húmido (h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante ^d |
| diclorometano | 19 | 40 | h | X |
| | | | s | I |
| Clorofórmio | 5 | 61 | h | II |
| | | | s | II |
| Tetra-hidrofurano | 6 | 66 | h | II |
| | | | s | II |
| 1-Bromopropano | 32 | 71 | h | Composto 2 |
| | | | s | Composto 2 |
| Metiletilcetona | 17 | 80 | h | Composto 1 + Composto 2 |
| | | | s | Composto 2 |
| Tricloroacetoneitrilo | 8 | 83-84 | h | I |
| | | | s | I |
| Dibrometano | 5 | 96-98 | h | XI |
| | | | s | Composto 1 + Composto 2 |

| Quadro 1. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando o Método 1 | | | | |
|--|-------------|------------|----------------------|--|
| Solvente/s | Volume (ml) | Temp. (°C) | Húmido(h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante ^d |
| 1,4-Dioxano | 6 | 100-102 | h | Composto 1 + Composto 2 |
| | | | s | Hidrato + composto 2 |
| Dietilamina | 110 | 55 | h | II |
| | | | s | II |
| Acetona | 90 | 56 | h | II |
| | | | s | II |
| Acetato de etilo | 45 | 77 | h | Composto 1 + Forma D |
| | | | s | Composto 1 + Forma D |
| 2-Propanol | 80 | 82 | h | Composto 1 + Forma D |
| | | | s | Composto 1 + Forma D + Composto 2 |
| Acetonitrilo | 165 | 81-82 | h | II |
| | | | s | II |

| Quadro 1. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando o Método 1 | | | | |
|--|-------------|------------|-----------------------|--|
| Solvente/s | Volume (ml) | Temp. (°C) | Húmido (h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante ^d |
| Piperidina | 4 | 106 | h | II |
| | | | s | II + Composto 2 |
| Isobutanol | 4 | 108 | h | Composto 1 |
| | | | s | D |
| Tolueno | 4 | 110.6 | h | Composto 1 + Composto 2 |
| | | | s | Composto 2 |
| Ciclopropilmetilcetona | 3 | 114 | h | Composto 1 + Composto 2 |
| | | | s | Composto 1 + Forma D |
| Piridina | 4 | 115-116 | h | XIV |
| | | | s | Forma D |
| 1-Butanol | 8 | 118 | h | Composto 1 |
| | | | s | Composto 1 + Composto 2 |

| Quadro 1. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando o Método 1 | | | | |
|--|-------------|------------|----------------------|--|
| Solvente/s | Volume (ml) | Temp. (°C) | Húmido(h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante ^d |
| Isobutilmetilcetona | 7 | 116.5 | h | Composto 1 + Composto 2 |
| | | | s | Composto 2 |
| Acetato de butilo | 4 | 124-126 | h | II |
| | | | d | II |
| Xileno | 3 | 132 | h | Forma D |
| | | | d | Forma D |
| DMF | 5 | 132 | h | II |
| | | | d | II |
| Ciclohexanona | 3 | 132 | h | Composto 1 |
| | | | d | Forma D |
| Bromobenzeno | 4 | 132 | h | Composto 1 |
| | | | d | Composto 2 |
| 3-Amino-1-propanol | 5,5 | 132 | h | Composto 2 |
| | | | d | Composto 2 |
| Dimetilsulfóxido | 4 | 132 | h | VIII |

| Quadro 1. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando o Método 1 | | | | |
|--|-------------|------------|----------------------|--|
| Solvente/s | Volume (ml) | Temp. (°C) | Húmido(h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante ^d |
| | | | d | VIII |
| Propilenoglicol | 3 | 132 | h | VI |
| | | | d | VI |
| Clorobenzeno | 4 | 132 | h | Composto 1 + Forma D |
| | | | d | D |
| Ciclohexanamida | 3,5 | 134 | h | Composto 1 + Forma D |
| | | | d | D |
| 2-Dimetilamino etanol | 4 | 132 | h | Composto 1 + Composto 2 |
| | | | d | Forma D |
| 1,2-Diaminoetano | 4 | 118 | h | Forma D |
| | | | d | Forma D |
| Hexilamina | 4 | 131-132 | h | Composto 1 + Composto 2 |
| | | | d | Composto 2 |
| 1,4-Dibromobutano | 4 | 132 | h | Am+Forma D |

| Quadro 1. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando o Método 1 | | | | |
|---|-------------|------------|----------------------|--|
| Solvente/s | Volume (ml) | Temp. (°C) | Húmido(h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante ^d |
| | | | d | Am+Forma D |
| Etanol | 68 | 78 | h | XII* |
| | | | d | XII* |
| Etanol 95% em água | 80 | 78 | d | XII* |
| Etanol 80% em água | 160 | 78 | h | Composto 1 |
| | | | d | Composto 1 |
| Acetona | 90 | 56 | h | II> Forma D |
| Clorofórmio | 10 | 61 | h | Forma D |
| | | | d | Forma D |
| Acetato de etilo ^b | 50 | 77 | d | Composto 2 |
| | 10 | 110,6 | d | Composto 2 |
| ^a Aripiprazol MP = 132°C. ^b Solvente foi imediatamente evaporado após dissolução de ^c Traços de Forma B encontravam-se presentes. ^d "Composto 1" é "Composto 1 cristalino" e "Composto 2" é "Composto 2 cristalino." * A Forma X pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 17,4, 18,2, 19,7 e 24,5 graus dois-teta, ± 0,2 graus dois- | | | | |

| Quadro 1. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando o Método 1 | | | | |
|--|-------------|------------|----------------------|--|
| Solvente/s | Volume (ml) | Temp. (°C) | Húmido(h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante ^d |
| teta tal como ilustrado no DRX da figura 7. | | | | |

Exemplo 2: Preparação de formas Cristalinas de Aripiprazol Utilizando Sistemas de Co-Solvente

Aripiprazol (4 g) foi dissolvido num determinado solvente num balão de fundo redondo (50-250 ml) e aquecido para o ponto de ebulição do solvente até o aripiprazol se encontrar completamente dissolvido. A temperatura foi arrefecida para o ponto de ebulição do co-solvente a ser utilizado se esta temperatura fosse inferior ao ponto de ebulição do solvente utilizado para dissolver o aripiprazol. No caso de se ter formado um precipitado durante o arrefecimento, então foi adicionado solvente adicional até o precipitado se dissolver. O co-solvente foi então depois adicionado até se formar um precipitado.

A imersão obtida foi arrefecida para a temperatura ambiente e depois deixada a 4°C durante 15 horas. A forma cristalina resultante foi recolhida por filtração e estudada por DRX. A forma cristalina foi depois seca sob pressão reduzida de menos do que cerca de 100 mmHg a 35°C e uma vez mais estudada por DRX. Os resultados são resumidos no quadro 2.

| Quadro 2. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol pelo Método 2 | | | | | | |
|--|-------------|------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------------------|
| Solvente | Volume (ml) | Temp. (°C) | Co-solvente | Volume (ml) | Húmido(h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante |
| Acetato de etilo | 45 | 77 | Metanol | 12 | h | XII* |
| | | | | | d | XII* |
| Acetato de etilo | 45 | 77 | Etanol | 50a | h | XIX |
| | | | | | d | XIX |
| Metiletilcetona | 22 | 80 | Acetona | 2.5 | h | Composto 2 |
| | | | | | d | Composto 2 |
| Metiletilcetona | 25 | 80 | Metanol | 7 | h | XIX |
| | | | | | d | XIX |
| Metiletilcetona | 17 | 80 | Etanol | 75 | h | Composto 1 |
| | | | | | d | Composto 1 |
| Metiletilcetona | 17 | 80 | Água | 3 | h | XII* |
| | | | | | d | XII* |
| Clorofórmio | 5 | 61 | Éter | 1 | h | Composto 1 |
| | | | | | d | Forma D |
| Clorofórmio | 5 | 61 | Acetona | 2 | h | Composto 2 |
| | | | | | d | Composto 2 |
| Clorofórmio | 5 | 61 | Metanol | 3 | h | XIX |
| | | | | | d | XIX |
| Clorofórmio | 5 | 61 | Etanol | 16 | h | XII* |

Quadro 2. Cristalização de formas Cristalinas de Aripiprazol pelo Método 2

| Solvente | Volume (ml) | Temp. (°C) | Co-solvente | Volume (ml) | Húmido(h) / Seco (s) | Forma Cristalina Resultante |
|----------|-------------|------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------------------|
| | | | | | d | XII* |
| THF | 16 | 66 | Éter | 10 | h | II |
| | | | | | d | II |
| THF | 6 | 66 | Acetona | 7 | h | II |
| | | | | | d | II |
| THF | 7 | 66 | Metanol | 3 | h | XIX |
| | | | | | d | XIX |
| THF | 6 | 66 | Etanol | 21 | h | XII* |
| | | | | | d | XII* |
| THF | 6 | 66 | 2-Propanol | 8 | h | II |
| | | | | | d | II |
| THF | 6 | 66 | Água | 1 | h | Composto 1 |
| | | | | | d | II |

^a Solvente B não formou um precipitado à temperatura de refluxo.

^b "Composto 1" é "Composto 1 cristalino" e "Composto 2" é "Composto 2 cristalino." * A Forma XII pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 17,4, 18,2, 19,7 e 24,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta tal como ilustrado no padrão de DRX da figura 7.

Exemplo 3: Preparação de formas Cristalinas de Aripiprazol por Conversão

Uma forma cristalina de aripiprazol foi aquecida para aproximadamente 100°C a aproximadamente 145°C durante cerca de 30 a cerca de 180 minutos até se formar uma outra forma cristalina. A forma cristalina resultante foi analisada utilizando difracção de raios-X. Os resultados encontram-se abaixo sumarizados

| Quadro 3. Conversão de formas Cristalinas de Aripiprazol | | | |
|--|--------------------------|-------------|--|
| Forma Cristalina Inicial | Condições de Aquecimento | | Forma Cristalina Resultante ^a |
| | Temp. (°C) | Tempo (min) | |
| II | 130 | 180 | Forma C |
| Forma D | 130 | 60 | Composto 2 + VII |
| X | 100 | 60 | Composto 2 |
| XI | 100 | 60 | Composto 2 |
| XI | 130 | 60 | Composto 2 |
| XII | 100 | 60 | Composto 2 |
| XII | 130 | 60 | Composto 2 |
| Composto 1 | 135 | 30 | Forma C |
| Composto 1 + Forma D | 130 | 30 | Composto 2 |
| XIX | 130 | 30 | Composto 2 |
| Composto 2 | 145 | 30 | Forma C |

| Quadro 3. Conversão de formas Cristalinas de Aripiprazol | | | |
|---|--------------------------|-------------|--|
| Forma Cristalina Inicial | Condições de Aquecimento | | Forma Cristalina Resultante ^a |
| | Temp. (°C) | Tempo (min) | |
| ^a "Composto 1" é "Composto 1 cristalino" e "Composto 2" é "Composto 2 cristalino." | | | |

Exemplo 4: Preparação de Forma II Cristalina por Trituração em Acetona

Composto 2 cristalino de aripiprazol (3 g) e acetona (9 mol) foram adicionados a um balão de fundo redondo equipado com um agitador magnético. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas até se formar um precipitado. O precipitado foi depois isolado e identificado como Forma II. A Forma II foi seca a 50°C de um dia para o outro.

Exemplo de referência 5: Preparação de Forma XII* por Cristalização em Etanol

Aripiprazol (30 g) e etanol (300 ml de 95% por volume) foram adicionados a 1 reactor de 1 litro equipado com um agitador mecânico, formando uma mistura. A mistura foi aquecida sob refluxo até se dissolver o aripiprazol e filtrada mecanicamente. A solução resultante foi arrefecida para 0°C durante um período de 6 horas e depois agitada durante uma hora. A solução foi depois filtrada e lavada com etanol (um volume de 95% etanol por volume) para se obter a Forma XII.

