



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 410**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/70** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07001138 .2**  
96 Fecha de presentación : **14.08.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1783118**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Preparación de risperidona.**

30 Prioridad: **14.08.2000 US 225361 P**  
**25.10.2000 US 243263 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.01.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.01.2009**

73 Titular/es:  
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.**  
**5 Basel Street, P.O. Box 3190**  
**Petah Tiqva 49131, IL**

72 Inventor/es: **Krochmal, Barnaba;**  
**Diller, Dov;**  
**Dolitzky, Ben-Zion y**  
**Aronhime, Judith**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 310 410 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Preparación de risperidona.

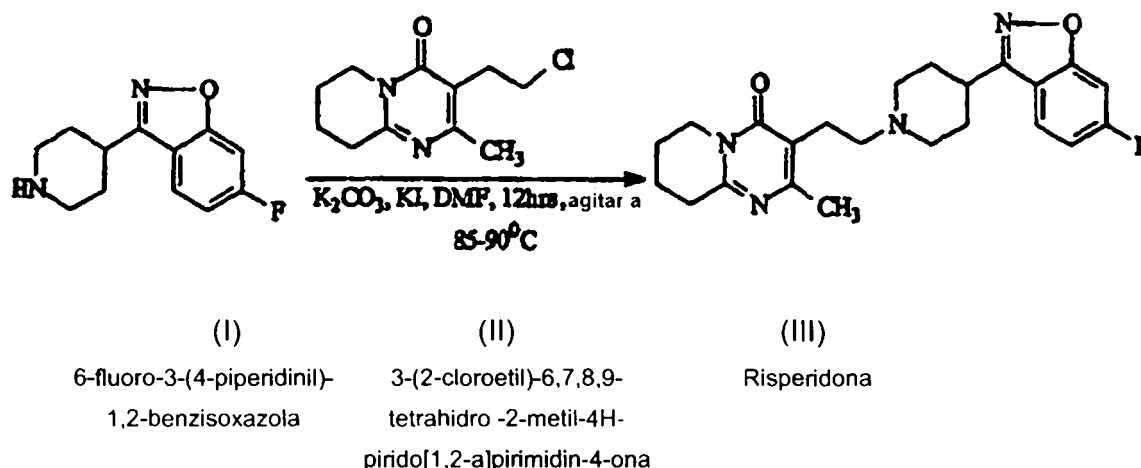
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma polimórfica novedosa de la risperidona. La presente invención se refiere asimismo a procedimientos para preparar formas polimórficas de la risperidona.

10 **Antecedentes de la invención**

RISPERDAL® (risperidona) es un agente antipsicótico perteneciente a una nueva clase química, los derivados de benzisoxazola. El nombre químico es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

15 La patente US n° 4.804.663 describe una síntesis de risperidona. La risperidona se puede preparar por condensación de los dos productos intermedios siguientes: 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazola (compuesto I) y 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (compuesto II) en dimetilformamida (DMF) en condiciones básicas ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) con una cantidad catalítica de yoduro de potasio (KI). El producto crudo de risperidona (III) se cristaliza a partir de una mezcla de DMF e isopropanol con un rendimiento global del 46%.



40 El polimorfismo es la existencia de diferentes formas cristalinas de un único compuesto y es una propiedad de algunos compuestos y complejos. De este modo, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, aunque cada polimorfo puede presentar distintas propiedades físicas. En consecuencia, un único compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas, cada una de las cuales tiene propiedades físicas diferentes y distintas, como por ejemplo diferentes perfiles de solubilidad, diferentes puntos de fusión y/o diferentes picos de difracción de rayos X. Dado que la solubilidad de cada polimorfo puede variar, la identificación de la existencia de polimorfos farmacéuticos resulta esencial para obtener productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predecibles. Resulta deseable investigar todas las formas de estado sólido de un fármaco, incluyendo todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad y las propiedades de disolución y flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en un laboratorio por espectroscopia de difracción de rayos X y mediante otros procedimientos tales como espectrometría de infrarrojos. Para un estudio general de los polimorfos y sus aplicaciones farmacéuticas, véase G.M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J.K. Haleblan y W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58, 911 (1969); y J.K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975).

55 **Sumario de la invención**

La presente invención da a conocer una risperidona caracterizada porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo en  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  y  $21,7 \pm 0,2$  grados dos theta.

60 Se ha descubierto que la risperidona cruda se puede cristalizar eficazmente con un alto rendimiento a partir de un alcohol, por ejemplo, isopropanol, butanol, etanol o metanol; o a partir de una cetona, por ejemplo, acetona o etil metil cetona, sin necesidad de utilizar DMF, que es dañino para los humanos y constituye un disolvente muy difícil de eliminar.

