



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 220**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08000359 .3**

96 Fecha de presentación : **25.09.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1927356**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Medicamento a base de aripiprazol (cristal D) que tiene higroscopicidad reducida y su procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **25.09.2001 JP 2001-290645**
14.11.2001 JP 2001-348276
27.03.2002 CA 2379005

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2010

73 Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9, Kanda-Tsukasacho 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es: **Bando, Takuji;**
Aoki, Satoshi;
Kawasaki, Junichi;
Ishigami, Makoto;
Taniguchi, Youichi;
Yabuuchi, Tsuyoshi;
Fujimoto, Kiyoshi;
Nishioka, Yoshihiro;
Kobayashi, Noriyuki;
Fujimura, Tsutomu;
Takahashi, Masanori;
Abe, Kaoru;
Nakagawa, Tomonori;
Shinham, Koichi;
Utsumi, Naoto;
Tominaga, Michiaki;
Oi, Yoshihiro;
Yamada, Shohei y
Tomikawa, Kenji

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Medicamento a base de aripiprazol (cristal D) que tiene higroscopicidad reducida y su procedimiento de preparación.

Descripción detallada de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma mejorada de aripiprazol que tiene una higroscopicidad reducida y a los procedimientos para la preparación de esta forma mejorada.

Antecedentes de la invención

El aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un agente antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia (U.S. 4.734.416 y U.S. 5.006.528). La esquizofrenia es un tipo común de psicosis caracterizada por falsas ilusiones, alucinaciones y un amplio retraimiento de los demás. El comienzo de la esquizofrenia se produce típicamente entre la edad de los 16 y los 25 y afecta a 1 de cada 100 individuos en todo el mundo. Es más prevalente que la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la diabetes dependiente de insulina y la distrofia muscular. La diagnosis y el tratamiento precoces pueden conducir a una recuperación y unos resultados significativamente mejorados. Por otra parte, la intervención terapéutica precoz puede evitar costosas hospitalizaciones.

Según el Ejemplo 1 de la Publicación de la Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990, se fabrican cristales de aripiprazol anhidro por ejemplo haciendo reaccionar 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y recristalizando el aripiprazol anhidro puro resultante con etanol. Asimismo, según Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de Octubre de 1996), los cristales de aripiprazol anhidro son fabricados calentando hidrato de aripiprazol a 80°C. No obstante, los cristales de aripiprazol anhidro obtenidos mediante los métodos mencionados antes tienen la desventaja de ser significativamente higroscópicos.

La higroscopicidad de estos cristales los hace difíciles de manipular puesto que se deben tomar medidas costosas y onerosas con el fin de asegurar que no están expuestos a humedad durante su tratamiento y formulación. Expuesta a la humedad, la forma anhidra puede absorber agua y convertirse en una forma hidratada. Esto presenta diversas desventajas. Primero las formas hidratadas del aripiprazol tienen la desventaja de ser menos biodisponibles y menos solubles que las formas anhidras del aripiprazol. Segundo, la variación en la cantidad de fármaco de aripiprazol hidratado versus anhidro de lote a lote podría fracasar en el cumplimiento de las especificaciones establecidas por las agencias reguladoras de fármacos. Tercero, la molienda puede hacer que la sustancia fármaco, los Cristales Anhidros Convencionales, se adhieran al equipo de fabricación lo que puede producir un retraso en la preparación, un incremento de la implicación del operario, un incremento del coste, un incremento del mantenimiento y una disminución del rendimiento de producción. Cuarto, además de los problemas causados por la introducción de humedad durante la preparación de estos cristales anhidros higroscópicos, el potencial de absorción de humedad durante el almacenamiento y la manipulación afectarían adversamente a la solubilidad de la sustancia fármaco de aripiprazol. De este modo, la vida media en el estante del producto podría disminuir significativamente y/o los costes de empaquetamiento podrían aumentar significativamente. Sería muy deseable descubrir una forma de aripiprazol que poseyera una baja higroscopicidad facilitando de ese modo las operaciones de transformación y formulación farmacéuticas requeridas para producir unidades de dosificación de un producto medicinal de aripiprazol que tenga una vida media en el estante mejor, una solubilidad adecuada y una biodisponibilidad adecuada.

Asimismo, en Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de Octubre, 1996) se establece que, los cristales de aripiprazol anhidro existen en forma de cristales de tipo I y cristales de tipo II; los cristales de tipo I de aripiprazol anhidro pueden ser preparados mediante recristalización en una solución etanólica de aripiprazol, o mediante calentamiento de hidrato de aripiprazol a 80°C; y los cristales de tipo II de aripiprazol anhidro pueden ser preparados mediante calentamiento de cristales de tipo I de aripiprazol anhidro a 130-140°C durante 15 horas.

Mediante los métodos anteriormente mencionados, no se pueden preparar fácilmente cristales de tipo II de aripiprazol anhidro que tengan una elevada pureza a escala industrial con una buena repetibilidad.

Compendio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar cristales de aripiprazol anhidro novedosos.

Por otra parte, otro objeto de la presente invención es proporcionar cristales de aripiprazol anhidro que no se conviertan fácilmente en hidratos ni disminuyan sustancialmente la solubilidad original, ni siquiera cuando se almacene una composición farmacéutica que comprende cristales de aripiprazol anhidro durante un largo período de tiempo.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar métodos de preparación, con el fin de obtener cristales de aripiprazol anhidro que tengan una elevada pureza a escala industrial con una buena repetibilidad.

Los autores de la presente invención han llevado a cabo trabajos de investigación destinados a lograr los objetos anteriormente mencionados. En el transcurso de la investigación, han descubierto que los cristales de aripiprazol anhidro deseados pueden ser obtenidos cuando se calientan los cristales de aripiprazol anhidro bien conocidos a la temperatura específica. Adicionalmente, los autores de la presente invención han descubierto que los cristales de aripiprazol anhidro deseados se pueden obtener a partir de la recrystalización de un aripiprazol anhidro bien conocido utilizando disolventes específicos. Por otra parte, los autores de la presente invención descubrieron que los cristales de aripiprazol anhidro deseados pueden ser obtenidos suspendiendo un aripiprazol anhidro deseado en el disolvente específico, y calentando la suspensión obtenida de este modo.

La presente invención fue completada basándose en estos descubrimientos y esta información.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un termograma termogravimétrico/diferencial del Hidrato de Aripiprazol A obtenido en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra el espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) del Hidrato de Aripiprazol A obtenido en el Ejemplo 1.

La Figura 3 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo del Hidrato de Aripiprazol A obtenido en el Ejemplo 1.

La Figura 4 muestra el espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) de los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos en el Ejemplo 2.

La Figura 5 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos en el Ejemplo 2.

La Figura 6 es un termograma termogravimétrico/diferencial del hidrato de aripiprazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3.

La Figura 7 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo del hidrato de aripiprazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3.

La Figura 8 muestra una curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial de los cristales de tipo C del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 3.

La Figura 9 muestra un espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) de los Cristales de tipo C del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 3.

La Figura 10 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de los Cristales de tipo C del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 3.

La Figura 11 muestra un espectro IR de los Cristales de tipo C del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 3.

La Figura 12 muestra un espectro de RMN- C^{13} de sólidos de los Cristales de tipo C del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 3.

La Figura 13 muestra una curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial de los cristales de tipo D del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 4 o Ejemplo 5.

La Figura 14 muestra un espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) de los Cristales de tipo D del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 4 o el Ejemplo 5.

La Figura 15 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de los Cristales de tipo D del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 4 o el Ejemplo 5.

La Figura 16 muestra un espectro IR de los Cristales de tipo D del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 4 o el Ejemplo 5.

La Figura 17 muestra un espectro de RMN- C^{13} de sólidos de los Cristales de tipo D del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 4 o el Ejemplo 5.

La Figura 18 muestra una curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial de los cristales de tipo E del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 6.

La Figura 19 muestra un espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) de los Cristales de tipo E del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 6.

ES 2 343 220 T3

La Figura 20 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de los Cristales de tipo E del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 6.

La Figura 21 muestra un espectro IR de los Cristales de tipo E del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 6.

La Figura 22 muestra una curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial de los cristales de tipo F del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 7.

La Figura 23 muestra un espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) de los Cristales de tipo F del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 7.

La Figura 24 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de los Cristales de tipo F del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 7.

La Figura 25 muestra un espectro IR de los Cristales de tipo F del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 7.

La Figura 26 muestra una curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial de los cristales de tipo G del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 8-b).

La Figura 27 muestra un espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) de los Cristales de tipo G del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 8-b).

La Figura 28 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de los Cristales de tipo G del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 8-b).

La Figura 29 muestra un espectro IR de los Cristales de tipo G del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 8-b).

La Figura 30 muestra una curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial de la forma vítrea del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 8-a).

La Figura 31 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del estado vítreo del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 8-a).

Descripción detallada de la invención

Cuando el hidrato de aripiprazol (descrito en la presente memoria como Hidrato Convencional) se muele, se convierte en un hidrato de aripiprazol (descrito en la presente memoria como Hidrato A) con un espectro de difracción de rayos X de polvo diferente por las diferentes intensidades de los picos. Por otra parte, se encontró que el Hidrato A pierde el agudo pico endotérmico de deshidratación de 123,5°C que caracteriza al Hidrato Convencional no molido en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial. De este modo, el Hidrato Convencional es transformado en Hidrato A después de moler el Hidrato Convencional y muestra un pico endotérmico de deshidratación gradual entre aproximadamente 60°C y 120°C con un pico débil a aproximadamente 71°C.

Cuando se calienta a una temperatura específica de 90-125°C durante 3-50 horas, este hidrato de aripiprazol novedoso se deshidrata gradualmente evitando el fenómeno de agregación que se piensa que está causado en el hidrato de aripiprazol convencional por la deshidratación rápida, y esos cristales de aripiprazol anhidro obtenidos calentando el hidrato de aripiprazol novedoso a una temperatura específica son cristales de aripiprazol anhidro con las propiedades deseadas.

Caracterización del Hidrato A

Las partículas de "Hidrato A" utilizadas en la presente memoria tienen las propiedades fisicoquímicas dadas en los apartados (1) -(5) más abajo:

- (1) Tiene una curva endotérmica que es sustancialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min) mostrada en la Figura 1. Específicamente, se **caracteriza** por la aparición de un pequeño pico a aproximadamente 71°C y un pico endotérmico gradual alrededor de 60°C a 120°C.
- (2) Tiene un espectro de RMN- H^1 que es sustancialmente el mismo que el espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) mostrado en la Figura 2. Específicamente, tiene picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

(3) Tiene un espectro de difracción de rayos x de polvo que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 3. Específicamente, tiene picos característicos a $2\theta = 12,6^\circ, 15,4^\circ, 17,3^\circ, 18,0^\circ, 18,6^\circ, 22,5^\circ$ y $24,8^\circ$.

5 (4) Tiene bandas de absorción de infrarrojos claras a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

(5) Tiene un tamaño de partícula medio de $50\text{ }\mu\text{m}$ o menos.

10 *Procedimiento para Fabricar el Hidrato A*

El Hidrato A es fabricado moliendo Hidrato Convencional. Se pueden utilizar los métodos de molienda convencionales para moler el Hidrato Convencional. Por ejemplo, el Hidrato Convencional puede ser molido en una máquina de moler. Se puede utilizar una máquina de moler ampliamente utilizada tal como un atomizador, un molino de púas, un molino de inyección o un molino de bolas. De estos, se prefiere el atomizador.

Respecto a las condiciones de molienda específicas cuando se utiliza un atomizador, se podría utilizar una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, por ejemplo, con una rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio del tamiz de 1-5 mm.

20 El tamaño de partícula medio del Hidrato de Aripiprazol A obtenido por medio de la molienda deberá ser normalmente de $50\text{ }\mu\text{m}$ o menos, preferiblemente de $30\text{ }\mu\text{m}$ o menos. El tamaño medio de partícula puede ser logrado mediante el método de medida del tamaño de partícula descrito aquí más adelante.

25 *Caracterización de los Cristales B de Aripiprazol Anhidro*

Los "Cristales B de Aripiprazol Anhidro" de la presente invención utilizados aquí tiene las propiedades fisicoquímicas dadas en los apartados (6) -(12) más abajo.

30 (6) Tienen un espectro de RMN- ^1H que es sustancialmente el mismo que el espectro de RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, TMS) mostrado en la Figura 4. Específicamente, tienen picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, $J=7,4\text{ Hz}$, 2H), 2,97 ppm (t ancho, $J=4,6\text{ Hz}$, 4H), 3,92 ppm (t, $J=6,3\text{ Hz}$, 2H), 6,43 ppm (d, $J=2,4\text{ Hz}$, 1H), 6,49 ppm (dd, $J=8,4\text{ Hz}$, $J=2,4\text{ Hz}$, 1H), 7,04 ppm (d, $J=8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

(7) Tienen un espectro de difracción de rayos x de polvo que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 5. Específicamente, tiene picos característicos a $2\theta = 11,0^\circ, 16,6^\circ, 19,3^\circ, 20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

40 (8) Tienen bandas de absorción de infrarrojos claras a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

(9) Manifiestan un pico endotérmico próximo a aproximadamente $141,5^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min).

45 (10) Manifiestan un pico endotérmico próximo a aproximadamente $140,7^\circ\text{C}$ en la calorimetría de barrido diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min).

50 (11) Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro tienen una baja higroscopicidad. Por ejemplo, los Cristales B de Aripiprazol Anhidro mantienen un contenido de agua del 0,4% o menos al cabo de 24 horas dentro de un desecador ajustado a una temperatura de 60°C y una humedad del 100%. Se pueden utilizar métodos bien conocidos para medir el contenido de agua con tal que sean métodos comúnmente utilizados para medir el contenido de agua de cristales. Por ejemplo, se puede utilizar un método tal como el método de Karl Fischer.

55 (12) Cuando se requiere un tamaño partícula pequeño para una formulación tal como comprimidos y otras formulaciones de dosificación sólida incluyendo por ejemplo formulaciones de fusión instantánea, el tamaño medio de partícula es preferiblemente de $50\text{ }\mu\text{m}$ o menos.

60 *Procedimiento para Fabricar Cristales B Anhidros*

En el caso de la formulación para la cual se requiere un tamaño de partícula pequeño (menos de $50\text{ }\mu\text{m}$), es necesaria la molienda para la preparación. No obstante, cuando se muele una gran cantidad de Cristales de Aripiprazol Anhidro Convencionales o de Cristales B Anhidros que tengan un tamaño de partícula grande, las sustancias molidas se adhieren entre sí en la máquina de moler. Por consiguiente, existe la desventaja de que es difícil preparar industrialmente Cristales B de Aripiprazol Anhidro que tengan un tamaño de partícula pequeño.

En esas circunstancias, los autores de la presente invención han descubierto que el hidrato Convencional puede ser fácilmente molido, y se pueden obtener Cristales B de Aripiprazol Anhidro que tienen un tamaño de partícula pequeño con un elevado rendimiento con una buena manejabilidad calentando el hidrato A molido obtenido de este modo.

Los cristales B de Aripiprazol Anhidro son preparados por ejemplo calentando el Hidrato A de Aripiprazol anteriormente mencionado a 90-125°C. El tiempo de calentamiento es generalmente de aproximadamente 3-50 horas, pero no puede ser establecido incondicionalmente puesto que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento están inversamente relacionados, de manera que por ejemplo el tiempo de calentamiento será más largo cuanto más baja sea la temperatura, y más corto cuanto más elevada sea la temperatura. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del Hidrato A de Aripiprazol es de 100°C, el tiempo de calentamiento deberá ser normalmente de 18 horas o más o preferiblemente de aproximadamente 24 horas. Si la temperatura de calentamiento del Hidrato A de Aripiprazol es de 120°C, por otra parte, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas. Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro pueden ser preparados con certeza calentando el Hidrato A de Aripiprazol durante aproximadamente 18 horas a 100°C, y después calentándolo durante aproximadamente 3 horas a 120°C. Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro de la presente invención también pueden ser obtenidos si el tiempo de calentamiento se prolonga todavía más, pero puede no resultar económico.

Cuando no se requiere un tamaño de partícula pequeño para la formulación, v.g., cuando la sustancia fármaco está siendo fabricada para formulaciones en solución inyectable u oral, los Cristales B de Aripiprazol Anhidro también pueden ser obtenidos en el siguiente procedimiento.

Los autores de la presente invención también descubrieron que es posible obtener cristales de aripiprazol anhidro calentando hidrato de aripiprazol convencional o cristales de aripiprazol anhidro convencionales a una temperatura específica pero este procedimiento no rinde una sustancia B cristalina anhidra adecuada para el uso comercial en la formulación de formulaciones para la dosificación oral sólida.

Además, los Cristales B de Aripiprazol Anhidro son preparados por ejemplo calentando cristales de aripiprazol anhidro convencionales a 90-125°C. El tiempo de calentamiento es generalmente de 3-50 horas, pero no puede ser establecido incondicionalmente puesto que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento están inversamente relacionados, de manera que por ejemplo el tiempo de calentamiento será más largo cuanto más baja sea la temperatura, y más corto cuanto más elevada sea la temperatura de calentamiento.

Específicamente, si la temperatura de calentamiento de los cristales de aripiprazol anhidro es de 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 4 horas, y si la temperatura de calentamiento es de 120°C el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

La presente invención hace referencia a cristales de aripiprazol anhidro (en adelante referidos como "cristales de Tipo D de aripiprazol anhidro") que tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (1) a (5):

- (1) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/min) mostrada en la Figura 13;
- (2) un espectro de RMN- H^1 que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) mostrado en la Figura 14;
- (3) un espectro de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 15;
- (4) un espectro de IR que es sustancialmente idéntico al IR (KBr) mostrado en la Figura 16; y
- (5) un espectro de RMN- C^{13} de sólidos que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN- C^{13} mostrado en la Figura 17.

La presente invención hace referencia a un procedimiento para preparar cristales D de aripiprazol anhidro caracterizado por el la recrystalización en tolueno.

La presente invención también hace referencia a una composición farmacéutica que contiene cristales D de aripiprazol anhidro junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también hace referencia a un procedimiento para la preparación de gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de Cristales D de Aripiprazol Anhidro, el secado de los gránulos obtenidos a 70-100°C y su clasificación por tamaños, secando después los gránulos clasificados por tamaños a 70-100°C otra vez.

La presente invención hace referencia a un procedimiento para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende Cristales D de Aripiprazol Anhidro y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70-100°C.

La presente invención hace referencia a una preparación oral sólida farmacéutica que comprende Cristales D de Aripiprazol Anhidro y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo formado en un 60% o más a pH 4,5 al cabo de 30 minutos, un 70% o más a pH 4,5 al cabo de 60 minutos, y un 55% o más a pH 5,0 al cabo de 60 minutos.

La presente invención hace referencia a una preparación sólida oral farmacéutica que comprende Cristales D de Aripiprazol Anhidro y que tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en un 60% o más a pH 4,5 al cabo de 30 minutos, un 70% o más a pH 4,5 al cabo de 60 minutos, y un 55% o más a pH 5,0 al cabo de 60 minutos.

Los Cristales de Tipo C a F de aripiprazol anhidro de la presente invención corresponden a los cristales de Tipo III-VI del aripiprazol anhidro descrito en el documento JP-2001-348276.

Cristales de Tipo D de aripiprazol anhidro

Los cristales de Tipo D de aripiprazol anhidro de la presente invención tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (1) a (5):

- (1) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min) mostrada en la Figura 13, más concretamente, tiene pico endotérmicos en torno a 136,8°C y 141,6°C;
- (2) un espectro de RMN-¹H que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, TMS) mostrado en la Figura 14. Específicamente, tiene picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H);
- (3) un espectro de difracción de rayos x de polvo que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 15. Específicamente, tiene picos característicos a 2θ = 8,7°, 11,6°, 16,3°, 17,7°, 18,6° y 20,3°, 23,4° y 25,0°.
- (4) Tiene un espectro IR esencialmente idéntico al espectro IR (KBr) mostrado en la Figura 16. Específicamente, tiene bandas de absorción de infrarrojos claras a 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm⁻¹; y
- (5) un espectro de RMN-¹³C de sólidos que es sustancialmente idéntico al espectro de RMN-¹³C de sólidos mostrado en la Figura 17, específicamente, tiene picos característicos a 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,4 ppm, y 174,1 ppm.

Método de Preparación de cristales de Tipo D de aripiprazol anhidro

Los cristales de Tipo D de aripiprazol anhidro de la presente invención se preparan, por ejemplo recristalizando aripiprazol anhidro en tolueno. Específicamente, se añade un aripiprazol anhidro a tolueno, se calienta adicionalmente y se disuelve, después la solución obtenida de este modo se enfría. Por medio de tales procedimientos, los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro de la presente invención se separan en forma de cristales en tolueno.

Los cristales de Aripiprazol Anhidro utilizados como materia prima pueden ser aripiprazol anhidro convencional, por ejemplo, cristales de tipo I de aripiprazol anhidro, cristales de tipo II de aripiprazol anhidro y similares, y estos cristales anhidros pueden ser productos purificados o materias brutas. Alternativamente, los cristales de tipo B de aripiprazol anhidro, los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro, los cristales de tipo E de aripiprazol anhidro, los cristales de tipo F de aripiprazol anhidro o los cristales de tipo G de aripiprazol anhidro preparados en la presente invención se pueden utilizar como materia prima para cristales de aripiprazol anhidro. Estos cristales de aripiprazol anhidro se pueden utilizar solos o en combinaciones de al menos 2 clases de los mismos.

Cuando la solución obtenida por medio de calentamiento y disolución se enfría, se pueden añadir los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro co forma de cristales de siembra a dicha solución. Adicionalmente, el cristal de siembra se puede formar enfriando gradualmente dicha solución obtenida por medio de calentamiento y disolución. En presencia del cristal de siembra, se pueden separar los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro.

Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro separados de este modo se pueden aislar y purificar de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Por medio de tales procedimientos, se pueden obtener cristales de tipo D de aripiprazol anhidro, que tienen una pureza del 100%.

Los cristales de aripiprazol anhidro que son la materia prima para la preparación de los Cristales D de Aripiprazol Anhidro se preparan por ejemplo mediante el Método a o b de más abajo.

Método a

Procedimiento para Preparar Cristales de Aripiprazol Brutos

5 Los cristales de Aripiprazol Anhidro convencionales son preparados mediante métodos bien conocidos, como se describe en el Ejemplo 1 de la Publicación de Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990.

10 Se sometió a reflujo una suspensión de 47 g de 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo, 35 g de yoduro de sodio con 600 ml de acetonitrilo durante 30 minutos. A esta suspensión se añadieron 40 g de 1-(2,3-diclorofenil) piperazina y 33 ml de trietilamina y toda la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 3 horas. Una vez que el disolvente se hubo separado por evaporación, el residuo así obtenido se disolvió en cloroformo, se lavó con agua después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por evaporación, y el residuo así obtenido se recrystalizó en etanol dos veces, para rendir 57,1 g de 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-carboestirilo.

15 Cristales en forma de escamas incoloras.

Punto de fusión: 139,0-139,5°C.

20 Método b

Procedimiento para Preparar Cristales Anhidros Convencionales

25 El método b se describe en Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de Octubre de 1996).

30 Además, los Cristales B de Aripiprazol Anhidro de la presente invención son preparados por ejemplo calentando el hidrato de aripiprazol convencional a 90-125°C. El tiempo de calentamiento es generalmente de aproximadamente 3-50 horas, pero no se puede establecer incondicionalmente puesto que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento están inversamente relacionados, de manera que por ejemplo el tiempo de calentamiento será más largo cuanto más baja sea la temperatura, y más corto cuanto más elevada sea la temperatura. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol es de 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 24 horas, mientras que si la temperatura de calentamiento es de 120°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

35 El hidrato de aripiprazol que es la materia prima para preparar los Cristales B de Aripiprazol Anhidro de la presente invención se prepara mediante el Método c de más abajo.