Exemplo de referência 6: Preparação de Forma XX por Secagem da Forma XX*

Forma XII (24g) foi seca num secador de leito fluidizado a 30°C durante 3,5 horas. O material foi depois seco a 40°C durante 1,5 horas até se obter a Forma XX.

Exemplo de referência 7: Preparação de Composto 2 cristalino por Secagem da Forma XII*

Forma XII (30 g) foi seca num balão de fundo redondo de 250 ml e de três gargalos equipado com um agitador mecânico a 30°C sob pressão reduzida de 60 mmHg ou menos. Após agitação durante 3 horas a 30°C, o material foi agitado a 40°C durante duas horas e depois a 70°C durante 5 horas e finalmente a 90°C durante três horas. Foi obtido o Composto 2 cristalino.

Exemplo de referência 8: Preparação de Composto 2 cristalino por Secagem da Forma XII*

Forma XII (30 g) foi seca num reactor de 0,25 L equipado com um agitador mecânico a 30°C sob pressão reduzida de 20 mmHg ou menos. Após agitação durante 3 horas, o material foi agitado a 40°C durante duas horas, depois a 70°C durante 5 horas e finalmente a 90°C durante três horas. Foi obtido o composto 2 cristalino. Exemplo de referência 9: Preparação de Composto 2 cristalino por Secagem da Forma XII*

Forma XIII de aripiprazol (35 g) foi adicionada a um reactor de 0,25 L equipado com um agitador mecânico à temperatura ambiente sob pressão reduzida de 60 mmHg ou menos. A temperatura foi aumentada gradualmente durante 1 hora para 100°C e mantida a 100°C durante 1 hora. Foi obtido o Composto 2 cristalino.

Exemplo de referência 10: Preparação de Composto 2 cristalino por Secagem da Forma XII*

Forma XII (28g) foi seca num reactor de 0,25 L equipado com um agitador mecânico a 30°C sob pressão reduzida de 60 mmHg ou menos. Após agitação durante 3 horas, o material foi agitado a 40°C durante duas horas e meia, depois a 70°C durante 5 horas e finalmente a 90°C durante oito horas. Foi obtido o Composto 2 cristalino.

* A Forma XII pode ainda ser caracterizada por picos de difracção de raios-X em pó a 17,4, 18,2, 19,7 e 24,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta tal como ilustrado no padrão de DRX da figura 7.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- | | |
|------------------------|------------------------------|
| • US 53029703 P [0001] | • JP 2191256 A [0005] |
| • US 53383103 P [0001] | • WO 0326659 A [0005] [0007] |
| • US 61840404 P [0001] | [0034] |
| • US 61896004 P [0001] | • WO 03026659 A [0041] |

Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição

- The Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, 06 October 1996

REIVINDICAÇÕES

1. Uma Forma II cristalina de aripiprazol **caracterizada por**, pelo menos, um padrão de DRX com picos a 16,5, 18,7, 21,9, 22,4 e 23,5 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta, ou uma digitalização DSC apresentando uma endotermia ampla e pequena na ordem dos cerca de 100°C a cerca de 130°C e uma endotermia de fusão a cerca de 148°C até cerca de 150°C e com menos do que 20% por peso de composto 1 cristalino de aripiprazol, composto 2 cristalino, forma C cristalina ou forma D cristalina, em que: "composto 1 cristalino" é definido na reivindicação 13 abaixo; "composto 2 cristalino" é definido na reivindicação 6 abaixo; "forma C cristalina" é **caracterizada por** picos de difracção de raios-X em pó a 12,6, 13,7, 15,4, 18,1, 19,0, 20,6, 23,5 e 26,4 graus dois-teta e "forma D cristalina" é **caracterizada por** picos de difracção de raios-X em pó a 8,7, 11,6, 16,3, 17,7, 18,6, 20,3, 23,4 e 25,0 graus dois-teta.
2. Forma cristalina de aripiprazol, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada ainda por picos de DRX a 10,2, 11,8, 20,0, 20,7, 26,2, 27,3 e 29,0 graus dois-teta, $\pm 0,2$ graus dois-teta.
3. Forma cristalina de aripiprazol, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, com menos do que 10% por peso de composto 1 cristalino de aripiprazol, composto 2 cristalino, forma C cristalina ou forma D cristalina.

4. Forma cristalina de aripiprazol, de acordo com a reivindicação 3, com menos do que 5% por peso de composto 1 cristalino de aripiprazol, composto 2 cristalino, forma C cristalina ou forma D cristalina.
5. Forma cristalina de aripiprazol, de acordo com a reivindicação 3 ou reivindicação 4, com não menos do que 10% por peso de outras formas cristalinas de aripiprazol.
6. Método para preparação da Forma II como definido em qualquer das reivindicações 1-5, ao se suspender o Composto 2 cristalino **caracterizado por** um padrão de DRX com picos a 8,8, 14,5, 17,8, 20,5 e 22,2 graus dois-teta $\pm 0,2$ graus dois-teta, em acetona até se formar a Forma II.
7. Método, de acordo com a reivindicação 6, em que o Composto 2 cristalino é suspenso em acetona durante cerca de uma a cerca de 24 horas, de preferência, cerca de três a cerca de 24 horas.
8. Método, de acordo com a reivindicação 6, em que o Composto 2 cristalino é suspenso em acetona durante cerca de cinco horas.
9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, em que a Forma II possui um tamanho médio de cerca de 300 micrones ou menos.
10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, que inclui ainda secagem da Forma II a cerca de 50°C.

11. Método para preparação da Forma II cristalina que inclui:

dissolução de aripiprazol em clorofórmio, tetra-hidrofurano, dietilamina, acetona, acetonitrilo, piperidina, acetato de butilo ou DMF para formar uma mistura, aquecimento da mistura para o ponto mais baixo do ponto de ebulição do solvente ou para o ponto de fusão do aripiprazol de entre aproximadamente 40°C e aproximadamente 132°C; arrefecimento da mistura até se precipitar a Forma II cristalina de aripiprazol; e recolha do aripiprazol.

12. Método para preparação da forma II cristalina de aripiprazol como definido em qualquer uma das reivindicações 1-5, que inclui: dissolução de aripiprazol em tetra-hidrofurano para formar uma mistura, aquecimento da mistura para o ponto de ebulição do solvente até se dissolver o aripiprazol, arrefecimento da mistura, adicionando um co-solvente seleccionado de éter, acetona, 2-propanol ou água à mistura de aripiprazol e solvente até se precipitar a Forma II cristalina de aripiprazol, e recolha da referida Forma II de aripiprazol.

13. Método para preparação da forma II cristalina de aripiprazol como definido em qualquer uma das reivindicações 1-5, que inclui:

fornecimento de composto 1 cristalino de aripiprazol **caracterizado por** um padrão de DRX com picos a 15,5, 19,5, 22,6, 24,9 e 30,6 graus dois-teta $\pm 0,2$ graus dois teta e secagem do aripiprazol para se obter a forma II cristalina de aripiprazol.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que a fase de secagem é realizada a uma temperatura de cerca de 35 C.
15. Método, de acordo com a reivindicação 13 ou reivindicação 14, em que a fase de secagem é realizada a uma pressão inferior a 100 mmHg.
16. Composição farmacêutica que inclui a Forma II cristalina de aripiprazol, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.
17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, em que o aripiprazol se encontra presente numa quantidade de cerca de 1% a cerca de 70% por peso.
18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, em que o aripiprazol se encontra presente numa quantidade de cerca de 1% a cerca de 30% por peso.
19. Método para realizar uma formulação farmacêutica que inclui misturar a Forma II cristalina de aripiprazol, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.
20. Utilização de Forma II cristalina de aripiprazol, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1-5, para preparação duma composição farmacêutica para tratar, melhorar ou reduzir os sintomas associados à esquizofrenia.

21. Utilização, de acordo com a reivindicação 20, em que a composição farmacêutica é administrada numa quantidade de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal do doente por dia.
22. Utilização, de acordo com a reivindicação 20 ou reivindicação 21, em que a composição farmacêutica é administrada numa quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 200 mg por dose.

