

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 850**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/22** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2015** **E 21150116 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024** **EP 3865476**

54 Título: **Procedimiento de cristalización de derivados de aripiprazol en formulaciones de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia**

30 Prioridad:

**25.08.2014 US 201462041341 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.02.2025**

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED**  
**(100.00%)**  
**Connaught House, 1 Burlington Road**  
**Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

**MORALES, WILFREDO JR.;**  
**ZEIDAN, TAREK A.;**  
**CHIARELLA, RENATO A.;**  
**WRIGHT, STEVEN G. y**  
**PERRY, JASON M.**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 994 850 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).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de cristalización de derivados de aripiprazol en formulaciones de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia

## SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos con n.º de serie 62/041.341, presentada el 25 de agosto de 2014.

## CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a la preparación de formas cristalinas de derivados de aripiprazol que incluyen aripiprazol lauroxil y aripiprazol cavoxil. Más particularmente, la presente invención se dirige al control de la recristalización de aripiprazol lauroxil y aripiprazol cavoxil para producir partículas útiles en formulaciones inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia y otras afecciones psiquiátricas.

## TÉCNICA RELACIONADA

El aripiprazol es un fármaco antipsicótico atípico que se usa en el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas, tales como el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor. El aripiprazol, que es un agonista del receptor de la dopamina  $D_2$  y serotonina  $5-HT_{1A}$  y un antagonista del receptor de la serotonina  $5-HT_{2A}$ , se ha formulado como comprimido y como solución, ambos para administración oral. Sin embargo, se han indicado preocupaciones sobre el cumplimiento terapéutico por parte del paciente con los antipsicóticos orales y se han desarrollado otros métodos de administración de antipsicóticos, tales como inyecciones intramusculares o subcutáneas.

ABILITY®, que es un fármaco que contiene aripiprazol como agente activo, está disponible a través de Otsuka como comprimido oral (dosificación de aripiprazol de 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 30 mg), comprimido que se desintegra por vía oral (dosificación de 10 mg o 15 mg), solución oral (dosificación de 1 mg/ml) y como inyección para uso intramuscular (9,75 mg/1,3 ml en un vial de dosis única). ABILIFY® se indica para la esquizofrenia, el trastorno bipolar I, el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor, la irritabilidad asociada al trastorno autista y la agitación asociada a la esquizofrenia o la manía bipolar. Abilify Maintena® es una suspensión inyectable de liberación prolongada de aripiprazol disponible a través de Otsuka y que se indica para la esquizofrenia.

Existe una necesidad en la técnica de formulaciones que contengan un profármaco de aripiprazol que, cuando se administren a un paciente, puedan proporcionar cantidades terapéuticas mejoradas de aripiprazol. También existe una necesidad en la técnica de métodos de preparación de un profármaco de aripiprazol que se pueda formular en una formulación de acción prolongada o de liberación prolongada que, cuando se administre a un paciente, pueda proporcionar cantidades terapéuticas mejoradas de aripiprazol durante un período de tiempo prolongado.

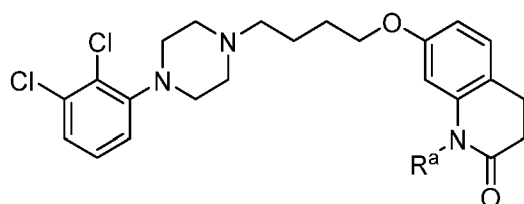
Documentos citados

El documento US 2013/096089 describe compuestos heterocíclicos para el tratamiento de trastornos neurológicos y psicológicos.

## SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (A) en forma de cristal

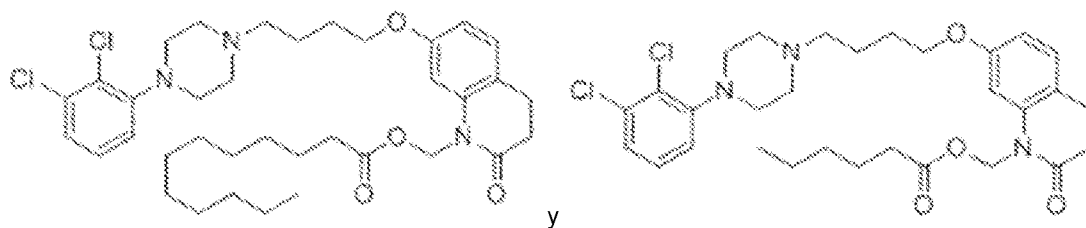


Fórmula (A)

en donde  $R^a$  es  $CH_2OC(O)R^1$  y en donde  $R^1$  es un resto alifático sustituido o no sustituido, que comprende las etapas de:

- (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (A) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente;
  - (b) combinar, opcionalmente, la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla;
  - (c) enfriar la mezcla; y
  - (d) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0-5 °C por encima de una temperatura diana, homogeneizar adicionalmente la mezcla para inducir la formación del compuesto de Fórmula (A) en forma de cristal;
- en donde cuando la etapa (b) está ausente, la etapa (c) comprende enfriar la solución de fármaco de la etapa (a), y la etapa (d) comprende homogeneizar la solución de fármaco para formar el compuesto.

El compuesto de Fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en:



Fórmula (I)

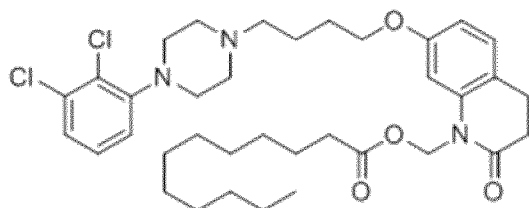
Fórmula (II).

En una realización particular del método, el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de Fórmula (I). En otra realización particular, el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de Fórmula (II).

La información técnica recogida más adelante puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la presente

invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para colocar la presente invención en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) en forma de cristal

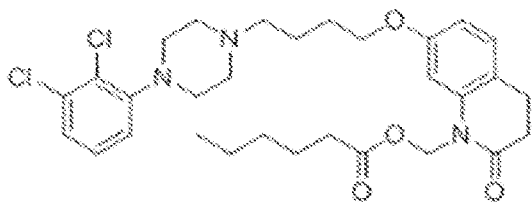


Fórmula (I)

que comprende las etapas de:

- (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (A) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente;
- (b) combinar, opcionalmente, la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla;
- (c) enfriar la mezcla; y
- (d) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0-5 °C por encima de una temperatura diana, en donde la temperatura diana es de 31 °C a 38 °C, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 m<sup>2</sup>/g a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g.

La presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) en forma de cristal



Fórmula (II)

5 que comprende las etapas de:

- (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (A) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente;  
 (b) combinar, opcionalmente, la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla;  
 10 (c) enfriar la mezcla; y  
 (d) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0-5 °C por encima de una temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (A) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 m<sup>2</sup>/g a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g.

15 Los procedimientos proporcionados en el presente documento abarcan una serie de realizaciones, incluyendo las siguientes:

en una realización, el primer disolvente de la etapa (a) es un disolvente individual. En otra realización, el primer disolvente de la etapa (a) es una mezcla de dos o más disolventes. En una realización particular, el primer disolvente de la etapa (a) es una mezcla de dos o más disolventes y la etapa (b) está ausente. Los disolventes  
 20 adecuados son conocidos por las personas que tienen experiencia en la técnica de la cristalización. A continuación, se proporcionan ejemplos de disolventes. En una realización particular, el primer disolvente de la etapa (a) es acetato de isopropilo. En otra realización particular, el primer disolvente de la etapa (a) es una mezcla de acetato de isopropilo y n-heptano.

25 En una realización, la etapa (b) comprende combinar la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla. En una realización particular, el segundo disolvente de la etapa (b) es n-heptano. La mezcla de la etapa (b) puede ser una mezcla homogénea. En determinadas realizaciones, la homogeneidad de la mezcla de la etapa (b) se logra o mantiene mediante el calentamiento o precalentamiento del primer disolvente de la etapa (a) y/o la solución de fármaco de la etapa (a) y/o el segundo disolvente de la etapa (b). En una  
 30 realización particular, la temperatura de la mezcla de la etapa (b) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. En otra realización, la etapa (b) está ausente. Cuando la etapa (b) está ausente, la etapa (c) comprende enfriar la solución de fármaco de la etapa (a) y la etapa (d) comprende homogeneizar la solución de fármaco para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (A) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 m<sup>2</sup>/g a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g,  
 35 cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0-5 °C por encima de una temperatura diana.

En una realización, la etapa (c) comprende enfriar la mezcla hasta el punto de sobresaturación. La temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a  
 40 aproximadamente 55 °C. En otra realización, la etapa (c) comprende enfriar la mezcla hasta que su temperatura se aproxima a una temperatura diana. En una realización particular, la temperatura diana es de aproximadamente 34 °C.

En una realización, la temperatura diana de la etapa (d) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C. En una realización particular, la temperatura diana de la etapa (d) es de  
 45 aproximadamente 34 °C. En otra realización de la etapa (d), la homogeneización comienza cuando la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana (p. ej., de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 38 °C).

50 Los métodos anteriores pueden comprender, además, las siguientes etapas:

- (e) detener la homogeneización y volver a disolver las partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (A) (p. ej., los compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I) o Fórmula (II)) mediante el calentamiento de la mezcla;  
 55 (f) enfriar la mezcla; y  
 (g) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0-5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (A) (p. ej., los compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I) o Fórmula (II)) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 m<sup>2</sup>/g a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g.

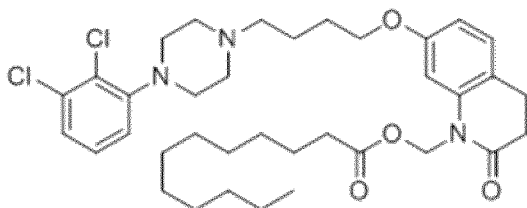
Las etapas (c), (d) y (e) se pueden realizar una, o dos o más veces, antes de avanzar con la etapa (f).

Una cualquiera o más de las etapas (a), (b), (c), (d), (e) y (f) se pueden realizar con agitación. Los métodos anteriores pueden comprender, además, las siguientes etapas: filtrar las partículas cristalizadas; enjuagar las partículas cristalizadas; y secar las partículas cristalizadas.

Las partículas cristalizadas producidas de conformidad con los procedimientos descritos en el presente documento pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g. En una realización, las partículas cristalizadas tienen un área superficial de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. En otra realización, el Dv[50] de las partículas cristalizadas es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros. En todavía otra realización, el Dv[50] de las partículas cristalizadas es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros. En otra realización más, las partículas cristalizadas son adecuadas para su uso en una inyección de depósito.

La invención proporciona partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) y el compuesto de Fórmula (II) que se producen mediante el procedimiento anterior. Preferentemente, las partículas cristalizadas pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y, más preferentemente, de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

La presente invención proporciona un procedimiento para proporcionar una inyección de depósito que comprende el compuesto de Fórmula (I) en forma de cristal



Fórmula (I)

comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente; (b) combinar la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla con solubilidad reducida con respecto a la solubilidad de la solución de fármaco; (c) enfriar la mezcla de modo que se vuelva sobresaturada; (d) enfriar la mezcla de modo que su temperatura se aproxime a una temperatura diana; y (e) cuando la temperatura de la mezcla está dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g. Una cualquiera o más de las etapas (a) a (d) del procedimiento anterior se pueden realizar bajo agitación. El procedimiento anterior puede comprender, además, las etapas de (f) filtrar las partículas cristalizadas, (g) enjuagar las partículas cristalizadas y (h) secar las partículas cristalizadas.

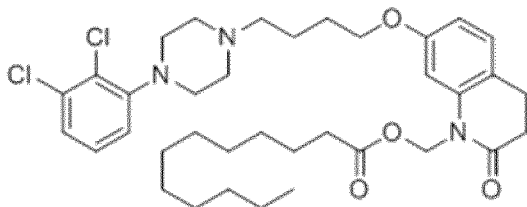
En el procedimiento anterior, el primer disolvente puede ser acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de terc.-butilo, acetona, y similares, prefiriéndose acetato de isopropilo; y el segundo disolvente puede ser pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, metil ciclohexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, etanol, metanol, y similares, prefiriéndose n-heptano.

Preferiblemente, en la etapa (b), la temperatura de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. En la etapa (c), la temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C. La temperatura diana alcanzada en la etapa (d) puede estar en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C, tal como aproximadamente 34 °C. Preferiblemente, en la etapa (e), la homogeneización comienza cuando la temperatura de la mezcla está aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana.

La invención también proporciona partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que se producen mediante el procedimiento anterior. Preferiblemente, las partículas cristalizadas pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y, más preferentemente, de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a

aproximadamente 30 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

Además, la invención proporciona un procedimiento para proporcionar una inyección de depósito que comprende el compuesto de Fórmula (I) en forma de cristal



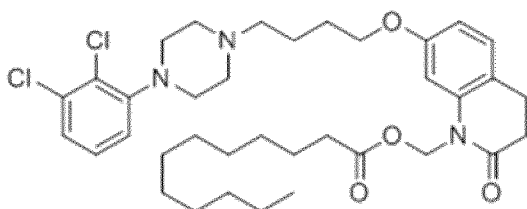
Fórmula (I)

comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo con acetato de isopropilo calentado; (b) combinar la solución de fármaco con n-heptano para formar una mezcla con solubilidad reducida con respecto a la solubilidad de la solución de fármaco; (c) enfriar la mezcla de modo que se vuelva sobresaturada; (d) enfriar la mezcla de modo que su temperatura se aproxime a una temperatura diana de aproximadamente 34 °C; y (e) cuando la temperatura de la mezcla está dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g. Una cualquiera o más de las etapas (a) a (d) del procedimiento anterior se pueden realizar con agitación. El procedimiento anterior puede comprender, además, las etapas de (f) filtrar las partículas cristalizadas, (g) enjuagar las partículas cristalizadas y (h) secar las partículas cristalizadas.

Preferiblemente, en la etapa (b), la temperatura de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. En la etapa (c), la temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C. La temperatura diana alcanzada en la etapa (d) puede estar en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C, tal como aproximadamente 34 °C. Preferiblemente, en la etapa (e), la homogeneización comienza cuando la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana.

La invención también proporciona partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que se producen mediante el procedimiento anterior. Preferiblemente, las partículas cristalizadas pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y, más preferentemente, de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

Aun más, la invención proporciona un procedimiento para proporcionar una inyección de depósito que comprende el compuesto de Fórmula (I) en forma de cristal



Fórmula (I)

comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente; (b) combinar la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla con solubilidad reducida con respecto a la solubilidad de la solución de fármaco; (c) enfriar la mezcla de modo que se vuelva sobresaturada; (d) enfriar la mezcla de modo que su temperatura se aproxime a una temperatura diana; (e) cuando la temperatura de la mezcla está dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I); (f) detener la homogeneización y volver a disolver las partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) calentando la mezcla; (g) enfriar la

mezcla, de modo que su temperatura se aproxime a la temperatura diana; y (h) cuando la temperatura de la mezcla esté dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g.

Las etapas (d), (e) y (f) del procedimiento anterior se pueden realizar una segunda vez (o tres veces, cuatro veces, etc.) antes de proseguir con la etapa (g). Por ejemplo, las etapas de procedimiento se pueden llevar a cabo en el orden (a), (b), (c), (d), (e), (f), (d), (e), (f), (g) y (h); es decir, las etapas (d) a (f) se realizan dos veces seguidas.

En el procedimiento anterior, el primer disolvente puede ser acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de terc.-butilo, acetona, y similares, prefiriéndose acetato de isopropilo; y el segundo disolvente puede ser pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, metil ciclohexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, etanol, metanol, y similares, prefiriéndose n-heptano.

Una cualquiera o más de las etapas (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g) del procedimiento anterior se pueden realizar con agitación. El procedimiento anterior puede comprender, además, las etapas de (i) filtrar las partículas cristalizadas, (j) enjuagar las partículas cristalizadas y (k) secar las partículas cristalizadas.

Preferiblemente, en la etapa (b), la temperatura de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. En la etapa (c), la temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C. La temperatura diana alcanzada en las etapas (d) y (g) puede estar en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C, tal como aproximadamente 34 °C. Preferiblemente, en las etapas (e) y (h), la homogeneización comienza cuando la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana.

La invención también proporciona partículas cristalizadas de aripiprazol lauroxil que se producen mediante el procedimiento anterior. Preferiblemente, las partículas cristalizadas pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y, más preferentemente, de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

En realizaciones alternativas, la homogeneización de los procedimientos descritos en el presente documento se puede reemplazar por sonicación o el uso de un dispositivo de ultrasonidos.

La inyección de depósito proporcionada por cualquiera de los procedimientos anteriores puede proporcionar la liberación prolongada de aripiprazol *in vivo*. Una liberación prolongada de este tipo se puede producir, por ejemplo, a lo largo de un periodo de aproximadamente un mes a un periodo de aproximadamente tres meses. Preferiblemente, una liberación prolongada de este tipo se puede producir, por ejemplo, a lo largo de un periodo de aproximadamente un mes a un periodo de aproximadamente dos meses. La inyección de depósito proporcionada por cualquiera de los procedimientos anteriores se puede administrar, por ejemplo, como una inyección de una vez al mes, una inyección cada dos meses o una inyección cada tres meses.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La FIG. 1 representa un perfil de enfriamiento típico para el procedimiento de recristalización de la presente invención.

La FIG. 2 es un gráfico que muestra que la iniciación del homogeneizador indujo la cristalización de aripiprazol lauroxil a una temperatura diana.

La FIG. 3 representa los perfiles de temperatura en los ensayos de recristalización a escala de 4 kg.

La FIG. 4 es un gráfico que muestra la relación entre el área superficial de las partículas de aripiprazol lauroxil recristalizado y la temperatura de inicio de la exoterma.

La FIG. 5 es un gráfico que muestra la relación entre el tamaño de partícula y el área superficial.

Las FIG. 6, 7, 8, 9 y 10 muestran modelos desarrollados a partir de los resultados de un estudio de DOE multifactorial aumentado usado para evaluar el efecto de combinación de la temperatura de iniciación del homogeneizador, la velocidad del homogeneizador y el gradiente de temperatura de transferencia de calor sobre el área superficial del cristal en el proceso, el tamaño de partícula y la temperatura de inicio de la exoterma.

La FIG. 11 muestra la relación entre el área superficial de las partículas de aripiprazol lauroxil recristalizado y la temperatura de inicio de la exoterma, según lo revelado por un estudio de DOE multifactorial aumentado.

5 La FIG. 12 muestra varios perfiles de enfriamiento para ciclos de un estudio de DOE (diseño de material compuesto central) multifactorial que no usó homogeneización.

La FIG. 13 muestra gráficos de los datos de temperatura transformados para los perfiles de enfriamiento de la FIG. 12.

10 La FIG. 14 muestra un gráfico de la temperatura de inicio de la exoterma ( $T_{mín}$ ) frente al parámetro de enfriamiento primario exponencial calculado (es decir, la velocidad de enfriamiento).

La FIG. 15 muestra distribuciones de tamaño de partícula para varios lotes de aripiprazol lauroxil recristalizado preparados de acuerdo con un proceso de 200 gramos.

15 La FIG. 16 muestra distribuciones de tamaño de partícula para varios lotes de aripiprazol lauroxil recristalizado preparados de acuerdo con un proceso modificado de 200 gramos.