Método c

40

Procedimiento para Preparar Hidrato Convencional

45 El hidrato de aripiprazol es fácilmente obtenido disolviendo los cristales de aripiprazol anhidro obtenidos mediante el Método a anterior en un disolvente hidratado, y calentando y enfriando después la solución resultante. Utilizando este método, se hace precipitar hidrato de aripiprazol en forma de cristales en el disolvente hidratado.

50 Normalmente se utiliza como disolvente hidratado un disolvente orgánico que contiene agua. El disolvente orgánico debe ser miscible con agua, tal como por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, una cetona tal como acetona, un éter tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, siendo el etanol particularmente preferible. La cantidad de agua en el disolvente hidratado puede ser del 10-25% en volumen del disolvente, o preferiblemente próximo al 20% en volumen.

Composición Medicinal

55 Una composición medicinal de la presente invención contendrá Cristales D de Aripiprazol Anhidro en un portador o combinación de portadores farmacéuticamente aceptables.

60 Entre los portadores que son farmacéuticamente aceptables se incluyen diluyentes y excipientes utilizados generalmente en productos farmacéuticos, tales como cargas, propagadores, aglutinantes, humectantes, disgregantes, tensioactivos, y lubricantes.

65 La composición medicinal de la presente invención puede ser formulada en forma de una preparación medicinal común, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos de fusión instantánea, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios o en forma de inyectables (líquido, suspensión, etc.).

Cuando se utiliza una formulación en comprimidos, se puede utilizar una amplia variedad de portadores que son conocidos en el campo. Entre los ejemplos se incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, xilitol, manitol, eritritol, sorbitol, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico y otros excipientes; agua,

etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaria, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicéridos, almidón, lactosa y otros disgregantes; sacarosa, estearina, manteca de cacao, aceite hidrogenado y otros inhibidores de la disgregación; sal de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio y otros promotores de la absorción; glicerina, almidón y otros conservantes de la humedad; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros absorbentes; y talco refinado, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y otros lubricantes y similares. Los comprimidos también pueden ser formulados si es necesario en forma de comprimidos con recubrimientos comunes, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico y comprimidos con recubrimiento de película, así como comprimidos con doble capa y comprimidos con múltiples capas.

Cuando se utiliza una formulación en píldoras, se puede emplear una amplia variedad de portadores que son conocidos en el campo. Entre los ejemplos se incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal endurecido, caolín, talco y otros excipientes; polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y otros aglutinantes; y laminaria, agar y otros disgregantes y similares.

Cuando se utiliza una formulación en supositorios, se puede emplear una amplia variedad de portadores que son conocidos en el campo. Entre los ejemplos se incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, glicéridos semi-sintéticos de gelatina y similares.

Las cápsulas se preparan según los métodos comunes mezclando cristales de aripiprazol anhidro con los diversos portadores descritos antes y envasándolos en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (cápsulas de HPMC) y similares.

Además, se pueden incluir en la composición medicinal colorantes, conservantes, perfumes, aromas, edulcorantes y similares así como otros fármacos.

En caso de formar la preparación oral sólida farmacéutica en forma de gránulos, ésta puede ser preparada mediante granulación húmeda de un polvo mixto de ingredientes de granulación que comprende, cristales D de aripiprazol anhidro (y diversos portadores que son hasta ahora bien conocidos en este campo, tales como excipientes, disgregantes, inhibidores de la disgregación, humectantes, aceleradores de la absorción, adsorbentes, lubricantes, colorantes y similares (para los ejemplos de estos agentes, se puede hacer referencia a los mencionados previamente) añadiendo un líquido (generalmente, agua o una solución acuosa que contiene agentes de unión). En cuanto a la granulación húmeda, se incluyen diversos métodos, por ejemplo, la granulación en lecho fluidificado, la granulación por amasado, la granulación por extrusión, la granulación por rotación y similares. Entre estos métodos, en caso de llevar a cabo la granulación en lecho fluidificado, se mezclan los ingredientes de granulación que contienen los diversos portadores con una entrada de aire, después de la fluidificación continuada de los ingredientes de granulación y el líquido es pulverizado para llevar a cabo la granulación. En caso de llevar a cabo la granulación por amasado, se mezclan los ingredientes de granulación que contienen los diversos portadores mediante agitación, después tras la agitación continuada de los ingredientes de granulación, se lleva a cabo la granulación añadiendo el líquido. Tras la granulación, si fuera necesario, se clasifican por tamaños los gránulos obtenidos para hacer que tengan el tamaño deseado mediante el uso de un tamiz adecuado o un molino que tenga un tamaño de tamiz adecuado. Los gránulos obtenidos de este modo por medio de semejante método se secan de nuevo además del secado habitual que se está realizando cuando se preparan los gránulos. En cuanto a los métodos de secado, se pueden aplicar diversos métodos, por ejemplo, se pueden mencionar métodos por medio del uso de una secadora de lecho fluidificado, una secadora con ventilador, una secadora de vacío y similares. Generalmente, se pueden llevar a cabo métodos de secado en las condiciones convencionales, por ejemplo, en caso de utilizar la secadora de lecho fluidificado, el procedimiento de secado se lleva a cabo en un flujo de aire de 0,5 m³/min a 50 m³/min, a una temperatura de entrada de aire de 70 a 100°C durante 10 minutos a 1 hora. Una vez secos, los gránulos son sometidos a clasificación por tamaños, después secados adicionalmente. En caso de utilizar la secadora de lecho fluidificado o la secadora con ventilador o similar, se lleva a cabo el procedimiento de secado en condiciones de flujo de aire de 0,5 m³/min a 50 m³/min, a una temperatura de entrada de aire de 70 a 100°C durante 1 a 6 horas. En caso de utilizar la secadora de vacío, el procedimiento de secado se lleva a cabo en condiciones de presión reducida de aproximadamente 0-1333,22 pascales (0-10 Torr) de grado de vacío de 70 a 100°C de temperatura de la camisa durante 1 a 6 horas.

Los gránulos preparados de este modo pueden ser utilizados tal cual para las preparaciones orales sólidas farmacéuticas, o si fuera necesario, se les puede dar forma de comprimidos. Adicionalmente, los gránulos secos secados de la manera habitual son moldeados en forma de comprimidos, después pueden ser secados de nuevo.

La preparación oral sólida farmacéutica preparada de este modo que comprende cristales de aripiprazol anhidro apenas cambia a hidratos ni siquiera si son almacenados durante un largo período de tiempo, por lo tanto se puede proporcionar una preparación oral sólida farmacéutica, cuya velocidad de disolución apenas disminuye (velocidad de disolución para mantener la concentración máxima de fármaco (C_{max}): velocidad de disolución del 60% o superior obtenida al cabo de 30 minutos a pH 4,5, velocidad de disolución del 70% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 4,5, o velocidad de disolución del 55% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 5,0).

Se puede proporcionar otra preparación oral sólida farmacéutica granulando cristales hidratados de aripiprazol convencionales mediante un método similar al mencionado antes, y se pueden secar de la manera habitual en condiciones similares, después se secan de nuevo. Alternativamente, los gránulos secos secados de la manera habitual son moldeados en forma de comprimidos, después se secan de nuevo, luego se pueden proporcionar preparaciones orales sólidas farmacéuticas cuya velocidad de disolución no disminuye (velocidad de disolución para mantener la máxima concentración de fármaco (C_{max}): velocidad de disolución del 60% o superior obtenida al cabo de 30 minutos a pH 4,5, velocidad de disolución del 70% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 4,5, o velocidad de disolución del 55% o superior obtenida al cabo de 60 minutos a pH 5,0). Estos hechos pueden ser comprendidos ya que los cristales de aripiprazol anhidro convencionales o los cristales hidratados de aripiprazol contenidos en la preparación oral sólida farmacéutica cambian a “cristales de tipo B” de los cristales de aripiprazol anhidro al secarlos dos veces.

La cantidad de Cristales D de Aripiprazol Anhidro que deben ser incluidos en la composición medicinal de la presente invención puede ser seleccionada entre un amplio intervalo adecuado para la indicación que se procura tratar. El método de administración de la composición medicinal de la presente invención puede ser ajustado para que se adapte, por ejemplo, a la formulación del producto fármaco, la edad, el género y otras condiciones (incluyendo la gravedad del mismo) del paciente. En el caso de los comprimidos, píldoras, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas, por ejemplo, la administración es oral. En el caso de un inyectable, éste se administra intravenosamente o bien tal cual o bien mezclado con un relleno habitual tal como glucosa o aminoácidos, o también puede ser administrado intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente o intraperitonealmente, según sea necesario. En el caso de un supositorio, la administración es intrarrectal.

La dosificación de la composición medicinal de la presente invención se selecciona dependiendo del uso, la edad, el género y otras condiciones del paciente, la gravedad de la afección etcétera, pero normalmente la cantidad de cristales de aripiprazol anhidro puede ser de aproximadamente 0,1-10 mg por kg de peso corporal por día. La composición medicinal de la presente invención es extremadamente estable, sin disminución esencial de la solubilidad ni siquiera cuando se almacena durante largos períodos de tiempo.

La composición medicinal de la presente invención es eficaz en la prevención y el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central tales como la esquizofrenia y también puede ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia intratable (resistente a los fármacos, crónica) con deterioro cognitivo y la esquizofrenia intratable (resistente a los fármacos, crónica) sin deterioro cognitivo, la ansiedad incluyendo la ansiedad suave, las manías que incluyen trastornos bipolares y las manías agudas, los trastornos bipolares, la depresión incluyendo la depresión con trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, el pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos (OCD), los trastornos del sueño, la disfunción sexual, la dependencia del alcohol y las drogas, los vómitos, las enfermedades relacionadas con el movimiento, la obesidad, el dolor de cabeza “miparticlee” y el deterioro cognitivo.

Métodos Analíticos

(1) El espectro de RMN-¹H fue medido en DMSO-d₆ utilizando TMS como patrón.

(2) Difracción de rayos x de polvo

Utilizando un medidor de difracción Rigaku Denki RAD-2B, se midió el patrón de difracción de rayos x de polvo a la temperatura ambiente utilizando un tubo lleno de Cu Ka (35 kV 20 mA) como fuente de rayos x con un goniómetro de ángulo amplio, con una hendidura de 1°, una hendidura de intercepción de luz de 0,15 mm, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. La recogida de datos se realizó en un modo de escáner continuo 2θ a una velocidad de escáner de 5°/minuto en etapas de escaneado de 0,02° en el intervalo de 3° a 40°.

(3) El espectro de IR fue medido mediante el método de KBr.

(4) Análisis Termogravimétrico/Térmico Diferencial

El análisis termogravimétrico/térmico diferencial fue realizado utilizando una unidad de control Seiko SSC 5200 y una unidad de medida térmica diferencial/termogravimétrica TG/DTA 220 simultánea. Se colocaron muestras de 5-10 mg en depósitos de aluminio abiertos y se calentaron de 20°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 5°C/minuto. Se utilizó α-alúmina como sustancia patrón.

(5) Calorimetría de Barrido Diferencial

El análisis termogravimétrico/térmico diferencial se realizó utilizando una unidad de control Seiko SSC 5200 y un calorímetro de barrido diferencial DSC 220C. Se colocaron muestras de 5-10 mg en depósitos de aluminio engarzados y se calentaron de 20°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 5°C/minuto. Se utilizó α-alúmina como sustancia patrón.

ES 2 343 220 T3

(6) Medida del Tamaño de Partícula

Se suspendieron 0,1 g de las partículas que se iban a medir en una solución en 20 ml de n-hexano de 0,5 g de lecitina de soja, y se midió el tamaño de partícula utilizando un medidor de la distribución del tamaño (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

(7) Método del Ensayo de Higroscopicidad

Se pesó exactamente 1 g de la muestra en una botella de pesado (diámetro 5 cm), cubierta con Kimwipes y se dejó reposar en un entorno a 60°C/100% de HR (agua/desecador). A las 24 horas, se separó la botella de pesado, se transfirió a un entorno a la temperatura ambiente y una HR de aproximadamente 30% (solución acuosa saturada de cloruro de magnesio hexahidratado/desecador) y se dejó reposar durante 24 horas y el contenido de agua de la muestra fue medido mediante el método de Karl Fischer.

(8) Espectrometría de RMN- C^{13} de sólidos

El espectro de RMN- C^{13} de sólidos fue medido en las siguientes condiciones.

Aparato de medida: CMX-360 Solid State NMR

Spectrometer (fabricado por Chemagnetic Inc.)

Ordenador: SPARC Station 2 (fabricado por SUN Microsystem, Inc.)

OS, Software: Solaris 1.1.1 Rev. B (Marca Registrada: UNIX), Spinsight Ver. 2.5

Nombre del pulso medido: método TOSS (TOSS es un nombre del programa del aparato) entre el método CP/MAS.

Anchura del pulso medido: se utilizó un pulso de 90° en las condiciones de CP.

Tubo de medida de la muestra: Tubo de ensayo fabricado de zirconio, con un diámetro externo de 7,5 mm, y una capacidad interna de 0,8 ml.

Revolución: 4250 Hz (Revoluciones por segundo)

tiempo de contacto: 1 mseg

Tiempo de espera: 20 seg.

Tiempos integrados: 512 veces

Temperatura de medida: Temperatura de aproximadamente 25°C fuera del tubo de ensayo)

Patrón externo: Se utilizó el grupo metilo (δ 17,3) de hexametilbenceno como patrón externo.

La presente invención se explica con más detalle más abajo utilizando ejemplos de referencia, ejemplos, preparaciones de muestras y ejemplos de formulación.

Ejemplo de Referencia 1

Se añadieron 19,4 g de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo y 16,2 g de 1 hidrocloreto 1-(2,3-diclorofenil)-piperazina a 8,39 g de carbonato de potasio disuelto en 140 ml de agua, y se hizo circular durante 3 horas con agitación. Tras la reacción la mezcla de reacción se enfrió y los cristales precipitados se filtraron. Esos cristales se disolvieron en 350 ml de acetato de etilo, y se separaron aproximadamente 210 ml de azeotropo en agua/acetato de etilo a reflujo. El resto de la solución se enfrió, y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales resultantes se secaron durante 14 horas a 60°C para producir 20,4 g (74,2%) de aripiprazol bruto.

Se recrystalizaron 30 g del aripiprazol bruto obtenido antes en 450 ml de etanol según los métodos descritos en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990, y los cristales resultantes se secaron durante 40 horas a 80°C para obtener cristales de aripiprazol anhidro. El rendimiento fue de 29,4 g (98,0%).

El punto de fusión (pf) de estos cristales de aripiprazol anhidro era de 140°C, coincidiendo con el punto de fusión de los cristales de aripiprazol anhidro descritos en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada Núm. 191256/1990.

Cuando estos cristales se dejaban durante 24 horas en un desecador con la humedad ajustada al 100%, la temperatura a 60°C, mostraban una higroscopicidad del 3,28% (ver Tabla 1 más abajo).

ES 2 343 220 T3

Ejemplo de Referencia 2

Se disolvieron en caliente 6930 g del aripiprazol bruto intermedio obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en 138 litros de etanol anhidro (contenido de agua 20%) según el método presentado en el 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, se enfriaron gradualmente (2-3 horas) a la temperatura ambiente, y después se enfriaron a casi 0°C. Los cristales precipitados se filtraron, produciendo aproximadamente 7200 g de hidrato de aripiprazol (estado húmedo).

Los cristales de hidrato de aripiprazol en estado húmedo obtenidos antes se secaron durante 30 horas a 80°C para obtener 6480 g (93,5%) de cristales de aripiprazol anhidro convencionales. El punto de fusión (pf) de estos cristales era de 139,5°C. Se confirmó mediante el método de Karl Fischer que estos cristales eran anhidros, con un valor de humedad del 0,03%.

Cuando se dejaban 24 horas en un desecador ajustado a una humedad del 100%, temperatura 60°C, estos cristales mostraban una higroscopicidad del 1,78% (ver la Tabla 1 más abajo).

Ejemplo de Referencia 3

Se secaron 820 g del hidrato de aripiprazol en estado húmedo intermedio obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 durante 2 horas a 50°C para obtener 780 g de cristales de hidrato de aripiprazol. Estos cristales tenían un valor de humedad del 3,82% según el método de Karl Fischer. Como se muestra en la Figura 6, el análisis termogravimétrico/térmico diferencial revelaba picos endotérmicos a 75,0, 123,5 y 140,5°C. Debido a que la deshidratación comenzaba cerca de los 70°C, no había un punto de fusión claro (pf).

Como se muestra en la Figura 7, el espectro de difracción de rayos x de polvo del hidrato de aripiprazol obtenido mediante este método mostraba picos característicos a $2\theta = 12,6^\circ, 15,1^\circ, 17,4^\circ, 18,2^\circ, 18,7^\circ, 24,8^\circ$ y $27,5^\circ$.

El espectro de difracción de rayos x de polvo de este hidrato de aripiprazol era idéntico al espectro de difracción de rayos x de polvo del hidrato de aripiprazol presentado en el 4th Japanese-Korean Symposium on Isolation Technology.

Ejemplo de Referencia 4

Preparación de comprimidos de 15 mg conteniendo cristales de tipo I de aripiprazol anhidro del Ejemplo de Referencia 2

Se cargaron los cristales de tipo I de aripiprazol anhidro (525 g), lactosa (1.995 g), almidón de maíz (350 g) y celulosa cristalina (350 g) en una secadora de granulación de lecho fluidificado (Flow coater FLO-5, fabricada por FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron fluidificando durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura del aire de entrada de 70°C y una velocidad de flujo de aire de 3 m³/min. Adicionalmente, los ingredientes de granulación se continuaron fluidificando en las mismas condiciones y se pulverizaron aproximadamente 1.400 g de la solución acuosa en los gránulos húmedos obtenidos. Los gránulos húmedos se secaron en un chorro de aire a una temperatura de 80°C, durante aproximadamente 15 minutos. Los gránulos secos obtenidos contenían un 4,3% de agua. (Rendimiento: 99%). Los gránulos secos fueron sometidos a clasificación por tamaños haciéndolos pasar por un tamiz de 710 μ m.

Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaños y se mezclaron, después los gránulos fueron introducidos en una máquina para comprimidos (Prensa para comprimidos sencilla giratoria 12HUK: fabricada por KIKUSHI SEISAKUSHO CO., LTD.), se obtuvieron comprimidos que pesaban cada uno 95 mg.

Se midió el contenido de agua de los comprimidos según el método de titulación volumétrica (Método de Karl-Fischer) descrito en el método de medida del contenido de agua en Japanese Pharmacopoeia o el método de titulación de la cantidad eléctrico.

Método de medida del contenido de agua

Se pesó precisamente la muestra (0,1 a 0,5 g) (en el caso de los comprimidos, se utilizaba 1 comprimido), y se midió el contenido de agua mediante el uso de un equipo para la medida del contenido de agua.

Titulación volumétrica:

Equipo de medida del contenido de agua automatizado Modelo: KF-06 (fabricado por MITSUBISHI CHEMICAL CORP.)

Método eléctrico de titulación de la cantidad:

ES 2 343 220 T3

Modelo de equipo de medición del contenido de micro-agua automatizado: AQ-7F (fabricado por HIRANUMA SANGYO CO., LTD.)

Modelo del equipo de vaporización de agua automatizado: LE-20S (fabricado por HIRANUMA SANGYO CO., LTD.)

Temperatura de calentamiento: $165 \pm 10^\circ\text{C}$

Velocidad de flujo de gas nitrógeno: aproximadamente 150 ml/min.

Ejemplo 1

(Referencia)

Se molieron 500, 3 g de los cristales de hidrato de aripiprazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 utilizando un molino de muestras (atomizador pequeño). La velocidad de rotación del eje principal se ajustó a 12.000 rpm y la velocidad de rotación de alimentación a 17 rpm, y se utilizó un tamiz de dientes angulares de 1,0 mm. La molienda se completó en 3 minutos, dando como resultado 474,6 g (94,9%) de polvo de Hidrato A de Aripiprazol.

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido de este modo tenía un tamaño medio de partícula de 20-25 μm . El punto de fusión (pf) era indeterminado debido a que se observaba deshidratación que empezaba casi a 70°C .

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes mostraba un espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que era sustancialmente el mismo que el espectro de RMN- ^1H mostrado en la Figura 2. Específicamente, tenía picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, $J=4,6$ Hz, 4H), 3,92 ppm (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 6,43 ppm (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, $J=8,4$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,04 ppm (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes tenía un espectro de difracción de rayos x de polvo que era sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 3. Específicamente, tenía picos característicos a $2\theta = 12,6^\circ, 15,4^\circ, 17,3^\circ, 18,0^\circ, 18,6^\circ, 22,5^\circ$ y $24,8^\circ$. Este patrón es diferente del espectro de rayos x de polvo del hidrato de aripiprazol no molido mostrado en la Figura 7.

El Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes tenía bandas de absorción de infrarrojos a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

Como se muestra en la Figura 1, el Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido antes tenía un pico débil a $71,3^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial y un pico endotérmico amplio (pérdida de peso observada correspondiente a una molécula de agua) entre $60\text{-}120^\circ\text{C}$ claramente diferente de la curva endotérmica del hidrato de aripiprazol no molido (véase la Figura 6).

Ejemplo 2

(Referencia)

Se secaron 450 g del Hidrato A de Aripiprazol (polvo) obtenido en el Ejemplo 1 durante 24 horas a 100°C utilizando una secadora de aire caliente para producir 427 g (rendimiento 98,7%) de Cristales B de Aripiprazol Anhidro.

Estos cristales B de Aripiprazol Anhidro tenían un punto de fusión (pf) de $139,7^\circ\text{C}$.

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes tenían un espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que fue sustancialmente el mismo que el espectro de RMN- ^1H mostrado en la Figura 4. Específicamente, tenían picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, $J=4,6$ Hz, 4H), 3,92 ppm (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 6,43 ppm (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, $J=8,4$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,04 ppm (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes tenían un espectro de difracción de rayos x de polvo que fue sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos x de polvo mostrado en la Figura 5. Específicamente, tenían picos característicos a $2\theta = 11,0^\circ, 16,6^\circ, 19,3^\circ, 20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes tenían bandas de absorción de infrarrojos notables a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes manifestaron un pico endotérmico cerca de aproximadamente $141,5^\circ\text{C}$ en un análisis termogravimétrico/térmico diferencial.

ES 2 343 220 T3

Los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes manifestaron un pico endotérmico cerca de aproximadamente 140,7°C en una calorimetría de barrido diferencial.

Incluso cuando los Cristales B de Aripiprazol Anhidro obtenidos antes se dejaban durante 24 horas en un desecador ajustado a una humedad del 100%, una temperatura de 60°C, no manifestaron una higroscopicidad que excediera del 0,4% (Ver Tabla 1 más abajo).

Ejemplo 3

(Referencia)

Preparación de Cristales de tipo C de aripiprazol anhidro

Se calentaron 100 mg de cristales de tipo I de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2 aproximadamente 145°C ($\pm 3^\circ\text{C}$). En esta ocasión, se observó el fenómeno de que los cristales una vez fundidos, cristalizaban de nuevo. Después de eso, se obtuvieron 100 mg (rendimiento: 100%) de cristales de Tipo C de aripiprazol anhidro. El punto de fusión de los cristales fue de 150°C. Los cristales tenían forma de prismas incoloros.

Los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían una curva endotérmica que era sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/minuto) mostrada en la Figura 8. Específicamente, mostraban la curva endotérmica en torno a los 150,2°C.

Los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro obtenidos mostraban un espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6) que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6) mostrado en la Figura 9. Específicamente, tenían los picos característicos en 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H+DMSO), 2,78 ppm (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, $J=4,6$ Hz, 4H), 3,92 ppm (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 6,43 ppm (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, $J=8,4$ Hz, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,04 ppm (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-1,32 ppm (m, 2H), y 10,00 ppm (s, 1H).

Los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de difracción de rayos X de polvo que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 10. Específicamente, tenían picos característicos en $2\theta = 12,6^\circ, 13,7^\circ, 15,4^\circ, 18,1^\circ, 19,0^\circ, 20,6^\circ, 23,5^\circ$ y $26,4^\circ$.