65 Los polimorfos de la risperidona se mencionan en la Summary Basis of Approval (SBA) de New Drug Application 20-272 y 20-588. Sin embargo, la SBA no los identifica mediante procedimientos reconocidos de identificación de estructura cristalina, tal como la difracción por rayos X.

La presente invención da a conocer una forma de risperidona designada risperidona forma B.

## ES 2 310 410 T3

La risperidona forma A está caracterizada porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $14,2 \pm 0,2$  y  $21,3 \pm 0,2$  grados dos theta. La risperidona forma A está caracterizada asimismo porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $10,6 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ ,  $27,6 \pm 0,2$  y  $29,0 \pm 0,2$  grados dos theta.

El polimorfo de risperidona forma A está caracterizado porque presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente tal como se representa en la figura 1.

La presente invención da a conocer risperidona forma B caracterizada porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  y  $21,7 \pm 0,2$  grados dos theta.

El polimorfo de risperidona B está caracterizado porque presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente tal como se representa en la figura 2.

La presente invención también da a conocer risperidona forma B caracterizada asimismo porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  y  $21,7 \pm 0,2$  grados dos theta.

La risperidona forma E está caracterizada porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $16,5 \pm 0,2$  y  $21,7 \pm 0,2$  grados dos theta.

La risperidona forma E está caracterizada asimismo porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $16,5 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $21,7 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$  y  $27,0 \pm 0,2$  grados dos theta.

El polimorfo de risperidona forma E se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente tal como se representa en la figura 3.

La presente invención también da a conocer un procedimiento para preparar risperidona forma B que comprende las etapas siguientes: disolver risperidona en un alcohol sustancialmente soluble en agua que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono, siendo la relación de risperidona con respecto a alcohol de aproximadamente 1:7,5 a aproximadamente 1:9; añadir agua a efectos de facilitar la precipitación; y aislar la risperidona forma B.

La presente invención también da a conocer un procedimiento para preparar risperidona forma B que comprende las etapas de: disolver la risperidona en cloroformo; añadir ciclohexano o hexano a efectos de facilitar la precipitación; y aislar la risperidona forma B.

La presente invención también da a conocer un procedimiento para preparar risperidona forma B que comprende las etapas de: disolver la risperidona en una solución acuosa de HCl; añadir una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; y aislar la risperidona forma B.

Un procedimiento para preparar risperidona forma A comprende las etapas siguientes: disolver la risperidona en un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, benceno, etil metil cetona, n-butanol, metanol, isopropanol, etanol absoluto, acetonitrilo, tolueno, dimetilsulfóxido, isobutanol y acetato de etilo o mezclas de los mismos; calentar el disolvente a reflujo; enfriar el disolvente a efectos de facilitar la precipitación; y aislar la risperidona forma A.

Un procedimiento para preparar risperidona forma A comprende las etapas siguientes: disolver la risperidona en diclorometano; añadir ciclohexano o hexano a efectos de facilitar la precipitación; y aislar la risperidona forma A.

Un procedimiento para preparar risperidona forma A comprende las etapas siguientes: calentar la risperidona forma B a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $25^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  durante un tiempo suficiente para inducir la formación de la risperidona forma A; y aislar la risperidona forma A. En otra forma de realización, el calentamiento se lleva a cabo bajo presión reducida o a presión atmosférica. En otra forma de realización, la temperatura es de aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ . En otra forma de realización, el tiempo de calentamiento está comprendido entre aproximadamente 16 y aproximadamente 20 horas.

Un procedimiento para preparar risperidona forma E comprende las etapas siguientes: disolver la risperidona en isopropanol, siendo la relación de risperidona con respecto a isopropanol de aproximadamente 1:12; añadir agua a efectos de facilitar la precipitación; y aislar la risperidona forma E.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un espectro característico de difracción de rayos X en polvo de risperidona forma A;

la figura 2 es un espectro característico de difracción de rayos X en polvo de risperidona forma B;

la figura 3 es un espectro característico de difracción de rayos X en polvo de risperidona forma E.