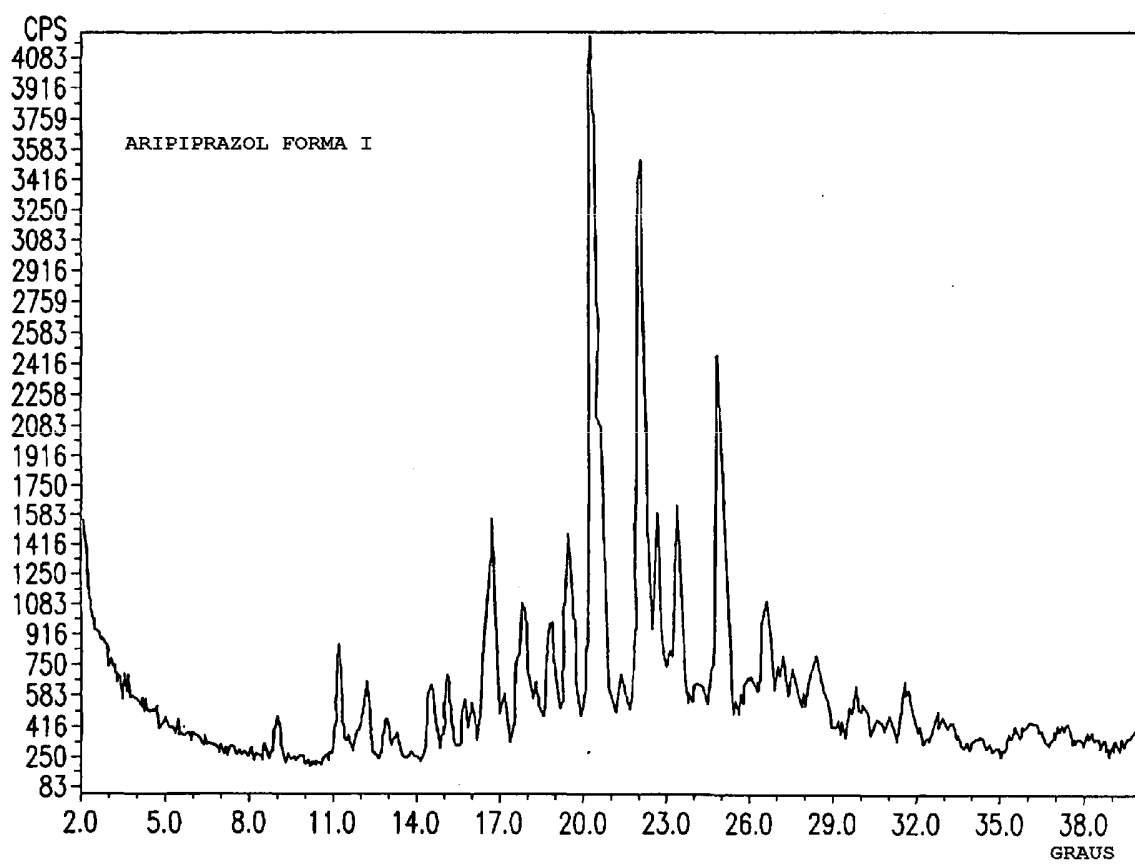


FIG. 1

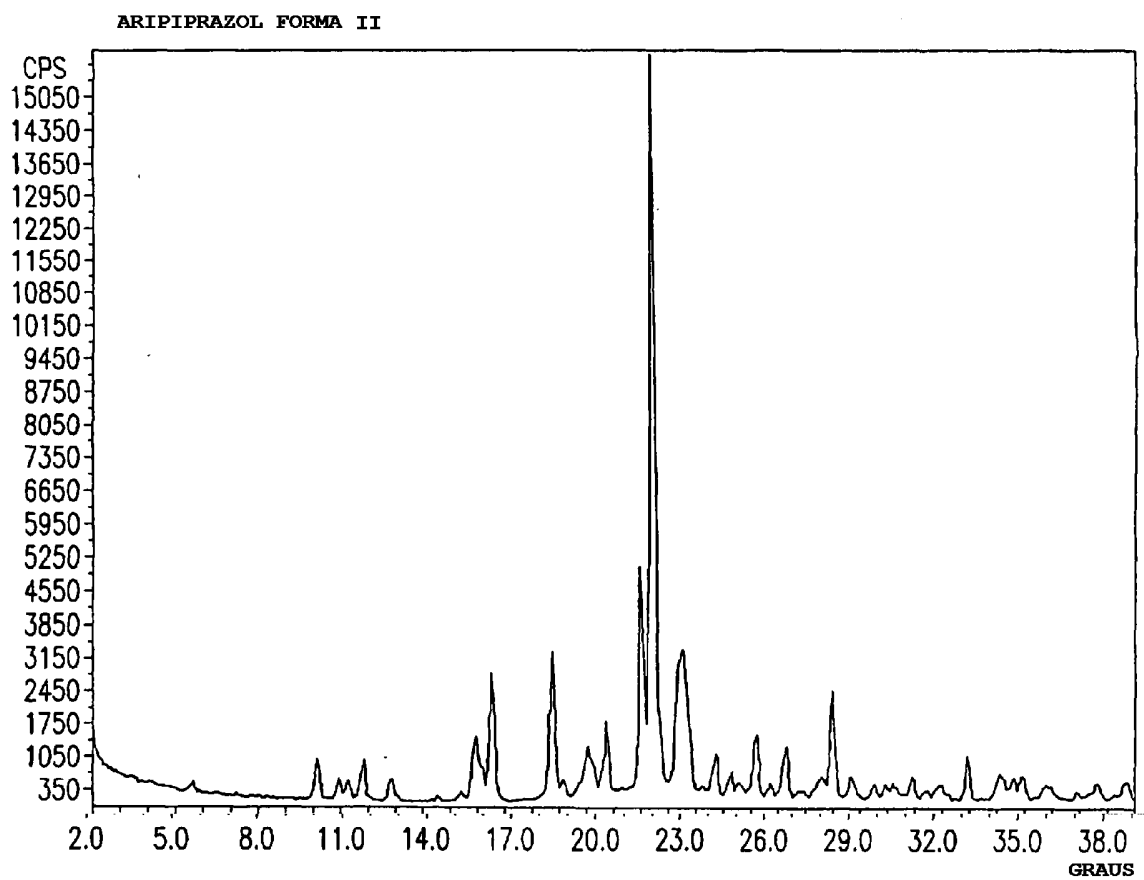


FIG. 2

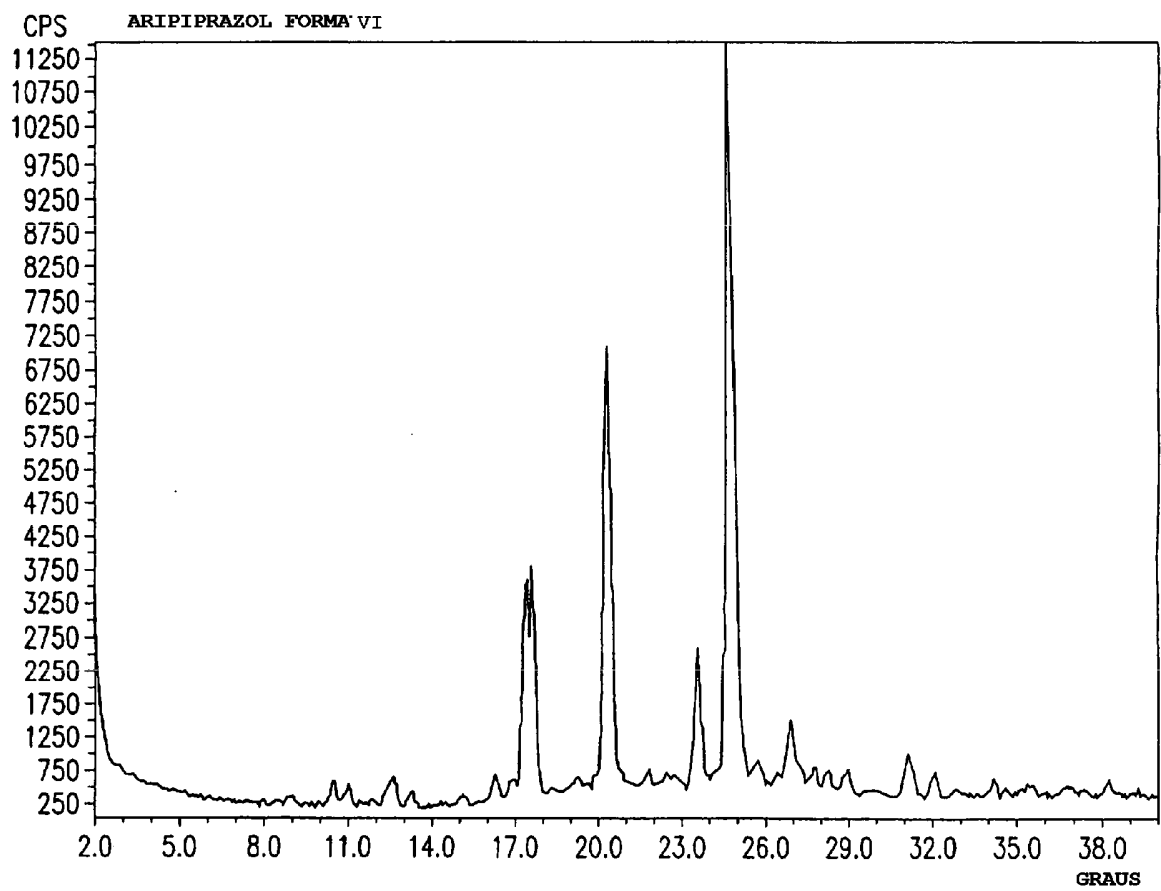


FIG. 3

ARIPIPRAZOL FORMA VIII

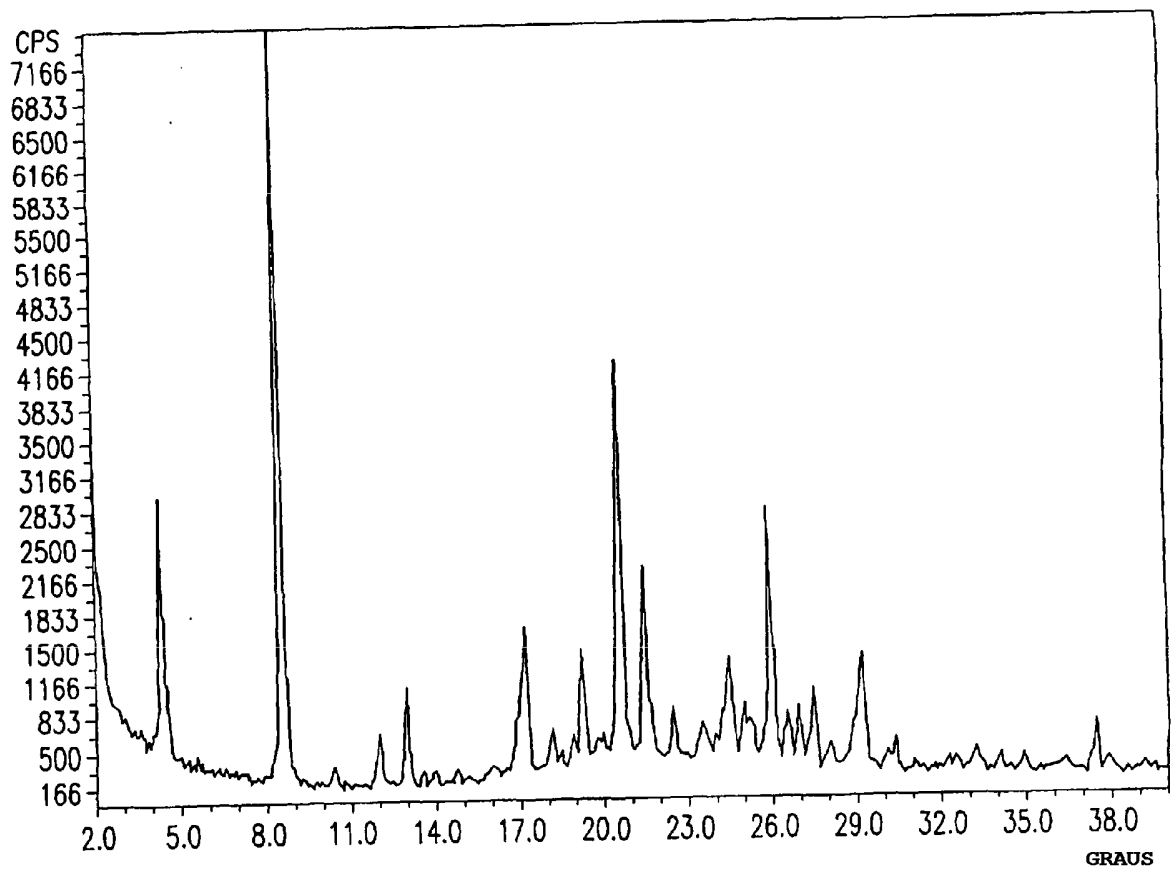


FIG. 4

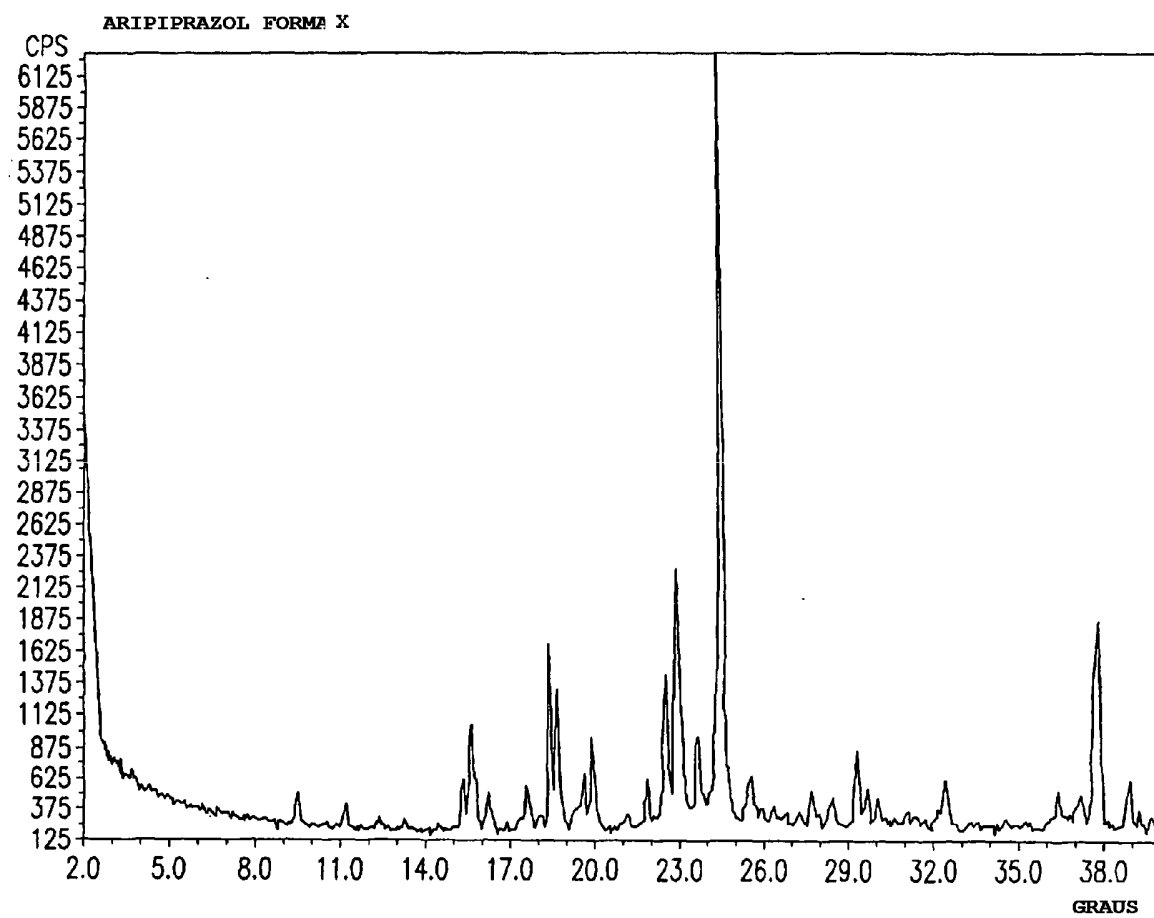


FIG. 5

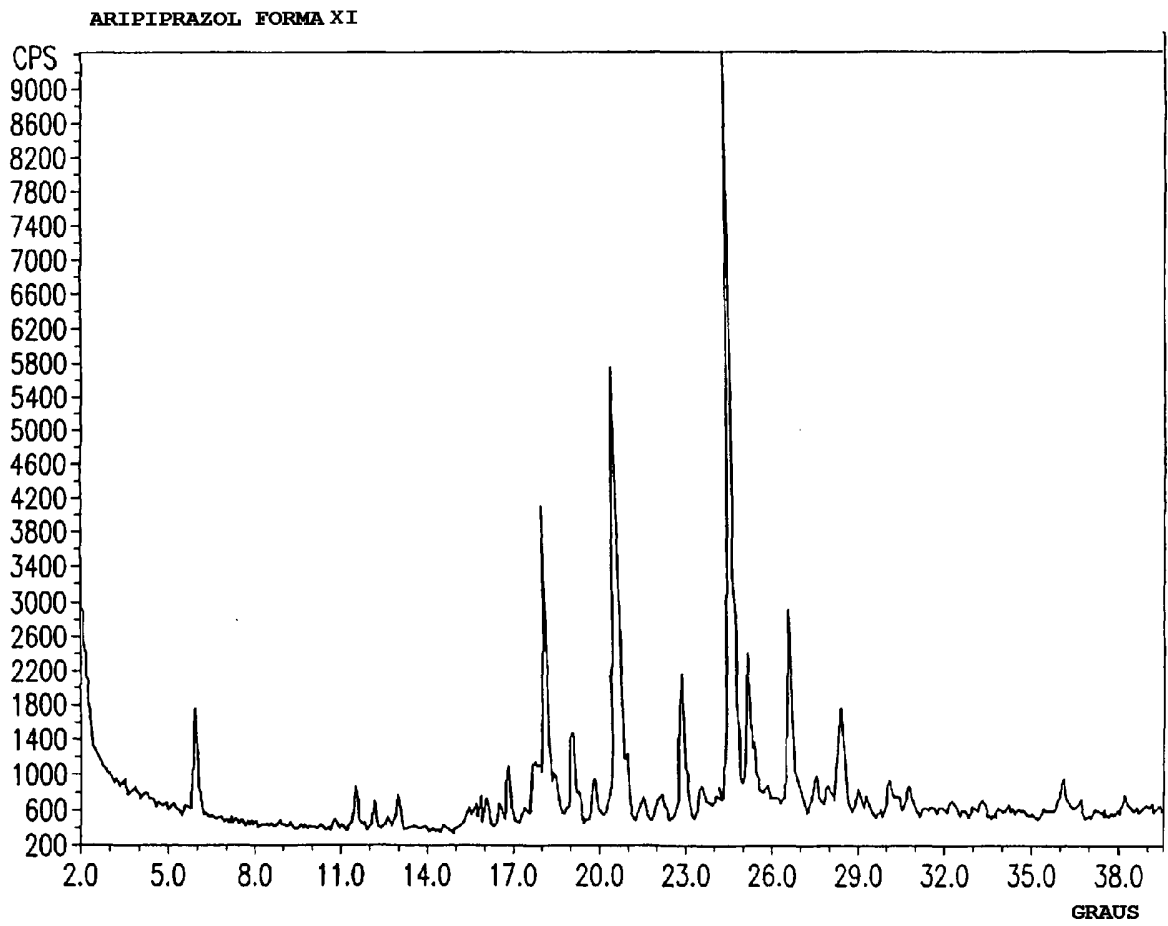