Los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de IR que era sustancialmente idéntico al espectro de IR (KBr) mostrado en la Figura 11. Específicamente, tenían las bandas de absorción de infrarrojos características en 2939, 2804, 1680, 1375 y 780 cm^{-1} .

Los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro obtenidos antes mostraban un espectro de RMN- ^{13}C de sólidos, que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN- ^{13}C de sólidos mostrado en la Figura 12. Específicamente, tenían los picos característicos en 32,8 ppm, 60,8 ppm, 74,9 ppm, 104,9 ppm, 152,2 ppm, 159,9 ppm y 175,2 ppm.

De acuerdo con los datos mencionados antes sobre la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/minuto) y el espectro de difracción de rayos X de polvo, se confirmó la formación de los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro.

Cuando se dejaban los cristales de tipo C de aripiprazol anhidro obtenidos antes durante 24 horas en un desecador en el que las condiciones se habían ajustado a una humedad del 100%, y una temperatura de 60°C, los cristales no mostraron una higroscopicidad mayor del 0,4% (véase la Tabla 1 de más abajo).

Ejemplo 4

(Referencia)

Preparación de cristales de tipo D de aripiprazol anhidro

Los cristales de tipo I de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2 se añadieron a 200 ml de tolueno, y se disolvieron calentando a 74°C. Después de confirmar que se habían disuelto completamente, la solución de tolueno se enfrió a 7°C, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se sometieron a secado al aire tal cual con el fin de obtener 17,9 g (rendimiento: 89,5%) de cristales de tipo D de aripiprazol anhidro.

Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/minuto) mostrado en la Figura 13. Específicamente, tenía los picos endotérmicos a aproximadamente 136,8°C y aproximadamente 141,6°C.

Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes mostraban un espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6 , TMS) mostrado en la Figura 14. Específicamente, tenían los picos característicos en 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56

ES 2 343 220 T3

ppm (m, 4H+DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H), y 10,00 ppm (s, 1H).

5 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de difracción de rayos X de polvo que era sustancialmente idéntico al espectro de rayos X de difracción de polvo mostrado en la Figura 15. Específicamente, tenía los picos característicos en $2\theta = 8,7^\circ, 11,6^\circ, 16,3^\circ, 17,7^\circ, 18,6^\circ, 20,3^\circ, 23,4^\circ$ y $25,0^\circ$.

10 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de IR que era sustancialmente idéntico al espectro de IR (KBr) mostrado en la Figura 16. Específicamente, tenía las bandas de absorción de infrarrojos características en 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1} .

15 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes mostraban un espectro de RMN- C^{13} de sólidos que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN- C^{13} de sólidos mostrado en la Figura 17. Específicamente, tenía los picos característicos a 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,5 ppm y 174,1 ppm.

20 De acuerdo con los datos mencionados antes sobre la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$) y el espectro de difracción de rayos X de polvo, se confirmó la formación de cristales de tipo D de aripiprazol anhidro.

Cuando los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes se dejaron durante 24 horas en un desecador en el que las condiciones se habían ajustado a una humedad del 100%, y una temperatura de 60°C , los cristales no tuvieron una higroscopicidad mayor del 0,4% (véase la Tabla 1 de más abajo).

25 Ejemplo 5

(Referencia)

30 Preparación de cristales de tipo D de aripiprazol anhidro

Se disolvieron 1.200 gramos de los cristales de tipo I de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2 en 18 litros de tolueno, con calentamiento. Esta solución de tolueno se enfrió a 40°C , y se añadieron 36 g de los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo 12 como cristales de siembra, después la solución se enfrió a 10°C y se dejaron reposar tal cual. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se secaron a 60°C durante 18 horas para obtener 1.073 g (rendimiento: 86,8%) de cristales de tipo D de aripiprazol anhidro (pureza: 100%). Los cristales tenían forma de placas incoloras.

40 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$) mostrada en la Figura 13.

Específicamente, tenían los picos endotérmicos en torno a aproximadamente $136,8^\circ\text{C}$ y aproximadamente $141,6^\circ$.

45 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes mostraban un espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN- H^1 (DMSO- d_6 , TMS) mostrado en la Figura 14. Específicamente, tenía los picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H+DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H), y 10,00 ppm (s, 1H).

50 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de difracción de rayos X de polvo que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 15. Específicamente, tenía los picos característicos a $2\theta = 8,7^\circ, 11,6^\circ, 16,3^\circ, 17,7^\circ, 18,6^\circ, 20,3^\circ, 23,4^\circ$ y $25,0^\circ$.

55 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de IR que era sustancialmente idéntico al espectro de IR (KBr) mostrado en la Figura 16. Específicamente, tenía las bandas de absorción de infrarrojos características en 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1} .

60 Los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de RMN- C^{13} de sólidos que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN- C^{13} de sólidos mostrado en la Figura 17. Específicamente, tenía los picos característicos a 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,5 ppm y 174,1 ppm.

65 De acuerdo con los datos mencionados antes de la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$) y el espectro de difracción de rayos X de polvo, se confirmó la formación de cristales de tipo D de aripiprazol anhidro.

ES 2 343 220 T3

Cuando los cristales de tipo D de aripiprazol anhidro obtenidos antes se dejaron durante 24 horas en un desecador donde las condiciones se habían ajustado a una humedad del 100%, y una temperatura de 60°C, los cristales no mostraron una higroscopicidad mayor del 0,4% (véase la Tabla 1 de más abajo).

Ejemplo 6

(Referencia)

Preparación de cristales de tipo E de aripiprazol anhidro

Se disolvieron 40 gramos de los cristales de tipo I de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2 en 1.000 ml de acetonitrilo con calentamiento a 80°C. Esta solución de acetonitrilo se enfrió a aproximadamente 70°C consumiendo aproximadamente 10 minutos, y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos para precipitar los cristales de siembra. A continuación, la temperatura de dicha solución se elevó lentamente a 75°C, y los cristales se hicieron crecer manteniendo esta temperatura durante 1 hora. Después, la solución se enfrió a 10°C consumiendo aproximadamente 4 horas, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos de este modo se sometieron a secado al aire durante la noche, se obtuvieron 37,28 g (rendimiento: 93,2%) de cristales de tipo E de aripiprazol anhidro (pureza: 100%). El punto de fusión de estos cristales fue de 145°C, y los cristales tenían forma de agujas incoloras.

Los cristales de tipo E de aripiprazol anhidro tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/minuto) mostrada en la Figura 18. Específicamente, tenían un pico endotérmico a aproximadamente 146,5°.

Los cristales de tipo E de aripiprazol anhidro obtenidos antes mostraban un espectro de RMN-H¹ (DMSO-d₆, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN-H¹ (DMSO-d₆, TMS) mostrado en la Figura 19. Específicamente, tenían los picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H+DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H), y 10,00 ppm (s, 1H).

Los cristales de tipo E de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de difracción de rayos X de polvo que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 20. Específicamente, tenían los picos característicos a $2\theta = 8,0^\circ$, $13,7^\circ$, $14,6^\circ$, $17,6^\circ$, $22,5^\circ$ y $24,0^\circ$.

Los cristales de tipo E de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de IR que era sustancialmente idéntico al espectro de IR (KBr) mostrado en la Figura 21. Específicamente, tenían las bandas de absorción de infrarrojos características a 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm⁻¹.

De acuerdo con los datos de la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/minuto) y el espectro de difracción de rayos X de polvo, se confirmó la formación de los cristales de tipo E de aripiprazol anhidro.

Cuando los cristales de tipo E de aripiprazol anhidro obtenidos antes se dejaban durante 24 horas en un desecador en el que se habían ajustado las condiciones a una humedad del 100%, y una temperatura de 60°C, los cristales no mostraban una higroscopicidad mayor del 0,4% (véase la Tabla 1 de más abajo).

Ejemplo 7

(Referencia)

Preparación de cristales de tipo F de aripiprazol anhidro

Se suspendieron 140 gramos de cristales de tipo I de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2 en 980 ml de acetona y se continuó a reflujo durante 7,5 horas con agitación. A continuación, la suspensión se filtró en condiciones de calor, y los cristales separados se sometieron a secado al aire durante 16 horas a la temperatura ambiente, se obtuvieron 86,19 g (rendimiento: 61,6%) de los cristales de tipo F de aripiprazol anhidro (pureza: 100%). Los cristales tenían forma de prismas incoloros.

Los cristales de tipo F de aripiprazol anhidro tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/minuto) mostrado en la Figura 22. Específicamente, tenían los picos exotérmicos a aproximadamente 137,5°C y aproximadamente 149,8°C.

Los cristales de tipo F de aripiprazol anhidro obtenidos antes mostraban un espectro de RMN-H¹ (DMSO-d₆, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN-H¹ (DMSO-d₆, TMS) mostrado en la Figura 23. Específicamente, tenían los picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56

ES 2 343 220 T3

ppm (m, 4H+DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2, 4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H), y 10,00 ppm (s, 1H).

5 Los cristales de tipo F de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de difracción de rayos X de polvo que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 24. Específicamente, tenían los picos característicos a $2\theta = 11,3^\circ$, $13,3^\circ$, $15,4^\circ$, $22,8^\circ$, $25,2^\circ$ y $26,9^\circ$.

10 Los cristales de tipo F de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de IR que era sustancialmente idéntico al espectro de IR (KBr) mostrado en la Figura 25. Específicamente, tenían las bandas de absorción de infrarrojos características en 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 y 790 cm^{-1} .

15 De acuerdo con los datos de la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$) y el espectro de difracción de rayos X de polvo, se confirmó la formación de cristales de tipo F de aripiprazol anhidro.

20 Cuando los cristales de tipo F de aripiprazol anhidro obtenidos antes se dejaron durante 24 horas en un desecador en el que las condiciones se habían ajustado a una humedad del 100%, y una temperatura de 60°C , los cristales no mostraron una higroscopicidad mayor del 0,4% (véase la Tabla 1 de más abajo).

TABLA 1

Muestra	Contenido de Humedad Inicial (%)	Contenido de Humedad Al Cabo de 24 Horas (%)
Ejemplo de Referencia 1	0,04	3,28
Ejemplo de Referencia 2	0,04	1,78
Ejemplo 2 (Referencia)	0,04	0,04
Ejemplo 4	0,04	0,03
Ejemplo 5	0,04	0,03

Ejemplo 8

50 (Referencia)

55 a) Los cristales de Tipo I de aripiprazol anhidro (10 g) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2 se cargaron en una bandeja redonda de acero inoxidable (diámetro: 80 mm), y se calentaron a aproximadamente 170°C con el fin de fundirlos completamente. Cuando este líquido fundido se enfrió, se solidificó claramente en forma de un sólido de color pardo pálido, el sólido se despegó de la bandeja redonda de acero inoxidable, y se obtuvieron 9,8 g (rendimiento: 98%) de aripiprazol anhidro en estado vítreo. El producto en estado vítreo obtenido se caracterizó por no tener un pico significativo observado en la determinación por rayos X de polvo (véase la Figura 31).

60 De acuerdo con el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$), como se muestra en la Figura 30, se observó un pico exotérmico de los cristales de tipo B de aripiprazol anhidro en torno a $86,5^\circ\text{C}$. Mientras, se observó un pico endotérmico de los cristales de tipo B de aripiprazol anhidro debido a la fusión en torno a $140,1^\circ\text{C}$.

65 b) Cuando el estado vítreo del aripiprazol anhidro obtenido en el Ejemplo 16-a) se cargó en un recipiente sellado y se dejó reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 6 meses, se obtuvieron cristales de tipo G de aripiprazol anhidro que tenían color blanco cambiando el color desde pardo pálido (25 g, rendimiento: 100%). Punto de fusión: 138 a 139°C .

ES 2 343 220 T3

Los cristales de tipo G de aripiprazol anhidro tenían una curva endotérmica que era sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/min.) mostrada en la Figura 26, más concretamente, tienen un pico endotérmico en torno a 141,0°C y un pico endotérmico en torno a 122,7°C.

Los cristales de tipo G de aripiprazol anhidro obtenidos antes mostraban un espectro de RMN-H¹ que era sustancialmente idéntico al espectro de RMN-H¹ (DMSO-d₆, TMS) mostrado en la Figura 27. Específicamente, tienen picos característicos en 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J=4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

Los cristales de tipo G de aripiprazol anhidro obtenidos como antes tenían un espectro de difracción de rayos X de polvo que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 28. Específicamente, tienen picos característicos en $2\theta = 10,1^\circ, 12,8^\circ, 15,2^\circ, 17,0^\circ, 17,5^\circ, 19,1^\circ, 20,1^\circ, 21,2^\circ, 22,4^\circ, 23,3^\circ, 24,5^\circ$ y $25,8^\circ$.

Los cristales de tipo G de aripiprazol anhidro obtenidos antes tenían un espectro de IR que era sustancialmente idéntico al espectro de IR (KBr) mostrado en la Figura 29. Específicamente, tienen bandas de absorción de infrarrojo en 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 y 787 cm⁻¹.

Ejemplo 9

(Referencia)

a) Preparación de comprimidos de 30 mg que contienen cristales de tipo B de aripiprazol anhidro. Se cargaron aripiprazol anhidro (cristales de tipo B) (4.500 g), lactosa (17.100 g), almidón de maíz (3.000 g) y celulosa cristalina (3.000 g) en una secadora de granulación de lecho fluidificado (NEW-MARUMERIZER Modelo: NQ-500, fabricada por FUJI PAUDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron fluidificando durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura de entrada del aire de 70°C, una velocidad de flujo del aire de 10-15 m³/min. Adicionalmente, los ingredientes de granulación se continuaron fluidificando en las mismas condiciones, y se pulverizaron con aproximadamente 12.000 g de solución acuosa al 5% de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron a una temperatura de entrada del aire de 85°C, durante aproximadamente 30 minutos. Los gránulos secos obtenidos contenían 3,6% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4). (Rendimiento: 96%). Los gránulos secos se clasificaron por tamaño haciéndolos pasar a un molino (FIOLE F-0: fabricado por TOKUJU CORPORATION).

Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaño y se mezclaron, luego los gránulos se suministraron a una máquina para comprimidos (una prensa de comprimidos individual giratoria, VIRGO: fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se obtuvieron comprimidos, pesando cada uno 190 mg.

b) Los comprimidos (5 kg) obtenidos en el Ejemplo 9-a) se cargaron en una secadora de ventilador (AQUA COATER AQC-48T, fabricada por FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), y se secaron a una temperatura de entrada de 90°C, una velocidad de flujo de aire de 2 m²/min durante 6 horas. Los gránulos secos obtenidos contenían un 3,3% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).

c) Los comprimidos secos (3 kg) obtenidos en el Ejemplo 9-a) se cargaron en una secadora de vacío (secadora de granulación de vacío, VG-50: fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se secaron a una temperatura de la camisa de 80°C, a presión reducida de 5 mmHg de grado de vacío durante 4 horas. Los comprimidos secos obtenidos contenían 2,7% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).

Ejemplo 10

(Referencia)

a) Mediante procedimientos similares a los del Ejemplo 9-a), se obtuvieron comprimidos (que contenían cristales de tipo I de aripiprazol anhidro obtenidos en el Ejemplo de Referencia 2), pesando cada uno 190 mg.

b) Los comprimidos se secaron mediante procedimientos similares a los del Ejemplo 9-b), excepto que la temperatura de entrada del aire era de 100°C y se secaron durante 1 hora.

c) Los comprimidos se secaron mediante procedimientos similares a los del Ejemplo 9-b), excepto que la temperatura de entrada del aire fue de 100°C y se secaron durante 3 horas.

ES 2 343 220 T3

Ejemplo 11

(Referencia)

- 5 Mediante procedimientos similares a los del Ejemplo 9-a), se obtuvieron comprimidos, que pesaban cada uno 190 mg, que contenían cristales de tipo C de aripiprazol anhidro.

Ejemplo 12

- 10 Mediante procedimientos similares a los del Ejemplo 9-a), se obtuvieron comprimidos, que pesaban cada uno 190 mg, que contenían cristales de tipo D de aripiprazol anhidro.

Ejemplo 13

15 (Referencia)

- 20 a) Se cargaron cristales de aripiprazol hidratados (156 g) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 3, lactosa (570 g), almidón de maíz (100 g) y celulosa cristalina (100 g) en una secadora de granulación de lecho fluidificado (NEW-MARUMERIZER, NQ-160: fabricada por FUJI POWDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron mediante fluidificación durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura del aire de entrada de 60°C, velocidad de flujo de aire de 1,0-1,5 m³/min, y girando el disco a una velocidad de rotación de 400 rpm. Adicionalmente, los ingredientes de granulación se continuaron fluidificando en las mismas condiciones, y se pulverizaron aproximadamente 500 g de solución acuosa al 4% de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. La temperatura del aire de entrada se elevó a 85°C, y se secaron hasta que la temperatura del producto alcanzó los 46°C. Los gránulos secos obtenidos fueron clasificados por tamaños haciéndolos pasar por un tamiz de 850 µm. Los gránulos secos contenían un 4,37% de agua (medida mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).
- 30 b) Los gránulos secos (200 g) obtenidos en el Ejemplo 13-a fueron cargados en una secadora de lecho fluidificado (multiplex, MP-01: fabricada por POWREX CORPORATION), y se secaron a una temperatura del aire de entrada de 85°C, una velocidad de flujo del aire de 0,5 m³/min durante 2 horas. Los gránulos secos contenían un 3,50% de agua (medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).
- 35 c) Los gránulos secos (100 g) obtenidos en el Ejemplo 13-a fueron cargados en una secadora de vacío (secadora de granulación a vacío LCV-232: fabricada por TABAI CO., TLD.), y secados a una temperatura de la bandeja de 80°C, aproximadamente 760 mm Hg de grado de vacío durante 2 horas. Los gránulos secos fueron secados adicionalmente de un modo similar durante 6 horas. Los gránulos secos contenían un 3,17% de agua (secándose el producto durante 2 horas: medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4). Los gránulos adicionalmente secos contenían un 2,88% de agua (secándose el producto durante 6 horas: medido mediante el método del Ejemplo de Referencia 4).
- 40 d) Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaños obtenidos en el Ejemplo 13-c) y se mezclaron, después los gránulos mixtos fueron introducidos en una máquina para comprimidos (Máquina para comprimidos de tipo sencillo Núm. 2B: fabricada por KIKU-SUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se formaron comprimidos con un troquel, teniendo cada comprimido 191 mg de peso.
- 45 e) Se añadió aproximadamente 1% en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados por tamaños obtenidos en el Ejemplo 13-c) y se mezclaron, después los gránulos mezclados fueron introducidos en una máquina para comprimidos (Máquina para comprimidos de tipo sencillo Núm. 2B: fabricada por KIKU-SUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se formaron comprimidos con un troquel, teniendo cada comprimido 191 mg de peso.
- 50

Ensayo de Disolución

- 55 Cada uno de los comprimidos de las preparaciones orales sólidas farmacéuticas obtenidas previamente fue mantenido, respectivamente al descubierto a 25°C/60% de HR durante 6 meses, y a 40°C/75% de HR durante 1 semana, después se midieron sus velocidades de disolución mediante los siguientes métodos. Las velocidades de disolución obtenidas 60 minutos después de la exposición se muestran en las Tablas 2 y 3. Las velocidades de disolución al cabo de 60 minutos, utilizando los comprimidos mantenidos al descubierto a 40°C/75% de HR durante 2 semanas, se muestran en las Tablas 4 y 5. Las velocidades de disolución al cabo de 60 minutos, utilizando los comprimidos mantenidos al descubierto a 40°C/75% de HR durante 1 semana, se muestran en la Tabla 6.
- 60

Equipo para el ensayo de disolución: USP

- 65 Modelo: NTR-6100 (fabricado por TOYAMA SANGYO CO., LTD.)

Modelo: DT-610 (fabricado por JASCO CORPORATION)

ES 2 343 220 T3

a) Método del ensayo de disolución del comprimido de 15 mg

Se sometió a ensayo un comprimido (que contenía 15 mg de cristales de aripiprazol anhidro o hidratado) utilizando 900 ml de solución tampón de ácido acético (pH 5,0) (Nota: 1) como solución de ensayo, y haciendo girar una paleta a 100 rpm según el método de USP (United States Pharmacopoeia) (Nota: 2).

Las soluciones de ensayo obtenidas respectivamente a los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después del inicio del ensayo fueron denominadas T10, T20, T30, T45 y T60.

Por otra parte, se pesaron exactamente aproximadamente 0,05 g de muestra patrón de aripiprazol, se disolvieron en etanol (95%) de manera que se formaran exactamente 50 ml de solución en etanol. Se tomaron exactamente veinte (20 ml) de esta solución en etanol, y se prepararon exactamente 1.000 ml de la solución patrón añadiendo 0,01 moles/litro de solución de reactivo de ácido clorhídrico (Nota: 3).

Las soluciones de ensayo y la solución patrón fueron sometidas a filtración, respectivamente utilizando un filtro que tenía microporos de 10 a 20 μm de diámetro, después cada uno de los productos filtrados fue introducido en un espectrofotómetro instalado con una célula de flujo (longitud de la célula: 10 mm), y se midió la absorbancia a una longitud de onda a 249 nm y la absorbancia a una longitud de onda de 325 nm y se determinaron las diferencias entre las absorbancias denominadas At10, At20, At30, At45, At60 y As, respectivamente.

Tras las mediciones, las soluciones de ensayo de T10, T20, T30 y T45 se volvieron a colocar en los recipientes de ensayo respectivamente. Adicionalmente, se realizaron procedimientos similares con otras 5 muestras de las soluciones de ensayo.

Velocidad de disolución (%) referente a la cantidad indicada de aripiprazol = $\frac{\text{Cantidad de la muestra patrón de aripiprazol (mg)} \times \text{At} \times \text{As} \times 9/5 \times 20/C}{100}$

donde,

At: At10, At20, At30, At45 o At60

As: solución patrón

C: Cantidad indicada de aripiprazol (mg)

(Nota: 1)

Se añadió agua a 1,97 g de ácido acético (100) y 9,15 g de acetato de sodio-trihidrato para formar 1.000 ml de solución (0,1 moles/litro).

(Nota: 2)

Método de la paleta

(Nota: 3)

Se añadió agua a 100 ml de ácido clorhídrico de 0,1 moles/litro (Nota: 4) para formar 1.000 ml de solución

(Nota: 4)

Se añadió agua a 0,9 ml de ácido clorhídrico para formar 1.000 ml de solución.

b) Método del ensayo de disolución del comprimido de 30 mg

Se sometió a ensayo un comprimido de las preparaciones orales sólidas farmacéuticas (que contenía 30 mg de cristales de aripiprazol anhidro o hidratado) utilizando 900 ml de solución tampón de ácido acético (pH 5,0) (Nota: 5) como solución de ensayo, y para realizar el ensayo se hizo girar una paleta a 75 rpm según el método de USP (United States Pharmacopoeia) (Nota: 6).

Las soluciones de ensayo obtenidas respectivamente a los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después del inicio del ensayo fueron denominadas T10, T20, T30, T45 y T60.

Por otra parte, se pesaron exactamente aproximadamente 0,05 g de muestra patrón de aripiprazol, y se disolvieron en etanol (95%) de manera que se formaran exactamente 50 ml de solución en etanol. Se tomaron exactamente veinte (20 ml) de la solución en etanol, y se prepararon exactamente 1.000 ml de la solución patrón añadiendo 0,01 moles/litro de solución de reactivo de ácido clorhídrico (Nota: 7).

Las soluciones de ensayo y la solución patrón fueron sometidas a filtración, respectivamente utilizando un filtro que tenía microporos de 10 a 20 μm de diámetro, después cada uno de los productos filtrados fue introducido en un espectrofotómetro en el que se había instalado una célula de flujo (longitud de la célula: 10 mm), y se midió la

ES 2 343 220 T3

absorbancia a una longitud de onda de 249 nm y la absorbancia a una longitud de onda de 325 nm y las diferencias entre las absorbancias fueron denominadas At10, At20, At30, At45, At60 y As, respectivamente.