**Descripción detallada de la invención***Síntesis de risperidona*

La risperidona se puede preparar mediante los dos productos intermedios siguientes: 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-beazisoxazola (I) y 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (II) utilizando acetoni-  
trilo, isopropanol, isobutanol o metil etil cetona como disolvente, lo que elimina la necesidad de utilizar DMF como  
disolvente. Mediante los procedimientos descritos en la presente memoria, la risperidona se prepara mezclando 3-(2-  
cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (compuesto II o “derivado de cloro”); 6-fluoro-  
3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazola (compuesto I o “derivado de piperidina”); carbonato de sodio; y yoduro de potasio  
(66 mg) en un matraz que contiene el disolvente isopropanol, acetonitrilo, metil etil cetona o isobutanol. Preferente-  
mente, el compuesto I y el compuesto II están presentes en una relación de aproximadamente 1:1. A continuación, la  
mezcla de reacción se calienta mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como colocar el matraz en un  
baño de aceite que se calienta desde aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 85°C, y la reacción se deja refluir  
durante un tiempo suficiente para completar la formación de risperidona, desde aproximadamente 9 horas hasta toda  
la noche. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta desde aproximadamente 60°C hasta aproximadamente  
67°C. Preferentemente, la reacción se calienta durante aproximadamente 9 horas cuando el disolvente es isopropanol.  
Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta durante toda la noche cuando el disolvente es metil etil cetona o  
isobutanol. Preferentemente, la reacción se calienta durante aproximadamente 17 horas cuando el disolvente es ace-  
tonitrilo. Tras la compleción de la reacción, la mezcla se enfría mediante procedimientos conocidos en la técnica a  
efectos de inducir la precipitación de la risperidona.

La risperidona precipitada resultante se filtra y la galleta de filtrado se lava en el filtro con una pequeña cantidad  
de isopropanol, acetona o una mezcla de acetona y agua. A continuación la galleta de filtrado se convierte en lodo,  
se filtra y se seca fácilmente mediante procedimientos convencionales a efectos de obtener risperidona cruda con un  
rendimiento comprendido aproximadamente entre 63 y 74%. Este procedimiento elimina la difícil etapa de eliminar  
el DMF de la risperidona cruda.

En la presente memoria también se describen procedimientos para recrystalizar la risperidona cruda a partir de: un  
alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, sec-butanol y t-butanol; una mezcla de alcoholes  
que contiene cualquier combinación de metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, sec-butanol y t-butanol; o  
una mezcla de agua y alcohol, siendo dicho alcohol uno o varios de los siguientes alcoholes: metanol, etanol, iso-  
propanol, propanol, butanol, sec-butanol y t-butanol. La recrystalización descrita en la presente memoria elimina la  
utilización del disolvente DMF, difícil de eliminar y potencialmente dañino. Preferentemente, el disolvente es isopro-  
panol. Mediante los procedimientos descritos en la presente memoria, la risperidona cruda se recrystaliza disolviendo  
dicha risperidona cruda en un disolvente caliente. Preferentemente, el disolvente se calienta a reflujo. Preferentemente,  
la risperidona cruda y el disolvente están presentes en una relación de aproximadamente 10 a aproximadamente 15,  
más preferentemente dicha relación es aproximadamente de 11 a 13, y de la forma más preferente dicha relación es  
de aproximadamente 11,5 a aproximadamente 12,5. Preferentemente, el disolvente es isopropanol. A continuación,  
la mezcla caliente se filtra en caliente y se deja enfriar, tras lo cual precipita la risperidona purificada. La mezcla se  
filtra mediante procedimientos convencionales, obteniéndose risperidona de alta pureza con una pureza comprendida  
entre aproximadamente 99,7 y aproximadamente 99,8%. El rendimiento global del presente procedimiento de síntesis  
y recrystalización de risperidona está comprendido entre aproximadamente 60 y aproximadamente 63%.

En la presente memoria también se describen procedimientos para recrystalizar risperidona cruda a partir de un  
disolvente que es una cetona, tal como la acetona. La recrystalización elimina la utilización del disolvente DMF,  
difícil de eliminar y potencialmente dañino. Preferentemente, el disolvente es acetona. Mediante los procedimientos  
descritos en la presente memoria, la risperidona cruda se recrystaliza disolviendo dicha risperidona cruda en una  
cetona caliente. Preferentemente, la cetona se calienta a reflujo. Preferentemente, la risperidona cruda y el disolvente  
están presentes en una relación de aproximadamente 25 a aproximadamente 40, más preferentemente dicha relación  
es de aproximadamente 28 a aproximadamente 32. Preferentemente, el disolvente es acetona. A continuación, la  
mezcla caliente se filtra en caliente y se deja enfriar, tras lo cual precipita la risperidona purificada. La mezcla se filtra  
mediante procedimientos convencionales, obteniéndose risperidona de alta pureza con una pureza comprendida entre  
aproximadamente 99,7 y aproximadamente 99,8%. El rendimiento global del presente procedimiento de síntesis y  
recrystalización de risperidona está comprendido entre aproximadamente 60 y aproximadamente 63%.