20 La FIG. 17 muestra perfiles de pK de aripiprazol que resultan de la administración intramuscular de una dosis única de aripiprazol lauroxil recristalizado (20 mg de equivalentes de aripiprazol) suspendido en vehículo de NaCMC o bien SML, a ratas macho, para evaluar el efecto del vehículo de inyección en el perfil *in vivo*.

La FIG. 18 muestra perfiles de distribución del tamaño de partícula (PSD en inglés) para cuatro series de sustancia de fármaco recristalizada de aripiprazol lauroxil.

25 La FIG. 19 muestra perfiles de pK de aripiprazol que resultan de la administración IM a ratas macho de aripiprazol lauroxil recristalizado de las mismas series que en la FIG. 18 suspendido en vehículo de SML.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

30

### Cristalización

35 La cristalización es un proceso de formación de cristales a través de la precipitación de sólidos a partir de una solución, que se produce mediante la variación de las condiciones de solubilidad del soluto en el disolvente. El proceso se rige por factores tanto termodinámicos como cinéticos, lo que puede hacer que resulte muy variable y difícil de controlar. Estos factores incluyen las concentraciones de componentes, los niveles de impurezas, el régimen de mezclado, el diseño del recipiente y el perfil de enfriamiento. Todos pueden tener un gran impacto en el tamaño, el número y la forma de los cristales producidos.

40 Termodinámicamente, la cristalización resulta imposible por debajo del umbral teórico de solubilidad en solución (saturación). A valores por encima de este umbral, la solución está sobresaturada (contiene más soluto del que podría disolver el disolvente en circunstancias normales) y puede avanzar la cristalización. La sobresaturación es un factor fundamental en la dinámica de cristalización, donde el nivel de sobresaturación afecta a la velocidad de cristalización e indica que la cristalización está bajo control cinético, en lugar de termodinámico.

45 La cristalización consiste en dos eventos principales impulsados por la cinética: la nucleación y el crecimiento de cristales. La nucleación es la etapa donde las moléculas de soluto dispersas en el disolvente comienzan a agruparse en agrupamientos (núcleos) que se vuelven estables en las condiciones operativas actuales. El crecimiento de cristales es el crecimiento posterior de los núcleos que logran producir cristales estables. La nucleación y el crecimiento continúan produciéndose simultáneamente, al tiempo que existe la sobresaturación de la solución.

50 La nucleación es la iniciación de la cristalización y es el efecto de la suma de dos categorías, la primaria y la secundaria. La nucleación primaria es la formación inicial de núcleos donde no existe ningún otro cristal presente. Esta se produce típicamente a través de la influencia/presencia de otros sólidos (es decir, las paredes del recipiente cristizador y las partículas de cualquier sustancia extraña). La nucleación secundaria es la formación de núcleos atribuible a la influencia de cristales ya existentes en la solución. Típicamente, esta va en función del cizallamiento del fluido y las colisiones de cristales y da como resultado la formación de nuevos núcleos. Varios factores usados para influir en la velocidad de nucleación son el uso de los cristales simientes, las imperfecciones de la superficie del equipo y la homogeneización de alto cizallamiento.

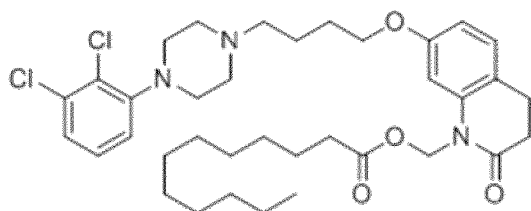
55 La combinación del nivel de sobresaturación de la solución y los factores, tales como la homogeneización, rige la velocidad de nucleación, lo que a su vez influye en el tamaño de partícula de cristal y en el área superficial. En general, una velocidad de nucleación rápida conduce a cristales más pequeños, mientras que una nucleación lenta da como resultado cristales más grandes. Esto se comprende mejor a través del concepto de



equilibrio poblacional. Una velocidad de nucleación rápida crea una gran cantidad de núcleos pequeños en un período especificado, mientras que una velocidad de nucleación lenta crea una cantidad menor en el mismo período. Después de generarse los núcleos, estos empiezan a crecer a continuación. Dada una cantidad limitada de masa disponible para el crecimiento y suponiendo velocidades de crecimiento equivalentes, la población de mayor cantidad de núcleos logrará un tamaño de partícula final que es más pequeño (a la inversa, mayor área superficial) que la población de menor cantidad.

### **Aripiprazol lauroxil**

El aripiprazol lauroxil, una forma de profármaco de *N*-lauroiloximetilo de aripiprazol, se ha desarrollado para su formulación en formulaciones inyectables de liberación prolongada, tales como para inyección intramuscular. El aripiprazol lauroxil es un sólido cristalino de color blanco no higroscópico con un punto de fusión de 81,3 a 83,0 °C y este existe como forma estable, que no se ha observado en ninguna modificación polimórfica hasta la fecha. El compuesto es insoluble en agua (< 4 ng/ml a temperatura ambiente) y muestra la mayor solubilidad a temperatura ambiente en los siguientes disolventes orgánicos: THF (~ 400 mg/ml), diclorometano (~ 500 mg/ml) y tolueno (~ 300 mg/ml). La denominación de la IUPAC para el aripiprazol lauroxil es dodecanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-il)metilo, que corresponde a la Fórmula molecular C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> y un peso molecular de 660,7. El aripiprazol lauroxil también se puede denominar aripiprazol de *N*-lauroiloximetilo. La estructura química del aripiprazol lauroxil es la siguiente:



y también se denomina en el presente documento Fórmula (I).

Se puede obtener el aripiprazol lauroxil preprocesado adecuado para el proceso de recristalización descrito en el presente documento, por ejemplo, siguiendo la síntesis descrita en la Patente de Estados Unidos Nº 8.431.576.

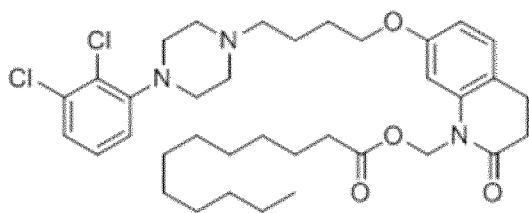
Las sales y los solvatos de aripiprazol lauroxil, que se desvelan y describen en la Patente de Estados Unidos Nº 8.431.576, también son adecuados para el proceso de recristalización descrito en el presente documento.

El aripiprazol lauroxil experimenta la hidrólisis a ácido láurico, formaldehído y aripiprazol, que es un importante antipsicótico usado en el tratamiento de la esquizofrenia y otras afecciones psiquiátricas, tales como el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor. La conversión del aripiprazol lauroxil en aripiprazol *in vivo* se rige por la disolución lenta de los cristales del fármaco de aripiprazol lauroxil y la posterior escisión mediada por enzimas al producto intermedio de aripiprazol de *N*-hidroximetilo, que se convierte espontáneamente en aripiprazol.

La lenta disolución de los cristales del fármaco de aripiprazol lauroxil *in vivo* da como resultado una exposición sistémica del aripiprazol durante varias semanas. La velocidad de liberación del aripiprazol lauroxil va en función de la cantidad de área superficial expuesta, que se representa mediante la distribución del tamaño de partícula (PSD) y la forma/morfología de los cristales de fármaco.

Una inyección IM de liberación prolongada ofrece la posibilidad de mejorar el perfil de seguridad y el cumplimiento terapéutico del tratamiento; por lo tanto, esta tiene la posibilidad de proporcionar un tratamiento más eficaz de la esquizofrenia.

La presente invención proporciona un procedimiento para la provisión de una inyección de depósito que comprende aripiprazol lauroxil, es decir, el compuesto de Fórmula (I), en forma de cristal.



Fórmula (I)

- 5 El procedimiento comprende las etapas de: (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente; (b) combinar la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla con una solubilidad reducida con respecto a la solubilidad de la solución de fármaco; (c) enfriar la mezcla de modo que esta se vuelve sobresaturada; (d) enfriar la mezcla de modo que su temperatura se aproxima a una temperatura diana; y (e) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g. Una cualquiera o más de las etapas (a) a (d) del procedimiento anterior se pueden realizar con agitación. El procedimiento anterior puede comprender, además, las etapas de (f) filtrar las partículas cristalizadas, (g) enjuagar las partículas cristalizadas y (h) secar las partículas cristalizadas.

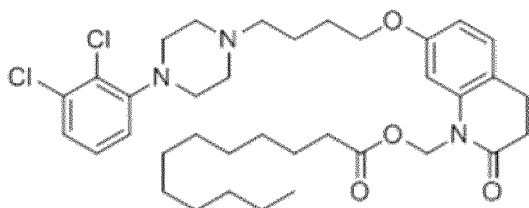
En el procedimiento anterior, el primer disolvente puede ser acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de *tert*-butilo, acetona y similares, siendo preferido el acetato de isopropilo; y el segundo disolvente puede ser pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, ciclohexano de metilo, heptanos, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, etanol, metanol y similares, siendo preferido el n-heptano.

Preferentemente, en la etapa (b), la temperatura de la mezcla se encuentra en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. En la etapa (c), la temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C. La temperatura diana alcanzada en la etapa (d) se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C, tal como de aproximadamente 34 °C. Preferentemente, en la etapa (e), la homogeneización comienza cuando la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana.

La homogeneización en la etapa (e) inicializa y promueve la cristalización y permite el control del tamaño de partícula y el área superficial. Una velocidad de homogeneización adecuada es de aproximadamente 4800 a aproximadamente 9600 rpm. El secado en la etapa (h) se puede realizar con purga de nitrógeno y vacío.

También se desvelan en el presente documento partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) producidas mediante el procedimiento anterior. Preferentemente, las partículas cristalizadas pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y, más preferentemente, de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

En el presente documento, se desvela, además, un procedimiento para la provisión de una inyección de depósito que comprende el compuesto de Fórmula (I) en forma de cristal



Fórmula (I),

comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo con acetato de isopropilo calentado; (b) combinar la solución de fármaco con n-heptano para formar una mezcla con una solubilidad reducida con respecto a la

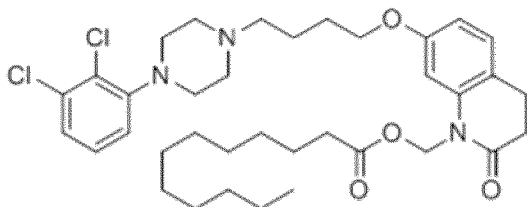
solubilidad de la solución de fármaco; (c) enfriar la mezcla de modo que esta se vuelve sobresaturada; (d) enfriar la mezcla de modo que su temperatura se aproxima a una temperatura diana de aproximadamente 34 °C; y (e) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g. Una cualquiera o más de las etapas (a) a (d) del proceso anterior se pueden realizar con agitación. El procedimiento anterior puede comprender, además, las etapas de (f) filtrar las partículas cristalizadas, (g) enjuagar las partículas cristalizadas y (h) secar las partículas cristalizadas.

Preferentemente, en la etapa (b), la temperatura de la mezcla se encuentra en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. En la etapa (c), la temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C. La temperatura diana alcanzada en la etapa (d) se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C, tal como de aproximadamente 34 °C. Preferentemente, en la etapa (e), la homogeneización comienza cuando la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana.

La homogeneización en la etapa (e) inicializa y promueve la cristalización y permite el control del tamaño de partícula y el área superficial. Una velocidad de homogeneización adecuada es de aproximadamente 4800 a aproximadamente 9600 rpm. El secado en la etapa (h) se puede realizar con purga de nitrógeno y vacío.

También se desvelan en el presente documento partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) producidas mediante el proceso anterior. Preferentemente, las partículas cristalizadas pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y, más preferentemente, de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

Aún más, se desvela, en el presente documento, un procedimiento para la provisión de una inyección de depósito que comprende el compuesto de Fórmula (I) en forma de cristal



Fórmula (I),

comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente; (b) combinar la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla con una solubilidad reducida con respecto a la solubilidad de la solución de fármaco; (c) enfriar la mezcla de modo que esta se vuelve sobresaturada; (d) enfriar la mezcla de modo que su temperatura se aproxima a una temperatura diana; (e) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura diana, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I); (f) detener la homogeneización y volver a disolver las partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) mediante el calentamiento de la mezcla; (g) enfriar la mezcla de modo que su temperatura se aproxima a la temperatura diana; y (h) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 5 °C por encima de la temperatura objetivo, homogeneizar la mezcla para formar partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g.

Las etapas (d), (e) y (f) del procedimiento anterior se pueden realizar una segunda vez (o tres veces, cuatro veces, etc.) antes de avanzar con la etapa (g). Por ejemplo, las etapas del procedimiento se pueden llevar a cabo en el orden (a), (b), (c), (d), (e), (f), (d), (e), (f), (g) y (h); es decir, las etapas (d) a (f) se realizan dos veces seguidas.

En el procedimiento anterior, el primer disolvente puede ser acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de *terc*-butilo, acetona y similares, siendo preferido el acetato de isopropilo; y el segundo disolvente puede ser pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, ciclohexano de metilo, heptanos, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, etanol, metanol y similares,

siendo preferido el n-heptano.

Una cualquiera o más de las etapas (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g) del proceso anterior se pueden realizar con agitación. El procedimiento anterior puede comprender, además, las etapas de (i) filtrar las partículas cristalizadas, (j) enjuagar las partículas cristalizadas y (k) secar las partículas cristalizadas.

Preferentemente, en la etapa (b), la temperatura de la mezcla se encuentra en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C. En la Etapa (c), la temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C. La temperatura diana alcanzada en las etapas (d) y (g) se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C, tal como de aproximadamente 34 °C. Preferentemente, en las etapas (e) y (h), la homogeneización comienza cuando la temperatura de la mezcla es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana.

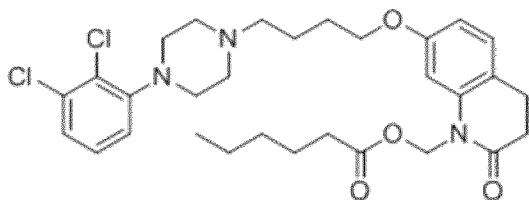
La homogeneización en las etapas (e) y (h) inicializa y promueve la cristalización y permite el control del tamaño de partícula y el área superficial. Una velocidad de homogeneización adecuada es de aproximadamente 4800 a aproximadamente 9600 rpm. El secado en la etapa (k) se puede realizar con purga de nitrógeno y vacío.

También se desvelan en el presente documento partículas cristalizadas del compuesto de Fórmula (I) producidas mediante el proceso anterior. Preferentemente, las partículas cristalizadas pueden tener un área superficial de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y, más preferentemente, de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

Cada uno de los procedimientos anteriores puede usar, en lugar del compuesto de Fórmula (I), una sal o un solvato del mismo, tal como las sales o los solvatos de aripiprazol lauroxil preprocesado desveladas y descritas en la Patente de Estados Unidos N° 8.431.576.

#### Aripiprazol cavoxil

El aripiprazol cavoxil, una forma de profármaco de *N*-hexanoiloximetilo de aripiprazol, se ha desarrollado para su formulación en formulaciones inyectables de liberación prolongada, tales como para inyección intramuscular. La denominación de la IUPAC para el aripiprazol cavoxil es hexanoato de (7-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butoxi)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metilo, que corresponde a la Fórmula molecular C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> y un peso molecular de 576,56. La estructura química del aripiprazol cavoxil es la siguiente:



y también se denomina en el presente documento Fórmula (II). Se puede obtener aripiprazol cavoxil adecuado para los procedimientos descritos en el presente documento, por ejemplo, mediante los métodos de síntesis descritos en la Patente de Estados Unidos N° 8.431.576. Las sales y los solvatos de aripiprazol cavoxil, que se desvelan y describen en la Patente de Estados Unidos N° 8.431.576, también son adecuados para los procesos descritos en el presente documento.

#### Equipo de proceso

Se usó el siguiente equipo de proceso para recrystallizar aripiprazol lauroxil de acuerdo con la presente invención. Se puede usar otro equipo de proceso adecuado, tal como comprendería bien un experto en la materia a la luz de la presente divulgación.

**Recipiente de disolución de fármaco:** a fin de producir un lote de 4,0 kg de aripiprazol lauroxil recrystallizado, se usó un recipiente de 20 litros cerrado, encamisado y agitado individual para disolver y transferir el fármaco a través de un filtro esterilizador al recipiente de recrystallización esterilizado en una etapa individual. Un procedimiento piloto más pequeño (que produce 1,75 kg de aripiprazol lauroxil recrystallizado) usó dos marmitas pequeñas y placas calientes para disolver el fármaco y múltiples etapas de transferencia a un recipiente a presión de 4 litros para filtrar por esterilización la solución en el recipiente de recrystallización. Tanto a escala de 4,0 kg como de 1,75 kg, se usó acetato de isopropilo caliente para disolver los cristales de fármaco

preprocesados de aripiprazol lauroxil. Tal como comprendería un experto en la materia, una "camisa" se refiere al fluido de transferencia de calor y al espacio encerrado alrededor del recipiente que contiene el fluido de transferencia de calor que actúa como intercambiador de calor para enfriar o calentar el interior del recipiente y una "camisa de glicol" es una camisa donde el fluido de transferencia de calor es glicol o una mezcla de agua y glicol. La temperatura de la camisa de glicol afecta al enfriamiento primario, lo que lleva al sistema pase a una zona metaestable donde la cristalización de aripiprazol lauroxil se puede iniciar con la homogeneización.

**Filtro de solución de fármaco:** el filtro de solución de fármaco usado para ambas escalas fue el cartucho Milliport Aervent OptiSeal, de PTFE hidrófobo, LAGR04TP6 (112-00783).

**Cinta térmica de filtro:** la cinta térmica de filtro usada para ambas escalas fue la cinta térmica de tela de fibra de vidrio con controlador Glas-Col PowrTrol (10 amperios/120 voltios).

**Recipiente de recristalización:** el recipiente de recristalización usado para ambas escalas fue un recipiente encamisado de acero inoxidable (DI superior de 40,64 cm (16")/ángulo de 23°) con forma de cono de DCI de 24 litros (número de serie de DCI: JS2884) con un impulsor inferior radial de 9,52 cm (3,75") y un impulsor superior axial de 9,52 cm (3,75") sobre un agitador (no vertical) angulado.

**Homogeneizador:** el homogeneizador usado para ambas escalas fue un Kinematica Polytron PT-D 50-6 F/G (instalado en el recipiente de recristalización) con 50 mm de diámetro de estator y 45 mm de diámetro de rotor.

**Sonicador:** un sonicador de ejemplo adecuado para su uso con el proceso de la presente invención es Transsonic T310 a través de Lab-Line Instruments Inc.

**Secador:** el secador usado en el proceso a escala de 4,0 kg era un secador de filtro de vacío de autodescarga de 38,1 cm (15") agitado cerrado (Powder Systems Limited; PSL). El procedimiento a escala de 1,75 kg usó dos secadores de filtro de vacío estáticos de 20,32 cm (8") que requirieron la agitación aséptica manual de los cristales de fármaco recristalizados antes del secado y la descarga. El modo de secado fue el mismo en ambas escalas, en concreto, los cristales de fármaco recristalizados se secaron al vacío a temperatura ambiente con una purga de gas seco para facilitar la retirada de los disolventes de procesamiento a niveles aceptablemente bajos.

**Recipiente de filtrado:** el recipiente de filtrado usado en ambas escalas fue un recipiente encamisado de acero inoxidable de DCI de 37,85 l (10 galones) (número de serie de DCI: JS2060).