Tras las mediciones, las soluciones de ensayo de T10, T20, T30 y T45 se volvieron a colocar en los recipientes de ensayo respectivamente. Adicionalmente, se realizaron procedimientos similares con otras 5 muestras de las soluciones de ensayo.

Velocidad de disolución (%) referente a la cantidad indicada de aripiprazol = Cantidad de la muestra patrón de aripiprazol (mg) x At x As x 9/5 x 20/C

donde,

At: At10, At20, At30, At45 o At60

As: solución patrón

C: Cantidad indicada de aripiprazol (mg)

(Nota: 5)

Se añadió agua a 1,91 g de ácido acético (100) y 2,99 g de acetato de sodio-trihidrato para formar 1.000 ml de solución (0,05 moles/litro).

(Nota: 6)

Método de la paleta

(Nota: 7)

Se añadió agua a 100 ml de ácido clorhídrico de 0,1 moles/litro (Nota: 8) para formar 1.000 ml de solución

(Nota: 8)

Se añadió agua a 0,9 ml de ácido clorhídrico para formar 1.000 ml de solución

TABLA 2

Muestras utilizadas	Al descubierto a 25°C/60% HR		Al descubierto a 40°C/75 HR	
	Inicial	Después de 6 meses	Inicial	Después de 1 semana
Comprimido (15 mg) del Ej. de Ref. 4	83,4%	44,3%	83,4%	44,1%

TABLA 3

Muestras utilizadas	Inicial	Después de 2 semanas
Muestras utilizadas comprimido (30 mg) del Ej. 10-a)	89,8%	66,9%
Comprimido (30 mg) del Ej. 10-b)	–	79,8%
Comprimido (30 mg) del Ej. 10-c)	–	85,9%

ES 2 343 220 T3

TABLA 4

Muestras utilizadas	Inicial	Después de 2 semanas
Comprimido (30 mg) del Ej. 11	93,7%	93,1%
Comprimido (30 mg) del Ej. 12	94,8%	90,9%

TABLA 5

Muestras utilizadas	Inicial	Después de 1 semana
Comprimido (30 mg) del Ejemplo 13-d)	96,5%	84,5%
Comprimido (30 mg) del Ejemplo 13-e) (secado durante 2 horas)	92,5%	74,4%
Comprimido (30 mg) del Ejemplo 13-e) (secado durante 6 horas)	96,2%	83,4%
(Nota: Los ensayos de disolución en la Tabla 4 se llevaron a cabo de un modo similar a los procedimientos del "b) Método del ensayo de disolución del comprimido de 30 mg" mencionado antes excepto que se utilizaron 900 ml de solución tampón de ácido acético (pH 4,0) como solución de ensayo, y haciendo girar una paleta a 50 rpm.		

Como se puede observar claramente a partir de los datos mostrados en la Tabla 3, cuando los comprimidos de 30 mg (Ejemplos 10-a), 10-b) y 10-c)) que contenían cristales de aripiprazol anhidro convencionales se secaban adicionalmente y se mantenían al descubierto a 40°C/75% HR durante 2 semanas, las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos después del ensayo a pH 4,5 tenían velocidades de disolución que mantenían la concentración de fármaco máxima (Cmax).

Como se puede observar claramente a partir de los datos mostrado en la Tabla 4, cuando los comprimidos de 30 mg (Ejemplo 11) que contenían cristales de tipo C de aripiprazol anhidro y los comprimidos de 30 mg (Ejemplo 12) que contenían cristales de tipo D de aripiprazol anhidro se mantenían al descubierto a 40°C/75% HR durante 2 semanas, las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos después del ensayo a pH 4,0 no disminuían sustancialmente.

Como se puede observar claramente a partir de los datos mostrados en la Tabla 5, cuando los comprimidos de 30 mg (Ejemplos 13-d) y 13-e)) preparados a partir de gránulos de hidrato de aripiprazol convencionales se secaban dos veces, y se mantenían al descubierto a 40°C/75% HR durante 1 semana, las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos después del ensayo a pH 4,5 tenían velocidades de disolución que mantenían la máxima concentración de fármaco (Cmax).

ES 2 343 220 T3

Preparación de la Muestra

	Cristales C de aripiprazol anhidro	5 mg
5	Almidón	131 mg
	Estearato de magnesio	4 mg
	Lactosa	60 mg
10		
	Total	200 mg

De acuerdo con el método habitual, se preparó una preparación para comprimidos que contenía los ingredientes mencionados antes por 1 comprimido.

Ejemplos de Formulación

(Referencias)

En los siguientes ejemplos se utilizó una sustancia fármaco de aripiprazol formada moliendo o pulverizando primero el hidrato convencional de aripiprazol y calentándolo después para formar la forma anhidra (cristales B anhidros).

Ejemplo de Formulación 1

Se prepararon comprimidos de fusión instantánea como sigue:

Intrgranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Xilitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio	43,35	86,7
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de guinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,75	185,5

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Después se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada a una presión de 30-35 kgF/cm² en un compactador comercial equipado con un orificio de manera que los productos compactados están en forma de cintas. Las cintas se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 30 (600 micras) para formar gránulos estables de aproximadamente 150 a 400 micras.

ES 2 343 220 T3

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	100	200

La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se le añadieron el Avicel® PH200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,3 kP (3,5 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua. La formulación combinada final demostró un flujo excelente y estuvo libre de otros problemas tales como el desportillado, el afloramiento y la adherencia. Se ha descubierto que la utilización de Avicel® PH 102 como ingrediente de la intragranulación y de Avicel® PH200 para la extragranulación intensifica la calidad de los comprimidos resultantes.

Ejemplo de Formulación 2

Se prepararon comprimidos de fusión instantánea que contenían una combinación de dos grados de silicato de calcio como sigue:

Intragranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Xilitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio (cristalino, alfa triclinico)	33,35	66,7
Hubersorb 600 NF (silicato de calcio amorfo)	10	20
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de guinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,75	185,5

ES 2 343 220 T3

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada, y tamizada para formar gránulos estables según el procedimiento del Ejemplo de Formulación 1.

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	100	200

La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se le añadieron el Avicel® PH 200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,0 kP (3,1 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua.

Ejemplo de Formulación 3

Se prepararon comprimidos de fusión instantánea que contenían aripiprazol, un fármaco antiesquizofrénico como sigue:

Intragranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Aripiprazol	15	30
Xilitol (300) Xylisorb	25	50
Avicel® PH 102	6	12
Silicato de Calcio	37	74
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de guinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	94,4	188,8

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada, y tamizada para formar gránulos estables según el procedimiento del Ejemplo de Formulación 1.

ES 2 343 220 T3

Ingredientes de extragranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	94,4	188,8
Avicel® PH 200	1,1	2,2
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,5	1
Peso total	100	200

La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se añadieron el Avicel® PH 200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,0 kP (3,1 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua.

Ejemplo de Formulación 4

Se prepararon comprimidos de fusión instantánea que contenían aripiprazol, como sigue:

Intragranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Aripiprazol	0,5	1
Xilitol (300) Xylisorb	27	54
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de Calcio	42	84
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Aroma de guinda	0,15	0,3
Acido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,9	185,8

Los ingredientes excepto el estearato de magnesio fueron combinados en una mezcladora en V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno hasta que se hubieron añadido todos. Se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante tres minutos más. La formulación mezclada fue compactada, y tamizada para formar gránulos estables según el procedimiento del Ejemplo de Formulación 1.

ES 2 343 220 T3

Ingredientes de extragranulación

5	Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
	Intragranulación	92,9	185,8
10	Avicel® PH 200	2,6	5,2
	Crospovidona	4	8
	Estearato de magnesio	0,5	1
15	Peso total	100	200

20 La intragranulación fue situada en la mezcladora y a esto se le añadieron el Avicel® PH 200 y la crospovidona y se mezclaron durante cinco minutos. Luego se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se combinó durante 3 minutos más para formar la mezcla final. Los comprimidos comprimidos a partir de allí tenían una fuerza de rotura de 2,3 kP (3,5 SCU) y se disgregaban en 10 segundos en 5 ml de agua.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cristales D de Aripiprazol Anhidro que tienen un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a $2\theta = 8,7^\circ, 11,6^\circ, 16,3^\circ, 17,7^\circ, 18,6^\circ, 20,3^\circ, 23,4^\circ$ y $25,0^\circ$.
2. Cristales D de Aripiprazol Anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen bandas de absorción de infrarrojo concretas a 2946, 1681, 1375, 1175 y 862 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).
- 10 3. Cristales D de Aripiprazol Anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, que muestran un pico endotérmico en torno a aproximadamente $136,8^\circ\text{C}$ y $141,6^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min).
- 15 4. Cristales D de Aripiprazol Anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen un espectro de RMN- C^{13} de sólidos que tienen picos característicos a 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,4 ppm y 174,1 ppm.
5. Cristales D de Aripiprazol Anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen todas las propiedades físicas definidas en las reivindicaciones 1 a 4.
- 20 6. Un procedimiento para preparar Cristales D de Aripiprazol Anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por la recristalización en tolueno.
7. Una composición farmacéutica que comprende los Cristales D de Aripiprazol Anhidro de acuerdo con la reivindicación 1, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.
- 25 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende Cristales D de Aripiprazol Anhidro definidos en la reivindicación 5, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.
- 30 9. Un procedimiento para la preparación de gránulos, **caracterizado** por la granulación húmeda de los Cristales D de Aripiprazol Anhidro definidos en la reivindicación 1, secado de los gránulos obtenidos de 70 a 100°C y su clasificación por tamaños, posterior secado de los gránulos clasificados por tamaños de 70 a 100°C otra vez.
- 35 10. Un procedimiento para la fabricación de una preparación oral sólida farmacéutica, **caracterizado** por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los Cristales D de Aripiprazol Anhidro definidos en la reivindicación 1 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de 70 a 100°C .
- 40 11. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los Cristales D de Aripiprazol Anhidro definidos en la reivindicación 1 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en 60% o más a pH 4,5 después de 30 minutos, 70% o más a pH 4,5 después de 60 minutos, y 55% o más a pH 5,0 después de 60 minutos.