*Risperidona forma A*

La risperidona forma A está caracterizada porque presenta unos picos únicos e intensos de difracción de rayos X  
en polvo a  $14,2 \pm 0,2$  y  $21,3 \pm 0,2$  grados dos theta y picos de intensidad media a  $10,6 \pm 0,2$ ,  $11,4 \pm 0,2$ ,  $16,4 \pm 0,2$ ,  
 $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $27,6 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$  y  $29,0 \pm 0,2$  grados dos theta.

A. En un procedimiento para preparar risperidona forma A, la risperidona forma A se cristaliza a partir de risperi-  
dona a la temperatura de reflujo de un disolvente orgánico, tal como DMF, tetrahidrofurano (THF), acetona, benceno,  
etil metil cetona, n-butanol, etanol, isopropanol, metanol absoluto, acetonitrilo, tolueno, dimetilsulfóxido (DMSO),  
isobutanol o acetato de etilo. Mediante los procedimientos según la presente invención, la risperidona se añade a una  
cantidad mínima de disolvente orgánico calentando la mezcla a efectos de facilitar la disolución de la risperidona.  
Tras la disolución completa de la risperidona, la solución se deja enfriar a temperatura ambiente a efectos de inducir la

## ES 2 310 410 T3

precipitación de risperidona forma A. Después de que la solución haya alcanzado la temperatura ambiente, se enfría adicionalmente en un baño de hielo y a continuación se filtra a efectos de aislar la risperidona forma A. Los volúmenes adecuados de disolvente requeridos para los procedimientos presentes se indican a continuación, en el ejemplo 11 y en la tabla 1.

En la presente memoria también se describe un procedimiento para preparar risperidona forma A; o una mezcla de risperidona forma A y otras formas de risperidona, incluyendo risperidona forma B, disolviendo risperidona en diclorometano y añadiendo ciclohexano o hexano a efectos de inducir la precipitación. Mediante los procedimientos descritos en la presente memoria, la risperidona se disuelve en diclorometano en una relación de aproximadamente 1 a aproximadamente 9. A continuación se añaden hexano o ciclohexano hasta obtener una dispersión turbia. A continuación, la risperidona forma A se aísla por filtración.

En la presente memoria también se describe un procedimiento para preparar risperidona forma A calentando risperidona forma B. Mediante los procedimientos descritos en la presente memoria, la risperidona forma A se prepara calentando risperidona forma B o una mezcla de risperidona forma A y B, a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente 80°C, bajo presión reducida o a presión atmosférica, durante un período de entre diversos minutos y diversas horas, preferentemente entre 16 y 20 horas. Una forma de realización del procedimiento para preparar risperidona forma A consiste en calentar risperidona forma B, o una mezcla de risperidona forma B y risperidona forma A a una temperatura de 80°C durante la noche, bajo una presión reducida o a presión atmosférica, y aislando los cristales resultantes de la risperidona forma A. Un procedimiento alternativo para preparar risperidona forma A calentando risperidona forma B incluye calentar risperidona forma B en un calorímetro diferencial de barrido, a una velocidad de entre 5 y 20 grados por minuto, a efectos de obtener risperidona forma A.

### *Risperidona forma B*

La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa de risperidona, designada risperidona forma B. La risperidona forma B está caracterizada porque presenta unos picos únicos e intensos de difracción de rayos X en polvo a  $14,0 \pm 0,2$  y  $21,7 \pm 0,2$  grados dos theta, y picos medios a  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$  y  $21,3 \pm 0,2$  grados dos theta, y se distingue bien de la risperidona forma A. La presencia de risperidona forma B en una mezcla con risperidona forma A se detecta por la aparición principalmente de los picos más intensos a  $21,7 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  y  $18,4 \pm 0,2$ , y también por los otros picos que aparecen a  $11,9 \pm 0,2$  y  $12,6 \pm 0,2$  grados dos theta.

El termograma DSC de la risperidona forma B se caracteriza por una transición sólido-sólido hacia risperidona forma A detectada en una pequeña endotermia a 164°C seguida por una pequeña exotermia y una endotermia de fusión de risperidona forma A a 171°C.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar risperidona forma B disolviendo risperidona en un alcohol que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono, seguida por la adición de agua a efectos de facilitar la precipitación de la risperidona forma B. Preferentemente, la relación de risperidona con respecto al alcohol está comprendida entre aproximadamente 1:7,5 y aproximadamente 1:9. Preferentemente, el alcohol es etanol o metanol.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar risperidona forma B pura o en una mezcla con otra forma de risperidona, tal como risperidona forma A, el cual incluye disolver risperidona en una solución caliente de HCl acuoso seguido de la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso para inducir la precipitación de la risperidona forma B. Mediante los procedimientos según la presente invención, la risperidona se añade a HCl 0,5 N en una relación de aproximadamente 1:6. Se añade agua en una cantidad igual a aproximadamente dos tercios del volumen de HCl utilizado. La solución se calienta a efectos de inducir la disolución de la risperidona. A continuación el carbonato de sodio se añade hasta alcanzar un pH de aproximadamente 8 a efectos de facilitar la precipitación. La solución se enfría y la risperidona forma B se aísla por filtración.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar risperidona forma B pura o en una mezcla con otra forma de risperidona, tal como risperidona forma A, en el que la risperidona se disuelve en cloroformo seguido de la adición de ciclohexano o hexano a efectos de facilitar la precipitación. Mediante los procedimientos según la presente invención, la risperidona se disuelve en cloroformo en una relación de aproximadamente 1:6, seguido de la adición de hexano o ciclohexano en una cantidad suficiente para producir una dispersión turbia. A continuación, la risperidona forma B se aísla por filtración.