FIG. 6

ARIPIPRAZOL FORMA XIX

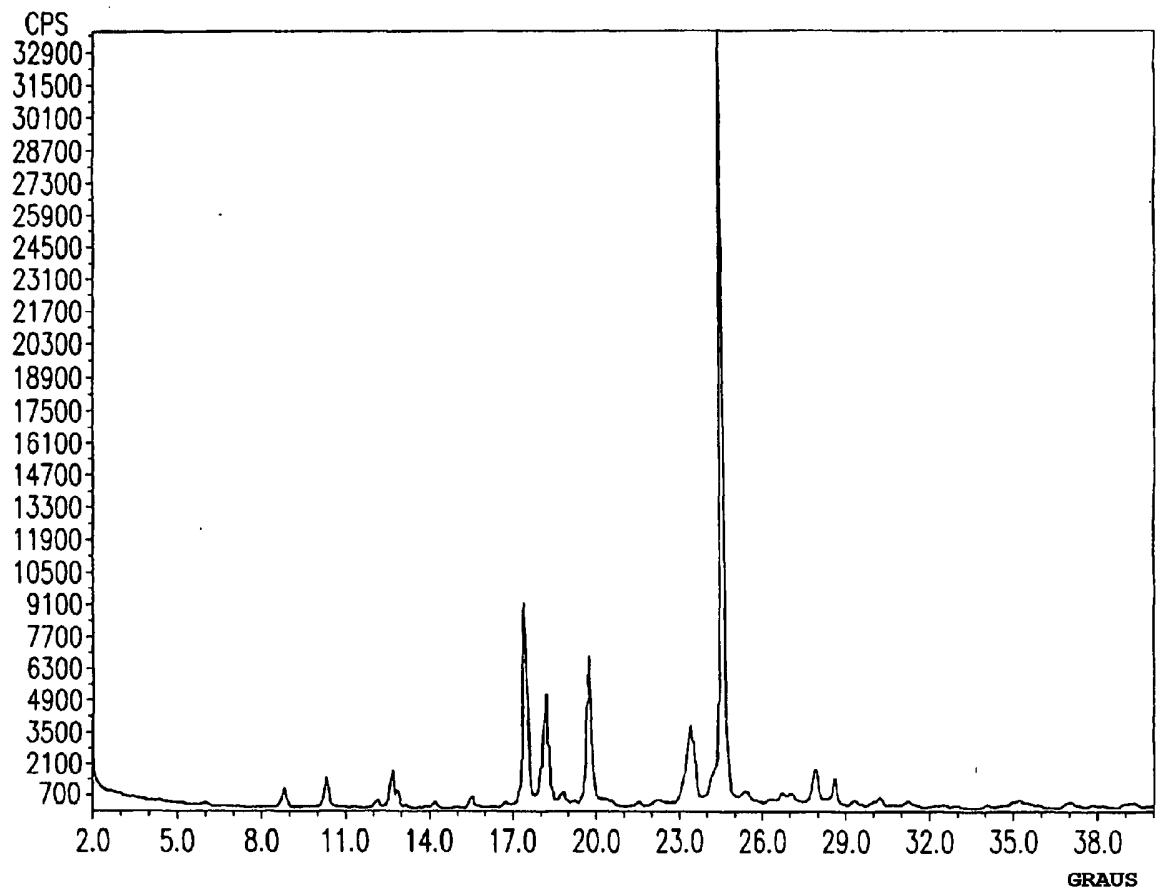


FIG. 7

ARIPIPRAZOL FORMA XIV

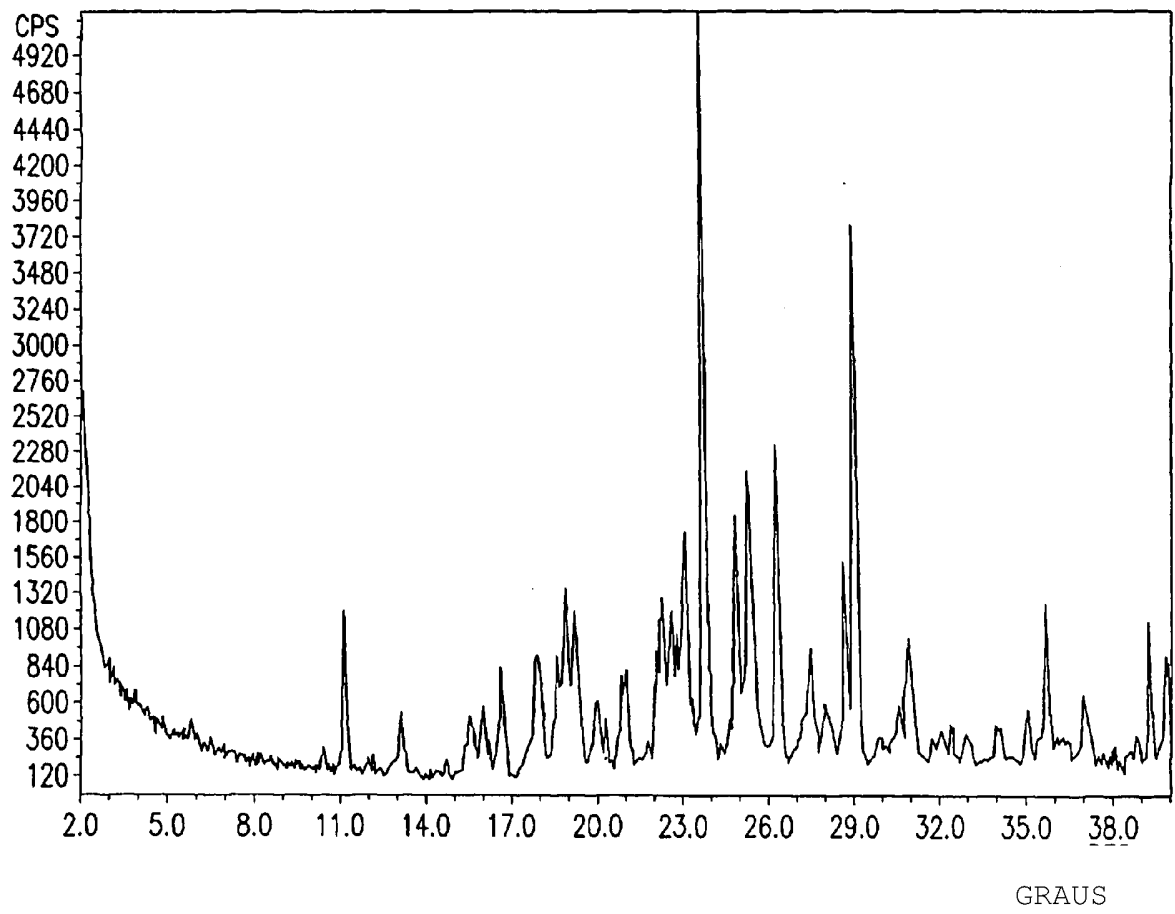


FIG. 8

ARIPIPAZOL FORMA XIX

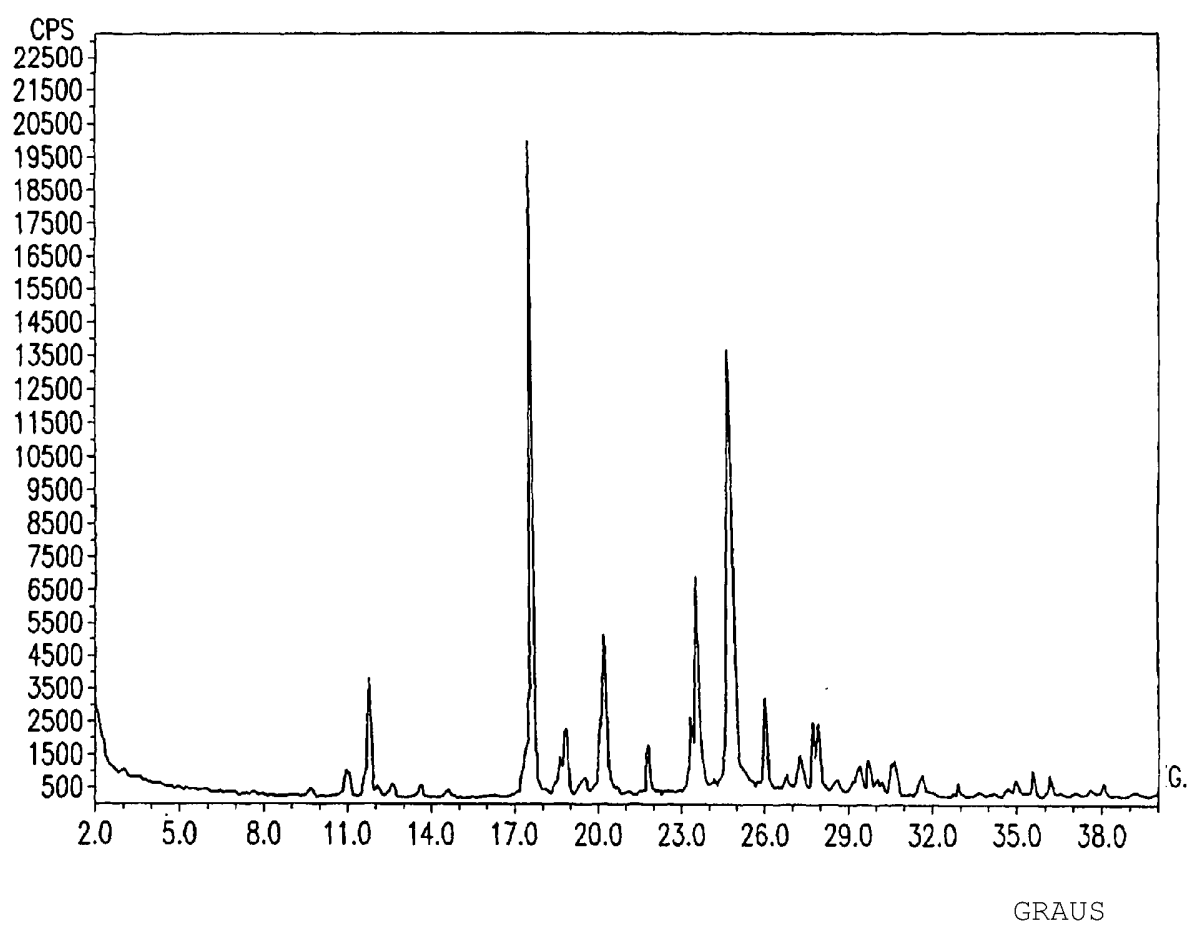


FIG. 9

XRD da FORMA XX

ARIPIPIRAZOL FORMA XX

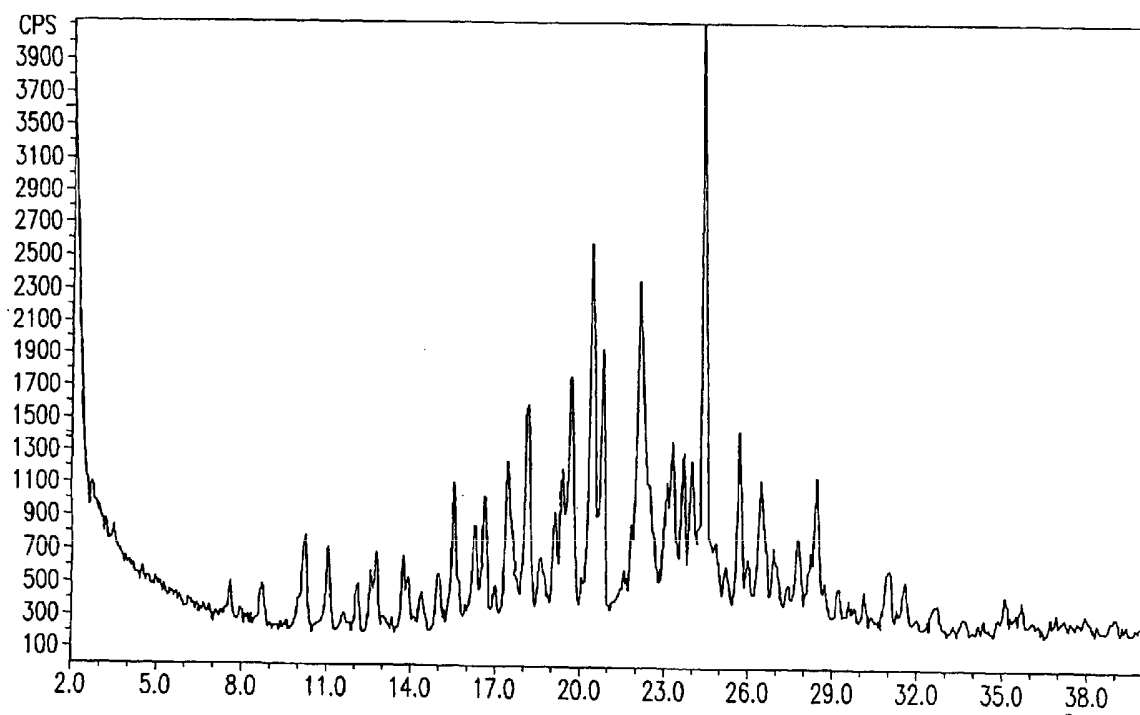


FIG. 10