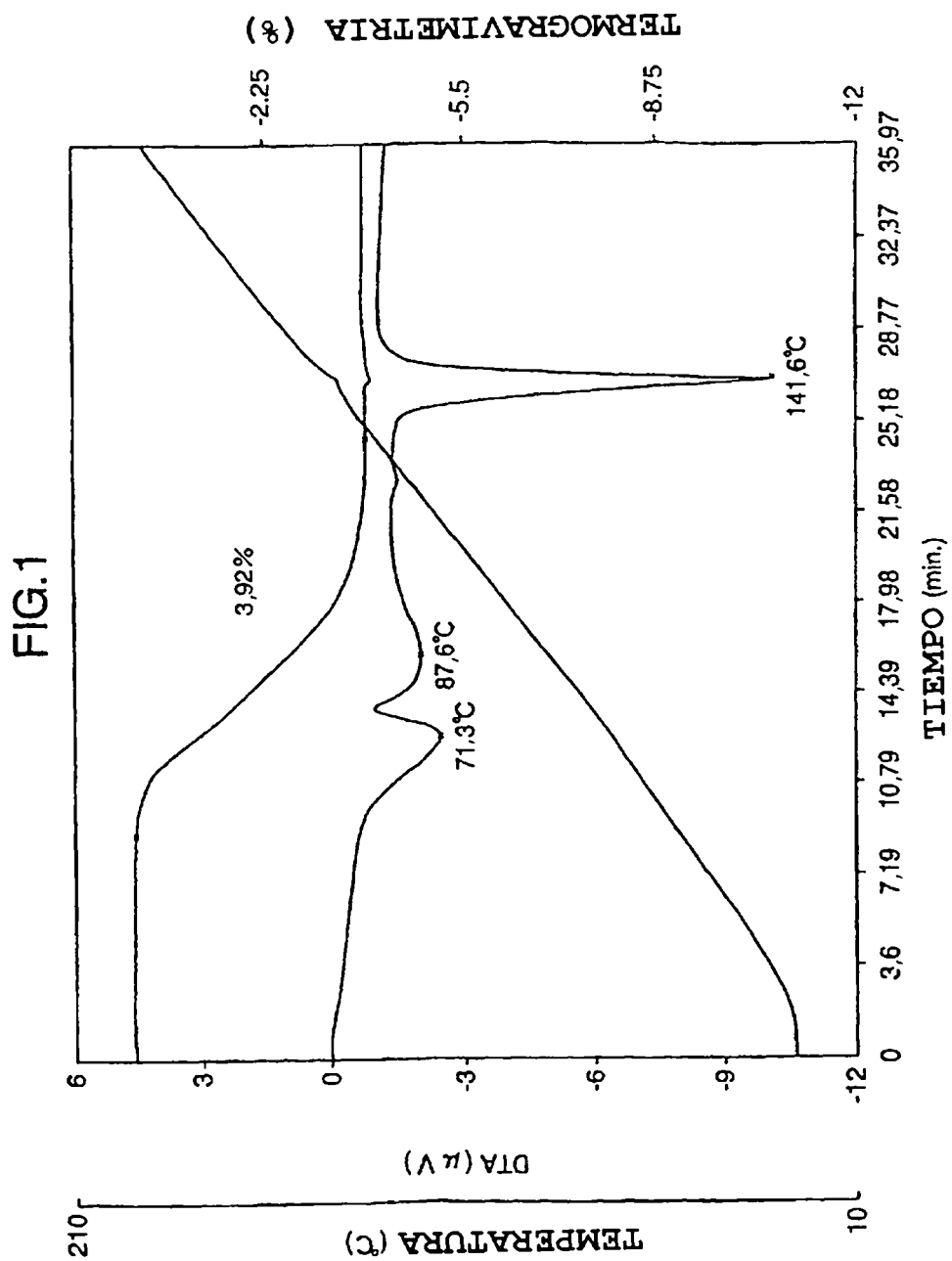


FIG.2

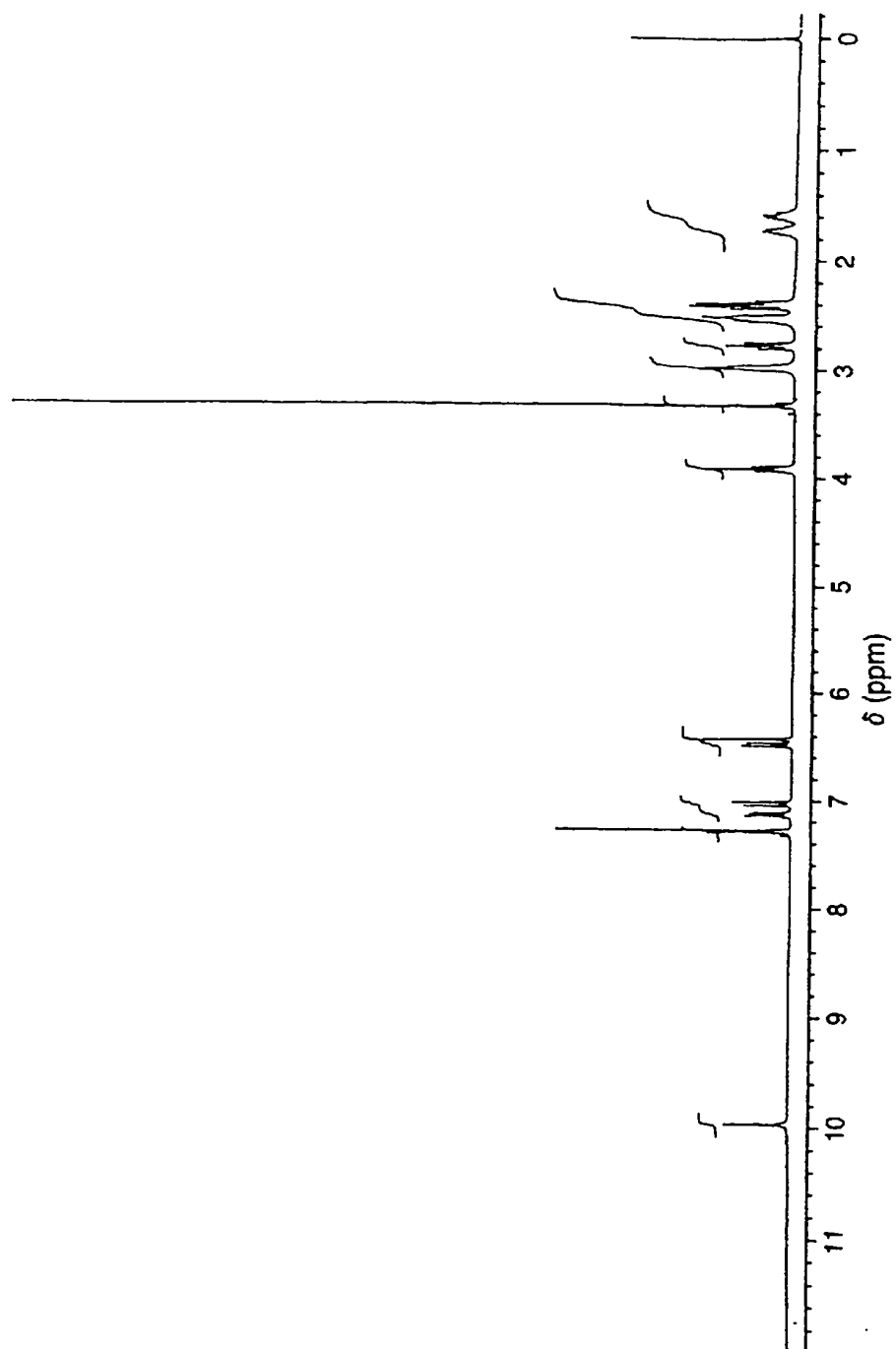


FIG.3

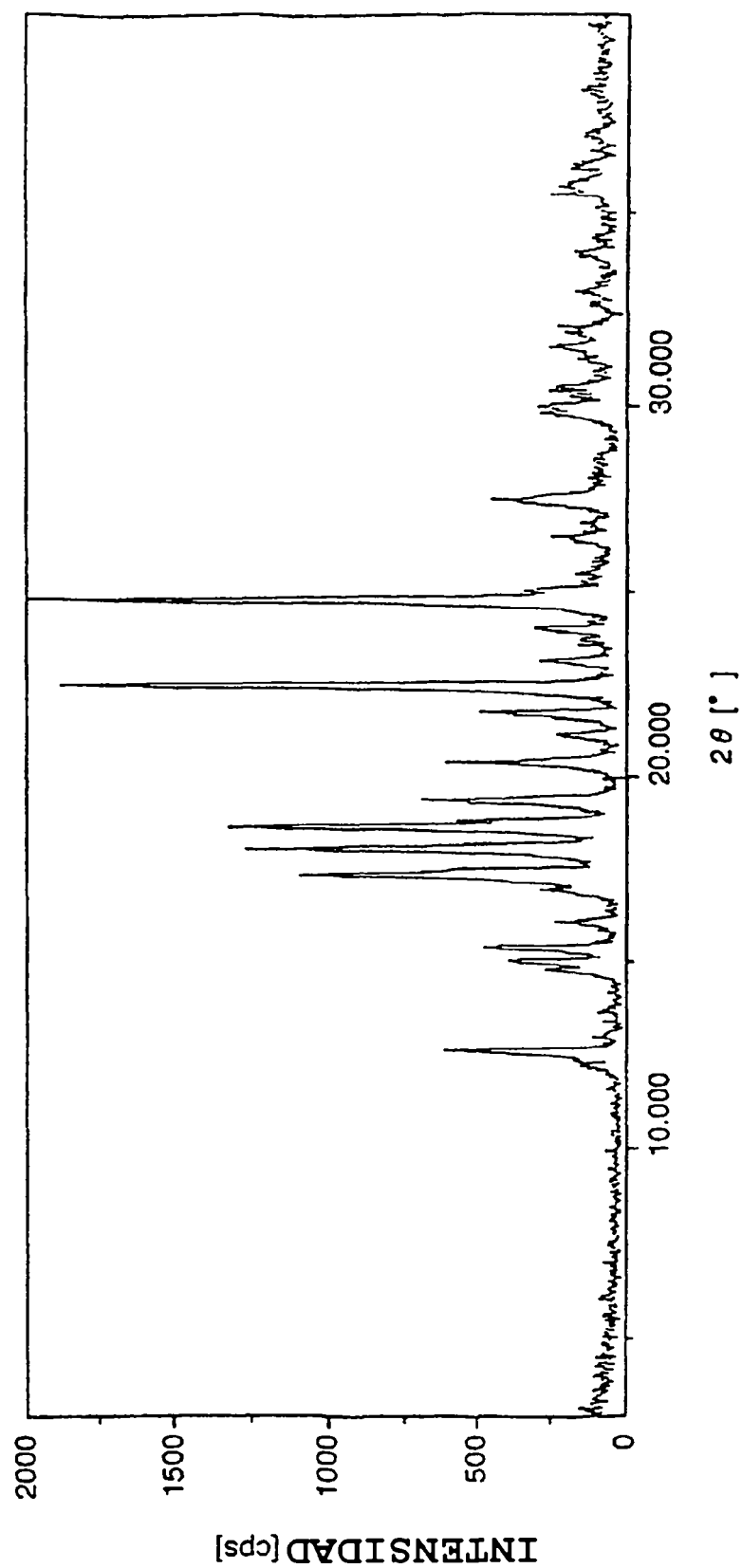


FIG.4

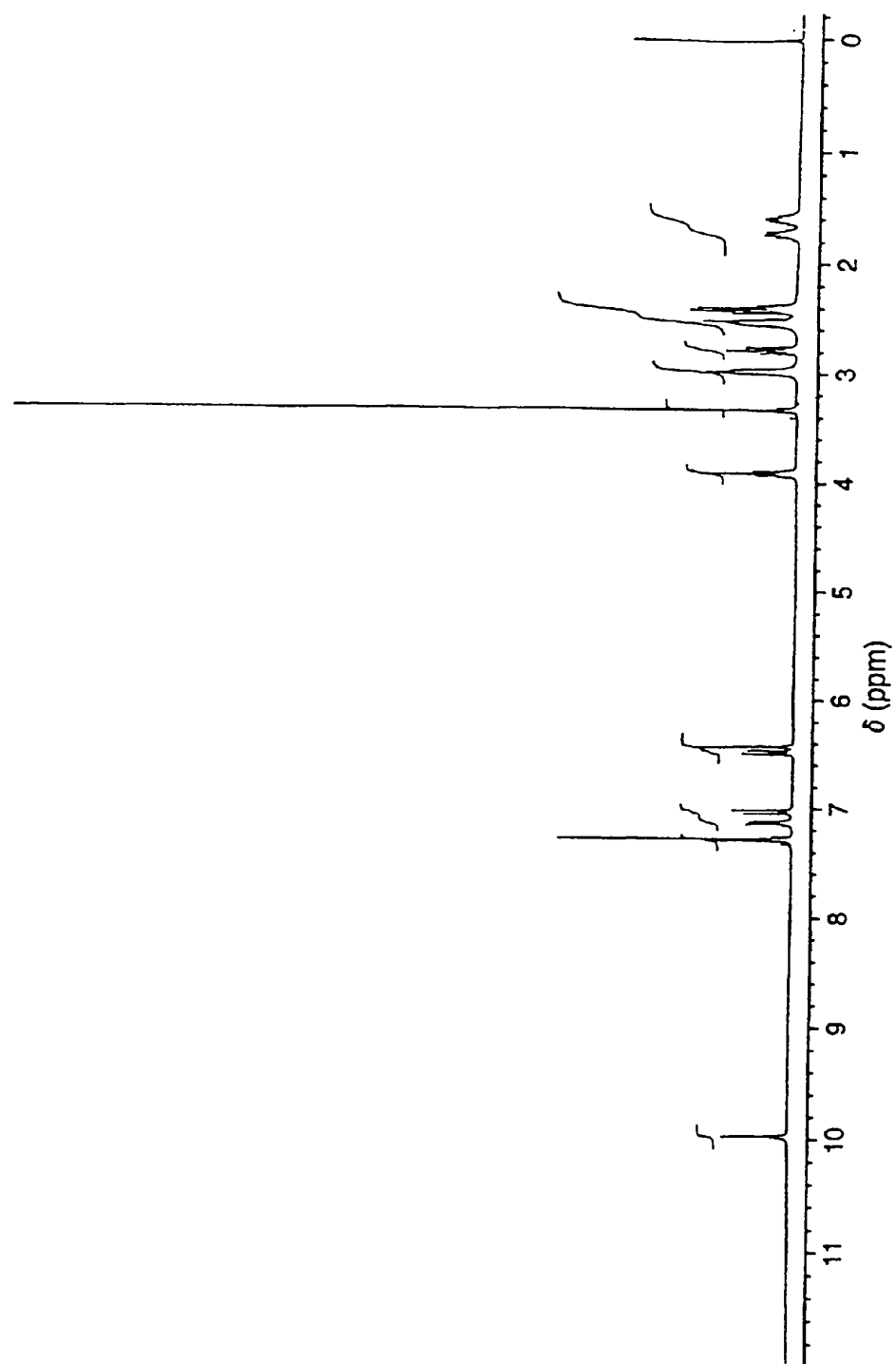
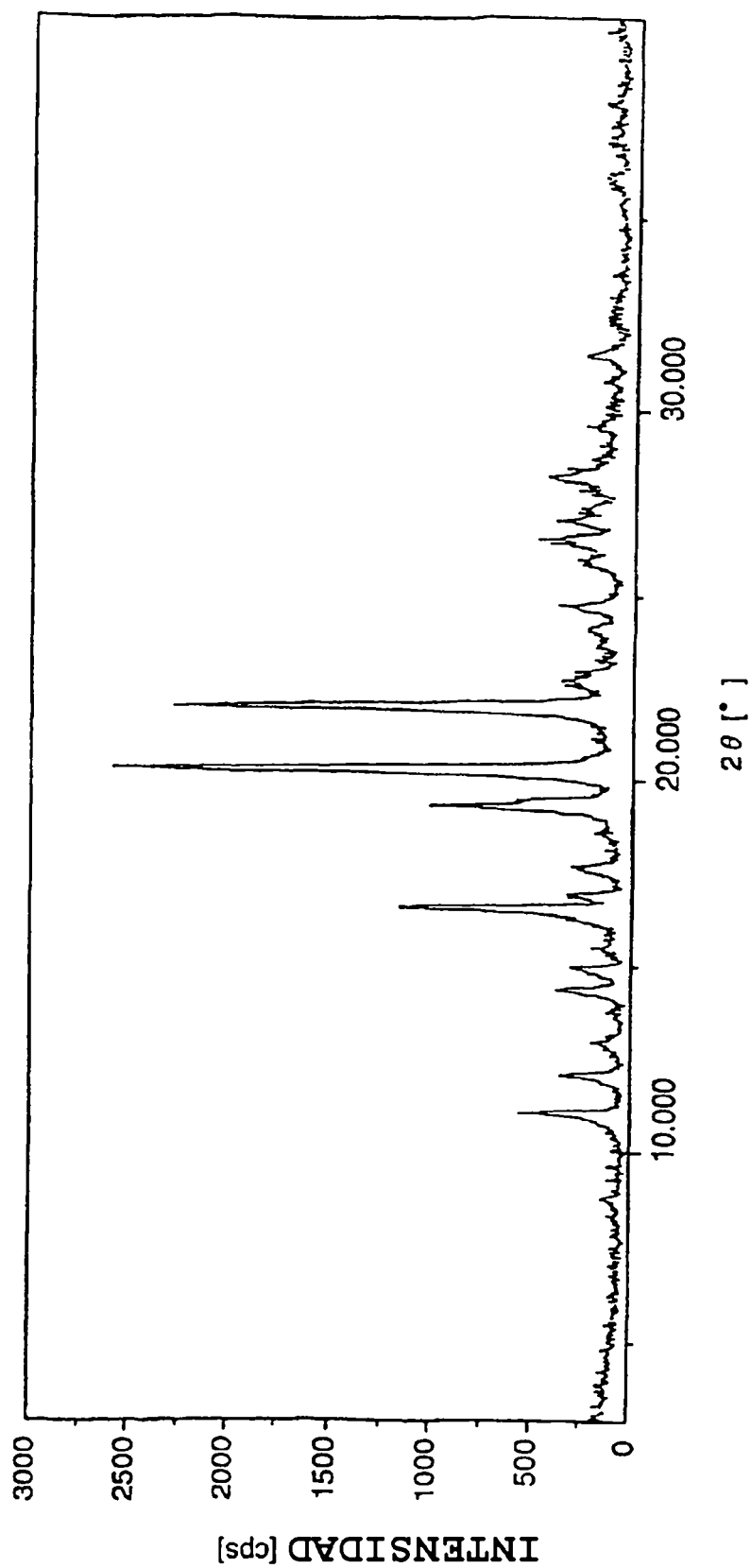


FIG.5



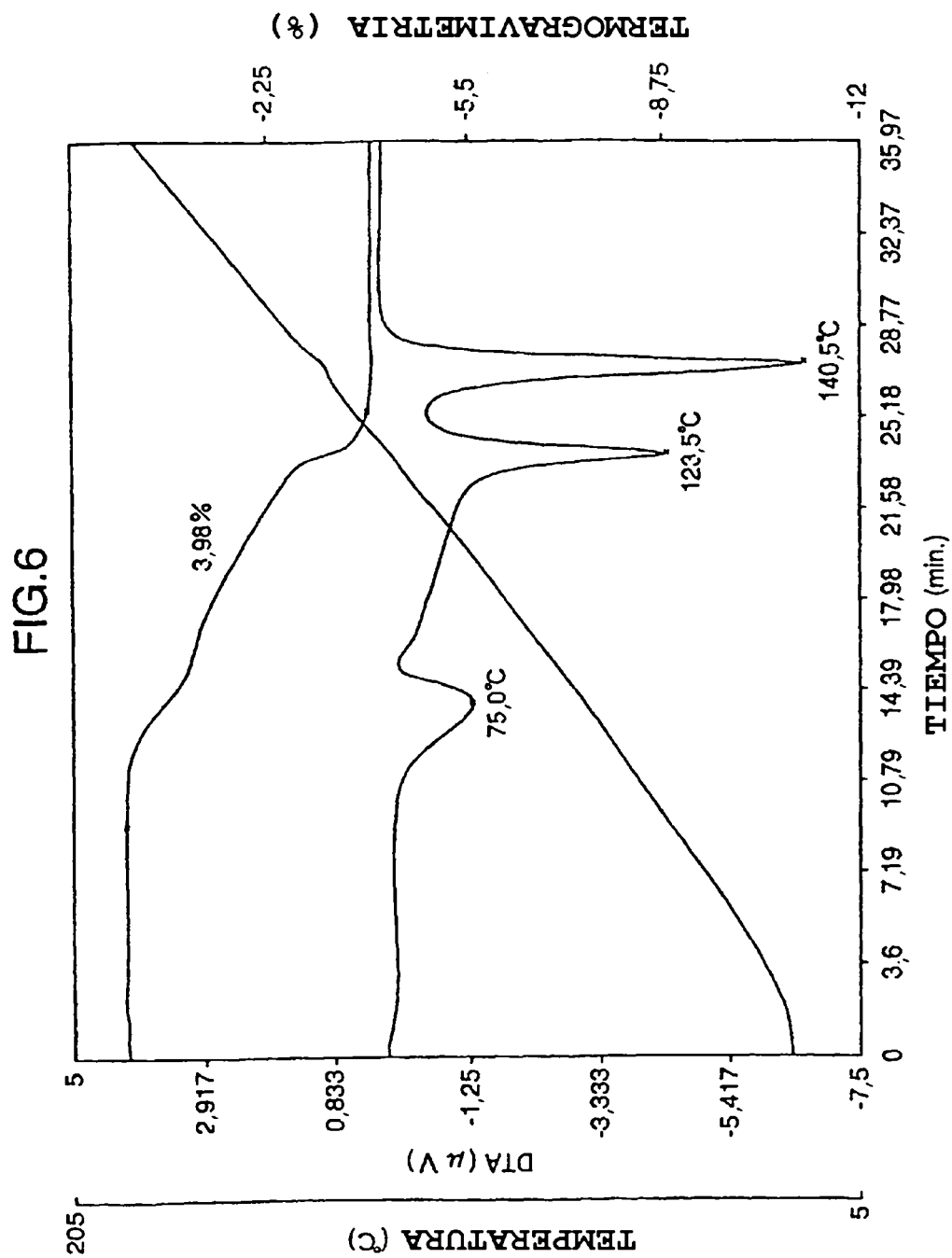
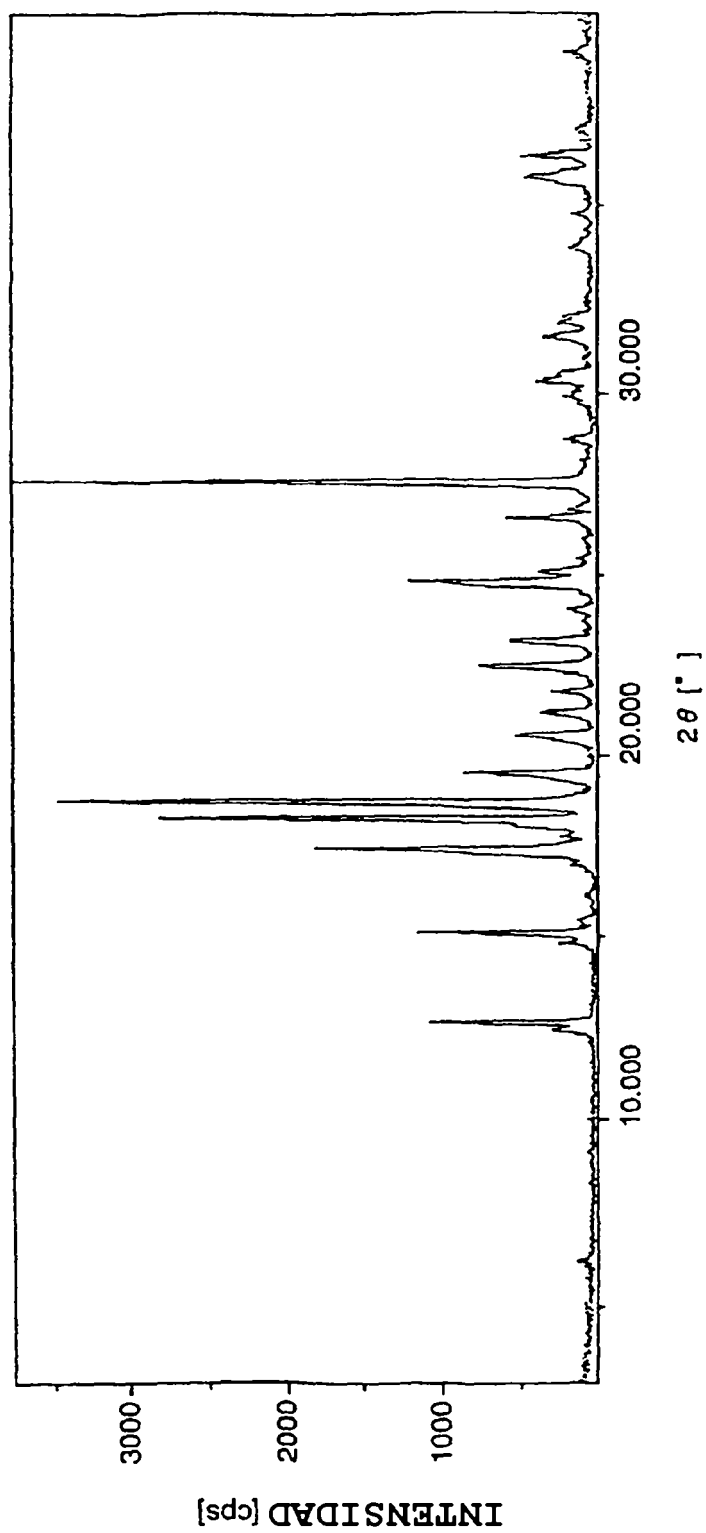