### *Risperidona forma E*

La risperidona forma E está caracterizada porque presenta unos típicos picos intensos de difracción de rayos X en polvo a  $16,5 \pm 0,2$  y  $21,7 \pm 0,2$  grados dos theta, y picos medios de rayos X a  $12,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,9 \pm 0,2$  y  $27,0 \pm 0,2$  grados dos theta.

En la presente memoria también se describe un procedimiento para preparar risperidona forma E. Mediante los procedimientos descritos en la presente memoria, la risperidona se disuelve en isopropanol en una relación comprendida entre aproximadamente 1 y 12. A continuación se añade agua hasta que se forma una dispersión turbia, facilitándose de este modo la precipitación de la risperidona forma E. La risperidona forma E se aísla por filtración de la dispersión.

## ES 2 310 410 T3

De acuerdo con la presente invención, la risperidona forma B se puede preparar en forma de composiciones farmacéuticas que resultan particularmente útiles para el tratamiento de las manifestaciones de desórdenes psicóticos. Dichas composiciones comprenden risperidona forma B con portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos por el experto en la técnica.

Preferentemente, estas composiciones se preparan como medicamentos para ser administrados por vía oral o intravenosa. Las formas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos, píldoras comprimidas o recubiertas, grageas, bolsitas, cápsulas duras o gelatinosas, comprimidos sublinguales, jarabes y suspensiones. Aunque el experto en la materia entenderá que las dosificaciones variarán de acuerdo con la indicación, la edad del paciente, etc., en general las formas polimórficas de la risperidona según la presente invención se administrarán con una dosis diaria comprendida entre aproximadamente 4 y aproximadamente 16 mg por día, y preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 mg por día.

### Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con mayor detalle en los ejemplos siguientes. Sin embargo, la presente invención no se debe considerar limitada por dichos ejemplos.

#### Procedimientos

Condiciones para obtener patrones de difracción de rayos X en polvo (PXR): los patrones de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron mediante procedimientos conocidos en la técnica utilizando un difractor de rayos X en polvo Philips, Philips Generator TW1830; goniómetro PW3020; MPD Control PW3710; tubo de rayos X con ánodo diana de Cu; contador proporcional monocromador, ranuras de divergencia 1°, ranura de recepción 0,2 mm. Ranura de dispersión 1°; 40KV, 30mA; y etapa de velocidad de barrido 0,05 grados a 2 grados/min.

Los termogramas de calorímetro diferencial de barrido se obtuvieron mediante procedimientos conocidos en la técnica utilizando un DSC Mettler 821 Star°. El peso de las muestras fue de aproximadamente 3-5 mg. El intervalo de temperaturas de los barridos fue de 30°C-250°C a una velocidad de 10°C/min. Las muestras se purgaron con nitrógeno gaseoso con una velocidad de flujo de 40 ml/min. Se utilizaron crisoles estándar de aluminio de 40 µl provistos de tapas con tres pequeños orificios.

#### Ejemplo 1

##### Síntesis de risperidona

Se introdujeron isopropanol (20 ml), 3-(2-cloroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (compuesto II) ("derivado de cloro") (2,63 g, 10 mmoles, 1 eq), 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazola (compuesto I) ("derivado de piperidina") (2,17 g, 10 mmoles, 1 eq), carbonato de sodio (3,18 g, 30 mmoles, 3 eq), y yoduro de potasio (66 mg) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se agitó con una barra agitadora magnética. El matraz se introdujo en un baño de aceite a 80°C y se dejó refluir durante 9 horas. A continuación, el matraz se enfrió en un baño de aceite y se filtró el contenido. La galleta de filtrado se lavó en el mismo filtro con una pequeña cantidad de isopropanol. A continuación, la galleta de filtrado se convirtió en lodo 3 veces en 20 ml de agua y se filtró. El lodo resultante se secó, obteniéndose 3 g de material con un 73% de rendimiento. El lodo se recrystalizó disolviendo en 37 ml de isopropanol hirviendo, se filtró en caliente, se dejó enfriar y se filtró, obteniéndose un material con una pureza del 99,7% y un rendimiento global del 60%.