FORMA I

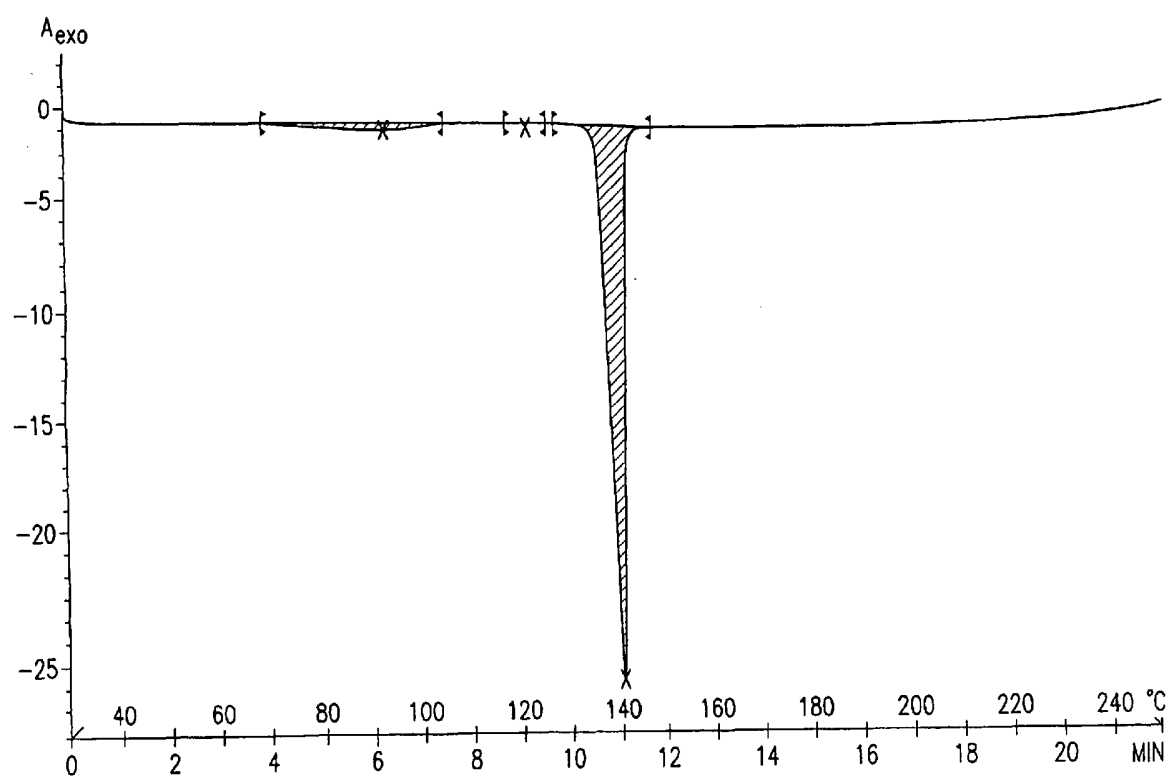


FIG. 11

ARIPIPRAZOL FORMA II

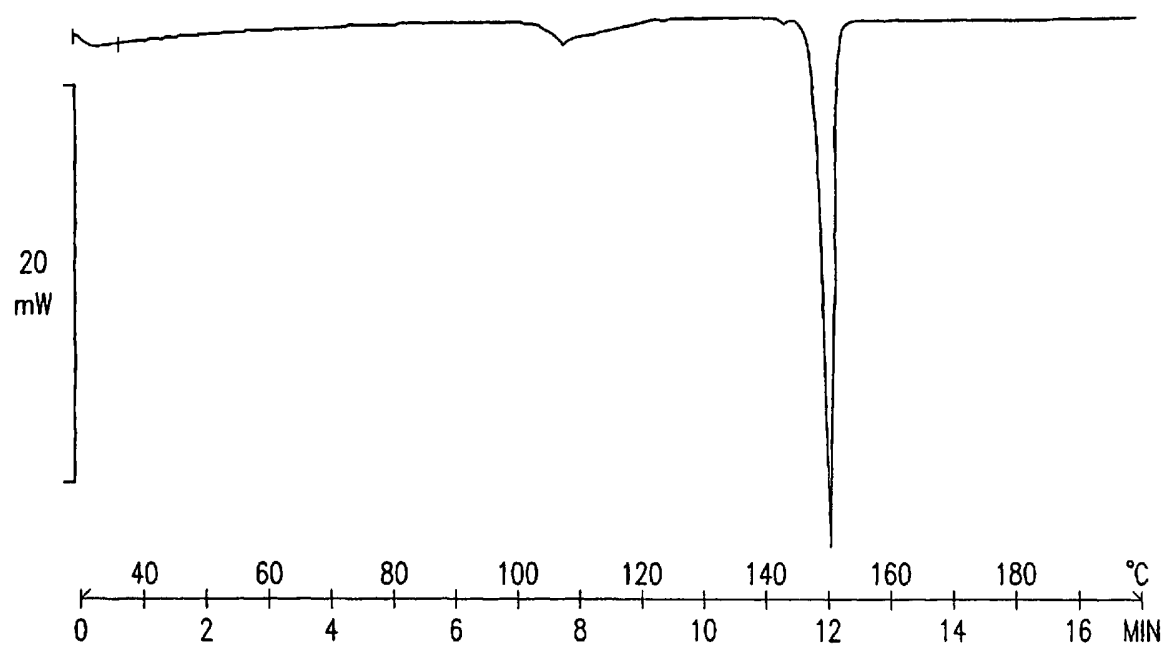


FIG. 12

FORMA VI

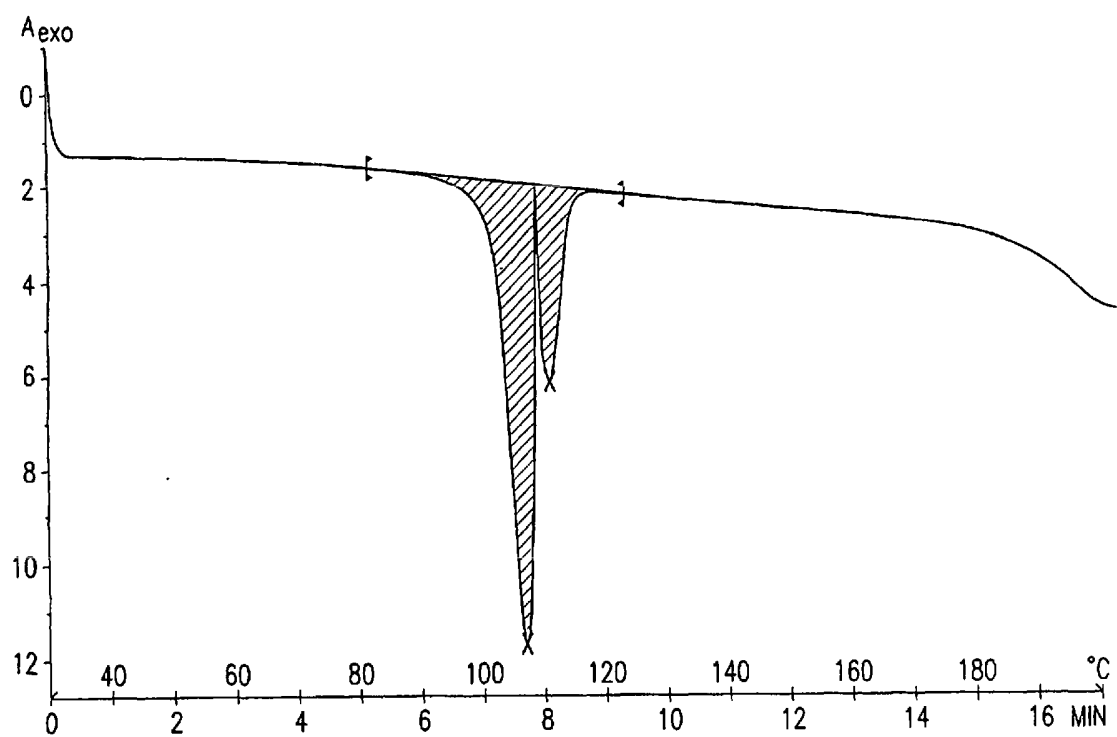


FIG. 13

FORMA VIII

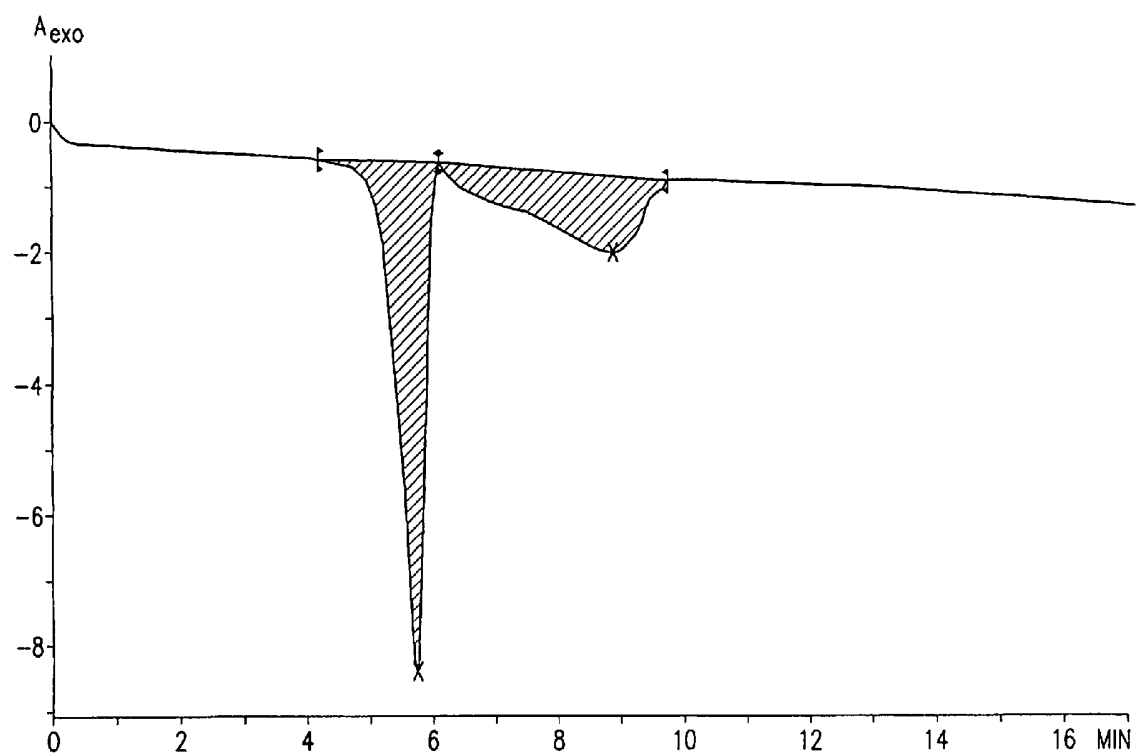


FIG. 14

ARIPRAZOL FORMA X

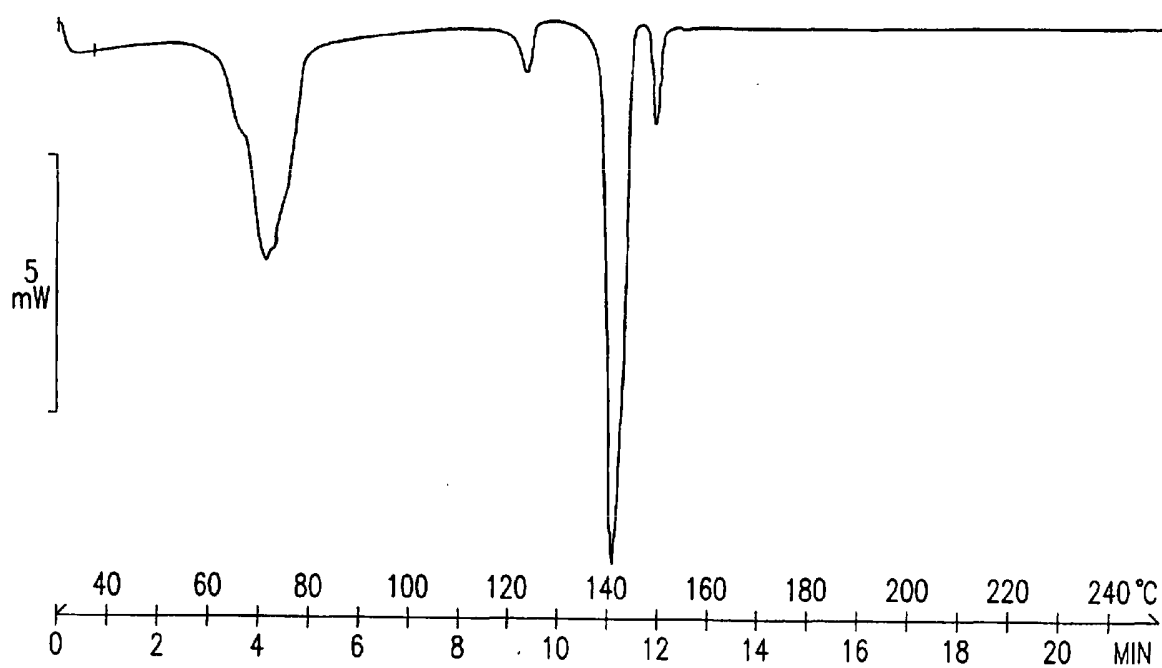