#### **Procedimiento de recristalización**

El procedimiento de recristalización de la presente invención puede producir partículas cristalizadas de aripiprazol lauroxil que tienen un área superficial de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g, preferentemente de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g, más preferentemente de aproximadamente 1,00 m<sup>2</sup>/g. El Dv[50] de las partículas cristalizadas puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 micrómetros.

El aripiprazol lauroxil recristalizado se puede producir a través del siguiente procedimiento:

**Disolución de fármaco:** se disuelve el aripiprazol lauroxil preprocesado o una sal o un solvato del mismo en un primer disolvente, tal como acetato de isopropilo, u otro primer disolvente adecuado, tal como se describe en el presente documento, y se filtra por esterilización el resultado en un recipiente de recristalización.

**Cristalización:** se mezcla la solución de fármaco (aripiprazol lauroxil disuelto en, por ejemplo, acetato de isopropilo) y un segundo disolvente, tal como heptano, u otro segundo disolvente adecuado, tal como se describe en el presente documento, y, a continuación, se enfría a una velocidad controlada; se inicia la homogeneización a una temperatura diana para inducir la cristalización.

**Recogida:** se transfiere el contenido del recipiente de recristalización y se filtran los cristales del disolvente en un secador.

**Enjuague:** se usa una porción nueva del segundo disolvente para recuperar cualquier cristal que permanezca en el recipiente de recristalización y se retira el primer disolvente residual bruto de la superficie del cristal. El enjuague también puede retirar cantidades residuales de acetonitrilo, que pueden haber estado presentes en el aripiprazol lauroxil preprocesado.

**Secado:** se usa el secado al vacío para reducir los niveles de tanto el primer como el segundo disolventes.

El primer disolvente puede ser acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo,

acetato de isobutilo, acetato de terc.-butilo, acetona u otro disolvente adecuado, tal como comprendería bien un experto en la materia a la luz de la presente divulgación, o mezclas de los disolventes anteriores. El acetato de isopropilo es un primer disolvente preferido.

- 5 El segundo disolvente puede ser pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, ciclohexano de metilo, heptanos, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, etanol, metanol otro disolvente adecuado, tal como comprendería bien un experto en la materia a la luz de la presente divulgación, o mezclas de los disolventes anteriores. El n-heptano es un segundo disolvente preferido.
- 10 Una selección y relación preferidas del primer disolvente y el segundo disolvente es el acetato de isopropilo y los heptanos, en una relación de 1:2 (v/v).

15 Cuando la solución de fármaco de aripiprazol lauroxil en un primer disolvente (tal como acetato de isopropilo) se combina con el segundo disolvente (tal como heptano), esta forma una mezcla con una solubilidad reducida con respecto a la solubilidad de la solución de fármaco. La solución de fármaco y el segundo disolvente se combinan preferentemente a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C y, a continuación, la mezcla se enfría a una velocidad especificada, tal como 1,5 °C por minuto, de modo que la mezcla se vuelve sobresaturada. La temperatura a la que la mezcla se vuelve sobresaturada se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 55 °C.

20 A continuación, la mezcla se enfría de modo que su temperatura se aproxima a una temperatura diana. Esta temperatura diana se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 31 °C a aproximadamente 35 °C, tal como de aproximadamente 34 °C. Cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 4 °C por encima de la temperatura diana, se inicia la

25 homogeneización de la mezcla. Una velocidad adecuada para la homogeneización es de aproximadamente 4800 a aproximadamente 9600 rpm.

30 La disolución de fármaco, la combinación de la solución de fármaco y el segundo disolvente, el enfriamiento de la mezcla de la solución de fármaco y el segundo disolvente, el enfriamiento de la mezcla una vez que esta se vuelve sobresaturada, la homogeneización de la mezcla y la redisolución de las partículas cristalizadas de aripiprazol lauroxil mediante el calentamiento de la mezcla se pueden realizar, cada una, con agitación. La agitación se puede llevar a cabo con un agitador, tal como un agitador de hélice. El agitador ayuda a mantener la suspensión de cristales uniforme y el control de la temperatura.

35 Las sales y los solvatos adecuados de aripiprazol lauroxil preprocesado que se pueden obtener, sintetizar y usar con la presente invención incluyen aquellos desvelados en la Patente de Estados Unidos N° 8.431.576.

### **Formulaciones**

- 40 El aripiprazol lauroxil recristalizado preparado de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento se puede suspender en vehículos de inyección para producir composiciones inyectables adecuadas, por ejemplo, para la administración IM. Tales vehículos incluyen un vehículo de inyección de solución salina tamponada con fosfato que comprende monolaurato de sorbitán en una cantidad de aproximadamente el 0,37 % en peso con respecto al peso de la composición inyectable; polisorbato 20 en una
- 45 cantidad de aproximadamente el 0,15 % en peso con respecto al peso de la composición inyectable; y un excipiente acuoso. El aripiprazol lauroxil recristalizado preparado de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento también se puede incorporar en otros vehículos y formulaciones, tal como aquellos desvelados en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2012/0238552.
- 50 La siguiente es la formulación de una composición de inyección de depósito de ejemplo que comprende aripiprazol lauroxil recristalizado preparado de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento:

Formulación	Cantidad por dosis (% en p/p)
Sustancia de fármaco de aripiprazol lauroxil recristalizado	26,6
Monolaurato de sorbitán	0,37
Polisorbato 20	0,15
Cloruro de sodio	0,59
CMC	ND
Fosfato dibásico de sodio anhidro	0,06
Dihidrato monobásico de dihidrógeno fosfato de sodio	0,05

Formulación	Cantidad por dosis (% en p/p)
Agua para inyección	C.S. a 100

#### **Relación de tamaño de partícula y velocidad de liberación**

Se mostró que el tamaño de partícula del aripiprazol lauroxil producido a partir del proceso de recristalización de la presente invención se relaciona con la velocidad de liberación en estudios con animales y, por tanto, requería un control dentro de un intervalo aceptable. Se puede medir la distribución del tamaño de partícula (PSD) del aripiprazol lauroxil recristalizado producido de acuerdo con el proceso desvelado en el presente documento, por ejemplo, usando un analizador del tamaño de partícula por dispersión de luz, tal como aquellos disponibles a través de HORIBA o Beckman-Coulter, o mediante otros instrumentos y métodos adecuados, tal como comprendería bien un experto en la materia a la luz de la presente divulgación.

Tal como se usa en el presente documento, "Dv[50]" se refiere al 50º percentil de la distribución del tamaño de partícula, que es intercambiable con el diámetro medio o el diámetro de partícula promedio en volumen. Tal como se usa en el presente documento, "Dv[10]" se refiere al 10º percentil de la distribución del tamaño de partícula, "Dv[90]" se refiere al 90º percentil de la distribución del tamaño de partículas y "Dv[X]" se refiere al X percentil de la distribución del tamaño de partícula.

Un intervalo de Dv[50] aceptable de las partículas de aripiprazol lauroxil producido a partir del procedimiento de recristalización de la presente invención es de 10 a 30 micrómetros, siendo preferido un Dv[50] de 10-20 micrómetros.

La relación del tamaño de partícula y la velocidad de liberación se explica adicionalmente en los estudios y ejemplos más adelante.

#### **Relación de área superficial y velocidad de liberación**

Se halló que la liberación de fármaco era proporcional al área superficial del aripiprazol lauroxil producido a partir del proceso de recristalización de la presente invención.

Se puede medir el área superficial de las partículas de aripiprazol lauroxil recristalizadas, por ejemplo, usando un analizador de porosimetría y área superficial acelerada o mediante otros instrumentos y métodos adecuados, tal como comprendería bien un experto en la materia a la luz de la presente divulgación.

Un intervalo de área superficial aceptable para las partículas de aripiprazol lauroxil producido a partir del proceso de recristalización de la presente invención es de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 3,3 m<sup>2</sup>/g. Se prefiere un intervalo de área superficial de 0,80 a aproximadamente 1,1 m<sup>2</sup>/g y se prefiere más un área superficial de aproximadamente 1,0 m<sup>2</sup>/g.

La relación del área superficial y la velocidad de liberación se explica adicionalmente en los estudios y ejemplos más adelante.

#### **Perfil de enfriamiento**

La FIG. 1 representa un perfil de enfriamiento típico para el proceso de recristalización de la presente invención. El enfriamiento de una mezcla que contiene aripiprazol lauroxil, el primer disolvente y el segundo disolvente hace que la temperatura de la mezcla disminuya y la mezcla se vuelva sobresaturada. El aripiprazol lauroxil se precipita, provocando un aumento de la temperatura del sistema. A esto le sigue un enfriamiento adicional del sistema. Tal como se usa en el presente documento, el término "exoterma" se refiere al aumento de temperatura del sistema debido a la precipitación del fármaco. La "zona de precipitación", en la que se produce la exoterma, empieza cuando la temperatura comienza a aumentar y abarca todo el período durante el que el aripiprazol lauroxil se precipita o cristaliza. La "temperatura de detención" o temperatura diana es la temperatura a la que no se observa ninguna disminución adicional en la temperatura del sistema y se produce el comienzo (o inicio) de la cristalización. La homogeneización se inicia preferentemente cuando la temperatura de la mezcla sobresaturada de aripiprazol lauroxil está unos pocos grados por encima de la temperatura de detención o diana. La homogeneización promueve la cristalización y permite el control del tamaño de partícula y el área superficial. "T<sub>mín</sub>" indica el aumento de temperatura inicial debido al calentamiento exotérmico del evento de cristalización principal. La T<sub>mín</sub>, que define tanto el "inicio de la cristalización" como el "inicio de la exoterma", se correlaciona directamente con el tamaño de partícula y el área superficial de las partículas recristalizadas de aripiprazol lauroxil. "T<sub>máx</sub>", o la temperatura máxima de la exoterma, indica la finalización de un calentamiento exotérmico significativo a partir del evento de cristalización principal. Tras el evento de cristalización principal, la suspensión se enfría adicionalmente en la fase de "enfriamiento final" (zona de crecimiento). "T<sub>mín2</sub>" es la temperatura igual a la T<sub>mín</sub> que se produce con el enfriamiento del sistema tras la exoterma asociada a la cristalización.

## ESTUDIOS Y EJEMPLOS

### Homogeneización

Tal como se ilustra en la FIG. 2, la iniciación del homogeneizador induce la cristalización a una temperatura diana. Los resultados de cinco ensayos de cristalización a escala de 1,75 kg se reflejan en la FIG. 2. Todos los ensayos de cristalización tuvieron la misma velocidad de enfriamiento, pero cada uno usó una temperatura de iniciación del homogeneizador diferente y dio como resultado diferentes temperaturas de inicio de la exoterma y, como resultado, diferentes tamaños de cristal. En cuatro de los ensayos, se encendió el homogeneizador a la respectiva temperatura especificada en el gráfico y se indujo la cristalización poco después de la iniciación de la homogeneización. El ensayo del Lote 5 muestra el punto en el que se produjo la cristalización espontánea, cuando no se usó ninguna homogeneización a la velocidad de enfriamiento dada.

### Impacto de la temperatura de iniciación del homogeneizador en el tamaño de cristal (cribado de un solo factor)

El objetivo de este estudio fue explorar el impacto de la temperatura de iniciación de la homogeneización ("homogeneizador ENCENDIDO") en el área superficial y el tamaño de partícula del aripiprazol lauroxil recristalizado, así como el tiempo de inducción de la cristalización y la temperatura de inicio de la exoterma. El estudio evaluó la temperatura de iniciación del homogeneizador en tres valores (35, 36 y 37 °C), al tiempo que los siguientes parámetros se mantuvieron constantes: velocidad del homogeneizador: 75 % (120 Hz/7.200 rpm); velocidad de agitación del recipiente: 375 rpm; punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa del recipiente: 30 °C (este parámetro determina la velocidad de enfriamiento primario de la solución).

La Tabla 1 resume varios ensayos a escala de 4 kg usados para evaluar el efecto de la temperatura de iniciación del homogeneizador (homogeneizador ENCENDIDO) sobre el tamaño de partícula de cristal en el proceso. Por "temperatura de inicio de la exoterma" se entiende la temperatura a la que el aripiprazol lauroxil disuelto comienza a recristalizarse.

**Tabla 1: Efecto de la temperatura del homogeneizador ENCENDIDO (escala de 4 kg)**

Ensayo	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO (°C)	Temperatura de inicio de la exoterma (°C)	PSD (micrómetros)		
			Dv[10]	Dv[50]	Dv[90]
B1	37	35,8	6	21	37
B2	36	35,4	5	17	31
B3	35	34,7	4	14	29

La FIG. 3 muestra los perfiles de temperatura para los ensayos a escala de 4 kg. Los gráficos mostraron que la cristalización (observada mediante la exoterma) se produjo poco después de la iniciación del homogeneizador, tal como se demostró previamente a escala de 1,75 kg (FIG. 2).

### Impacto de las variables de cristalización en el tamaño de partícula y el área superficial (cribado multifactorial)

El objetivo de este estudio fue caracterizar el impacto de la temperatura de iniciación del homogeneizador y la velocidad del homogeneizador sobre el área superficial y el tamaño de partícula, así como el tiempo de inducción de la cristalización y la temperatura de inicio de la exoterma. El estudio evaluó los dos factores de la temperatura de iniciación del homogeneizador y la velocidad del homogeneizador, siendo ambos factores estudiados en tres niveles. El estudio usó un diseño experimental factorial completo con un punto central que dio como resultado diez (10) cristalizaciones. El punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa se ajustó en función de la temperatura de iniciación del homogeneizador. La intención era mantener un gradiente de temperatura de transferencia de calor (en la cristalización) entre 5-7 °C. Este valor se define como la diferencia entre el punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa y la temperatura de iniciación del homogeneizador.

La Tabla 2 resume los ensayos del estudio de cribado multifactorial usado para evaluar el efecto de combinación de la temperatura de iniciación del homogeneizador (homogeneizador ENCENDIDO) y la velocidad del homogeneizador en el área superficial del cristal en el proceso y el tamaño de partícula. El punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa se varió para mantener el gradiente en un intervalo de 5-7 °C con el fin de minimizar el delta de temperatura de subenfriamiento.



Las FIG. 4 y FIG. 5 presentan gráficos del área superficial frente a la temperatura de iniciación de la exoterma y el tamaño de partícula frente al área superficial. Los gráficos demuestran que la fuerte relación observada entre estos atributos a escala de 1,75 kg siguió estando presente a escala de 4 kg.

Tabla 2: Efecto de los parámetros de cristalización (cribado multifactorial)

Ensayo	Patrón	Temperatura de la camisa de glicol (°C)	Ajuste del homogeneizador (%)	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO (°C)	Temperatura de inicio de la exoterma (°C)	Temperatura de subenfriamiento Delta (°C)	Temperatura de transferencia de calor Gradiente (°C)	Área superficial (m <sup>2</sup> /g)	PSD (micrómetros)		
									Dv[10]	Dv[50]	Dv[90]
C1	31	30	50	37	35,8	1,2	7	0,66	5	19	35
C2	32	30	75	37	35,9	1,1	7	0,67	5	19	35
C3	33	30	100	37	37,0	0	7	0,61	8	24	43
C4	11	27	50	33	32,7	0,3	6	0,98	4	15	31
C5	0	30	75	35	34,4	0,6	5	0,86	5	17	32
C6	13	28	100	33	32,7	0,3	5	0,96	4	13	25
C7	22	30	75	35	34,7	0,3	5	0,87	4	14	29
C8	21	30	50	35	34,7	0,3	5	0,84	4	16	32
C9	23	30	100	34,5	34,3	0,2	4,5	0,93	4	16	28
C10	12	27	75	33	32,8	0,2	6	1,04	4	14	26

**Impacto de las variables de cristalización en el tamaño de partícula y el área superficial (DOE multifactorial)**

El objetivo de este estudio fue caracterizar el impacto de la temperatura de iniciación del homogeneizador y la velocidad del homogeneizador sobre el área superficial y el tamaño de partícula, así como el tiempo de inducción de la cristalización y la temperatura de inicio de la exoterma. Este estudio fue equivalente al estudio **Impacto de las variables de cristalización en el tamaño de partícula y el área superficial (cribado multifactorial)** anterior, pero se ejecutó en un tren de proceso diferente. Este estudio evaluó los dos factores de la temperatura de iniciación del homogeneizador y la velocidad del homogeneizador, cada uno en tres niveles. El estudio usó un diseño experimental factorial completo que dio como resultado nueve (9) cristalizaciones. El punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa se ajustó en función de la temperatura de iniciación del homogeneizador. La intención era mantener un gradiente de temperatura de transferencia de calor (en la cristalización) de 6 °C. Este valor se define como la diferencia entre el punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa y la temperatura de iniciación del homogeneizador.

La Tabla 3 resume los ensayos del estudio de DOE (diseño de experimentos) multifactorial usado para evaluar el efecto de combinación de la temperatura de iniciación del homogeneizador (homogeneizador ENCENDIDO) y la velocidad del homogeneizador en el área superficial del cristal en el proceso y el tamaño de partícula. El punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa se varió para mantener el gradiente a una temperatura especificada de 6 °C con el fin de minimizar el delta de temperatura de subenfriamiento. El estudio mostró que el impacto de la temperatura del homogeneizador ENCENDIDO y el impacto de los parámetros de velocidad del homogeneizador fueron ambos estadísticamente significativos.

Tabla 3: Efecto de los parámetros de cristalización (DOE multifactorial)

Ensayo	Patrón	Temperatura de la camisa de glicol (°C)	Ajuste del homogeneizador (%)	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO (°C)	Temperatura de inicio de la exoterma (°C)	Temperatura de subenfriamiento Delta (°C)	Temperatura de transferencia de calor Gradiente (°C)	Área superficial (m²/g)	PSD (micrómetros)		
									Dv[10]	Dv[50]	Dv[90]
D1	13	26	100	32	31,7	0,3	6	1,07	3	13	23
D2	12	26	75	32	31,7	0,3	6	1,02	4	14	26
D3	23	28	100	34	33,7	0,3	6	0,91	4	16	28
D4	11	26	50	32	31,6	0,4	6	1,02	3	14	27
D5	21	28	50	34	33,5	0,5	6	0,88	4	17	32
D6	32	30	75	36	35,4	0,6	6	0,73	5	19	34
D7	33	30	100	36	35,5	0,5	6	0,77	6	19	34
D8	31	30	50	36	35,2	0,8	6	0,69	4	19	35
D9	22	28	75	34	33,6	0,4	6	0,89	3	13	25

**Impacto de las variables de cristalización en el tamaño de partícula y el área superficial (DOE aumentado multifactorial)**

El objetivo de este estudio fue caracterizar el impacto de la temperatura de iniciación del homogeneizador, la velocidad del homogeneizador y el gradiente de temperatura de transferencia de calor (en la cristalización) en el área superficial y el tamaño de partícula, así como el tiempo de inducción de la cristalización y la temperatura de inicio de la exoterma. Este estudio aumentó el estudio de DOE multifactorial anterior mediante la incorporación del parámetro adicional del gradiente de temperatura de transferencia de calor. El estudio evaluó los tres factores de la temperatura de iniciación del homogeneizador, la velocidad del homogeneizador y el gradiente de temperatura de transferencia de calor (en la cristalización), cada uno en tres niveles. El estudio usó un diseño experimental de material compuesto central con réplicas de puntos centrales que dio como resultado diecisiete (17) cristalizaciones. El punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa se ajustó en función de la temperatura de iniciación del homogeneizador con el fin de establecer el gradiente de temperatura de transferencia de calor (en la cristalización). Este valor se define como la diferencia entre el punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa y la temperatura de iniciación del homogeneizador.