#### Ejemplo 2

##### Síntesis de risperidona

Se utilizaron los mismos materiales y procedimientos que en el ejemplo 1, excepto porque se utilizó metil etil cetona (MEK) (15 ml) en lugar de 20 ml de isopropanol. El matraz se introdujo en un baño de aceite a 79-83°C durante una noche, se enfrió, se filtró y se lavó con acetona y agua, obteniéndose 2,19 g, 53% de rendimiento.

#### Ejemplo 3

##### Síntesis de risperidona

Se utilizaron los mismos materiales y procedimientos que en el ejemplo 1, excepto porque se utilizaron 20 ml de acetonitrilo en lugar de 20 ml de isopropanol. El matraz se introdujo en un baño de aceite a 79-83°C durante 17 horas, a continuación se dejó en el congelador durante 2 horas, se filtró y la galleta de filtrado se lavó con acetona hasta que el filtrado perdió todo el color. A continuación, la galleta de filtrado se convirtió en lodo en 25 ml de agua 3 veces, se filtró y se secó, obteniéndose 3,03 g, 74% de rendimiento de risperidona cruda. La risperidona cruda se recrystalizó a partir de 35 ml de isopropanol, se filtró en caliente, se enfrió, se filtró y se secó obteniéndose 2,47 g de risperidona, con un 60% de rendimiento global, un 99,8% de pureza por HPLC.

## ES 2 310 410 T3

### Ejemplo 4

#### *Síntesis de risperidona*

- 5 Se utilizaron los mismos materiales y procedimientos que en el ejemplo 1, excepto porque se utilizaron 20 ml de acetonitrilo en lugar de 20 ml de isopropanol. El matraz se introdujo en un baño de aceite a 79-83°C durante 17 horas, a continuación se dejó en el congelador durante 2 horas, se filtró y la galleta de filtrado se lavó con acetona hasta que el filtrado perdió todo el color. A continuación, la galleta de filtrado se convirtió en lodo en 25 ml de agua 3 veces, se filtró y se secó, obteniéndose 3,03 g, 74% de rendimiento de risperidona cruda. La risperidona cruda se recrystalizó a 10 partir de 75 ml de acetona, se filtró en caliente, se enfrió, se filtró y se secó obteniéndose 2,25 g de risperidona, con un 60% de rendimiento global, un 99,9% de pureza por HPLC.

### Ejemplo 5

- 15 *Síntesis de risperidona*

Se utilizaron los mismos materiales y procedimientos que en el ejemplo 1, excepto porque se utilizaron 20 ml de isobutanol en lugar de 20 ml de isopropanol, seguido de agitación en un baño de aceite a 78°C durante una noche. Se aisló la risperidona con un rendimiento del 63%.

20

### Ejemplo 6

#### *Preparación de risperidona forma B*

- 25 Se disolvió risperidona (5,3 g) en cloroformo (30 ml). Se añadió lentamente ciclohexano (280 ml) a la solución hasta que se formó una dispersión turbia. La suspensión se filtró. El filtrado, analizado por PXRD, contenía risperidona forma B. El calentamiento adicional durante una noche a 80°C bajo presión reducida produjo risperidona forma A, hecho que se confirmó mediante análisis por PXRD.

- 30 Ejemplo 7

#### *Preparación de risperidona forma B*

- 35 Se disolvió risperidona (5,0 g) en 30 ml de cloroformo. Se añadió hexano (250 ml) a la solución hasta que se formó una dispersión turbia. La suspensión se filtró. El filtrado aislado, analizado por PXRD, contenía risperidona forma B. El calentamiento adicional durante una noche a 80°C bajo presión reducida produjo risperidona forma A, hecho que se confirmó mediante análisis por PXRD.

- 40 Ejemplo 8

#### *Preparación de risperidona forma B*

- 45 Se disolvió risperidona (5,3 g) en 40 ml de etanol. Se añadió agua (100 ml) a la solución hasta que se formó una dispersión turbia. La suspensión resultante se filtró. El filtrado aislado, analizado por PXRD, contenía risperidona forma B. El calentamiento adicional durante una noche a 80°C bajo presión reducida produjo risperidona forma A, hecho que se confirmó mediante análisis por PXRD.

### Ejemplo 9

- 50 *Preparación de risperidona forma B*

- 55 Se disolvió risperidona (5,0 g) en metanol (45 ml). Se añadió agua (70 ml) a la solución hasta que se formó una dispersión turbia. La suspensión se filtró. El filtrado aislado, analizado por PXRD, contenía risperidona forma B. El calentamiento adicional durante una noche a 80°C bajo presión reducida produjo risperidona forma A, hecho que se confirmó mediante análisis por PXRD.