FIG. 15

ARIPIPIRAZOL FORMA XI

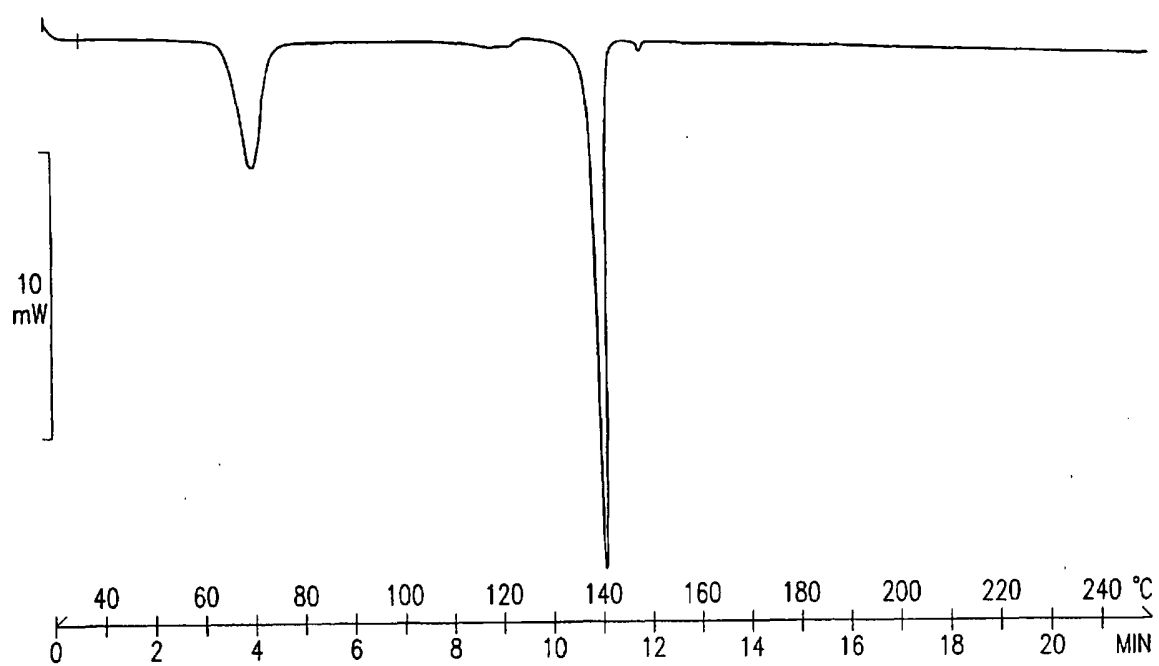


FIG. 16

ARIPIPIRAZOL FORMA XIX

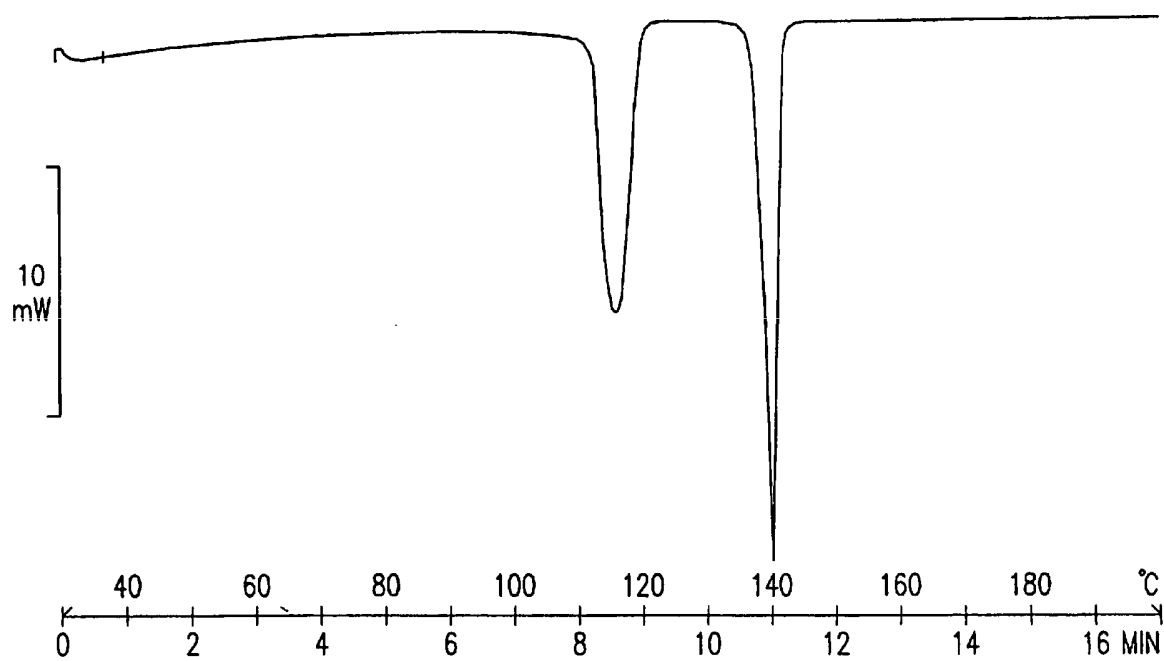


FIG. 17

DSC DA FORMA XX

ARIPIPIRAZOL FORMA XX

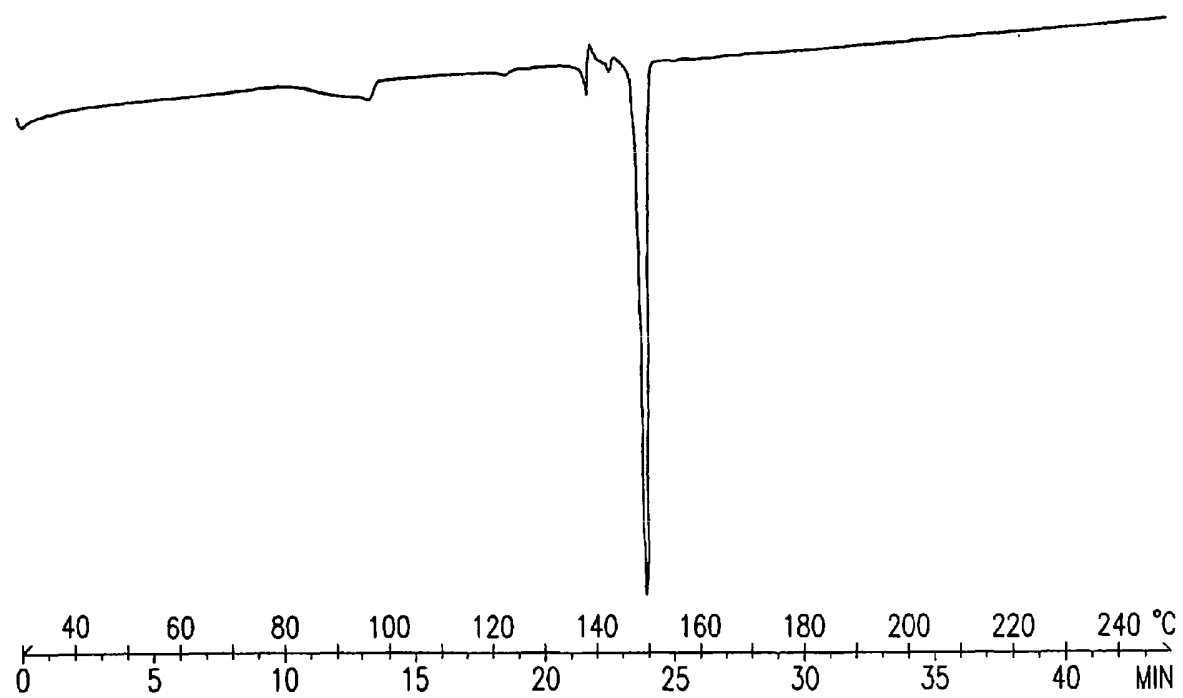


FIG. 18

FORMA POLIMORFA DE ARIPIPAZOL II PREPARADA POR SUSPENSÃO
EM ACETONA.