FIG.7



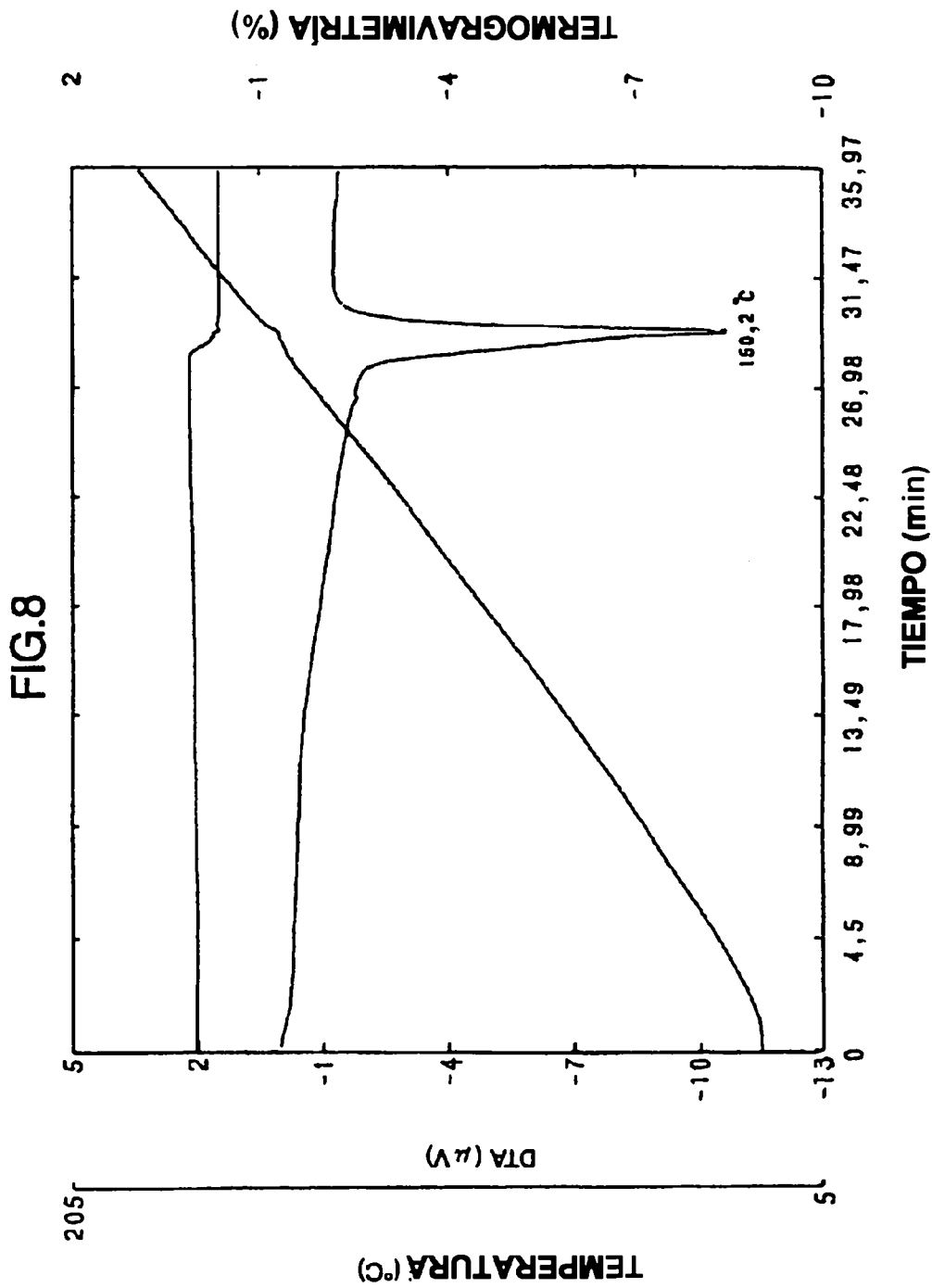


FIG.9

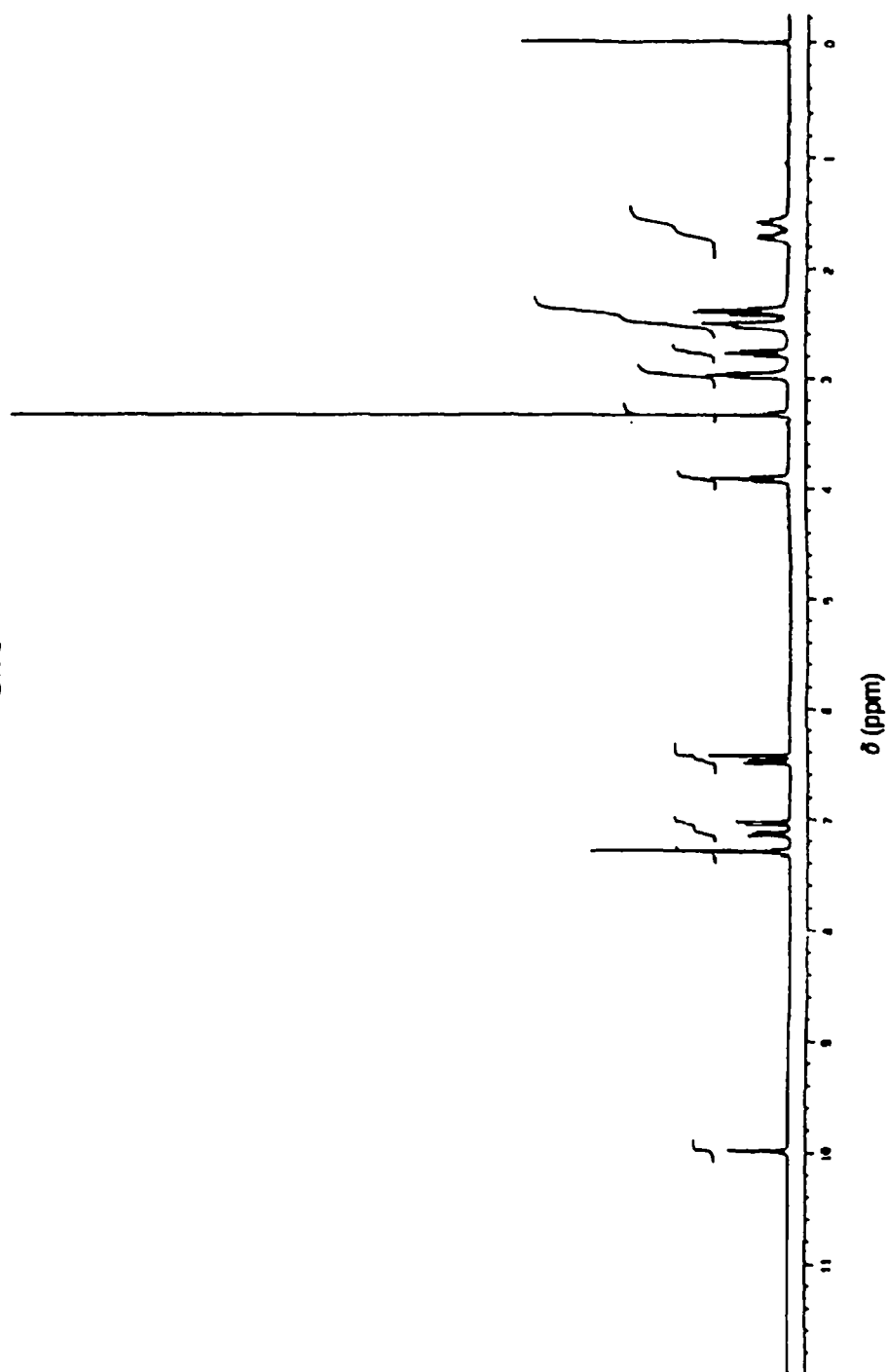


FIG.10

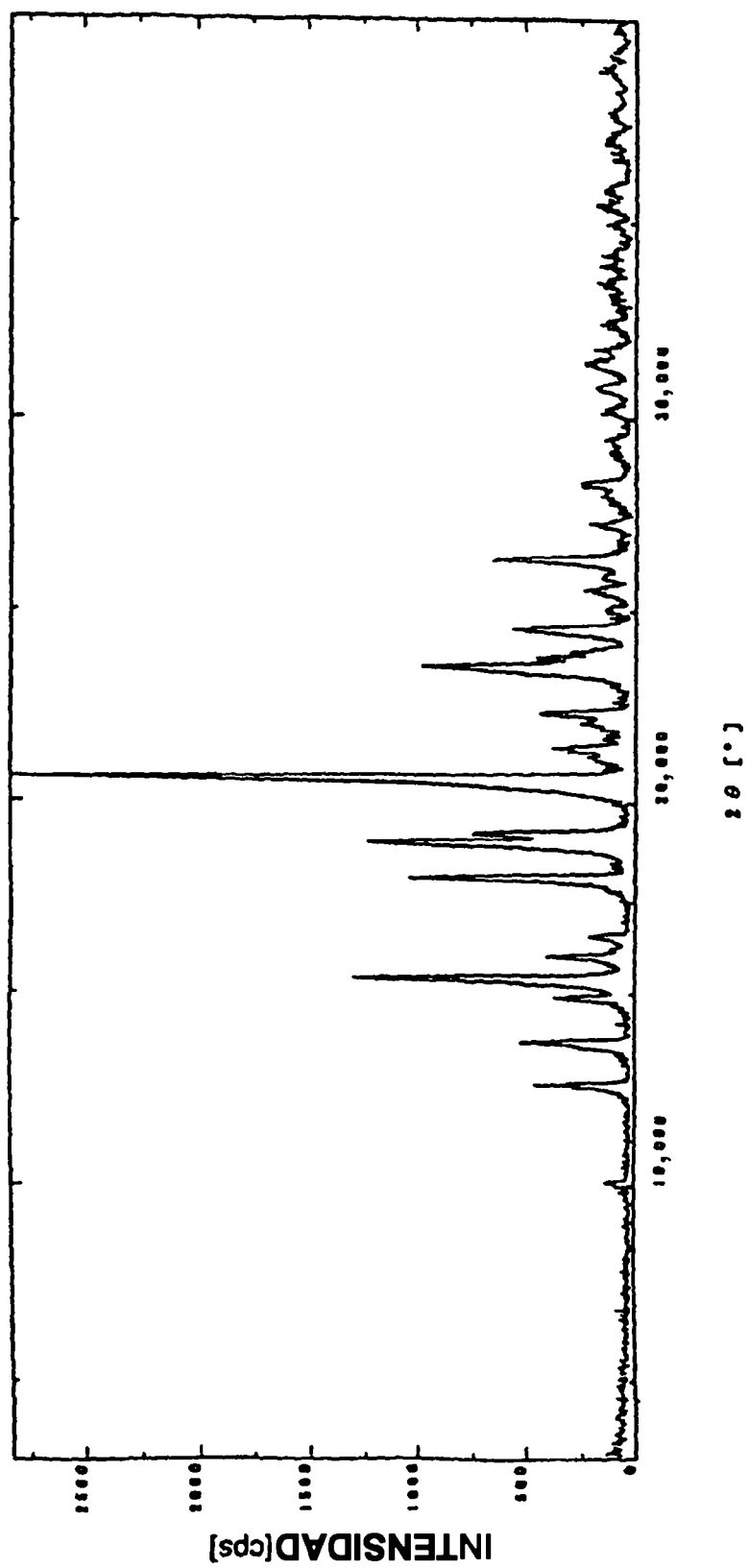


FIG.11

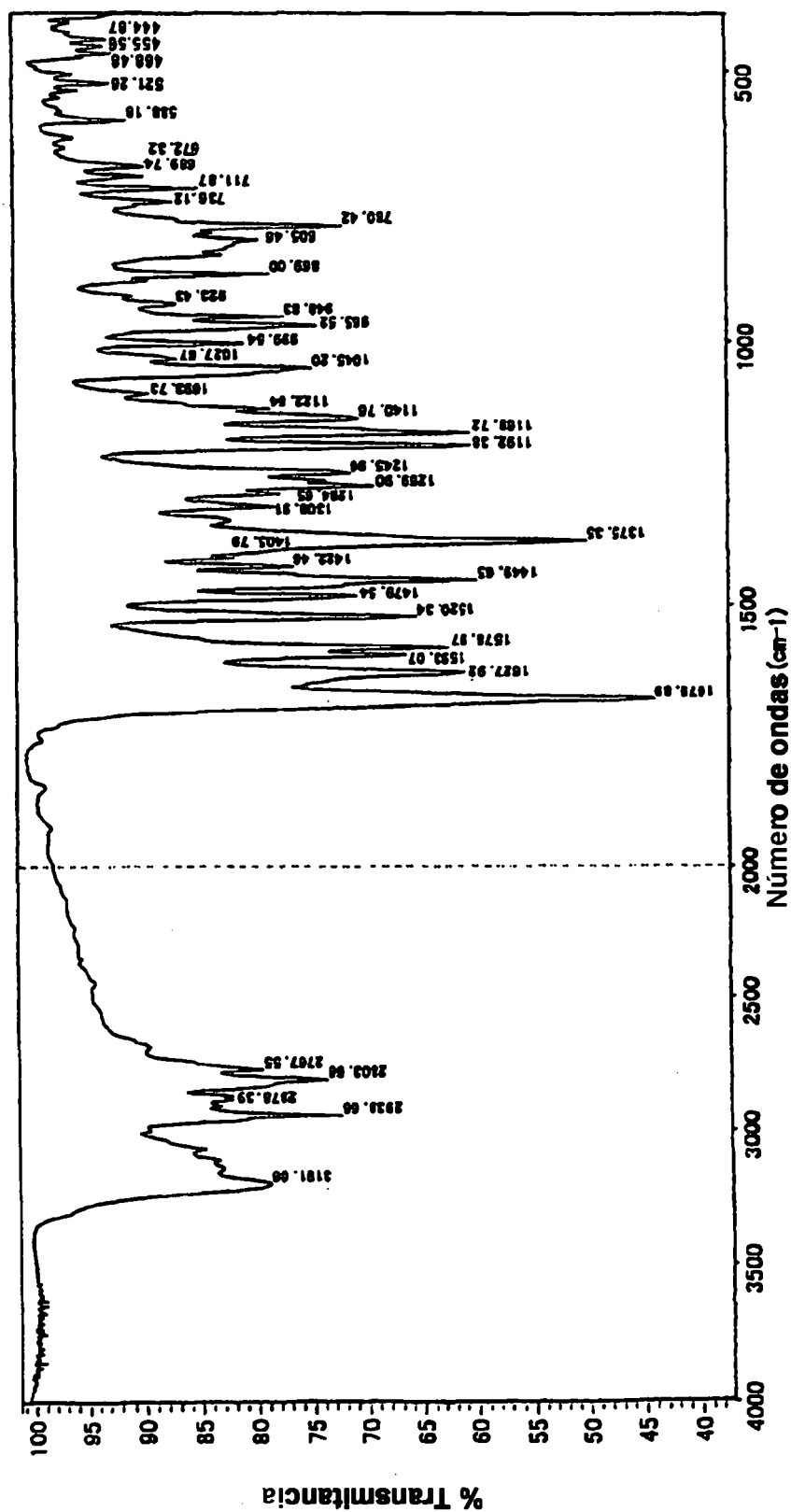
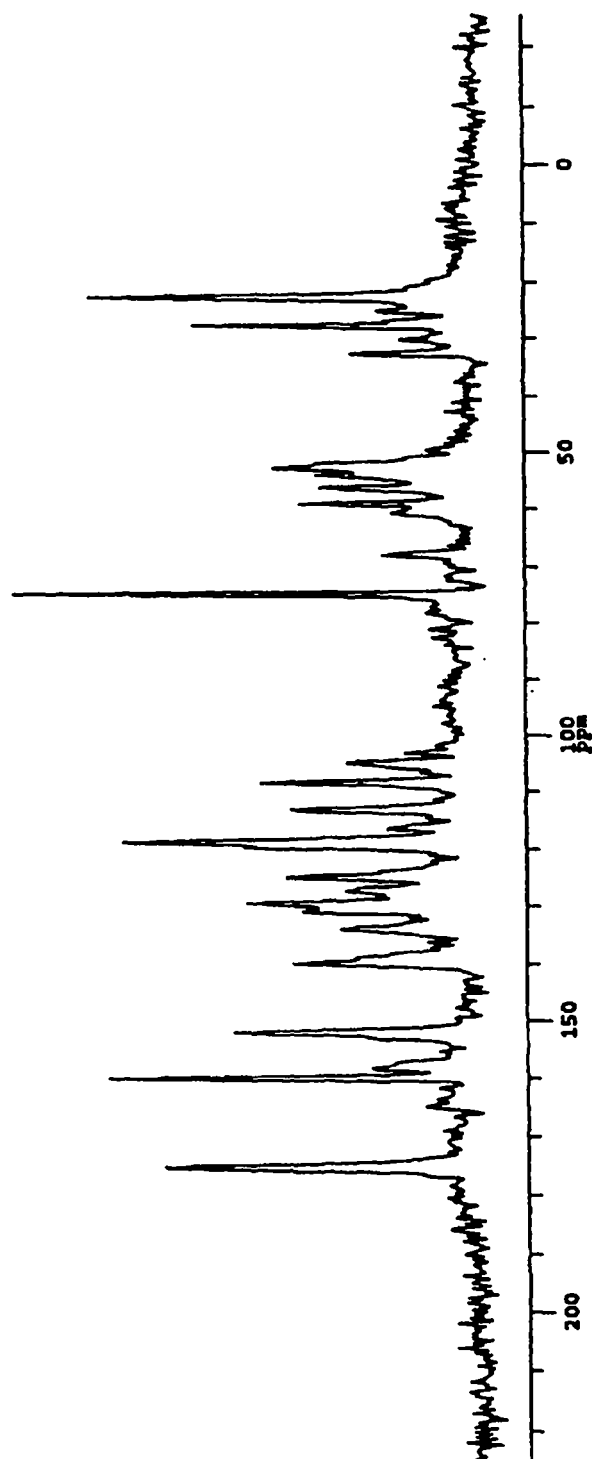


FIG.12



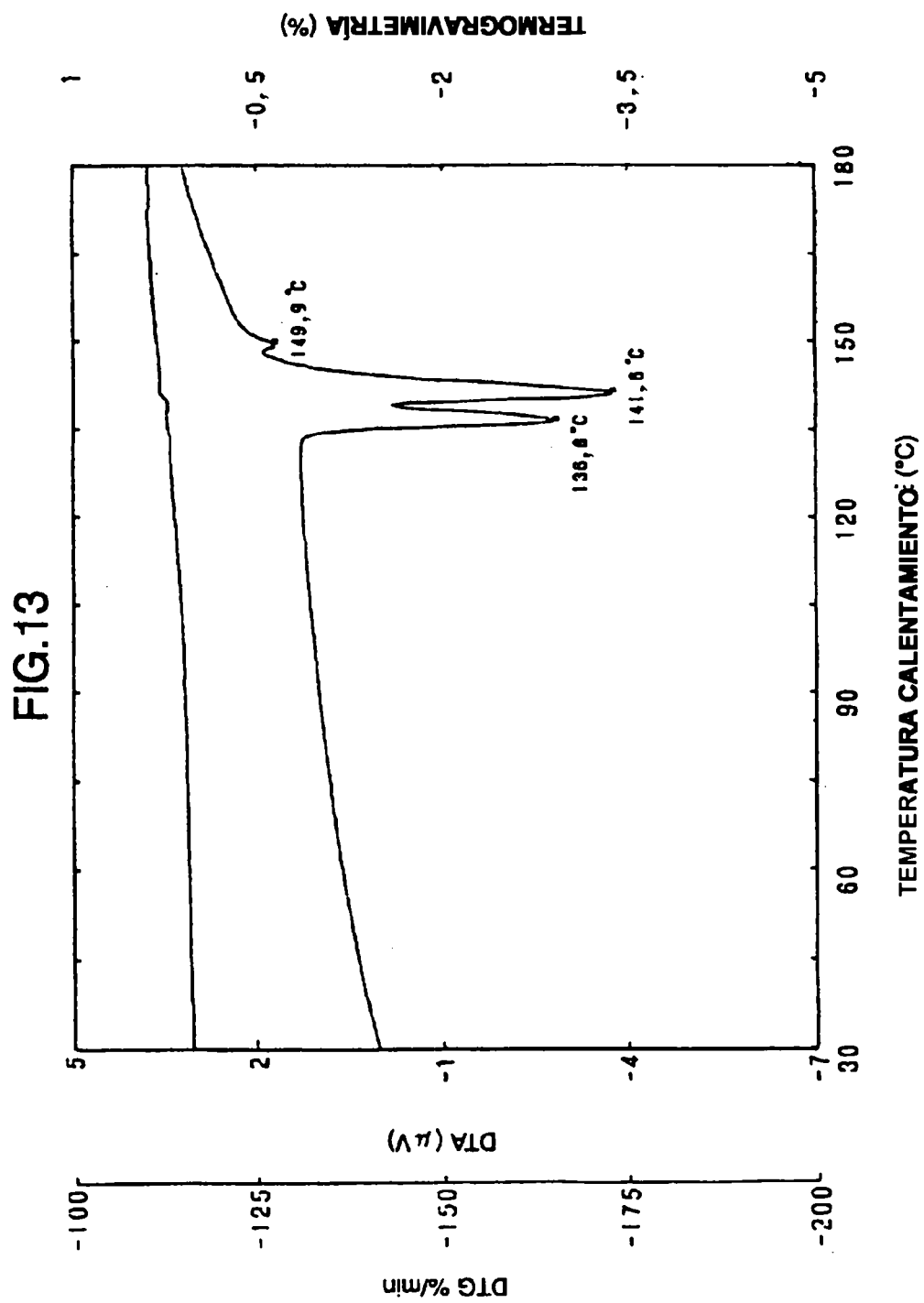


FIG.14

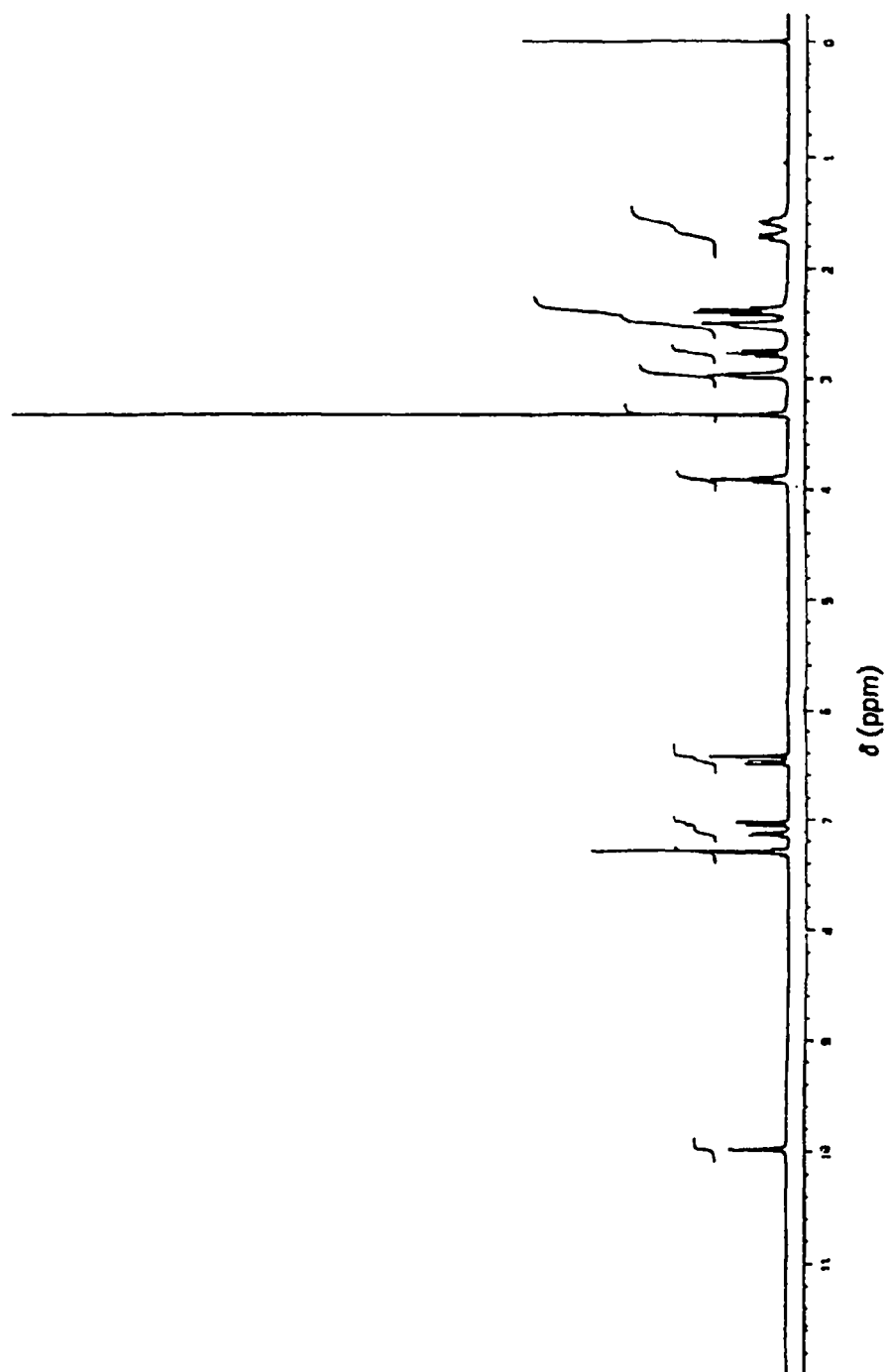


FIG.15

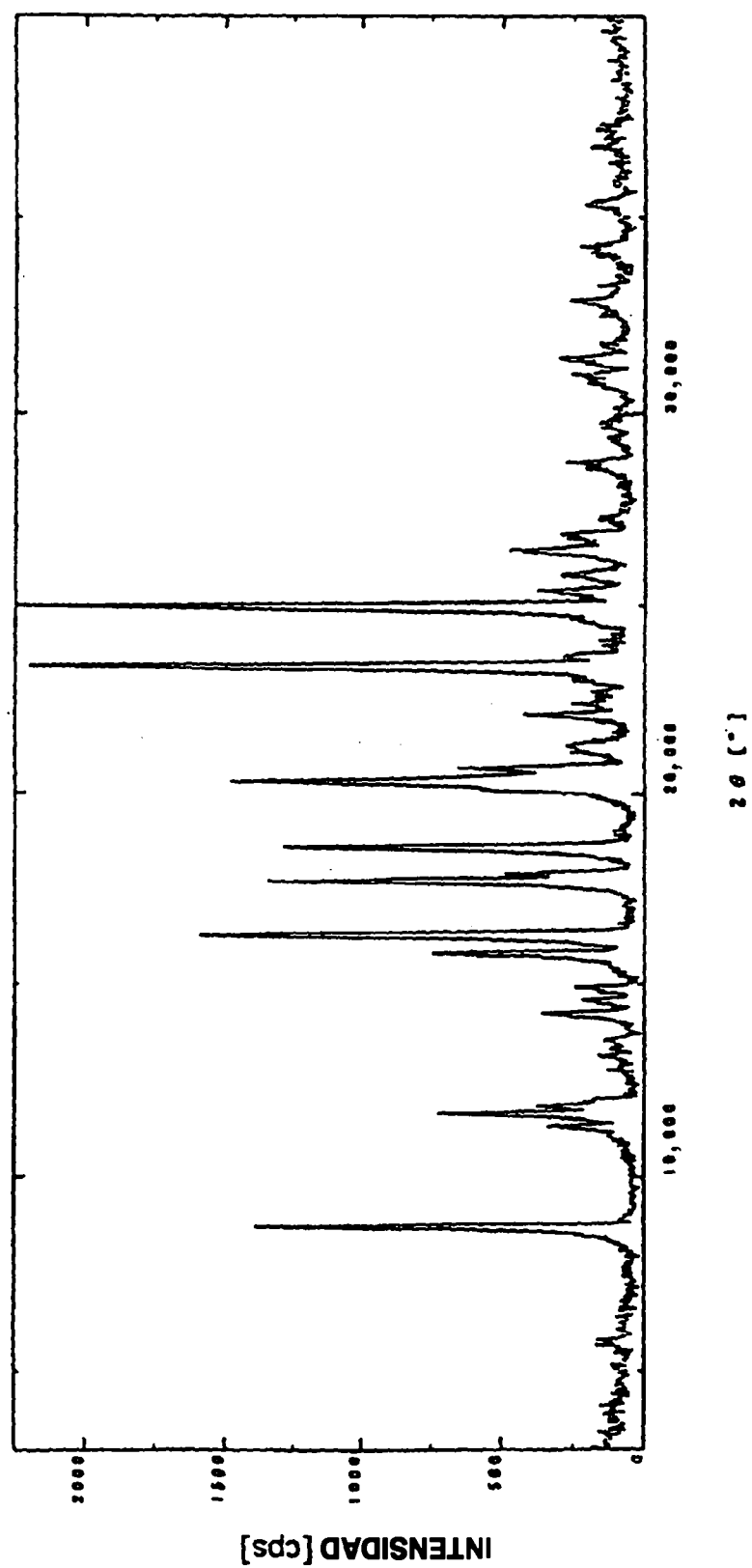


FIG.16

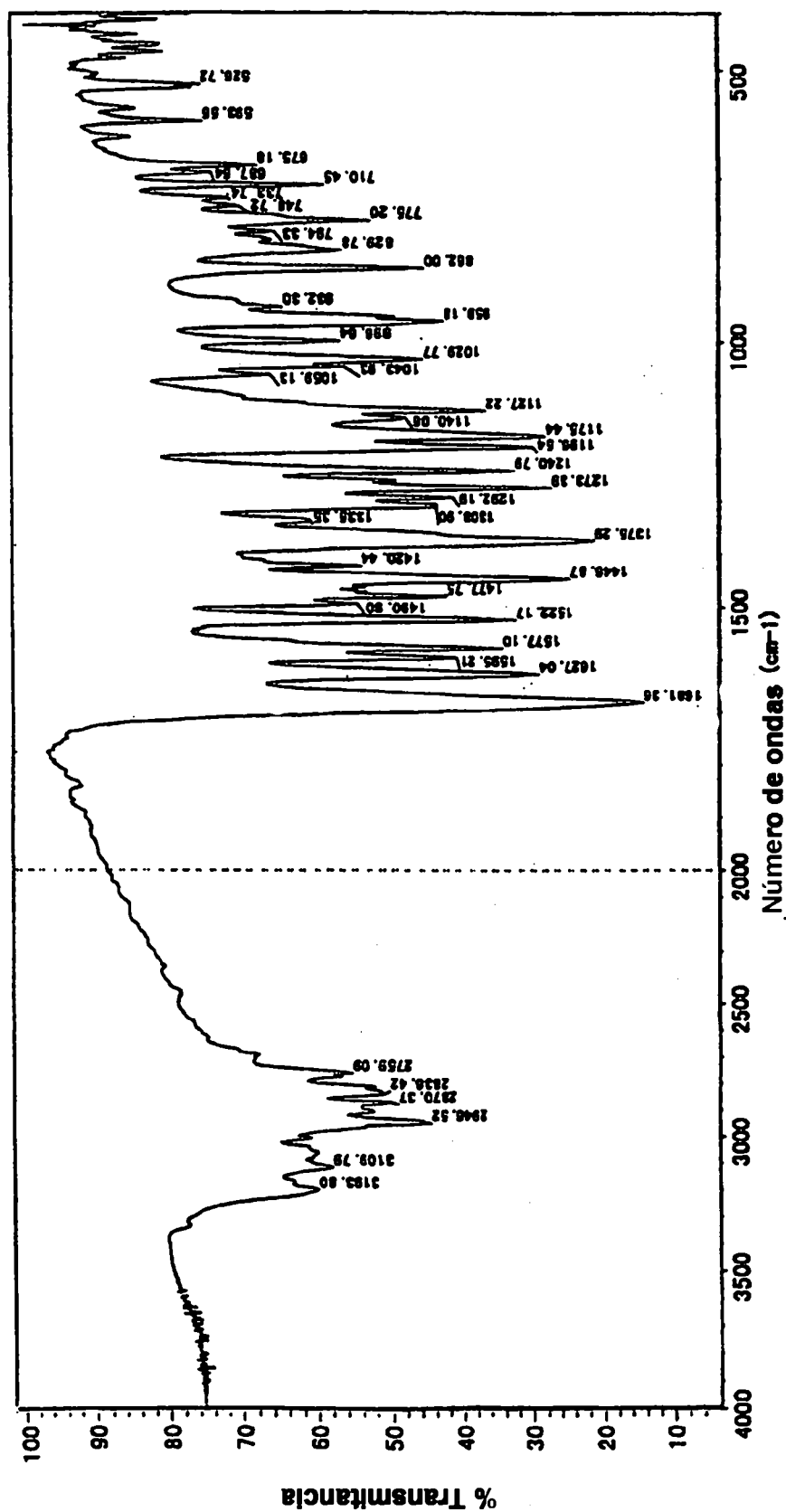
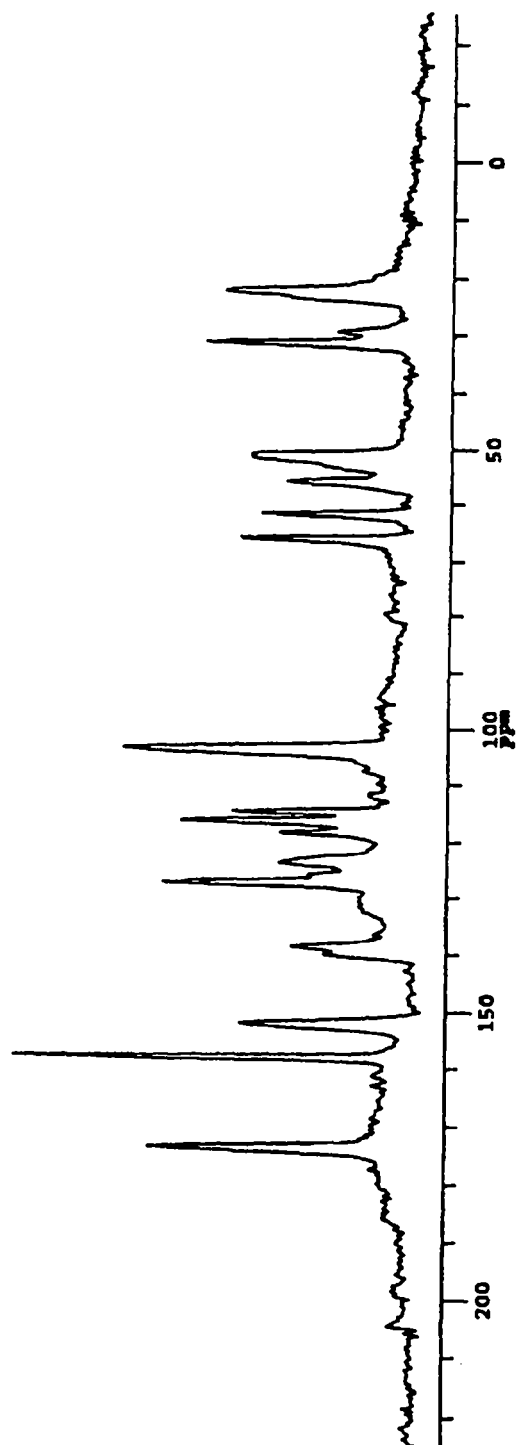