La Tabla 4 resume los ensayos del estudio de DOE multifactorial aumentado usado para evaluar el efecto de combinación de la temperatura de iniciación del homogeneizador (homogeneizador ENCENDIDO), la velocidad del homogeneizador y el gradiente de temperatura de transferencia de calor sobre el área superficial del cristal en el proceso, el tamaño de partícula y la temperatura de inicio de la exoterma. Este DOE aumentó el diseño experimental inmediatamente anterior mediante la inclusión del gradiente de temperatura de transferencia de calor como factor.

De nuevo, se varió el punto establecido de la temperatura del glicol de la camisa para mantener el gradiente en valores especificados de 4, 6 y 8 °C.

Las FIG. 6, 7, 8, 9 y 10 muestran varios modelos desarrollados a partir de los resultados. La Tabla 5 resume los hallazgos de estos modelos. Todos los modelos fueron estadísticamente significativos basándose en ANOVA (valores de  $p < 0,05$ ) y no demostraron ninguna falta de ajuste.

La FIG. 11 muestra la relación entre el área superficial y la temperatura de inicio de la exoterma. El análisis de regresión lineal demostró una significación estadística por ANOVA (valores de  $p < 0,05$ ). La excelente relación entre el área superficial y la temperatura de inicio de la exoterma fue ventajosa porque esta proporcionó una medición en el proceso de la progresión o el rendimiento de la cristalización. Ventajosamente, en caso de que la temperatura de inicio de la exoterma se encontrara fuera del intervalo predicho o diana durante una cristalización, se podría interrumpir el ciclo, volver a calentar el material y repetir la cristalización.

Tabla 4: Efecto de los parámetros de cristalización (DOE aumentado multifactorial)

ID del ensayo	Patrón	Ajuste del homogeneizador (%)	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO (°C)	Temperatura de la camisa de glicol (°C)	Temperatura de transferencia de calor Gradiente (°C)	Temperatura de subenfriamiento Delta (°C)	Temperatura de inicio de la exoterma (°C)	Área superficial (m²/g)	PSD (micrómetros)		
									Dv[10]	Dv[50]	Dv[90]
E1	0a0	75	32	26	6	0,3	31,7	1,02	4	14	26
E2	A00	100	34	28	6	0,3	33,7	0,91	4	16	28
E3	A00	50	34	28	6	0,5	33,5	0,88	4	17	32
E4	0A0	75	36	30	6	0,6	35,4	0,73	5	19	34
E5	0	75	34	28	6	0,4	33,6	0,89	3	13	25
E6	00a	75	34	30	4	0,1	33,9	0,88	5	18	33
E7	-+-	50	36	32	4	0,3	35,7	0,68	6	24	43
E8	--+	50	32	24	8	0,4	31,6	1,04	4	16	33
E9	+++	100	36	28	8	0,4	35,6	0,81	6	20	33
E10	00A	75	34	26	8	0,5	33,5	0,94	5	17	32
E11	0	75	34	28	6	0,2	33,8	0,93	5	17	30
E12	---	50	32	28	4	0,3	31,7	0,94	4	18	36
E13	+--+	100	32	24	8	0,3	31,7	1,13	4	16	30
E14	++-	100	36	32	4	0,1	35,9	0,77	6	22	38
E15	-++	50	36	28	8	0,6	35,4	0,78	6	23	42
E16	0	75	34	28	6	0,3	33,7	0,96	5	18	35
E17	+--	100	32	28	4	0,1	31,9	1,07	4	15	28

**Tabla 5: Resumen de los modelos de DOE aumentado multifactorial**

Figura	R <sup>2</sup>	ANOVA (valor de p)	Falta de ajuste
FIG. 6: Modelo de área superficial (DOE aumentado multifactorial)	0,849	<0,0001	No
FIG. 7: Modelo de temperatura de inicio de la exoterma (DOE aumentado multifactorial)	0,990	<0,0001	No
FIG. 8: Modelo de tamaño de partícula (Dv[10]) (DOE aumentado multifactorial)	0,599	0,0003	No
FIG. 9: Modelo de tamaño de partícula (Dv[50]) (DOE aumentado multifactorial)	0,574	0,0004	Sí
FIG. 10: Modelo de tamaño de partícula (Dv[90]) (DOE aumentado multifactorial)	0,340	0,0140	No

**Caracterización de la zona operativa del proceso (DOE multifactorial)**

El objetivo de este estudio fue caracterizar el impacto de la velocidad de enfriamiento de la solución (en función de la temperatura del glicol de la camisa), la velocidad de homogeneización y el tipo de cristalización (espontánea frente a inducida) en el tiempo de inducción de la cristalización y la temperatura de inicio de la exoterma. El estudio usó un experimento diseñado (diseño de material compuesto central) que consistía en 10 ciclos que incorporaron dos factores en tres niveles: temperatura de la camisa del recipiente (3 °C, 16,5 °C, 30 °C); y velocidad del homogeneizador (0 %, 37,5 %, 75 %).

La Tabla 6 resume los ensayos del DOE multifactorial (diseño de material compuesto central) que consistía en 10 ciclos que incorporaron los dos factores en tres niveles: temperatura de la camisa del recipiente (3 °C, 16,5 °C, 30 °C); y velocidad del homogeneizador (0 %, 37,5 %, 75 %). Cada ciclo que usó una velocidad del homogeneizador al 0 % (sin homogeneización) se enfrió hasta que se cristalizó espontáneamente. En los ciclos que usaron las velocidades del homogeneizador del 37,5 % y el 75 %, el homogeneizador se encendió cuando la temperatura del proceso se enfrió hasta 53,6 °C. (Esta temperatura representa el límite de solubilidad de la solución del proceso por debajo del que la solución entra en un estado metaestable). A continuación, la solución continuó enfriándose con homogeneización hasta que se cristalizó. La FIG. 12 muestra varios perfiles de enfriamiento para ciclos que no usaron homogeneización.

Se registró una temperatura de inicio de la exoterma (T<sub>mín</sub>) para cada ciclo y se calculó la velocidad de enfriamiento. El enfriamiento del proceso siguió un perfil de desintegración exponencial. Por lo tanto, se calculó un parámetro de enfriamiento primario exponencial (es decir, la velocidad de enfriamiento) mediante la representación de la temperatura del proceso en función del tiempo usando el siguiente método de transformación de datos:

$$y = m * x + b$$

Donde:

$$y = -Ln\left[\frac{T - T_a}{T_o - T_a}\right]$$

x [=] Tiempo (min)  
T [=] Temperatura (°C)  
T<sub>o</sub> = 58 °C  
T<sub>a</sub> = 20 °C

Un ajuste de regresión lineal de los datos dio como resultado una pendiente-m (1/°C) y una intersección-b, donde la pendiente representa el parámetro de enfriamiento primario exponencial. La FIG. 13 representa gráficos de los datos de temperatura transformados para los perfiles de enfriamiento correspondientes de la FIG. 12.

**Tabla 6: Resultados de la zona operativa del proceso**

ID del ensayo	Ajuste del homogeneizador (%)	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO (°C)	Temperatura de la camisa de glicol (°C)	Parámetro de enfriamiento primario exponencial (l/min)	Temperatura de inicio de la exoterma (°C)	Tiempo de inducción (min)
F1	0	N/D	3	0,30	25,4	6,2
F2	0	N/D	16,5	0,18	25,7	9,8

(continuación)

ID del ensayo	Ajuste del homogeneizador (%)	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO (°C)	Temperatura de la camisa de glicol (°C)	Parámetro de enfriamiento primario exponencial (l/min)	Temperatura de inicio de la exoterma (°C)	Tiempo de inducción (min)
F3	0	N/D	30	0,08	32,7	15,6
F4	37,5	53,6	3	0,26	33,2	3,6
F5	37,5	53,6	16,5	0,18	34,9	5,4
F6	37,5	53,6	16,5	0,18	35,2	4,7
F7	37,5	53,6	30	0,10	37,4	7,4
F8	75	53,6	3	0,25	32,6	4,1
F9	75	53,6	16,5	0,17	34,7	5,3
F10	75	53,6	30	0,09	37,4	8,3

- 5 La FIG. 14 muestra un gráfico de la temperatura de inicio de la exoterma ( $T_{mín}$ ) frente al parámetro de enfriamiento primario exponencial calculado (es decir, la velocidad de enfriamiento). Los siguientes términos describen las características clave del gráfico:

10 **Límite de solubilidad:** la temperatura a la que se vuelve saturada la solución del proceso. Por debajo de esta temperatura, la solución está sobresaturada. La solución sobresaturada es cinéticamente persistente, dado que esta cambia relativamente lentamente, pero aún no ha alcanzado el equilibrio termodinámico, lo que da como resultado la cristalización.

15 **Margen operativo inferior:** la temperatura de proceso más baja que puede alcanzar el sistema a una velocidad de enfriamiento especificada antes de la cristalización espontánea (es decir, la cristalización en ausencia de homogeneización).

20 **Margen operativo superior:** la temperatura de proceso más alta que el sistema puede alcanzar a una velocidad de enfriamiento especificada antes de la cristalización forzada (es decir, la cristalización que se produce en presencia de homogeneización). En este caso, la homogeneización se inició inmediatamente después de que la solución se enfriara hasta el límite de solubilidad (53,6 °C), confirmando, de ese modo, el máximo tiempo de homogeneización dentro de la zona metaestable.

25 **Zona operativa:** el intervalo de temperatura disponible para el sistema para una velocidad de enfriamiento especificada donde la cristalización de la solución sobresaturada se puede inducir a través de la homogeneización a una temperatura diana. La zona operativa proporcionó una orientación para la selección de las combinaciones óptimas de la velocidad de enfriamiento diana y la temperatura de inicio de la exoterma ( $T_{mín}$ ), lo que dio como resultado un procesamiento sólido de las áreas superficiales diana.

### 30 Ejemplos de síntesis adicionales

#### Escala de 200 gramos

35 Se recrystalizó aripiprazol lauroxil usando el siguiente procedimiento. Se calentaron 246,4 g de acetato de isopropilo en un matraz Erlenmeyer de 1 litro a 70-75 °C. Se calentaron 383,0 g de heptano en un matraz



Erlenmeyer de 1 litro a 45-50 °C. El acetato de isopropilo caliente se añadió a un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 200 g de aripiprazol lauroxil. La mezcla se calentó con agitación hasta que todos los sólidos de color blanco se disolvieron y se obtuvo una solución transparente a 65-70 °C. Se añadió heptano caliente a la solución transparente en tres porciones con calentamiento y agitación suaves para evitar el desprendimiento.

El matraz que contenía la solución transparente se colocó en una bandeja con tamiz de 30,48 cm (12 pulgadas) o equivalente. Se colocó una sonda homogeneizadora en la solución y se encendió en el n.º 3 (13,5 l/min establecidos en la máquina). Se añadió hielo hasta la capacidad de la bandeja. El homogeneizador se detuvo una vez que se cristalizó la solución. El matraz se mantuvo en hielo hasta que la temperatura fue de 15-20 °C. El matraz se retiró del baño de hielo.

Se montó una configuración de filtración usando un matraz de filtración de 2 litros, un embudo Buchner con un conector de goma y un papel de filtro. El papel de filtro se humedeció con heptano (~ 5 ml). El sólido de color blanco recristalizado se filtró y se lavó con heptano (~ 60 ml).

El material filtrado se esparció en un plato. El material se secó dentro de un horno de vacío a temperatura ambiente durante 18-24 h con una purga de nitrógeno. El material seco se transfirió a un tamiz de 250 µm. Se añadieron 5 anillos de tamiz de PTFE al tamiz, se colocó una cubierta con junta tórica sobre el tamiz y el tamizado se llevó a cabo usando un Analysette 3 PRO a un punto establecido de amplitud de 2,7.

Se prepararon cuatro lotes siguiendo este procedimiento y se combinaron para preparar una suspensión de aripiprazol lauroxil. La Tabla 7 enumera las estadísticas de resumen de la distribución del tamaño de partícula para cada lote, así como el lote final combinado (promediado en peso). La FIG. 15 muestra las distribuciones del tamaño de partícula para cada lote, así como el lote final combinado (promediado en peso).

**Tabla 7: Estadísticas de resumen de la distribución del tamaño de partícula (después del secado y el tamizado)**

Lote	Dv[10], µm	Dv[50], µm	Dv[90], µm	% total
UM1	3	17	39	23,5
UM2	4	20	42	22,4
UM3	4	23	45	22,1
UM4	3	14	33	32,0
Promedio de UM	3	18	39	100

#### Escala de 200 gramos modificada

Usando un cilindro graduado, se midieron 280 ml de acetato de isopropilo y se transfirieron a un matraz Erlenmeyer de 2 litros. Usando un cilindro graduado, se midieron 560 ml de n-heptano y se mezclaron con el acetato de isopropilo medido. Se pesaron 200 g de aripiprazol lauroxil en un matraz Erlenmeyer de 2 litros. La mezcla de disolvente se calentó hasta 70 °C y, a continuación, se añadió al matraz que contenía aripiprazol lauroxil. La suspensión se calentó de nuevo hasta 65 °C para obtener una solución transparente.

A continuación, la solución se vertió en un recipiente de vidrio encamisado de 1 litro con un primer recirculador que recirculaba agua y una sonda de mezclado de alto cizallamiento de hélice. La sonda se encendió inmediatamente en el ajuste n.º 3 (13,5 l/min establecidos en la máquina). Tan pronto como la temperatura interna alcanzó 2 °C por encima de la temperatura de detención diana, el agua de recirculación se cambió a un segundo recirculador con el fin de detener el enfriamiento. Tan pronto como la temperatura comenzó a elevarse, se anotó el tiempo y el agua de recirculación se cambió de nuevo al primer recirculador. A continuación, la sonda se detuvo 90 segundos después del comienzo de la elevación de la temperatura, tras lo que se reemplazó con un mezclador de hélice. La suspensión se dejó enfriar hasta 18 °C.

Cuando la suspensión alcanzó los 18 °C, la suspensión se filtró usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman 4. A continuación, los sólidos se lavaron con aproximadamente 100 ml de n-heptano. Los sólidos se esparcieron en un plato de cristalización y se dejaron secar en un horno de vacío a temperatura ambiente, con vacío doméstico y una purga de nitrógeno durante aproximadamente 18 horas.

**Tabla 8: Diferencias entre los procesos de escala de 200 g y los procesos de escala de 200 g modificada**

	Escala de 200 gramos	Proceso de 200 gramos modificado
Disolución de fármaco	Se disuelve aripiprazol lauroxil en acetato de isopropilo a 70-75 °C y, a continuación, se añade heptano a 45-50 °C.	Se disuelve aripiprazol lauroxil en una mezcla de acetato de isopropilo/heptano a 65 °C.
Recipiente de cristalización	Matraz Erlenmeyer de 2 litros en un baño de hielo.	Recipiente de vidrio encamisado de 1 litro con dos temperaturas de fluido de camisa en recirculación.
Mezclado	Agitación manual y homogeneizador.	Mezclador de hélice y homogeneizador.
Cristalización	El homogeneizador se enciende y la solución se enfría con un baño de hielo hasta que esta alcanza los 15-20 °C. El homogeneizador se apaga una vez que se cristaliza la solución.	El homogeneizador se enciende y la solución se enfría con el recirculador 1.  Tan pronto como la temperatura interna alcanzó 2 °C por encima de la temperatura de detención diana, el agua de recirculación se cambia al recirculador 2 con el fin de detener el enfriamiento. Tan pronto como la temperatura comenzó a elevarse, se anotó el tiempo y el agua de recirculación se cambió de nuevo al recirculador 1 hasta que la suspensión alcanzó los 15-20 °C. El homogeneizador se apaga 90 s después del comienzo de la elevación de la temperatura, tras lo que se reemplaza con un mezclador de hélice.

El proceso de 200 gramos modificado se usó con éxito en cuatro períodos de lotes de recristalización de aripiprazol lauroxil (consistiendo cada uno en cinco lotes de recristalización). Se obtuvo de manera reproducible una distribución del tamaño de partícula similar a la del proceso de 200 gramos (sin modificar), tal como se observa en la FIG. 16. Las estadísticas de resumen se enumeran en la Tabla 9. Una comparación entre las estadísticas de la distribución del tamaño de partícula del aripiprazol lauroxil recristalizado del proceso modificado frente a las del proceso sin modificar reveló una dispersión más ajustada en el Dv[10], Dv[50] y Dv[90], mostrando claramente una mejora en la solidez y reproducibilidad del proceso.

**Tabla 9: Estadísticas de resumen de la distribución del tamaño de partícula de cuatro períodos de lotes**

Lote	Dv[10], $\mu\text{m}$	Dv[50], $\mu\text{m}$	Dv[90], $\mu\text{m}$
M1	5	21	36
M2	4	20	34
M3	6	21	35
M4	6	23	39
M5	6	23	39
2 A	6	21	36
2 B	6	23	39
2 C	7	26	42
2 D	7	23	38
2 E	5	21	36
3 A	7	24	40
3 B	6	23	39
3 C	6	22	38
3 D	6	23	39
3 E	6	23	41
4 A	6	22	37
4 B	6	24	39
4 C	4	20	34
4 D	4	21	37
4 E	4	22	37
Intervalo	4 - 7	20 - 26	34 - 42
Media	6	22	38
DT rel.	17 %	7 %	6 %

Escala de 1,75 kg

Se recrystalizó aripiprazol lauroxil usando el siguiente procedimiento. Se añadieron 2.156,0 g de acetato de isopropilo a un recipiente de recrystalización que contenía 1.750,0 g de aripiprazol lauroxil. La mezcla se calentó con agitación hasta 55-65 °C. Cuando el fármaco se disolvió visiblemente en solución, se añadieron 3.351,0 g de heptano calentado hasta 55-65 °C al recipiente de recrystalización. La mezcla resultante se calentó hasta 60-65 °C, punto en el que se introdujo glicol frío en la camisa del recipiente de recrystalización con el fin de enfriar la mezcla. Cuando la temperatura de la mezcla de acetato de isopropilo, heptano y aripiprazol lauroxil alcanzó los 34 °C, se inició la homogeneización. La temperatura se controló continuamente para determinar el inicio de la exoterma (comienzo de la precipitación o cristalización) y la exoterma máxima. Cuando la temperatura de la mezcla alcanzó el valor  $T_{mín}$  después de la exoterma ( $T_{mín2}$ ), se detuvo la homogeneización. Se introdujo más glicol frío en la camisa del recipiente con el fin de enfriar la mezcla hasta 18 °C, punto en el que se mantuvo la mezcla durante 5 minutos.

A continuación, se introdujo glicol caliente en la camisa del recipiente para recalentar la mezcla a 60-65 °C, punto en el que se volvió a introducir glicol frío en la camisa del recipiente de recrystalización con el fin de enfriar la mezcla. Cuando la temperatura de la mezcla de acetato de isopropilo, heptano y aripiprazol lauroxil alcanzó los 34 °C, se inició la homogeneización. La temperatura se controló continuamente para determinar el inicio de la exoterma y la exoterma máxima. Cuando la temperatura de la mezcla alcanzó el valor  $T_{mín}$  después de la exoterma ( $T_{mín2}$ ), se detuvo la homogeneización. Se introdujo más glicol frío en la camisa del recipiente con el fin de enfriar la mezcla hasta 18 °C. El aripiprazol lauroxil recrystalizado se filtró al vacío en un secador de filtro de extremo muerto y se enjuagó con 2.187,0 g de heptanos a temperatura ambiente. Los sólidos se secaron al vacío (10,66 kPa (80 Torr)) durante 40 horas en el mismo recipiente y se recogieron.