### Ejemplo 10

#### *Preparación de risperidona forma B en agua*

60

- Se disolvió risperidona (6 g) a temperatura ambiente en 60 ml de HCl 0,5 N y se añadió agua (40 ml). La solución se calentó en un baño de agua hirviendo y se agitó con una barra agitadora magnética. Se añadió en porciones carbonato de sodio acuoso concentrado a la solución a efectos de facilitar la precipitación, hasta alcanzar un pH de aproximadamente 8. Se formó un precipitado. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de 65 hielo y se filtró, obteniéndose una mezcla de risperidona forma A y risperidona forma B con un rendimiento del 82%.

## ES 2 310 410 T3

### Ejemplo 11

(Referencia)

#### 5 Preparación de risperidona forma A por cristalización en disolventes orgánicos

Se añadió risperidona (6 g) en porciones y se disolvió en una cantidad mínima de disolvente calentando en un baño de agua hirviendo (aproximadamente 95°C). Los disolventes adecuados y los correspondientes volúmenes adecuados se indican en la siguiente tabla 1. Los disolventes que tienen un punto de ebullición menor de 95°C se calentaron hasta su punto de ebullición. Las soluciones se dejaron enfriar a temperatura ambiente a efectos de facilitar la precipitación de risperidona forma A. A continuación, la mezcla se enfrió adicionalmente en un baño de hielo y posteriormente se filtró. El precipitado se analizó por PXRD y se comprobó que era risperidona forma A.

15	<b>Tabla 1. Preparación de risperidona forma A. Volúmenes de disolventes utilizados por 6 gramos de risperidona</b>	
	DMF:	40 ml
20	Isobutanol:	35 ml
	THF:	40 ml
25	Acetona:	200 ml
	Benceno:	26 ml
	Metil etil cetona:	70 ml
30	Etanol absoluto:	35 ml
	n-butanol:	45 ml
35	Metanol:	40 ml
	Tolueno:	45 ml
	Acetonitrilo:	100 ml
40	DMSO:	100 ml
	Acetato de etilo:	150 ml
45	Isopropanol:	100 ml

### Ejemplo 12

50 (Referencia)

#### Preparación de risperidona forma A

Se disolvió risperidona (5,6 g) en 50 ml de diclorometano. Se añadió ciclohexano (170 ml) a la solución hasta que se formó una dispersión turbia. La suspensión resultante se filtró. El filtrado aislado, analizado por PXRD, contenía risperidona forma A y una cantidad menor de risperidona forma B.

### Ejemplo 13

60 (Referencia)

#### Preparación de risperidona forma A

Se disolvió risperidona (5,1 g) en 30 ml de diclorometano. Se añadió *n*-hexano (150 ml) a la solución a efectos de facilitar la precipitación hasta que se formó una dispersión turbia. La suspensión resultante se filtró. El filtrado, analizado por PXRD, contenía risperidona forma A y una cantidad menor de risperidona forma B.



Ejemplo 14

(Referencia)

5 *Preparación de risperidona forma E*

Se disolvió risperidona (5 g) en 60 ml de isopropanol. Se añadió agua (950 ml) a la solución a efectos de facilitar la precipitación hasta que se formó una dispersión turbia. La suspensión resultante se filtró. El filtrado, analizado por

10

Aunque en la presente memoria se han descrito algunas formas de realización actualmente preferidas de la invención, resultará evidente para el experto en la materia a la que pertenece la invención que se pueden llevar a cabo variaciones y modificaciones de las formas de realización descritas sin apartarse, por ello, del alcance de la invención. En consecuencia, se pretende que la invención esté limitada únicamente en la medida requerida por las reivindicaciones

15

adjuntas y las normas legislativas aplicables.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 310 410 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Risperidona **caracterizada** porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $14,0 \pm 0,2$ ,  $17,5 \pm 0,2$  y  $21,7 \pm 0,2$  grados dos theta.
2. Risperidona según la reivindicación 1, **caracterizada** asimismo porque presenta unos picos de difracción de rayos X en polvo a  $10,8 \pm 0,2$ ,  $11,9 \pm 0,2$ ,  $12,6 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $19,9 \pm 0,2$  y  $21,0 \pm 0,2$  grados dos theta.
- 10 3. Procedimiento para preparar risperidona según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas siguientes:
- (a) disolver risperidona en un alcohol soluble en agua que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono, siendo la relación de risperidona con respecto al alcohol de entre aproximadamente 1:7,5 y aproximadamente 1:9;
  - 15 (b) añadir agua a efectos de facilitar la precipitación; y
  - (c) aislar la risperidona.
- 20 4. Procedimiento para preparar risperidona según la reivindicación 1 ó 2, que comprende las etapas siguientes:
- (a) disolver la risperidona en cloroformo;
  - (b) añadir ciclohexano o hexano a efectos de facilitar la precipitación; y
  - 25 (c) aislar la risperidona.
5. Procedimiento para preparar risperidona según la reivindicación 1 ó 2, que comprende las etapas siguientes:
- 30 (a) disolver la risperidona en una solución acuosa de HCl;
  - (b) añadir  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso a efectos de facilitar la precipitación; y
  - (c) aislar la risperidona.