FIG.17



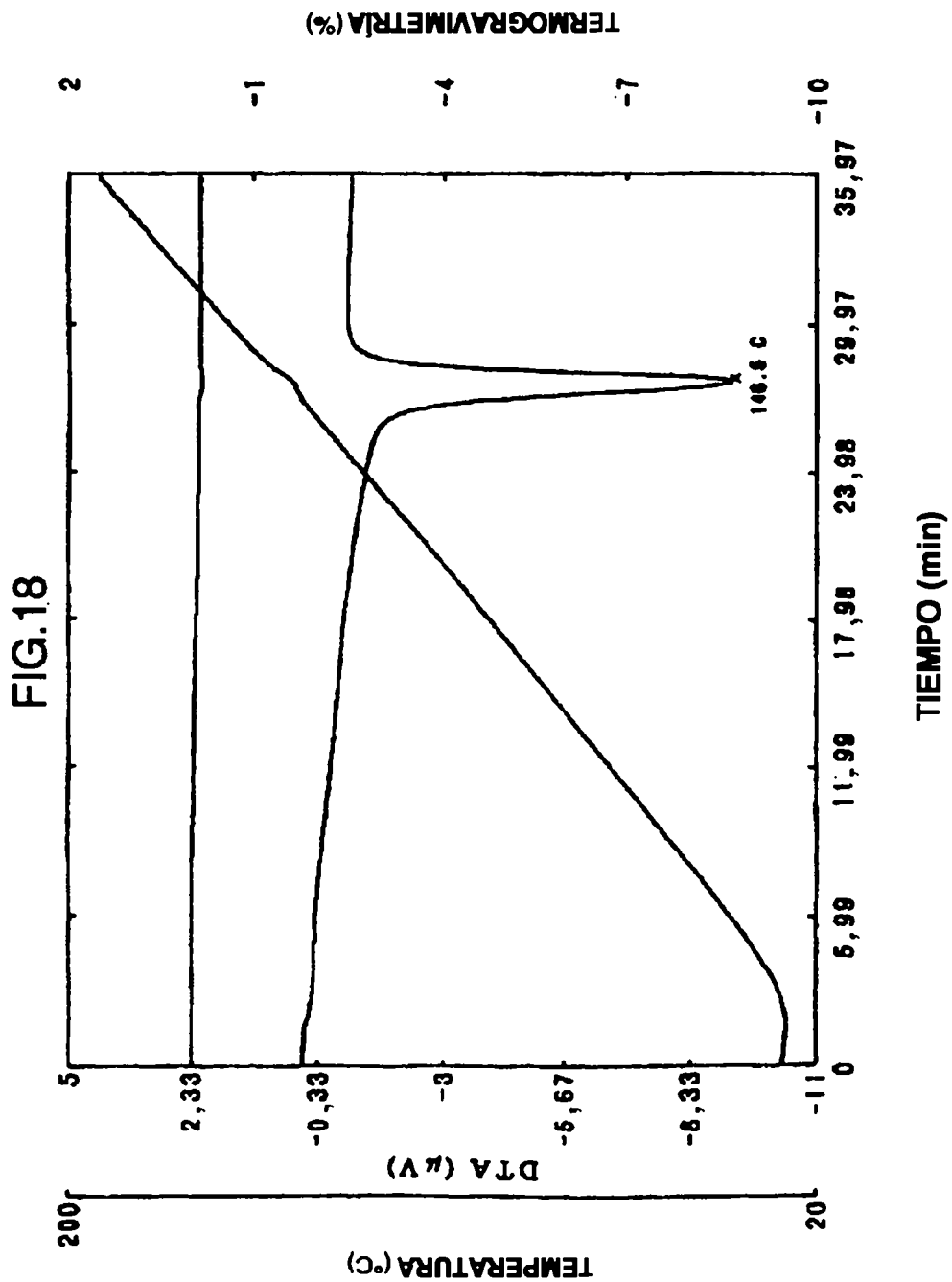


FIG.19

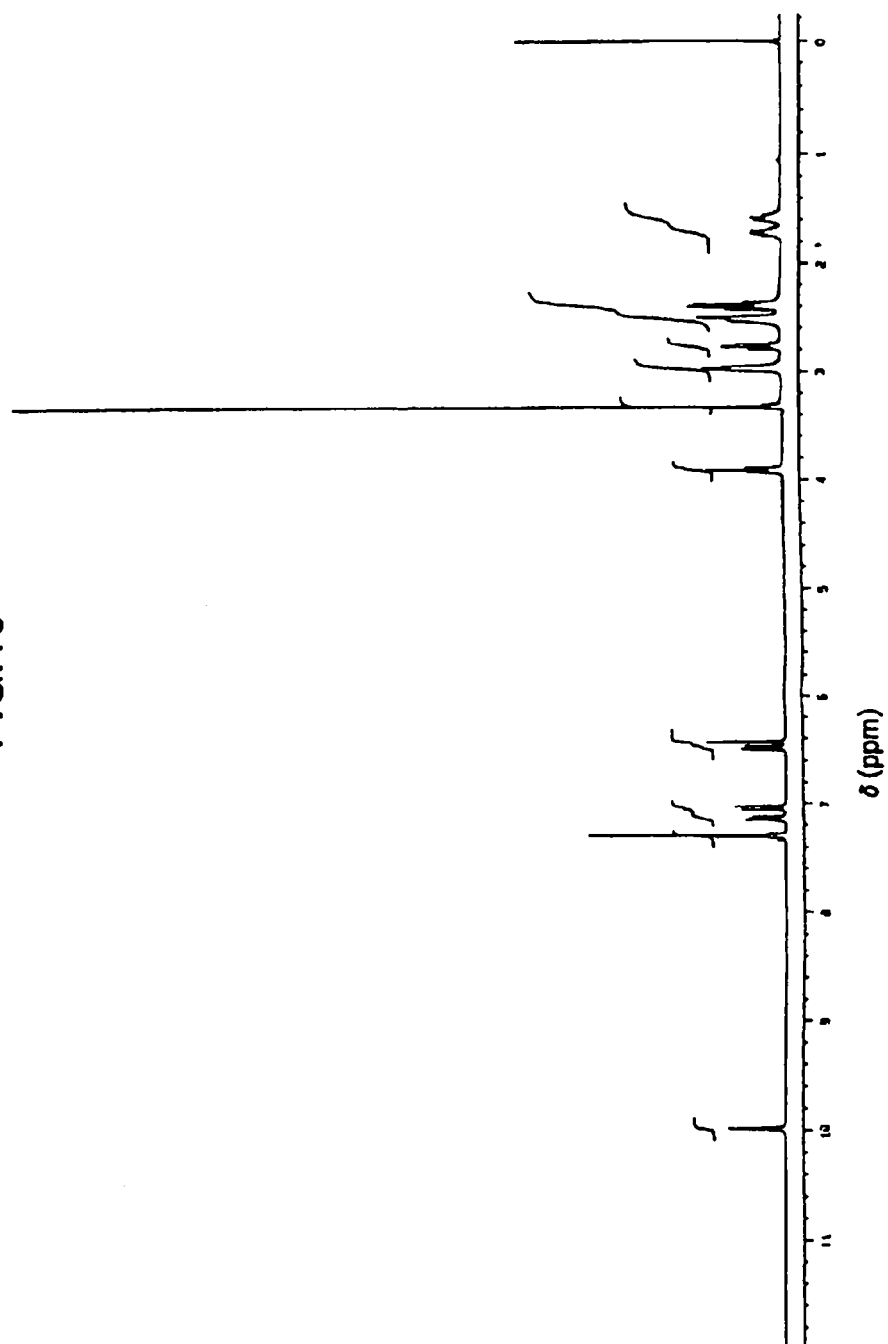


FIG.20

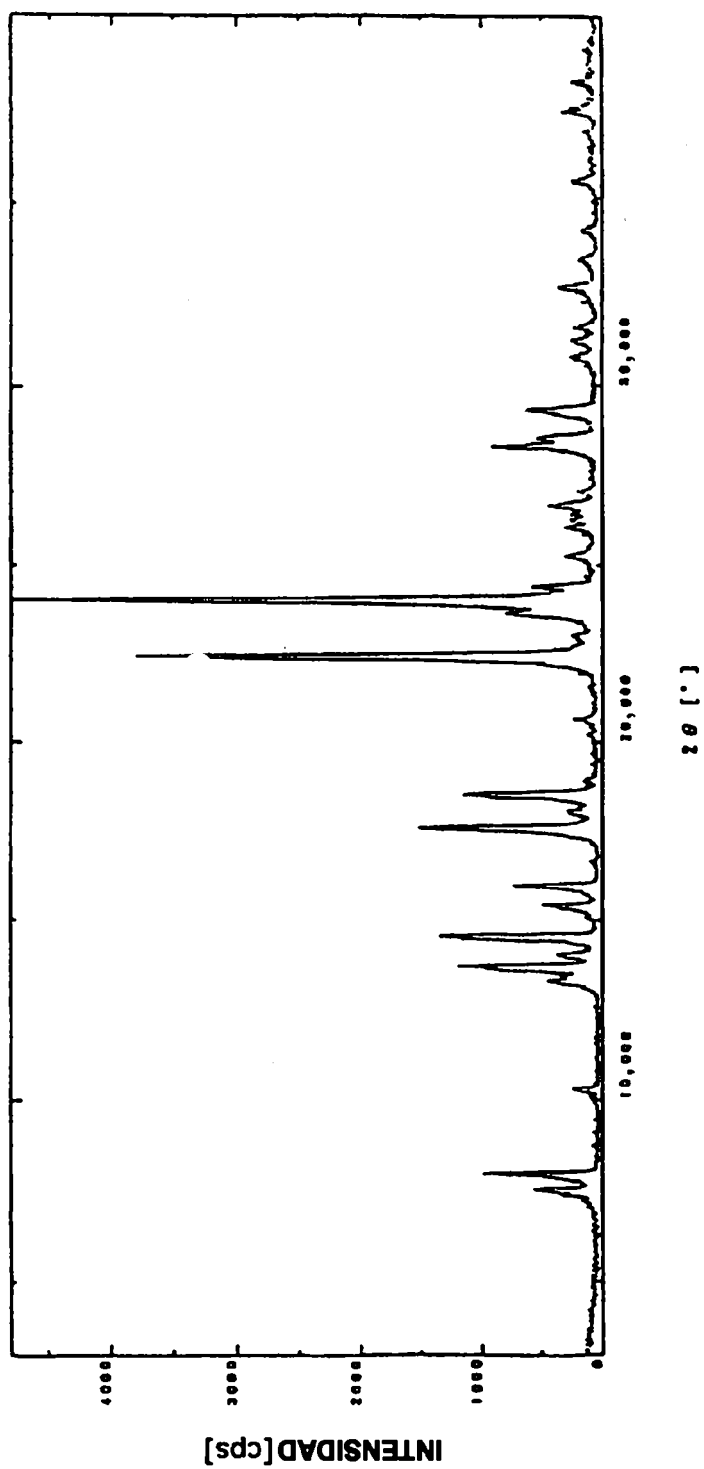
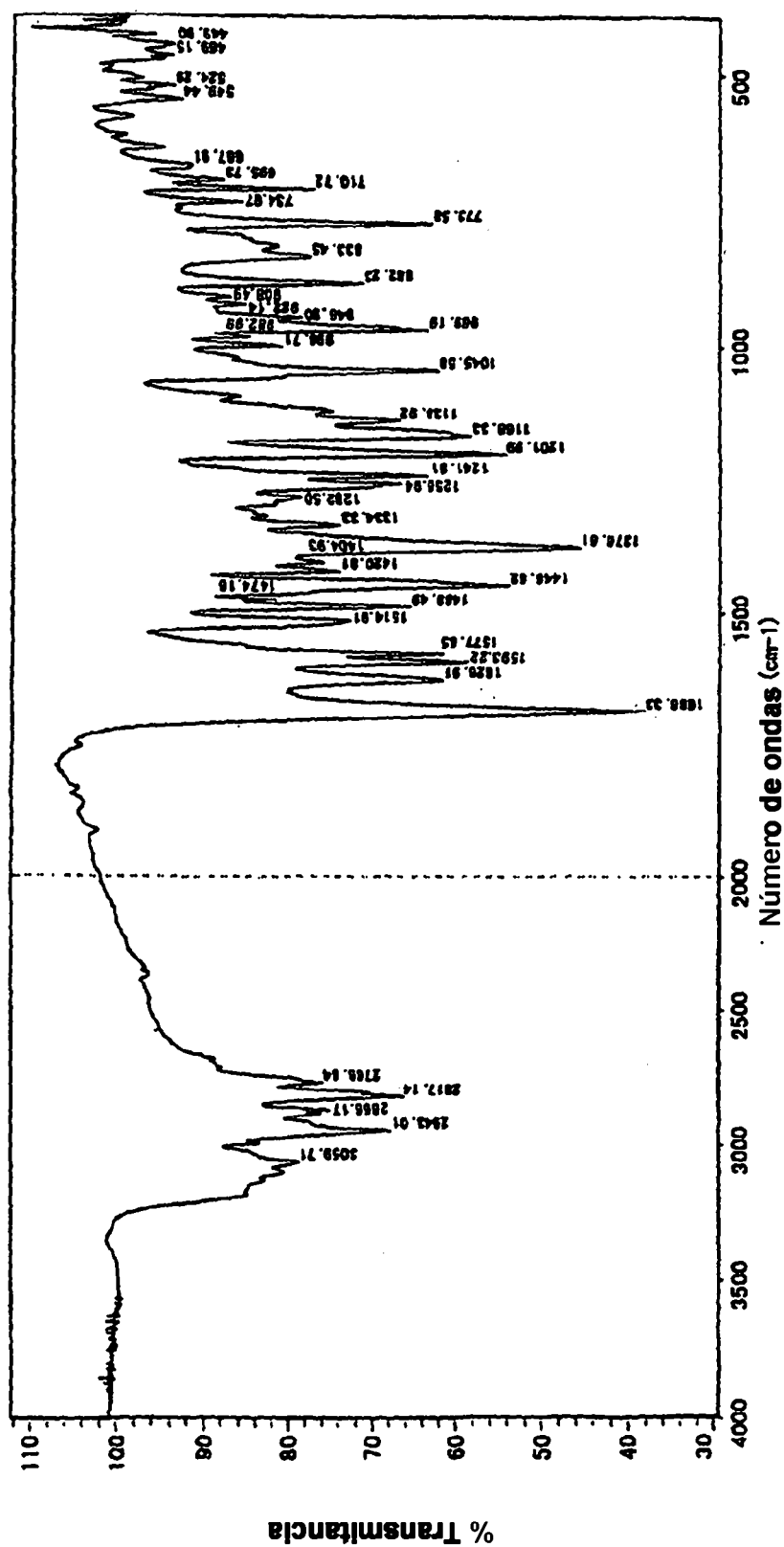