Escala de 4 kg

Se recrystalizó aripiprazol lauroxil usando el siguiente procedimiento. Se añadieron 4.940,0 g de acetato de isopropilo a un recipiente de recrystalización que contenía 4.000,0 g de aripiprazol lauroxil y la mezcla con agitación. Cuando el fármaco se disolvió visiblemente en solución ( $\geq 55$  °C), se añadieron 7.670,0 g de heptano calentado hasta 55-65 °C al recipiente de recrystalización. La mezcla resultante se calentó hasta  $\geq 60$  °C y, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos. A continuación, se introdujo glicol frío (28 °C) en la camisa del recipiente de recrystalización con el fin de enfriar la mezcla y, cuando la temperatura de la mezcla de acetato de isopropilo, heptano y aripiprazol lauroxil alcanzó los 33,8 °C, se inició la homogeneización. La temperatura se controló continuamente para determinar el inicio de la exoterma (comienzo de la precipitación o cristalización) y la exoterma máxima. (Si  $T_{mín}$  era menor de 33 °C, se realizaba, a continuación, otro bucle de recrystalización). Cuando la temperatura de la mezcla alcanzó el valor  $T_{mín}$  después de la exoterma ( $T_{mín2}$ ), se detuvo la homogeneización. Se introdujo más glicol frío en la camisa del recipiente con el fin de enfriar la mezcla hasta 18 °C.

A continuación, se introdujo glicol caliente en la camisa del recipiente para recalentar la mezcla a 60-65 °C, punto en el que se volvió a introducir glicol frío en la camisa del recipiente de recrystalización con el fin de enfriar la mezcla. Cuando la temperatura de la mezcla de acetato de isopropilo, heptano y aripiprazol lauroxil alcanzó los 33,8 °C, se inició la homogeneización. La temperatura se controló continuamente para determinar el inicio de la exoterma y la exoterma máxima. Cuando la temperatura de la mezcla alcanzó el valor  $T_{mín}$  después de la exoterma ( $T_{mín2}$ ), se detuvo la homogeneización. Se introdujo más glicol frío en la camisa del recipiente con el fin de enfriar la mezcla hasta 18 °C. El aripiprazol lauroxil recrystalizado se filtró al vacío en un secador de filtro de extremo muerto y se enjuagó con 9 kg de heptanos a temperatura ambiente. Los sólidos se secaron al vacío (2,66 kPa (20 Torr)) durante 20 horas en el mismo recipiente y se recogieron.

Ejemplo que usa sonicación en lugar de homogeneización

Se disolvió aripiprazol lauroxil (10 g) en acetato de isobutilo caliente (14 ml). Se añadió n-heptano (28 ml) a la solución caliente y la mezcla se calentó adicionalmente para disolver todos los sólidos. La solución caliente se colocó en un baño de sonicación y se sonicó durante 2 minutos. Se añadió hielo al baño de sonicación para enfriar la mezcla. Se formaron cristales de color blanco. Los cristales se filtraron usando un embudo Buchner y se lavaron con n-heptano frío (10 ml). A continuación, el sólido de color blanco se secó al vacío a temperatura ambiente durante una noche y dio como resultado 9,6 g de aripiprazol lauroxil recrystalizado (rendimiento del 96 %).

**Impacto de la distribución del tamaño de partícula (PSD) de aripiprazol lauroxil, el área superficial y el vehículo sobre los perfiles de liberación *in vivo***

Con el fin de explorar el efecto del vehículo de inyección sobre la exposición en plasma de aripiprazol, se realizó un estudio de dosificación IM (intramuscular) de dosis única en ratas. La dosificación en el estudio fue de 29 mg de profármaco de aripiprazol lauroxil recrystalizado, lo que es equivalente a 20 mg de base de aripiprazol. Las

siguientes dos formulaciones se prepararon y dosificaron por vía intramuscular a ratas macho:

(1) sustancia de fármaco recristalizada a granel de aripiprazol lauroxil suspendida en un vehículo de inyección de solución salina tamponada con fosfato con carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) (2 % en peso) y polisorbato 20 (0,2 % en peso); y

(2) sustancia de fármaco recristalizada de aripiprazol lauroxil suspendida en un vehículo de inyección de solución salina tamponada con fosfato usando monolaurato de sorbitán (SML) (0,5 % en peso) y polisorbato 20 (0,2 % en peso).

La FIG. 17 muestra perfiles farmacocinéticos de aripiprazol que resultan de la administración intramuscular de una dosis única de aripiprazol lauroxil recristalizado (20 mg de equivalentes de aripiprazol) suspendido en el vehículo de NaCMC o bien SML, a ratas macho, para evaluar el efecto del vehículo de inyección en el perfil *in vivo*. Se sometieron a ensayo dos series de sustancia de fármaco de aripiprazol lauroxil recristalizado. El análisis farmacocinético mostró que las suspensiones preparadas a partir de la misma serie de sustancia de fármaco dieron como resultado perfiles de pK *in vivo* esencialmente superpuestos del aripiprazol, independiente del vehículo de inyección. Los parámetros de pK, resumidos en la Tabla 10, indicaron que el vehículo de inyección no afectó significativamente a la  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$  o  $AUC_{0-\text{Túltima}}$ .

**Tabla 10: Parámetros de pK de una administración única IM de aripiprazol lauroxil recristalizado en ratas macho**

serie de sustancia de fármaco, vehículo	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml) <sup>a</sup>	$T_{\text{máx}}$ (día) <sup>b</sup>	$AUC_{0-\text{Túltima}}$ <sup>c</sup> (día*ng/ml)
Serie A, suspendida en vehículo de NaCMC	34,2 ± 6,21	13,8 ± 3,66	735 ± 82,7
Serie A, suspendida en vehículo de SML	43,1 ± 8,60	16,0 ± 1,55	836 ± 73,0
serie de sustancia de fármaco, vehículo	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml) <sup>a</sup>	$T_{\text{máx}}$ (día) <sup>b</sup>	$AUC_{0-\text{Túltima}}$ <sup>c</sup> (día*ng/ml)
Serie B, suspendida en vehículo de NaCMC	22,7 ± 1,17	17,2 ± 5,74	638 ± 53,7
Serie B, suspendida en vehículo de SML	23,4 ± 6,47	17,2 ± 3,66	643 ± 146

<sup>a</sup> $C_{\text{máx}}$ : la concentración en plasma máxima precipitada observada.  
<sup>b</sup> $T_{\text{máx}}$ : el tiempo en el que se produjo la  $C_{\text{máx}}$ .  
<sup>c</sup> $AUC_{0-\text{Túltima}}$ : el área bajo la curva de concentración en plasma precipitada en función del tiempo desde el Tiempo 0 hasta la última concentración en plasma precipitada medida.

El impacto de la distribución del tamaño de partícula (PSD) y el área superficial sobre el pK de aripiprazol se investigó adicionalmente usando cuatro series de aripiprazol lauroxil recristalizado en el modelo de pK IM en ratas a la misma dosis de 29 mg de aripiprazol lauroxil equivalente a 20 mg de aripiprazol. Las mediciones de la PSD y el área superficial en las cuatro series se presentan en la Tabla 11 y los perfiles de PSD se ilustran en la FIG. 18.

**Tabla 11: Mediciones de la PSD y el área superficial en series de sustancias de fármaco recristalizadas a granel de aripiprazol lauroxil**

N.º de serie	Dv[10] $\mu\text{m}^a$	Dv[50] $\mu\text{m}^a$	Dv[90] $\mu\text{m}^a$	Área superficial ( $\text{m}^2/\text{g}$ )
X2	3	15	35	0,73
X1	3	9	24	1,10
X3	3	8	20	1,32
X4	3	12	30	Sin medir

<sup>a</sup>En una preparación y medición individuales, los errores del método de PSD en las métricas de volumen son: Dv[10] =  $\pm 0,9 \mu\text{m}$ , Dv[50] =  $\pm 3,5 \mu\text{m}$  y Dv[90] =  $\pm 5,7 \mu\text{m}$ . En un promedio de tres preparaciones y mediciones, los errores del método de PSD serían Dv[10] =  $\pm 0,5 \mu\text{m}$ , Dv[50] =  $\pm 2,0 \mu\text{m}$  y Dv[90] =  $\pm 3,3 \mu\text{m}$ .

A fin de examinar las influencias de la PSD y el área superficial sobre el pK de aripiprazol, las series caracterizadas de aripiprazol lauroxil recristalizado enumeradas en la Tabla 11 se suspendieron en vehículo de SML y se administraron mediante administración IM a ratas macho. Los perfiles de pK de aripiprazol se representan en la FIG. 19 y los parámetros de pK se presentan en la Tabla 12. Estos datos muestran que el material con una PSD más pequeña y un área superficial aumentada (es decir, la serie X3) dará como resultado

velocidades de liberación más rápidas (Figura 19, curva más alta). (La velocidad de liberación se expresa como exposición en plasma de aripiprazol (depende tanto de la velocidad de disolución de aripiprazol lauroxil recristalizado como de la velocidad de conversión mediada por esterasa de aripiprazol lauroxil en aripiprazol). El material con una PSD más grande y un área superficial disminuida (es decir, la serie X2) dará como resultado velocidades de liberación más lentas (Figura 19, curva más baja). De manera importante, el examen del AUC<sub>inf</sub> calculado indica que la exposición sistémica fue similar para todos los grupos en este experimento.

**Tabla 12: Parámetros de pK de aripiprazol después de una administración IM individual de aripiprazol lauroxil recristalizado suspendido en vehículo de inyección SML en ratas macho**

Serie de fármaco	Grupo	Área superficial (m <sup>2</sup> /g)		C <sub>máx</sub> <sup>a</sup> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> <sup>b</sup> (día)	AUC <sub>0-Túltima</sub> <sup>c</sup> (día*ng/ml)	AUC <sub>inf</sub> <sup>d</sup> (día*ng/ml)
Serie X3	C	1,32	Media	43,1	16,0	836	894
			DT	8,60	1,55	73,0	91
Serie X1	A	1,10	Media	35,0	15,5	817	1050
			DT	6,76	3,73	66,7	157
Serie X4	D	Sin medir	Media	28,9	16,0	713	952
			DT	6,23	1,55	153,0	282
Serie X2	B	0,73	Media	23,4	17,2	643	918
			DT	6,47	3,66	146,0	184

<sup>a</sup>C<sub>máx</sub>: la concentración en plasma máxima precipitada observada.  
<sup>b</sup>T<sub>máx</sub>: el tiempo en el que se produjo la C<sub>máx</sub>.  
<sup>c</sup>AUC<sub>0-Túltima</sub>: el área bajo la curva de concentración en plasma precipitada en función del tiempo desde el Tiempo 0 hasta la última concentración en plasma precipitada medida.  
<sup>d</sup>AUC<sub>inf</sub>: el área bajo la curva de la concentración en plasma en función del tiempo desde el Tiempo 0 hasta el infinito.

Las conclusiones de estos experimentos son que las mediciones de tanto la PSD como el área superficial fueron aspectos importantes de la caracterización de las propiedades físicas de los cristales de fármaco de aripiprazol lauroxil. Conforme a un mecanismo de liberación que está dominado por la disolución de cristales, los datos obtenidos a partir de estos estudios de pK resaltan el orden de clasificación con respecto a las áreas superficiales y los perfiles de pK. Este ordenamiento es coherente con el carácter de los cristales de profármacos insolubles, en concreto, que la distribución del tamaño de partícula y el área superficial de aripiprazol lauroxil son los atributos clave que influyen en el rendimiento *in vivo*.

En conclusión, tal como se demostró en los estudios de pK descritos anteriormente, el rendimiento del producto de fármaco de aripiprazol lauroxil recristalizado estuvo dominado por las propiedades físicas de los cristales del producto. La disolución de aripiprazol lauroxil después de la inyección estuvo limitada por la lenta disolución de los cristales de fármaco e iba en función de la cantidad de área superficial expuesta del material de aripiprazol lauroxil. La distribución del tamaño de partícula y el área superficial de aripiprazol lauroxil fueron los atributos clave que influyeron en el rendimiento *in vivo*.

#### Recristalización en dos pasadas

Se desarrolló un procedimiento de recristalización en dos pasadas para mejorar adicionalmente la reproducibilidad y el control del tamaño de partícula.

Tal como se ha descrito anteriormente, la cristalización de aripiprazol lauroxil se produce después del enfriamiento de la mezcla del fármaco, el primer disolvente (tal como acetato de isopropilo) y el segundo disolvente (tal como n-heptano) hasta una condición sobresaturada. El control de la temperatura de la solución para alcanzar una temperatura de inicio específica ("T<sub>mínima</sub>" o "T<sub>mín</sub>" de la exoterma) para la cristalización resulta importante para controlar la distribución del tamaño de partícula y el área superficial finales de los cristales de aripiprazol lauroxil. La nucleación y cristalización se pueden inducir mediante la iniciación de un mezclado de alto cizallamiento, a medida que la mezcla sobresaturada se aproxima a una temperatura diana. El proceso de recristalización de la presente invención produce de manera reproducible cristales de aripiprazol lauroxil con parámetros de distribución del tamaño de partícula y de área superficial deseables.

Posteriormente a los estudios descritos anteriormente que implican la recristalización en una pasada o una única pasada de recristalización, se realizaron estudios adicionales en equipos ultralimpios.

En la fabricación de productos farmacéuticos estériles, el procesamiento se realiza en equipos ultralimpios para garantizar la calidad y reducir la contaminación. El equipo se limpia y se esteriliza con vapor en su lugar antes de su uso. El acabado de la superficie se controla para que sea muy suave para ayudar en la limpieza. Después

de la limpieza y durante su uso, el equipo se debe mantener totalmente cerrado al medio ambiente para evitar la contaminación. Una primera pasada de recrystalización puede no comportarse siempre tan predeciblemente tal como se desea. Por ejemplo, la variación en el tiempo de inicio de la cristalización o la temperatura de cristalización puede ser inaceptablemente grande, dando como resultado partículas recrystalizadas que tienen parámetros de distribución del tamaño de partícula y área superficial subóptimos. Además, dado que el proceso se realiza en equipos totalmente cerrados, los medios convencionales de adición de cristales sólidos para facilitar la cristalización pueden resultar altamente poco prácticos.

Por consiguiente, se desarrolló un proceso para facilitar adicionalmente la recrystalización reproducible de aripiprazol lauroxil. Los cristales de aripiprazol lauroxil se formaron, en primer lugar, mediante el enfriamiento y la precipitación en condiciones sobresaturadas con o sin homogeneización. A continuación, la solución se volvió a calentar y los cristales se volvieron a disolver. Cuando la solución se volvió a enfriar, los cristales se precipitaron de manera fiable, con la ayuda de un mezclado de alto cizallamiento, a medida que se aproximaba a la temperatura diana, tanto como en el proceso de cristalización en una pasada descrito anteriormente.

En los experimentos repetidos, la recrystalización de primera pasada dio como resultado una gran variación en el tiempo desde el inicio del homogeneizador hasta la formación de cristales. El tiempo hasta la cristalización varió de aproximadamente 1 minuto a más de 37 minutos. Se observó una mayor variación en la  $T_{mín}$  de cristalización. Los resultados de la recrystalización de primera pasada se muestran en la Tabla 13.

**TABLA 13**

N.º de muestra	Pasada de cristalización	Tiempo del homogeneizador ENCENDIDO	Tiempo del inicio de la cristalización ( $T_{mín}$ )	Tiempo de la inducción (tiempo del inicio de la cristalización - tiempo del homogeneizador ENCENDIDO)	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO, °C	$T_{mín}$ , °C
Z1	1	17:46	34:00	16:14	35	31,3
Z2	1	16:37	17:35	0:58	35	34,6
Z3	1	17:06	54:59	37:53	35	29,5

Después de la siembra, la segunda pasada posterior de recrystalización se produjo de manera rápida y reproducible aproximadamente 1 minuto o menos después del inicio de la homogeneización. Se logró una variación mucho menor de la  $T_{mín}$ . Los resultados de la segunda pasada de recrystalización se muestran en la Tabla 14.

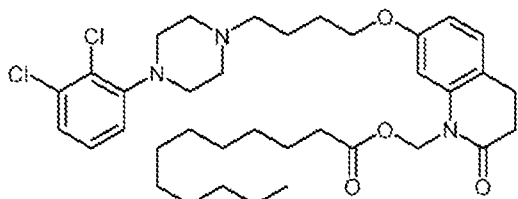
**TABLA 14**

N.º de muestra	Pasada de cristalización	Tiempo del homogeneizador ENCENDIDO	Tiempo del inicio de la cristalización ( $T_{mín}$ )	Tiempo de la inducción (tiempo del inicio de la cristalización - tiempo del homogeneizador ENCENDIDO)	Temperatura del homogeneizador ENCENDIDO, °C	$T_{mín}$ , °C
Z1	2	17:03	18:05	1:02	35	34,6
Z2	2	17:03	17:50	0:47	35	34,6
Z3	2	17:22	17:49	0:27	35	34,8

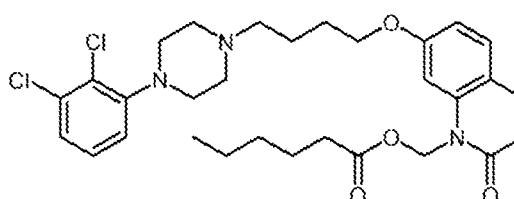
Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones preferidas de la misma, aquellos expertos en la materia comprenderán, a la luz de la presente divulgación, que se pueden realizar en la misma diversos cambios en la forma y los detalles sin alejarse del alcance de la invención abarcada en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II) en forma de cristal:



Fórmula (I)



Fórmula (II)

comprendiendo el procedimiento las etapas de:

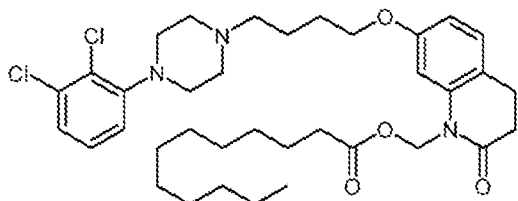
- (a) obtener una solución de fármaco mediante la combinación del compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal o un solvato del mismo con un primer disolvente;
  - (b) combinar, opcionalmente, la solución de fármaco con un segundo disolvente para formar una mezcla;
  - (c) enfriar la mezcla; y
  - (d) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de 0-5 °C por encima de una temperatura diana, homogeneizar la mezcla para inducir la formación del compuesto de Fórmula (I) o (II) en forma de cristal;
- en donde, cuando está ausente la etapa (b), la etapa (c) comprende enfriar la solución de fármaco de la etapa (a) y la etapa (d) comprende homogeneizar la solución de fármaco para formar el compuesto.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la temperatura es 31 °C a 38 °C.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, que comprende, además, las etapas de:

- (e) detener la homogeneización y volver a disolver el compuesto de Fórmula (I) o (II) en forma de cristal mediante el calentamiento de la mezcla;
- (f) enfriar la mezcla; y
- (g) cuando la temperatura de la mezcla se encuentra dentro del intervalo de 0-5 °C por encima de una temperatura diana, en donde la temperatura diana es de 31 °C a 38 °C, homogeneizar adicionalmente la mezcla para inducir la formación del compuesto de Fórmula (I) o (II) en forma de cristal.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto de Fórmula (I) o (II) es un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el compuesto de Fórmula (I) o (II) en forma de cristal comprende partículas cristalizadas que tienen un área superficial de 0,50 a 3,3 m<sup>2</sup>/g.