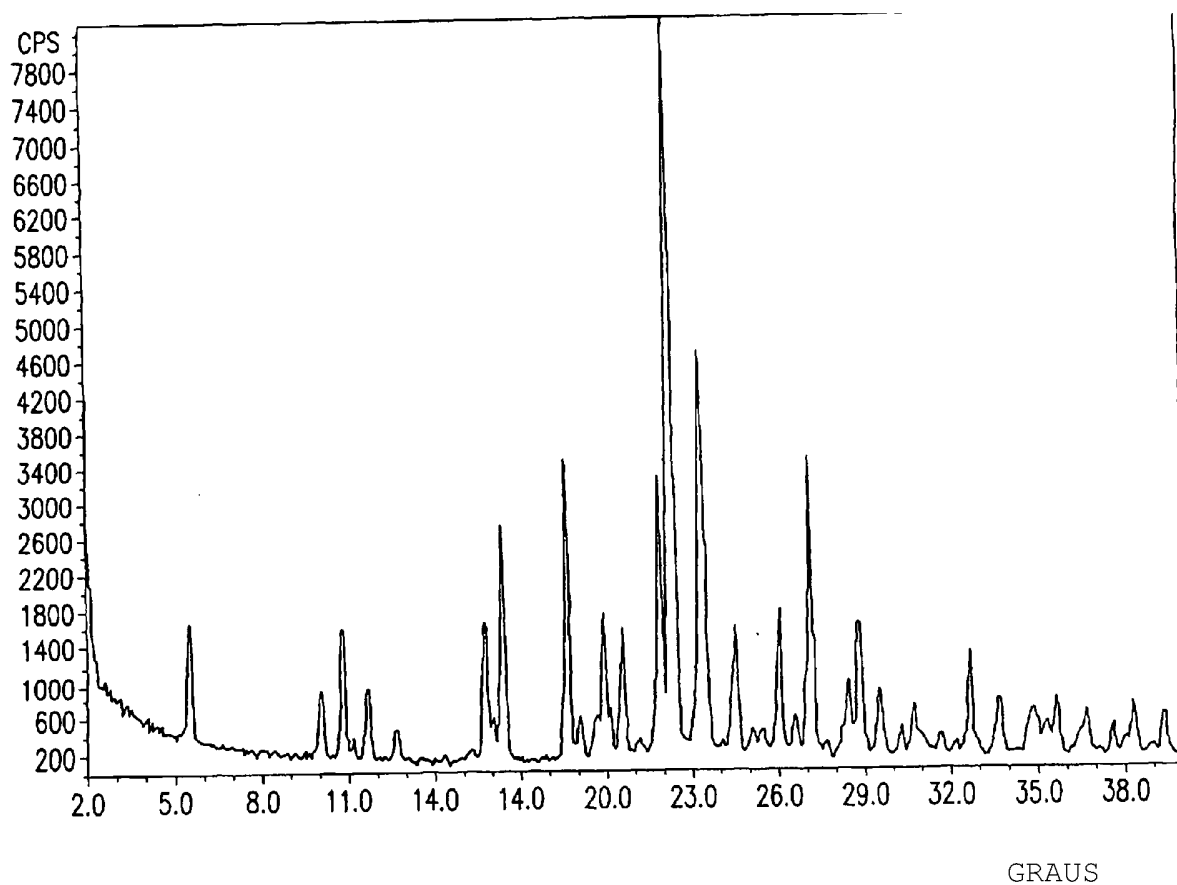


FIG. 19

FORMA POLIMORFA DE ARIPIPAZOL II COM 10% DE FORMA
POLIMORFA DE ARIPIPAZOL C

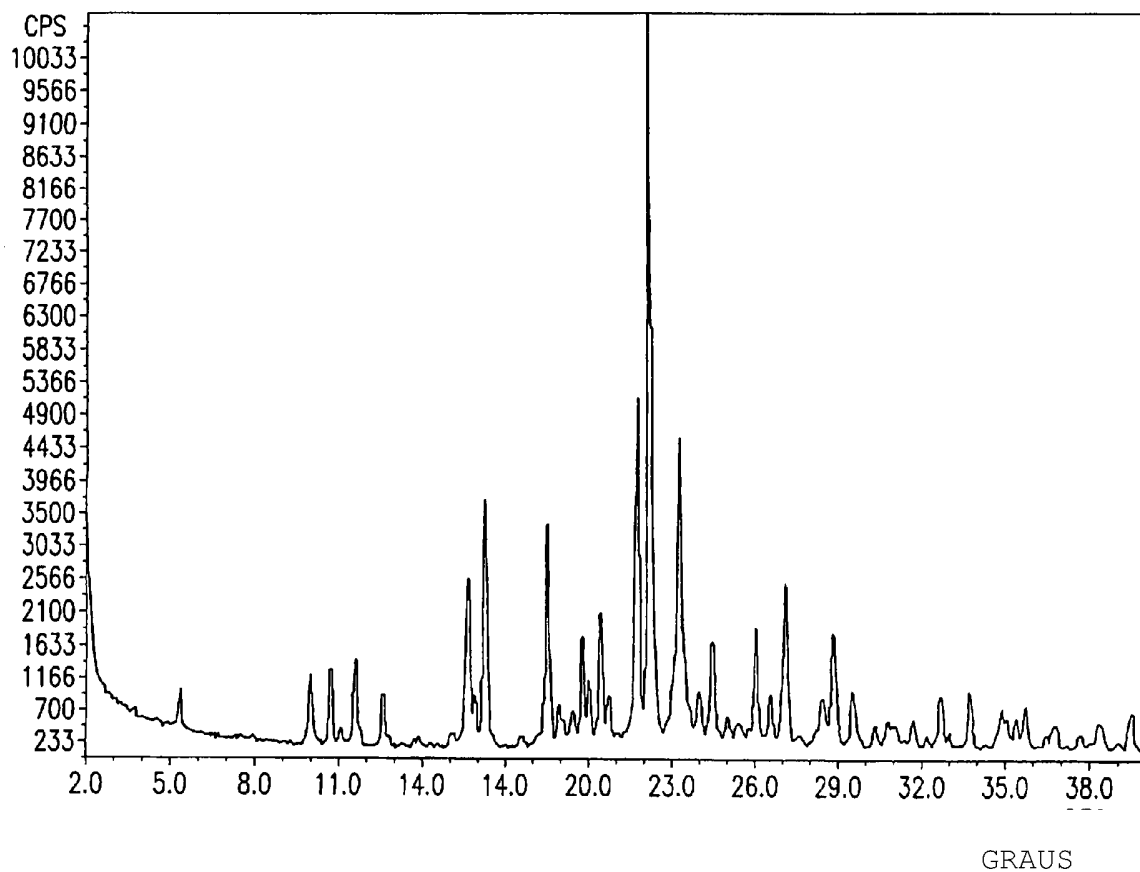


FIG. 20

FORMA POLIMORFA DE ARIPIPAZOL II COM 20% DE FORMA
POLIMORFA DE ARIPIPAZOL C

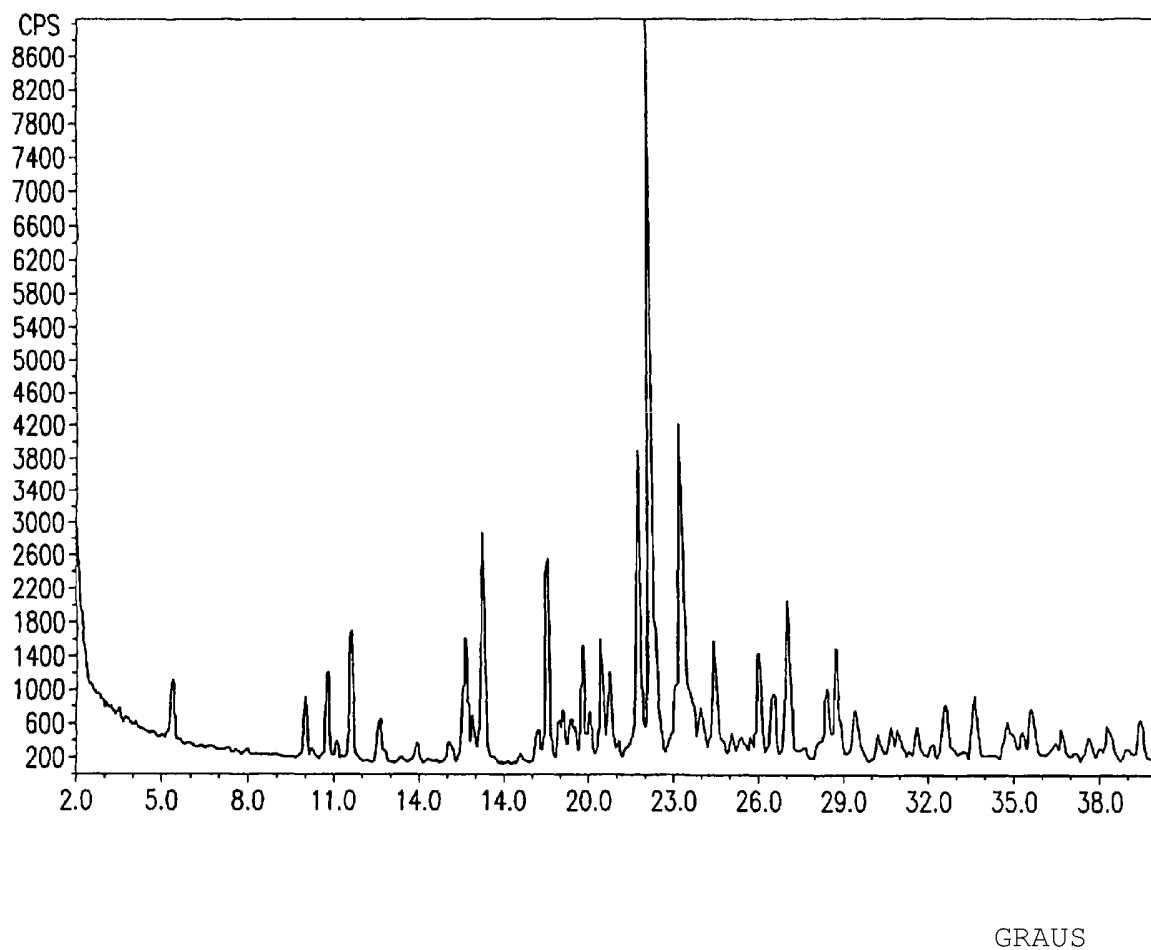


FIG. 21