FIG.21



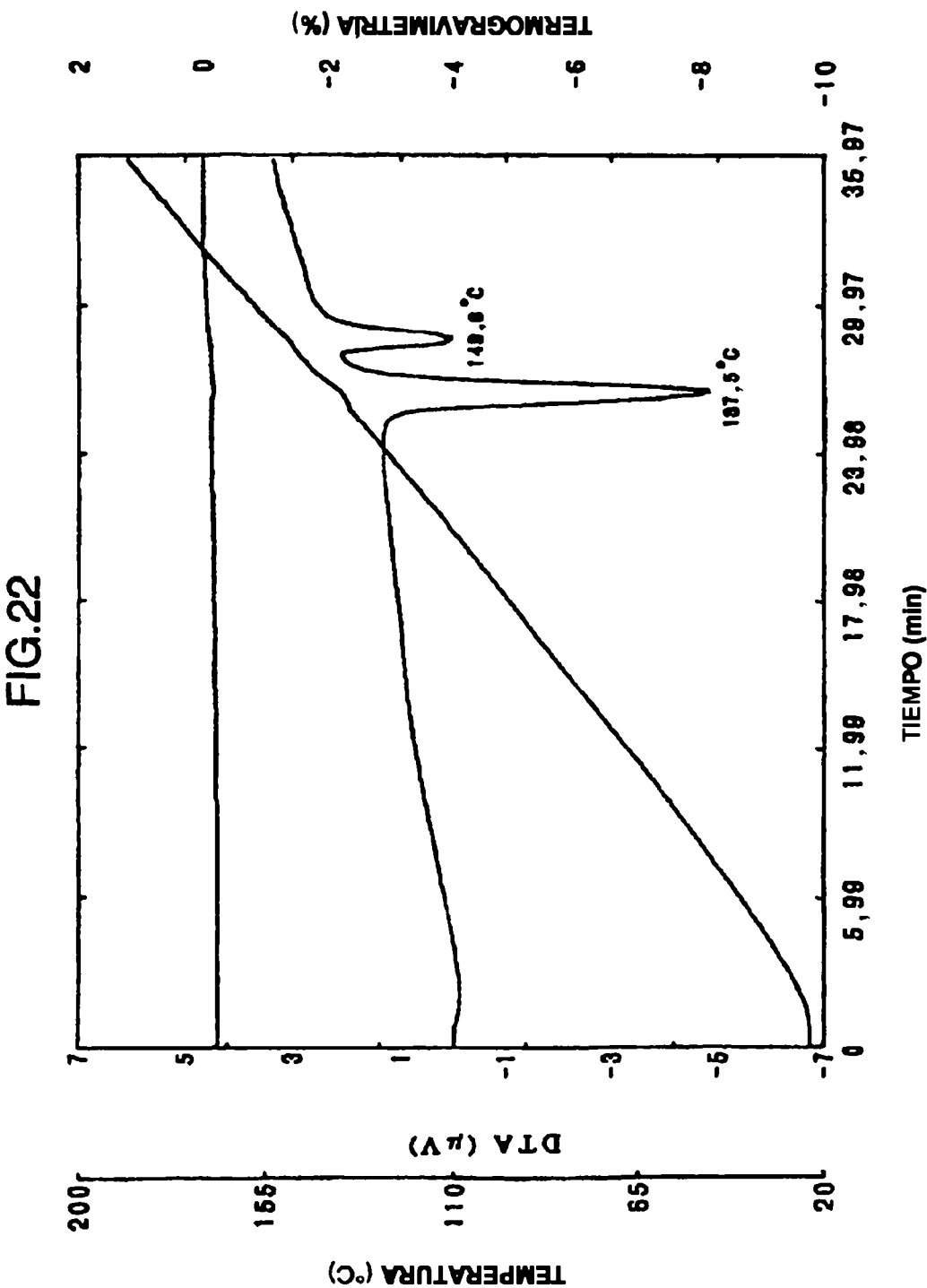


FIG.23

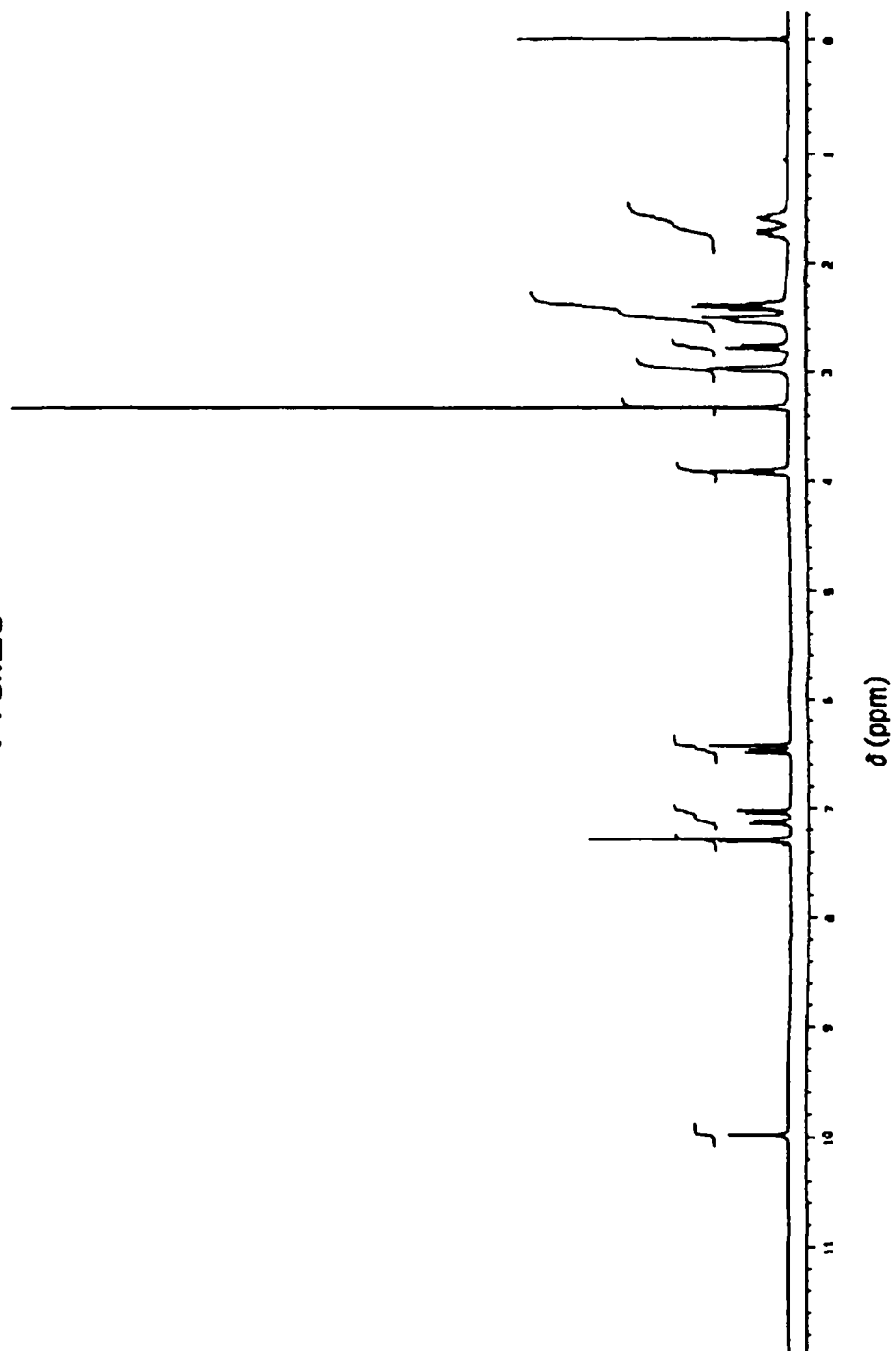


FIG.24

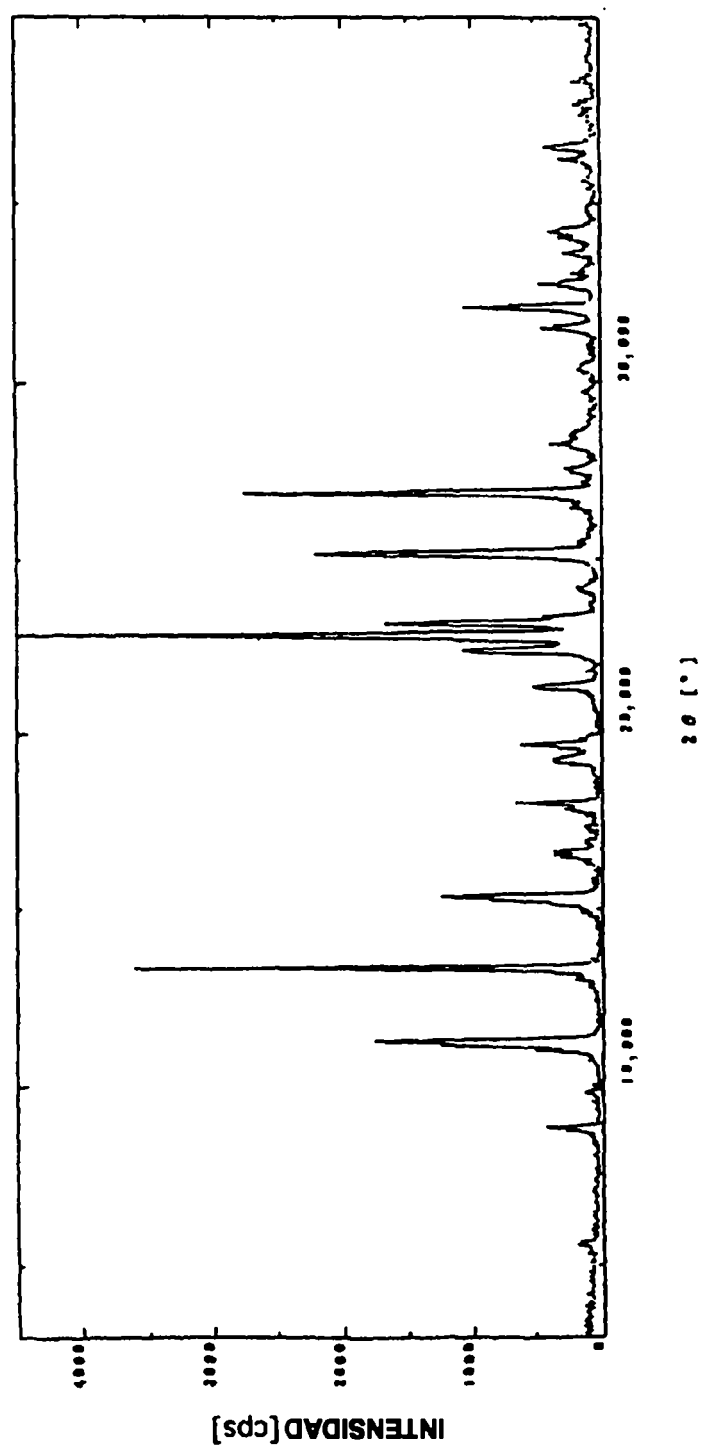
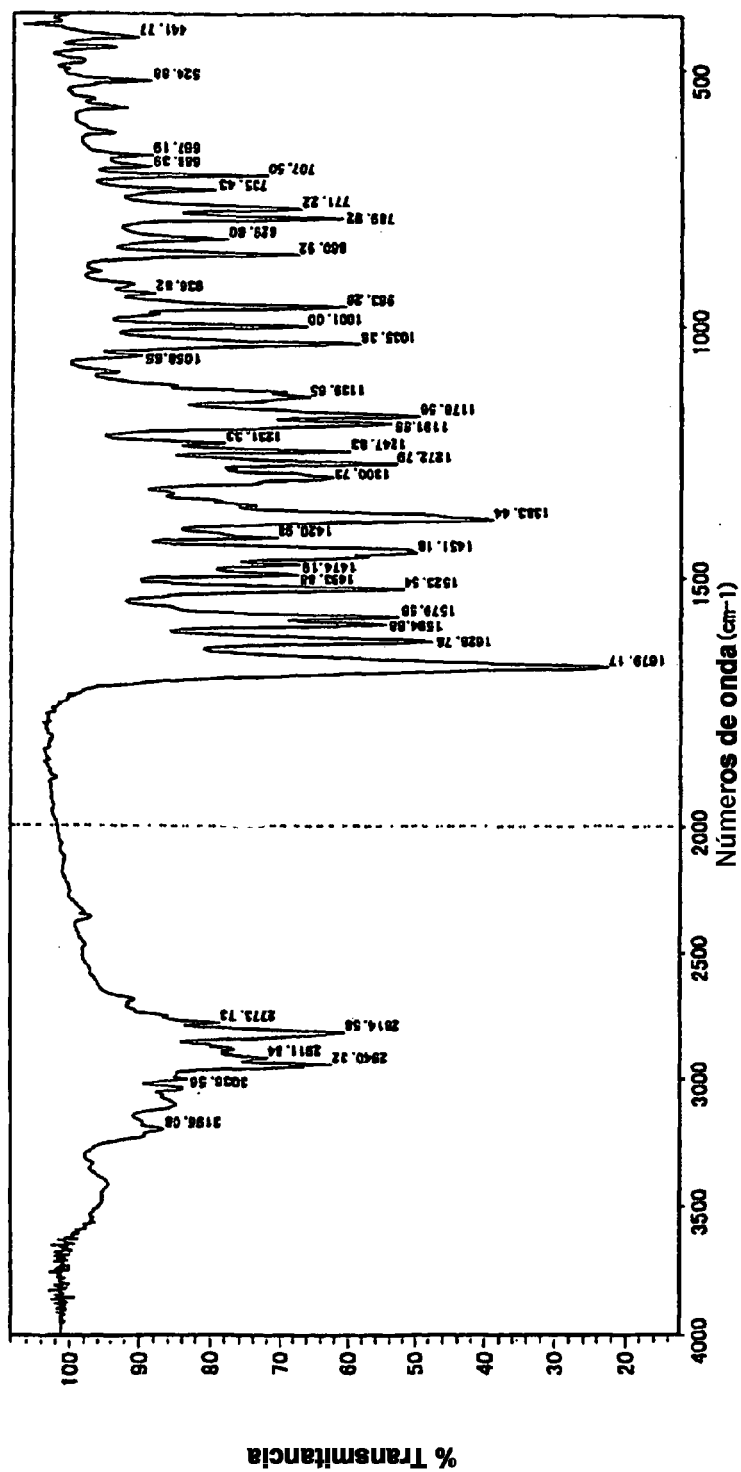


FIG.25



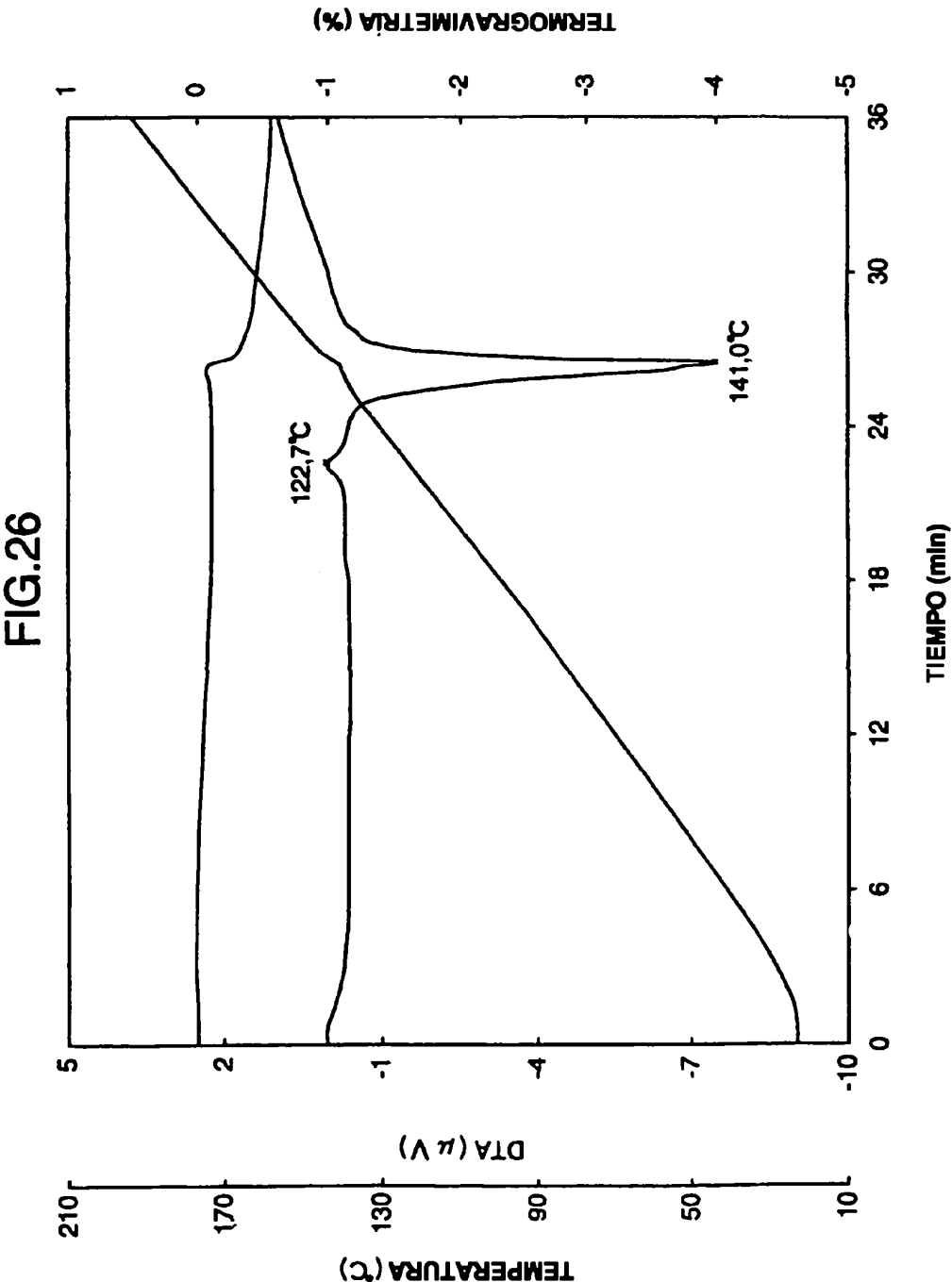


FIG.27

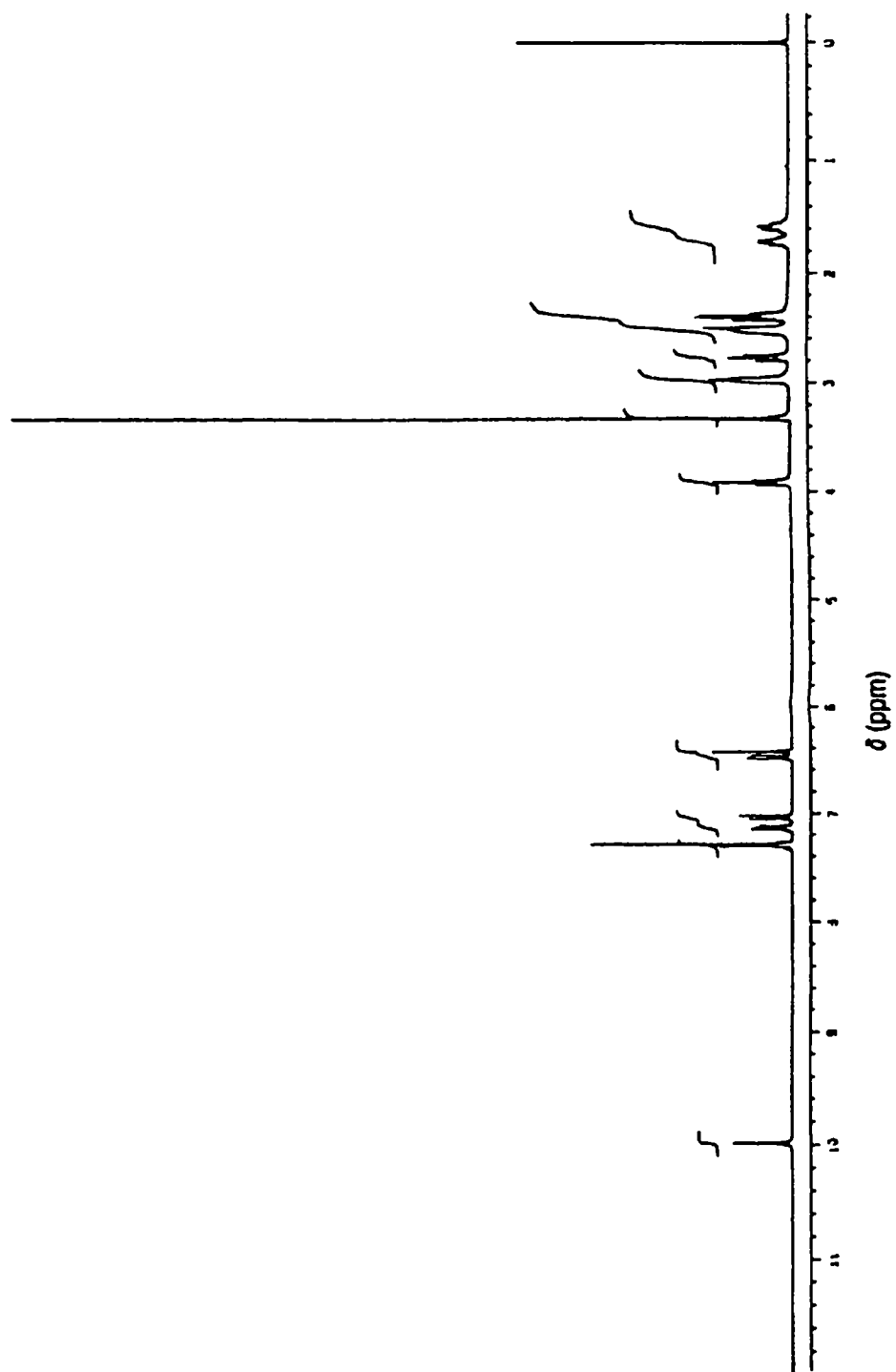


FIG.28

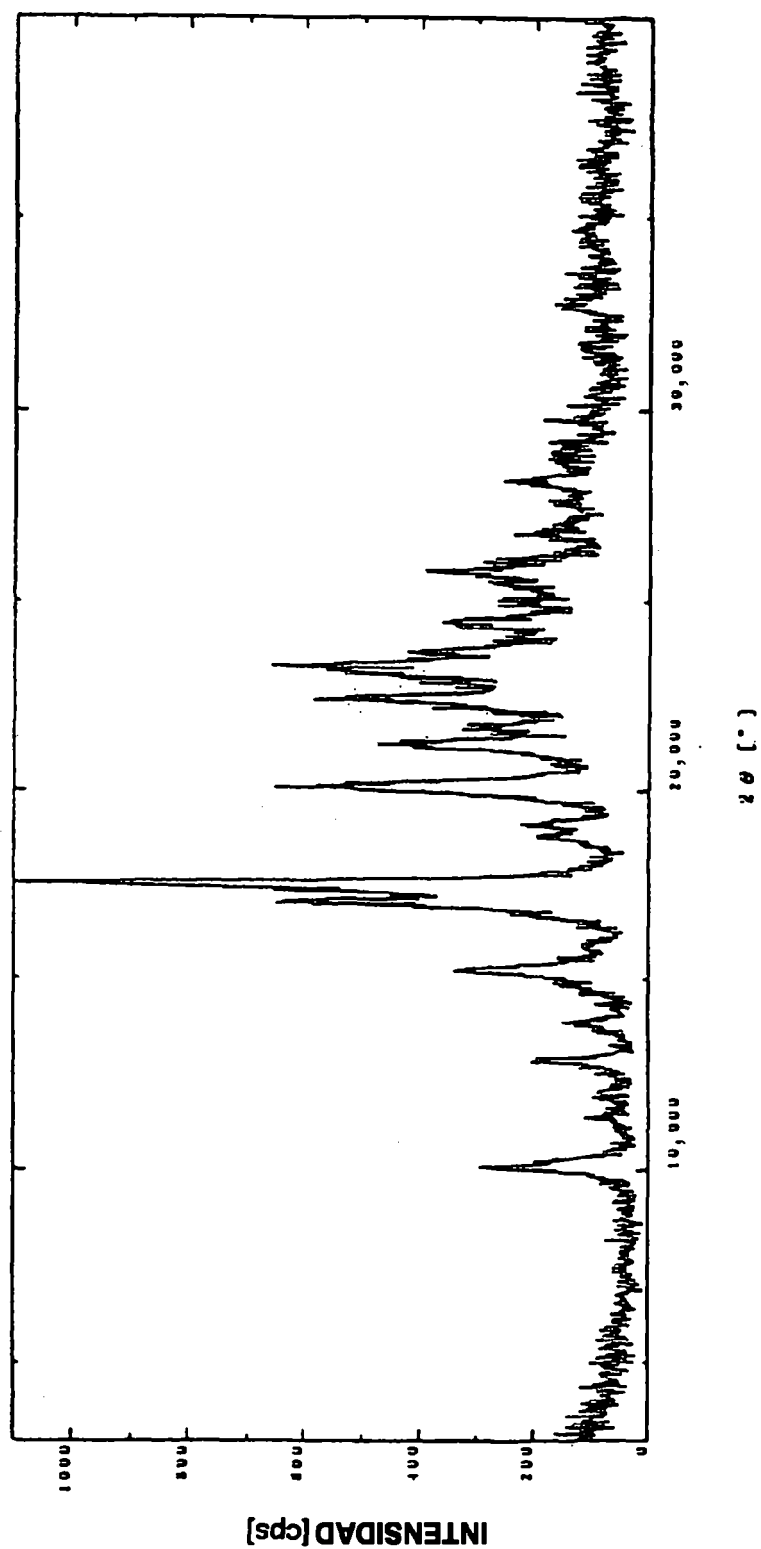
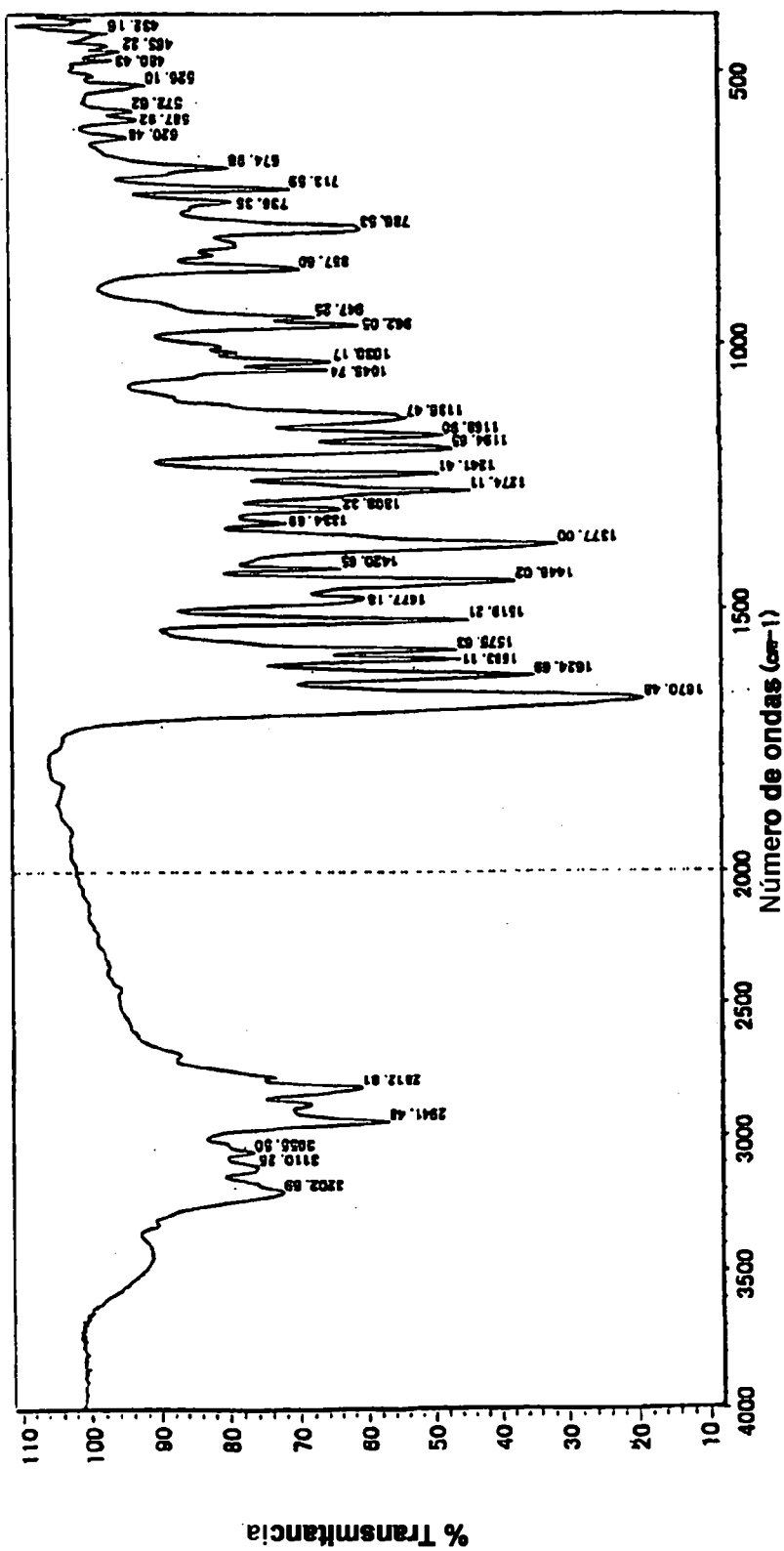


FIG.29



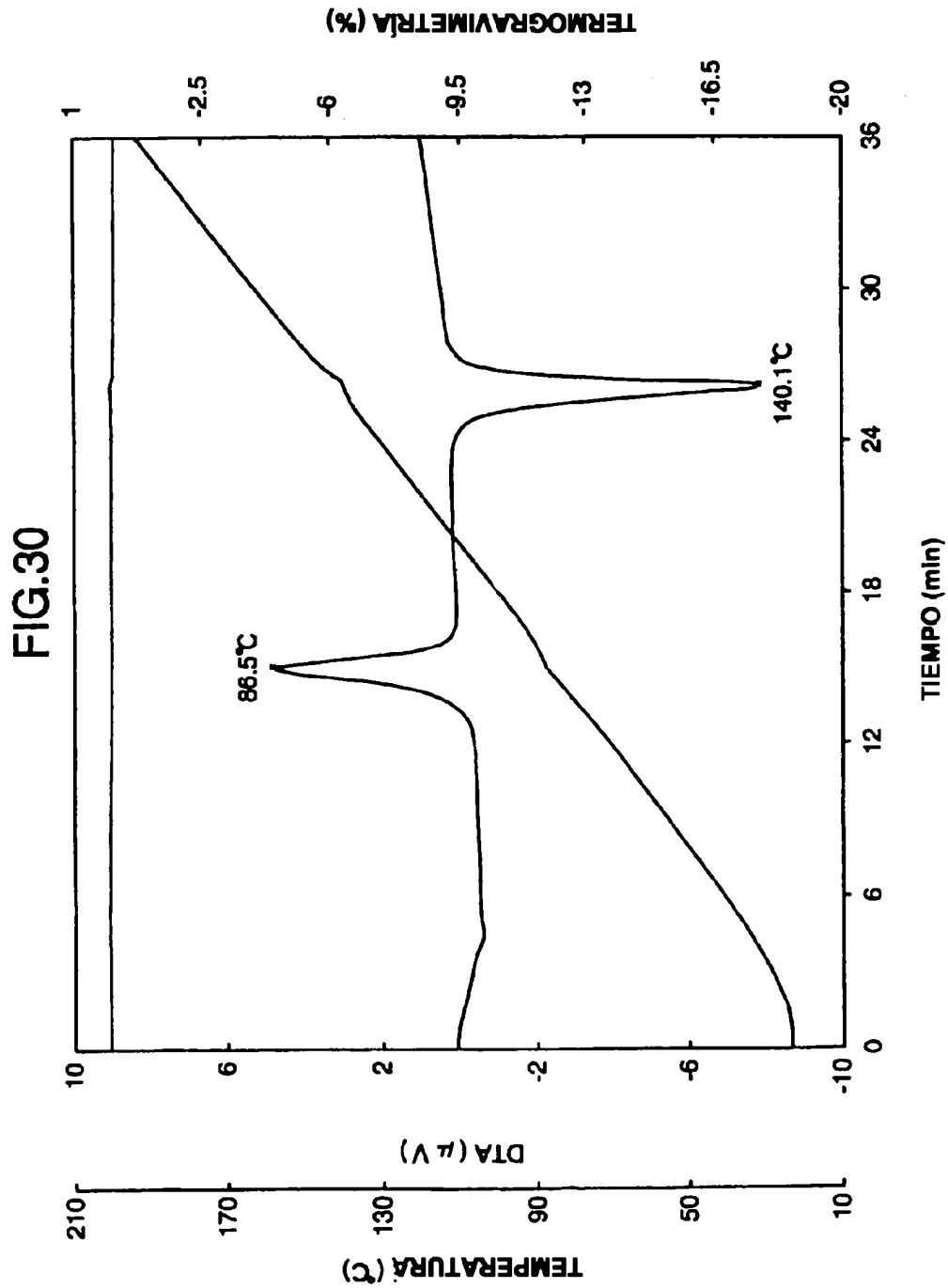


FIG.31