6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que las partículas cristalizadas tienen un área superficial de 0,80 a 1,1 m<sup>2</sup>/g, opcionalmente en el que las partículas cristalizadas tienen un área superficial de 1,00 m<sup>2</sup>/g.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto de Fórmula (I) o (II) en forma de cristal comprende partículas cristalizadas y el Dv[50] de las partículas cristalizadas es de 10 a 30 micrómetros.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que en la etapa (a) el primer disolvente es acetato de isopropilo o una mezcla de acetato de isopropilo y n-heptano.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que en la etapa (b) el segundo disolvente es n-heptano.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que, en la etapa (b), la temperatura de la solución se encuentra en el intervalo de 55 °C a 65 °C.
- 5 11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que, en la etapa (d), la temperatura de la solución se encuentra en el intervalo de 31 °C a 35 °C.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que, en la etapa (d), la temperatura de la solución es de 34 °C.
- 10 13. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que una o más de las etapas (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g) se realizan con agitación.
14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) o (II) en forma de cristal comprende partículas cristalizadas y en el que el procedimiento comprende, además, la etapa de filtrar las
- 15 partículas cristalizadas, enjuagar las partículas cristalizadas y secar las partículas cristalizadas.



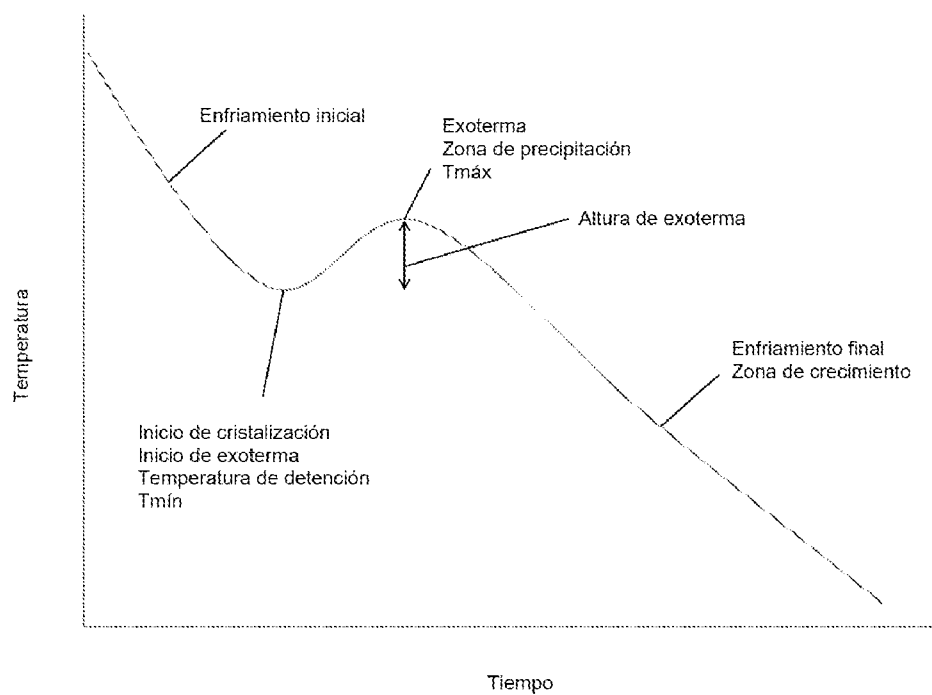


FIG. 1

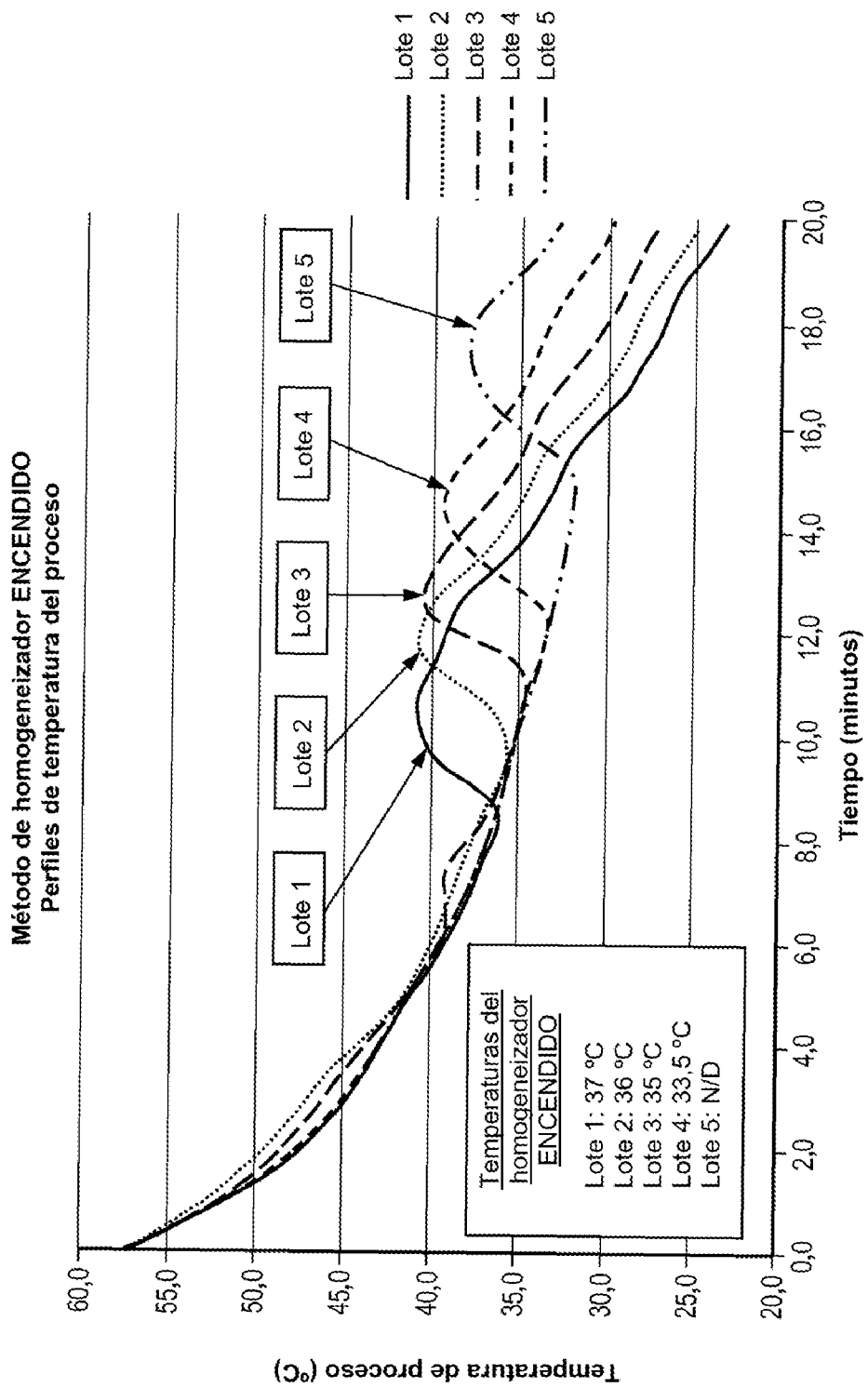


FIG. 2