FORMA POLIMORFA DE ARIPIPAZOL II COM 30% DE FORMA
POLIMORFA DE ARIPIPAZOL C

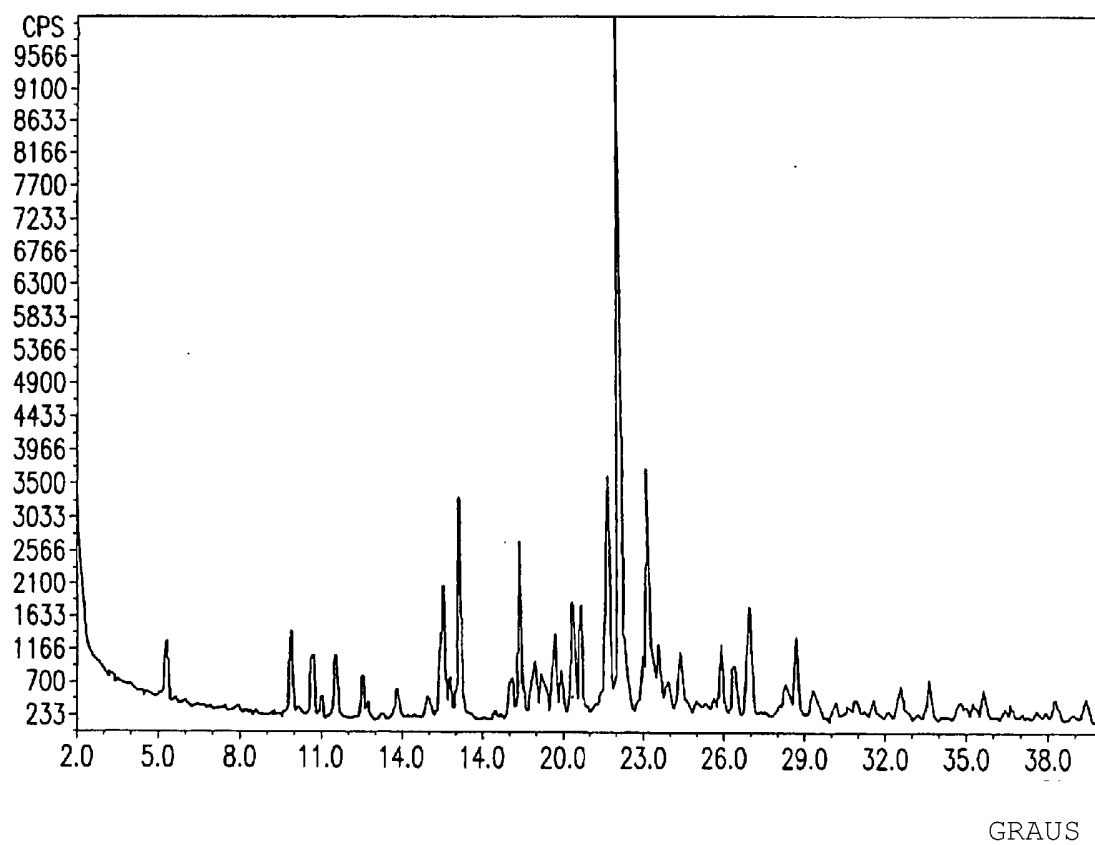


FIG. 22

FORMA POLIMORFA DE ARIPIPAZOL II COM 40% DE FORMA
POLIMORFA DE ARIPIPAZOL C

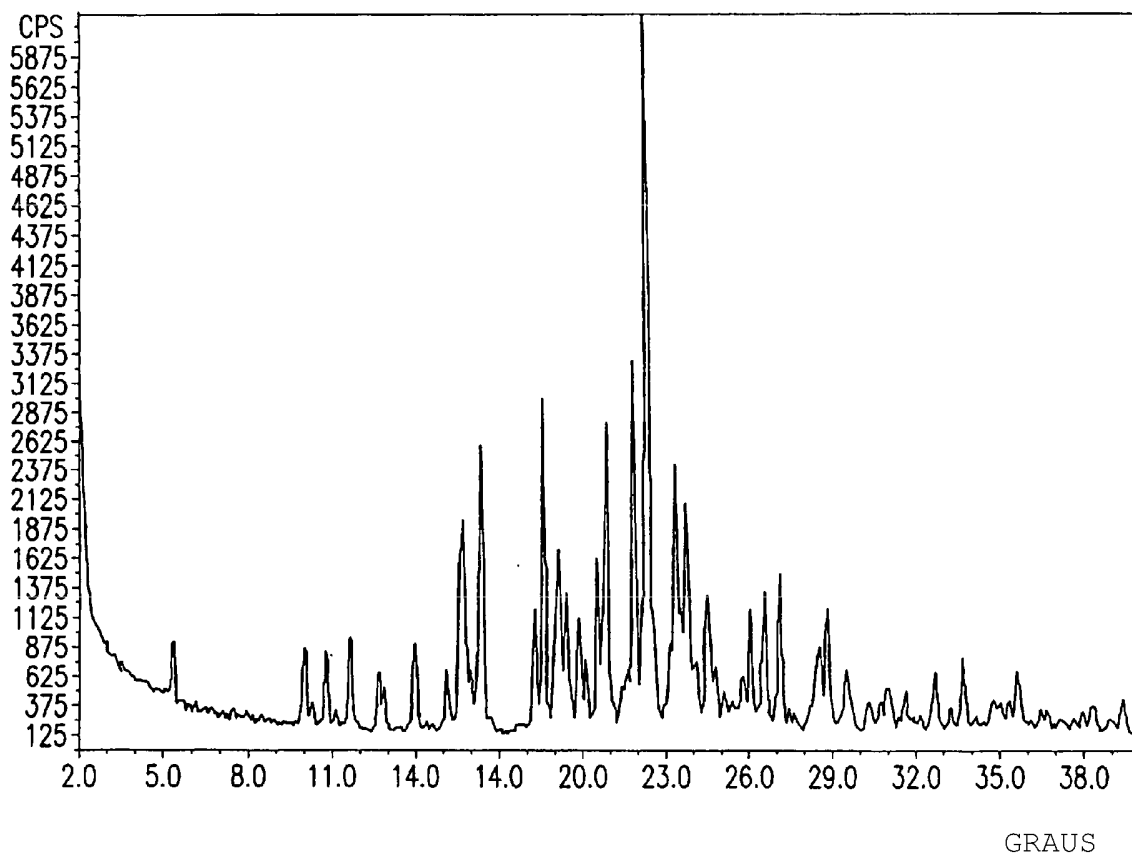


FIG. 23

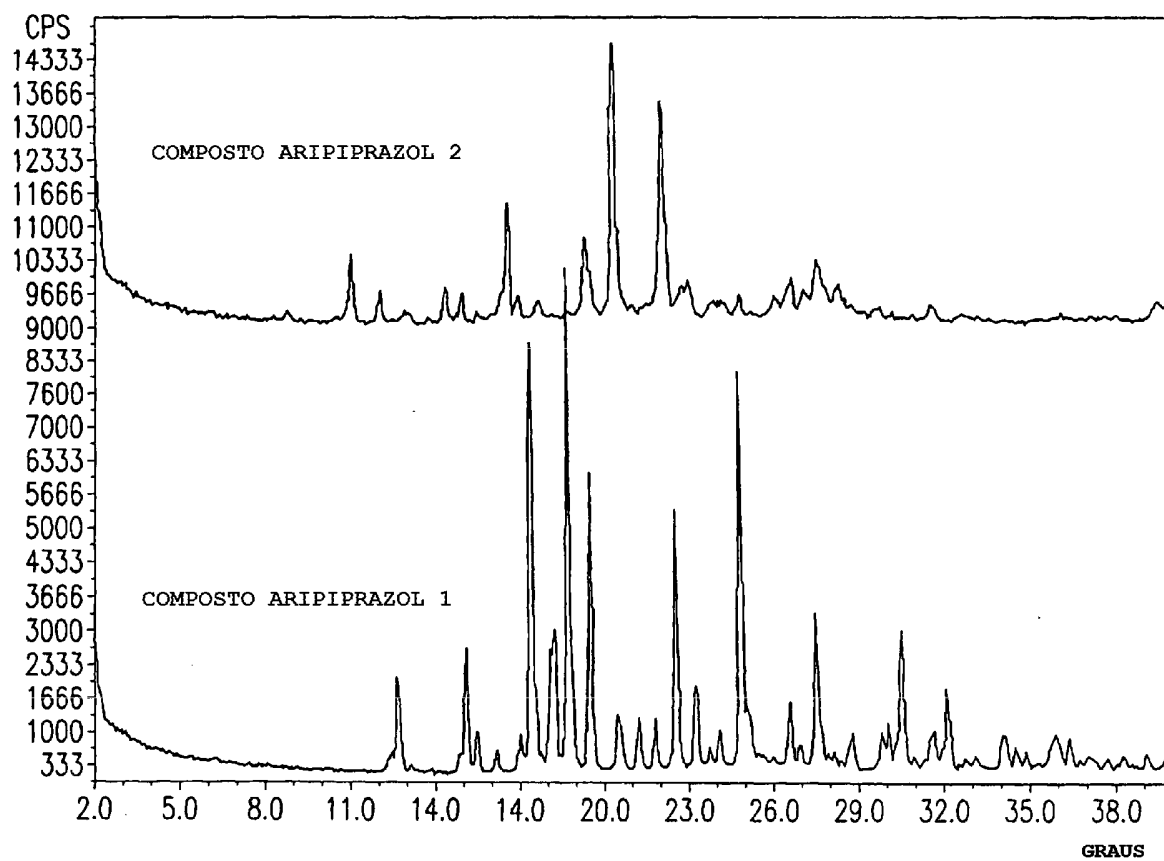


FIG. 24