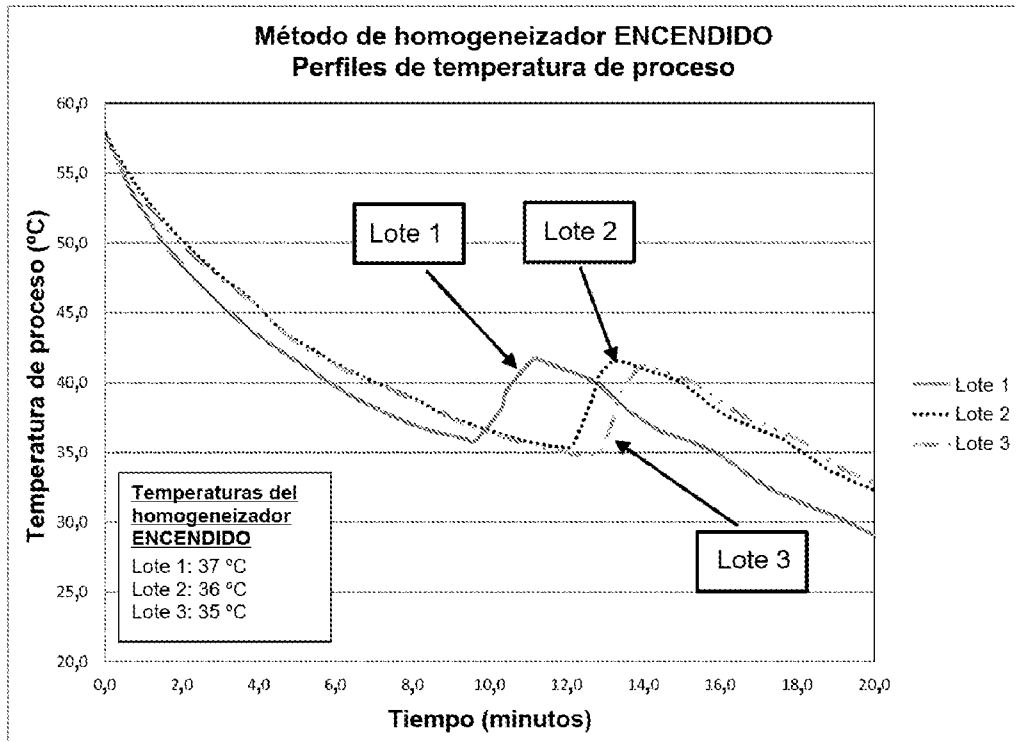


FIG. 3

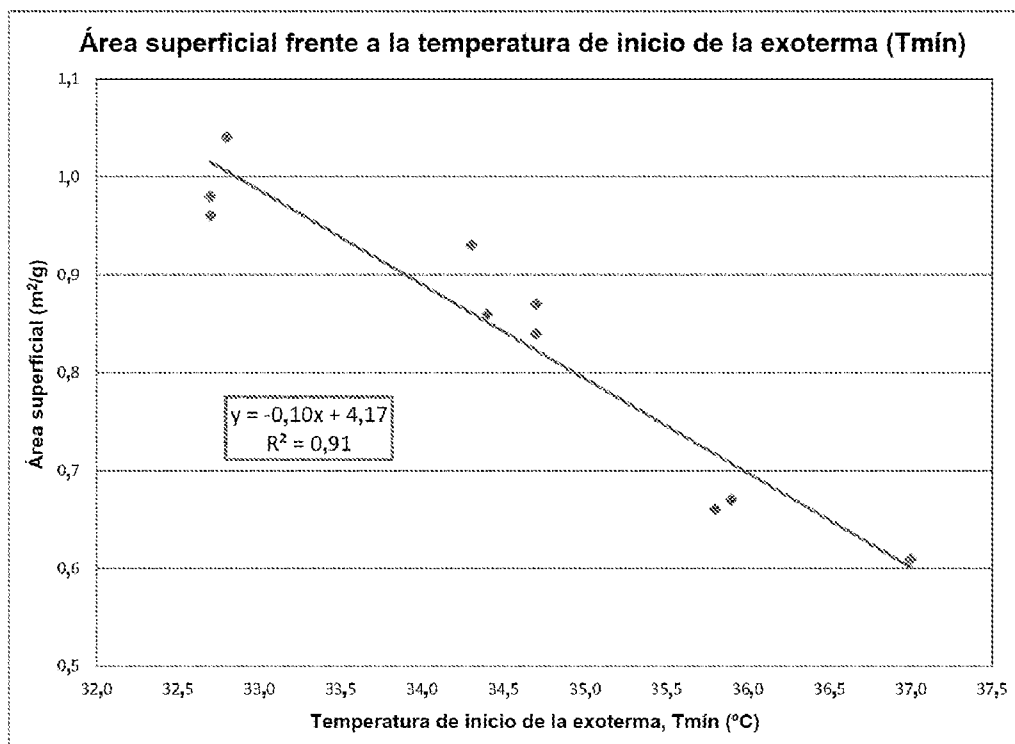


FIG. 4

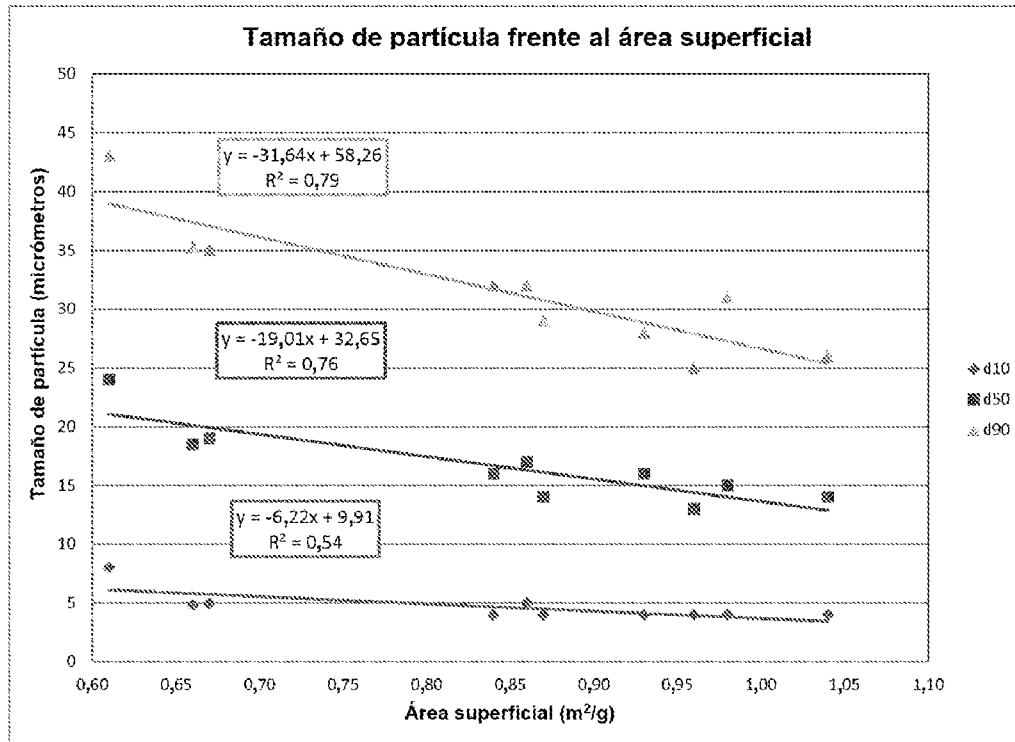


FIG. 5

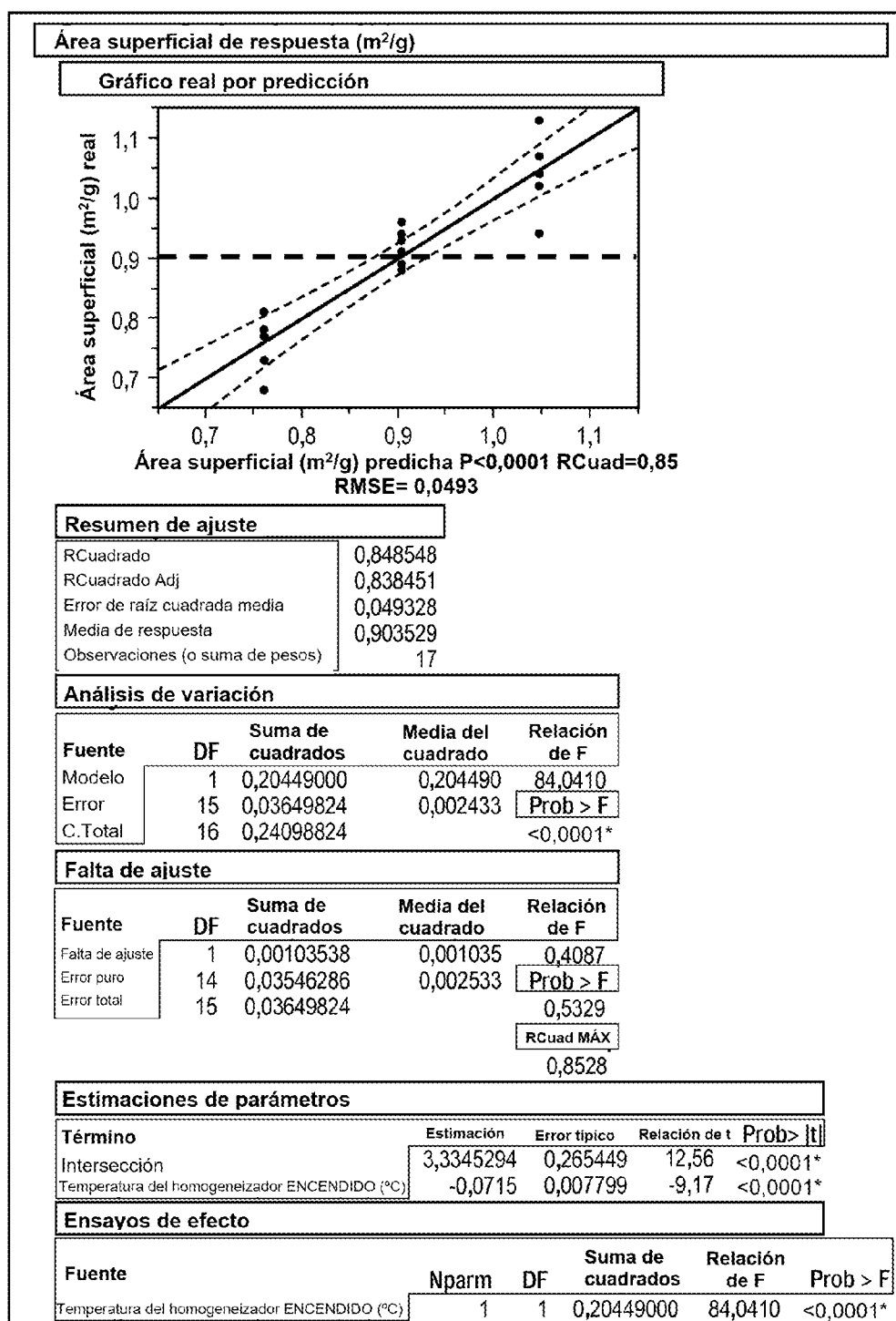


FIG. 6

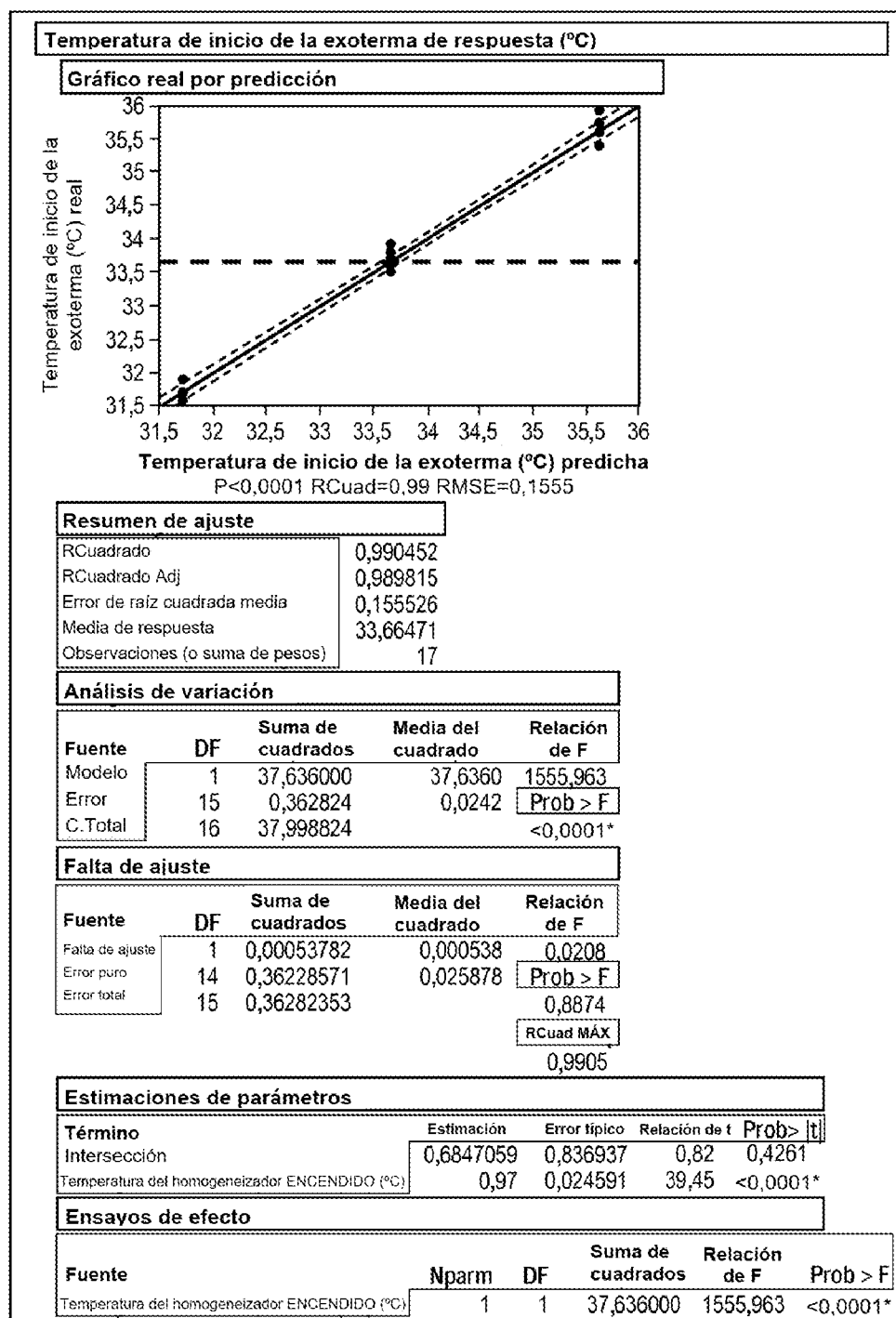


FIG. 7

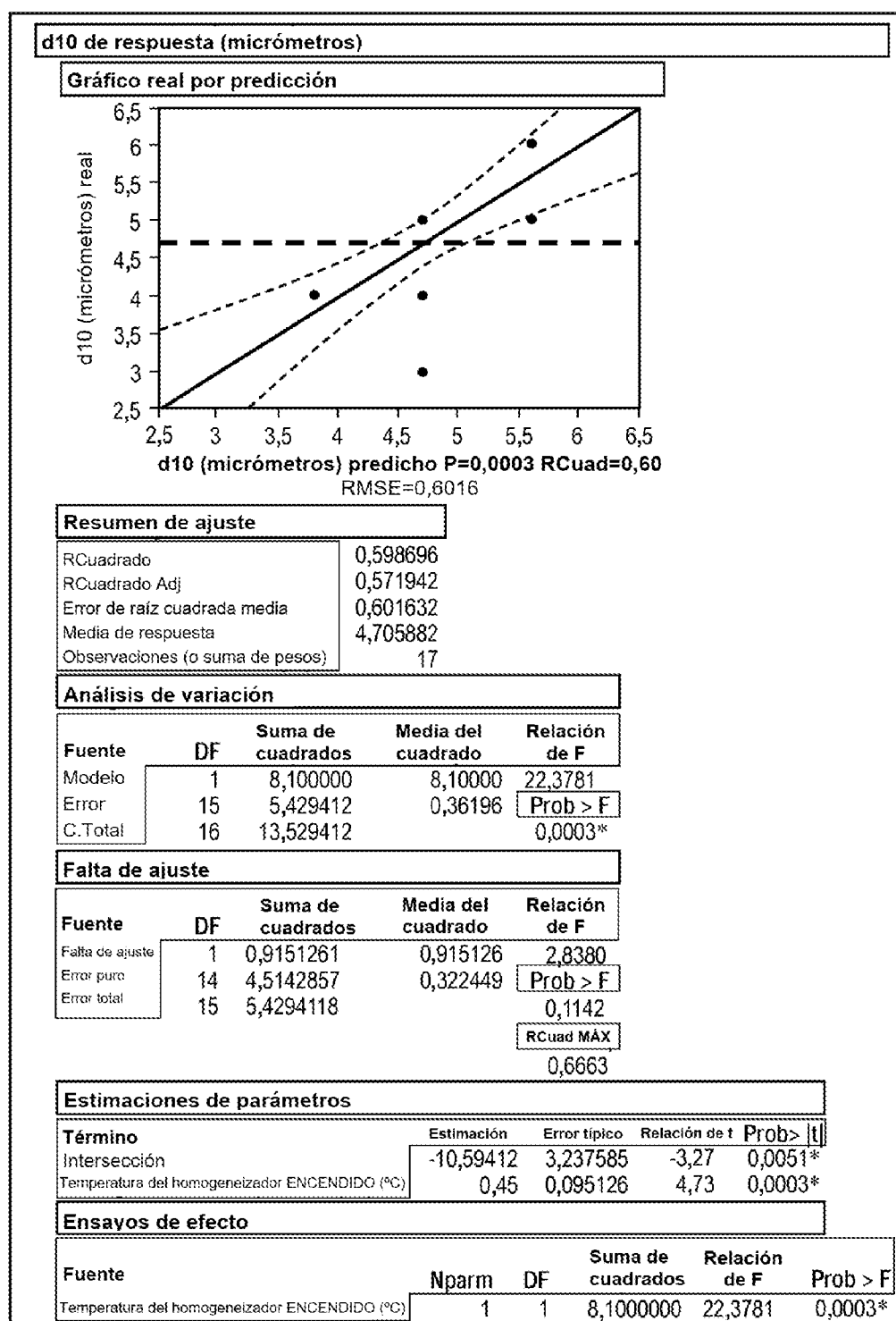


FIG. 8



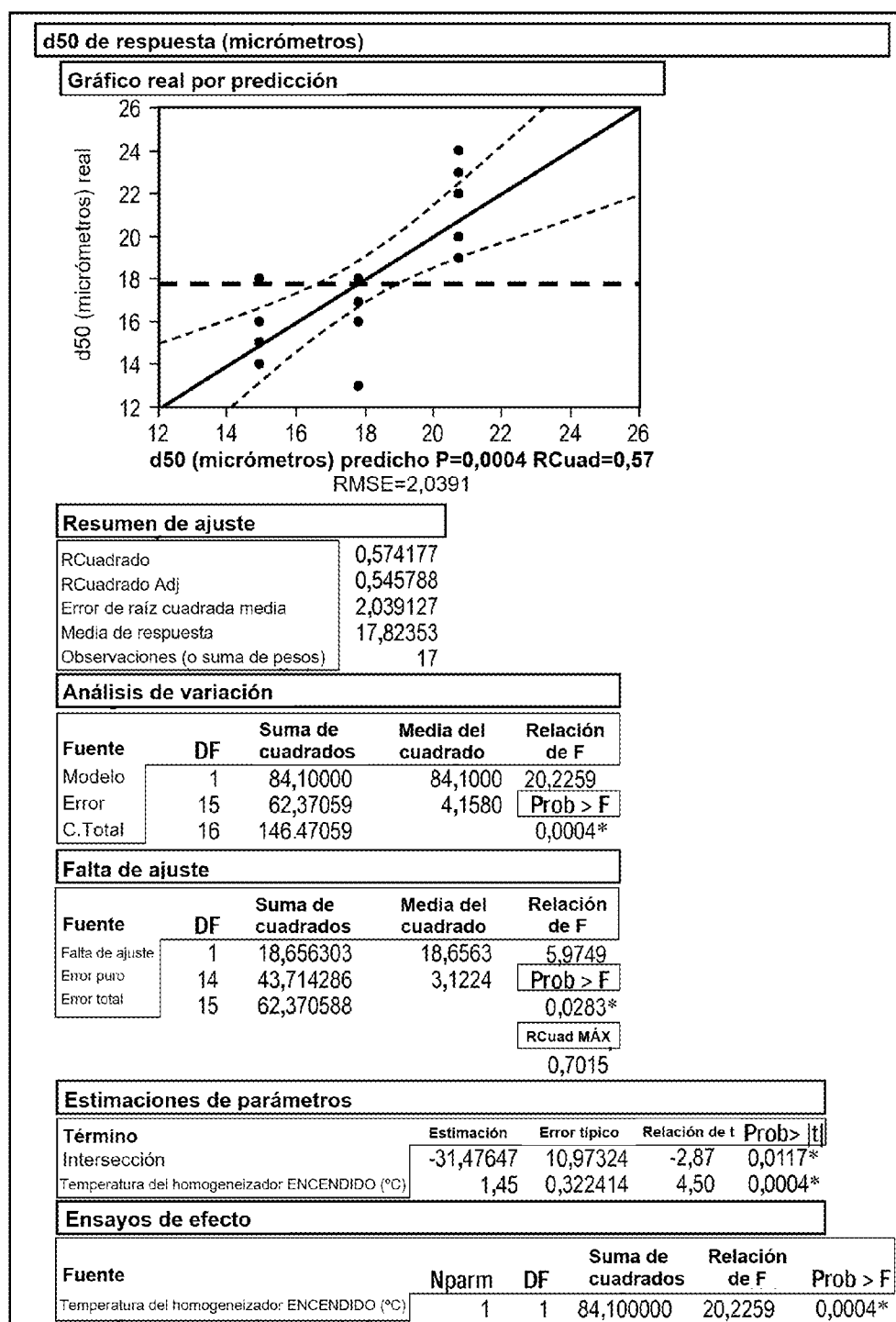


FIG. 9

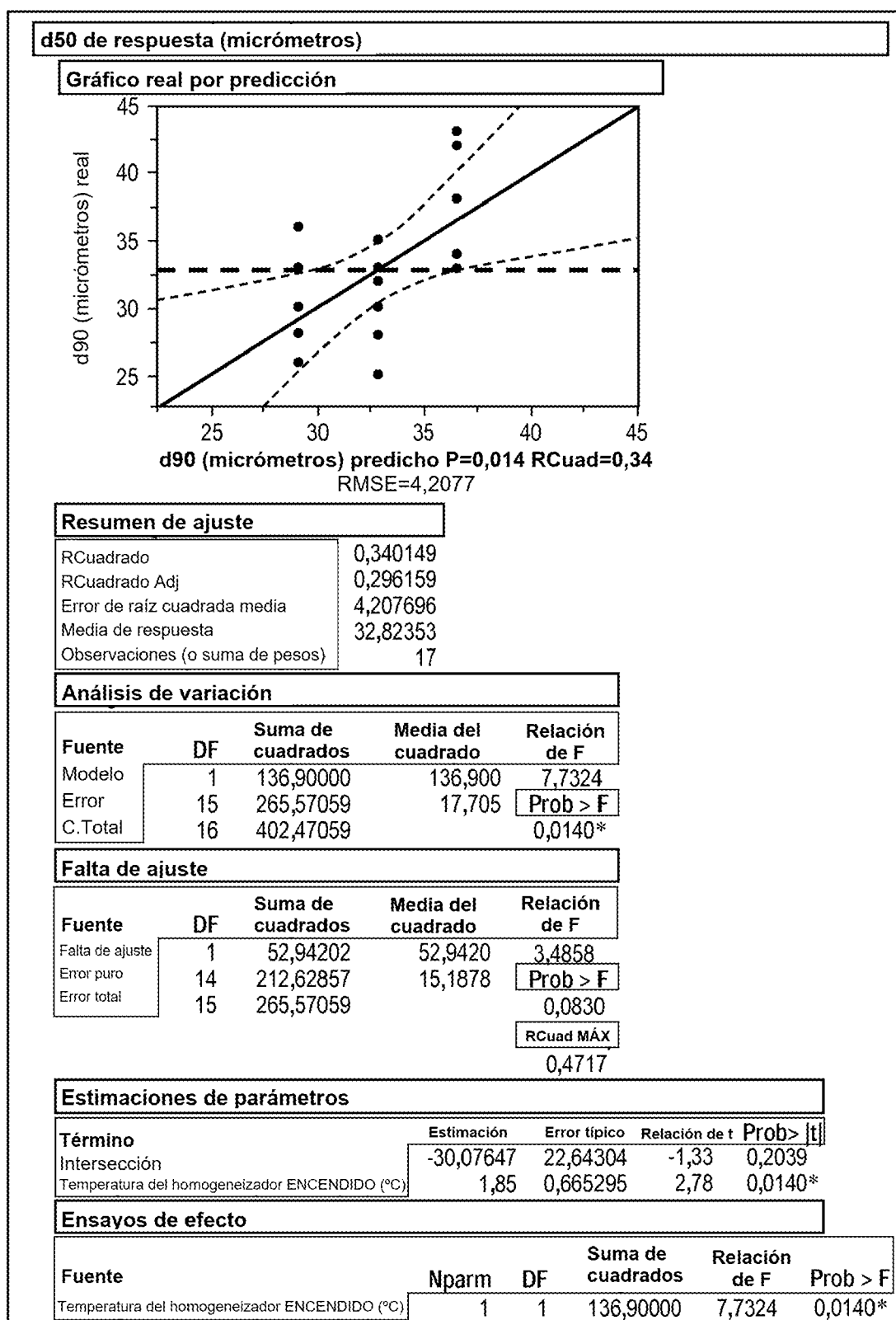


FIG. 10

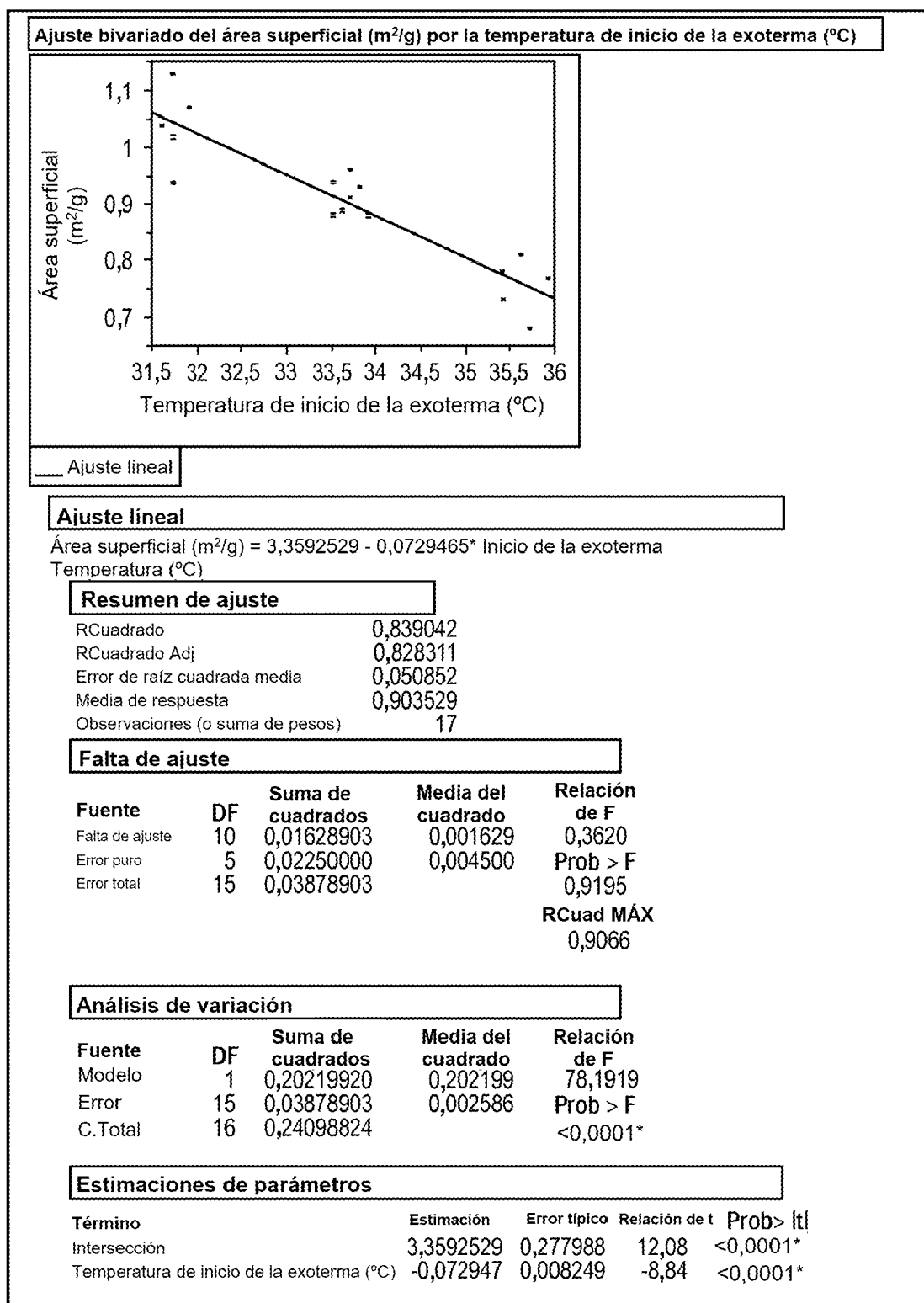


FIG. 11

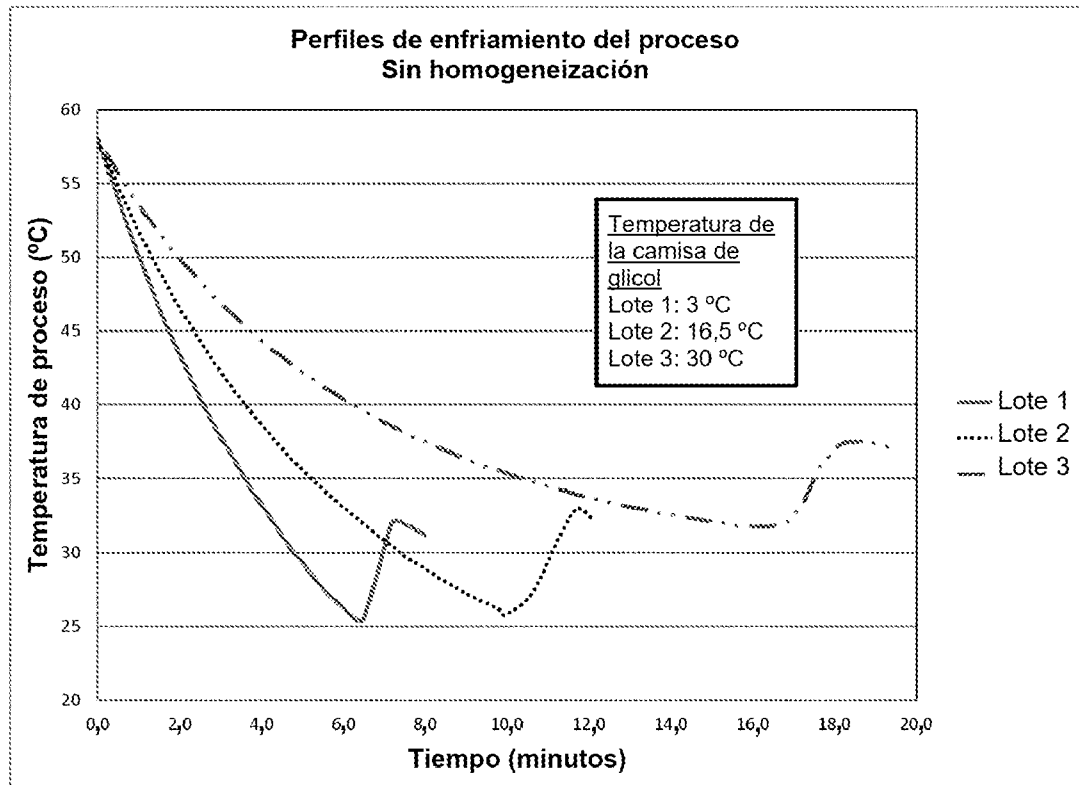


FIG. 12

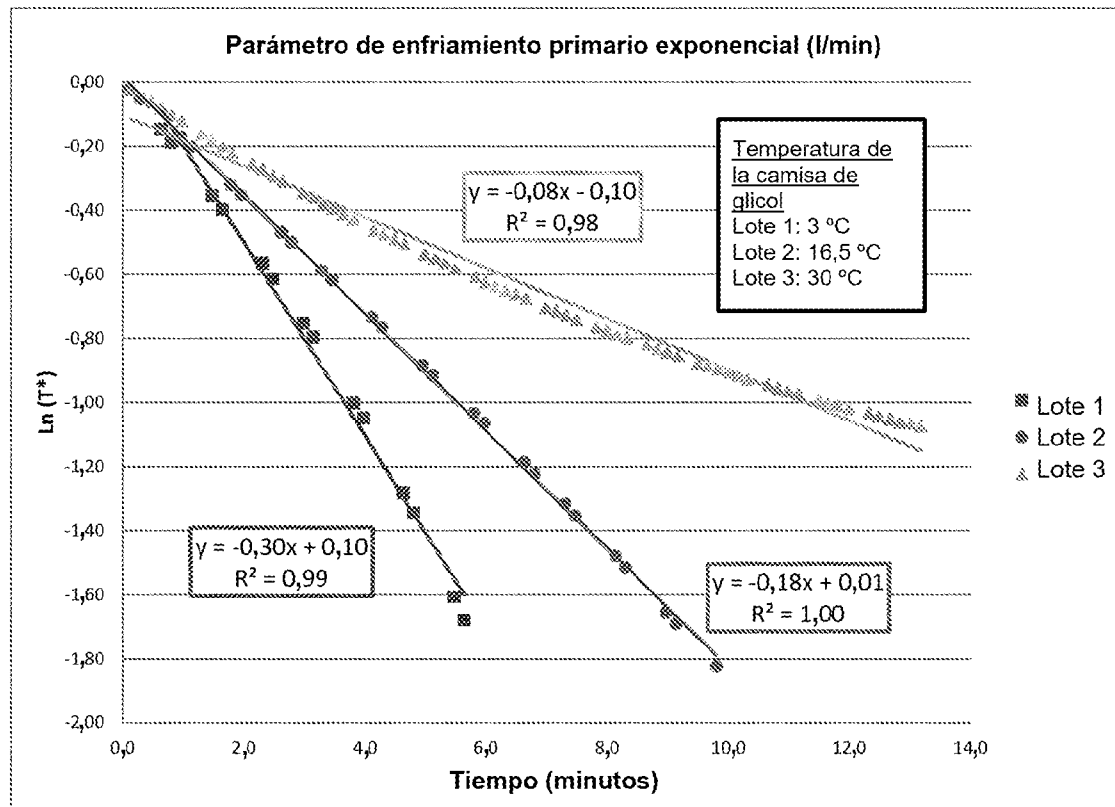


FIG. 13

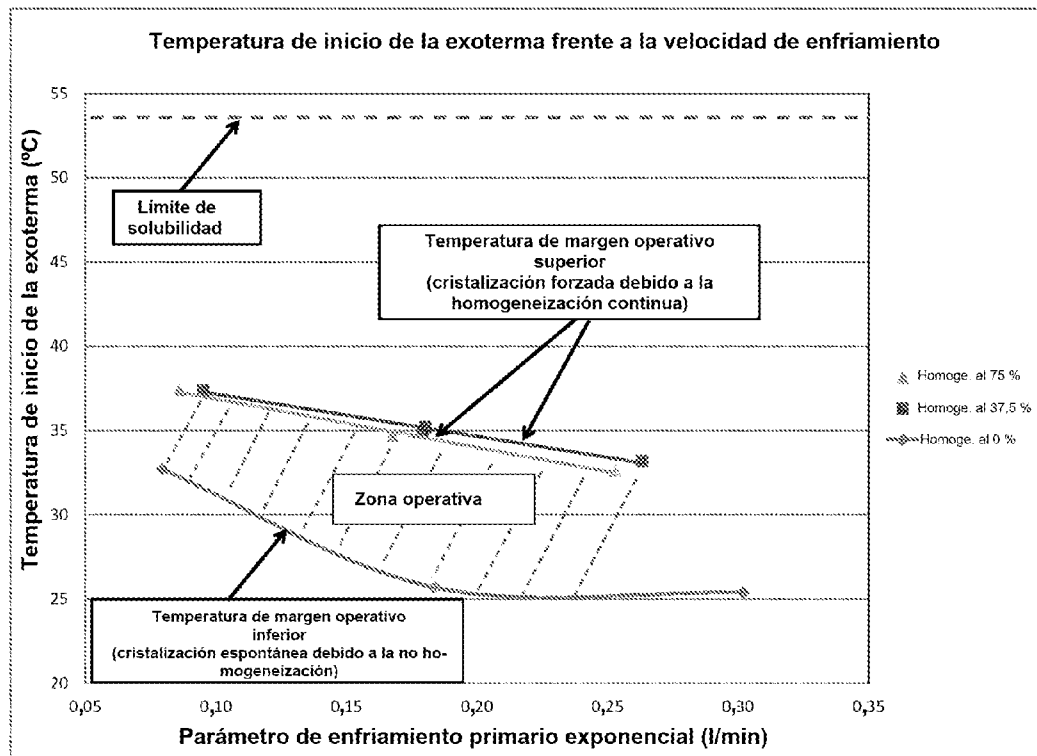


FIG. 14

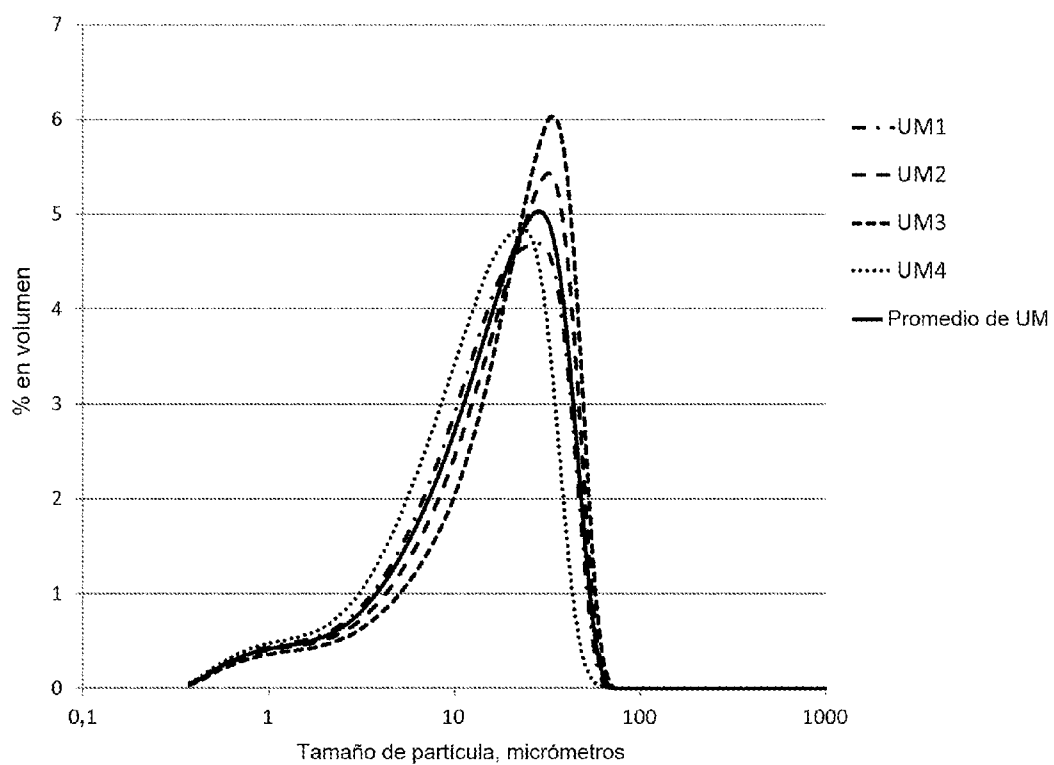


FIG. 15

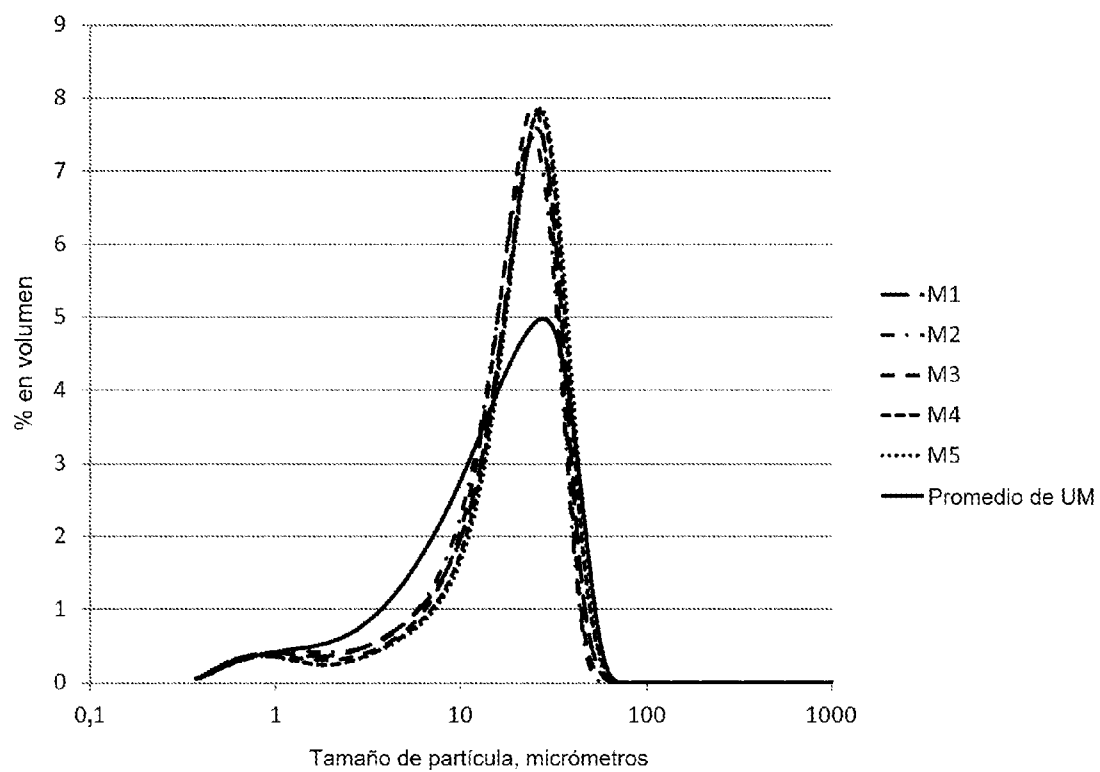


FIG. 16



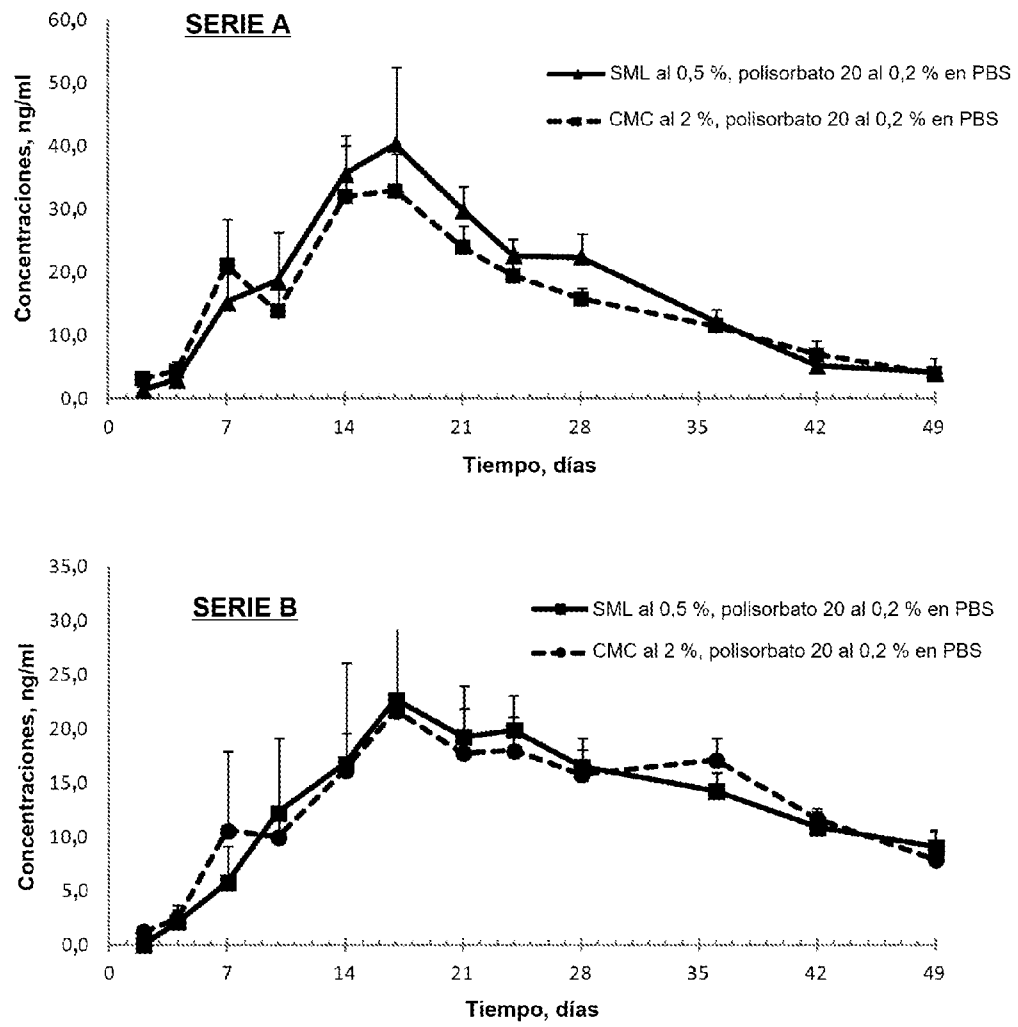


FIG. 17

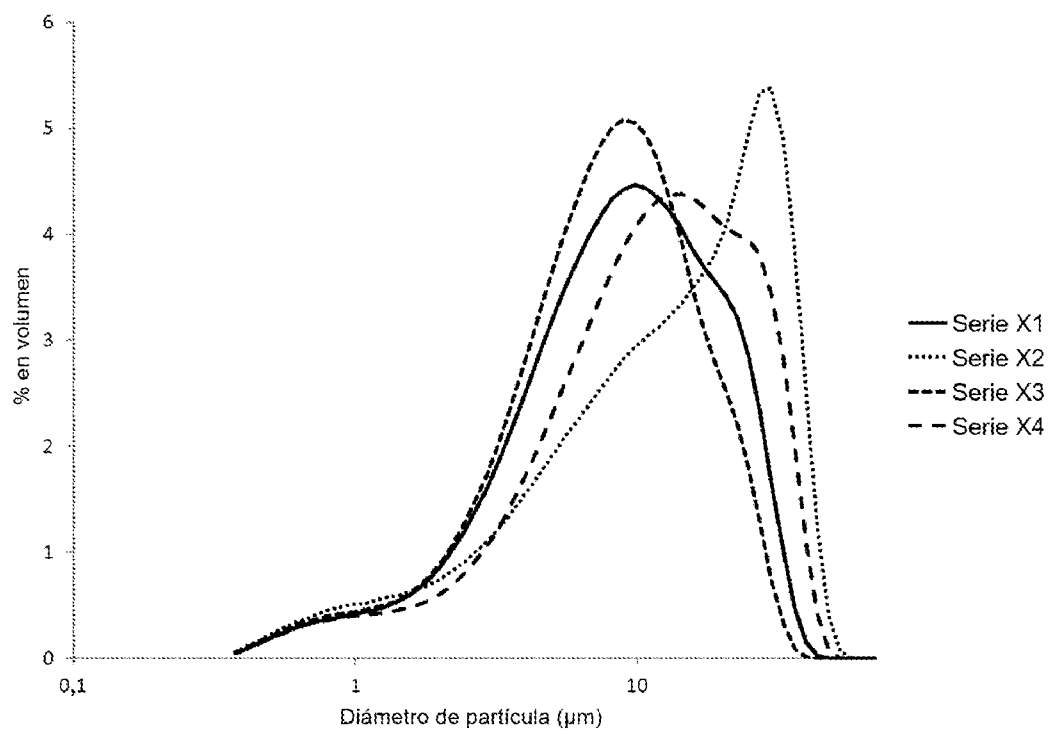


FIG. 18

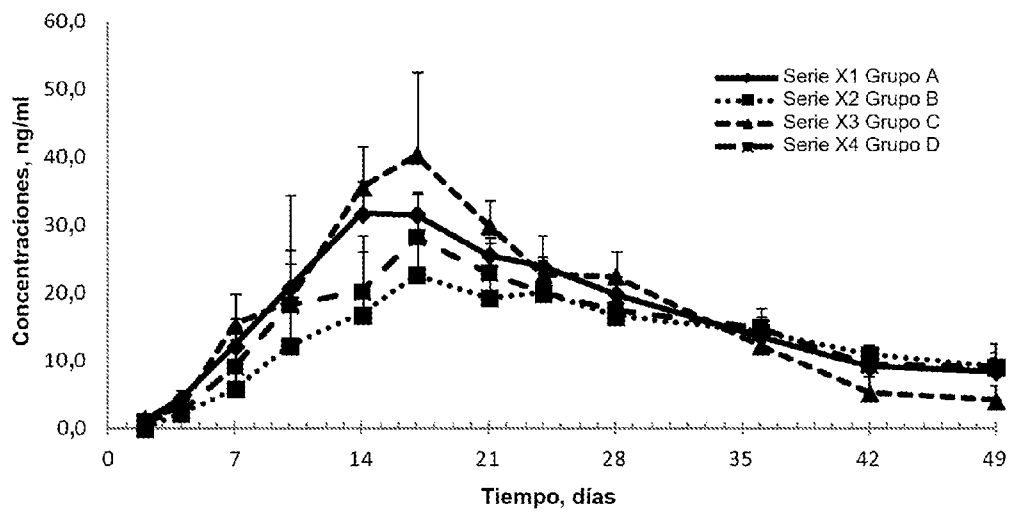


FIG. 19