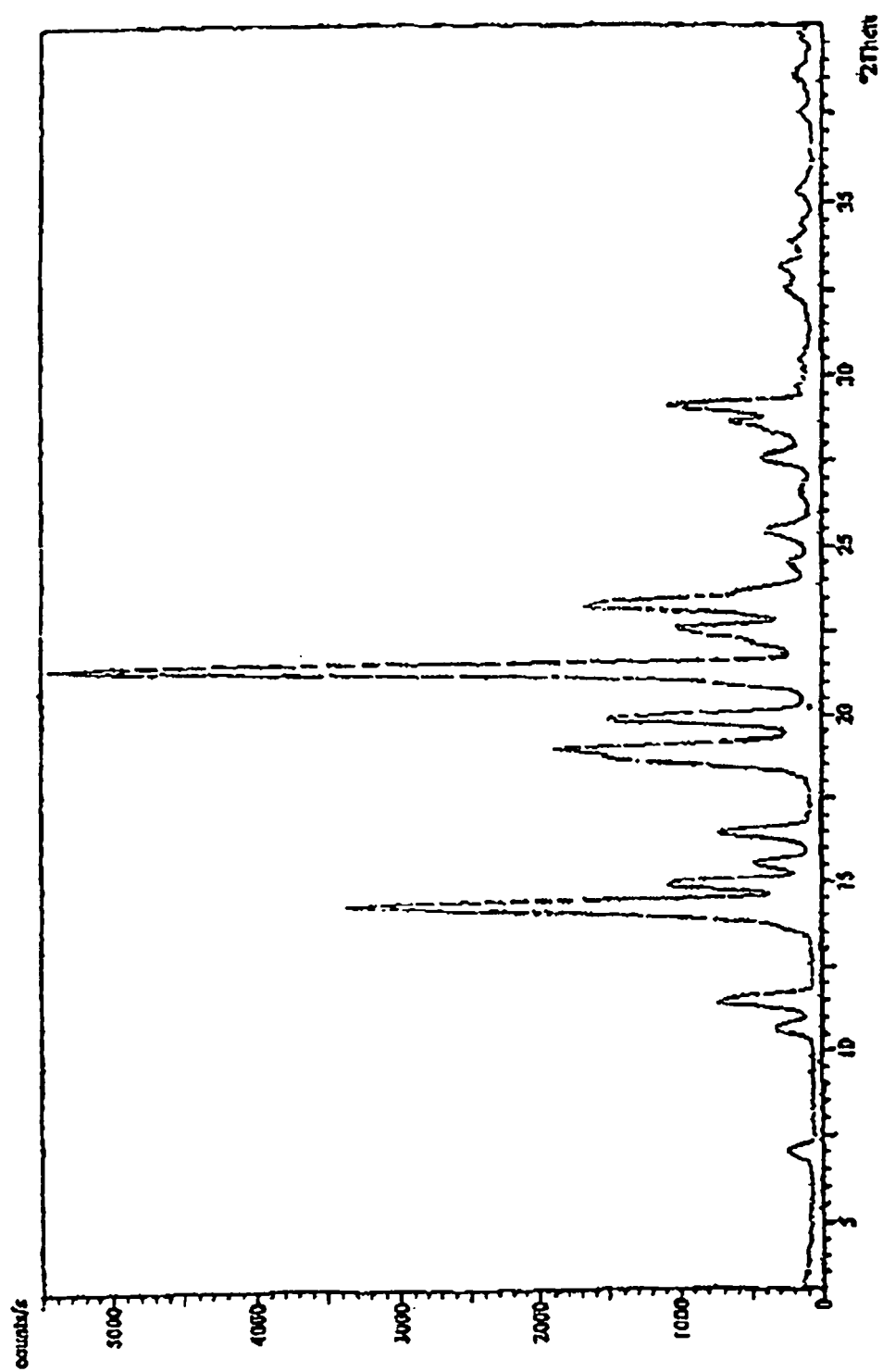


Figura I

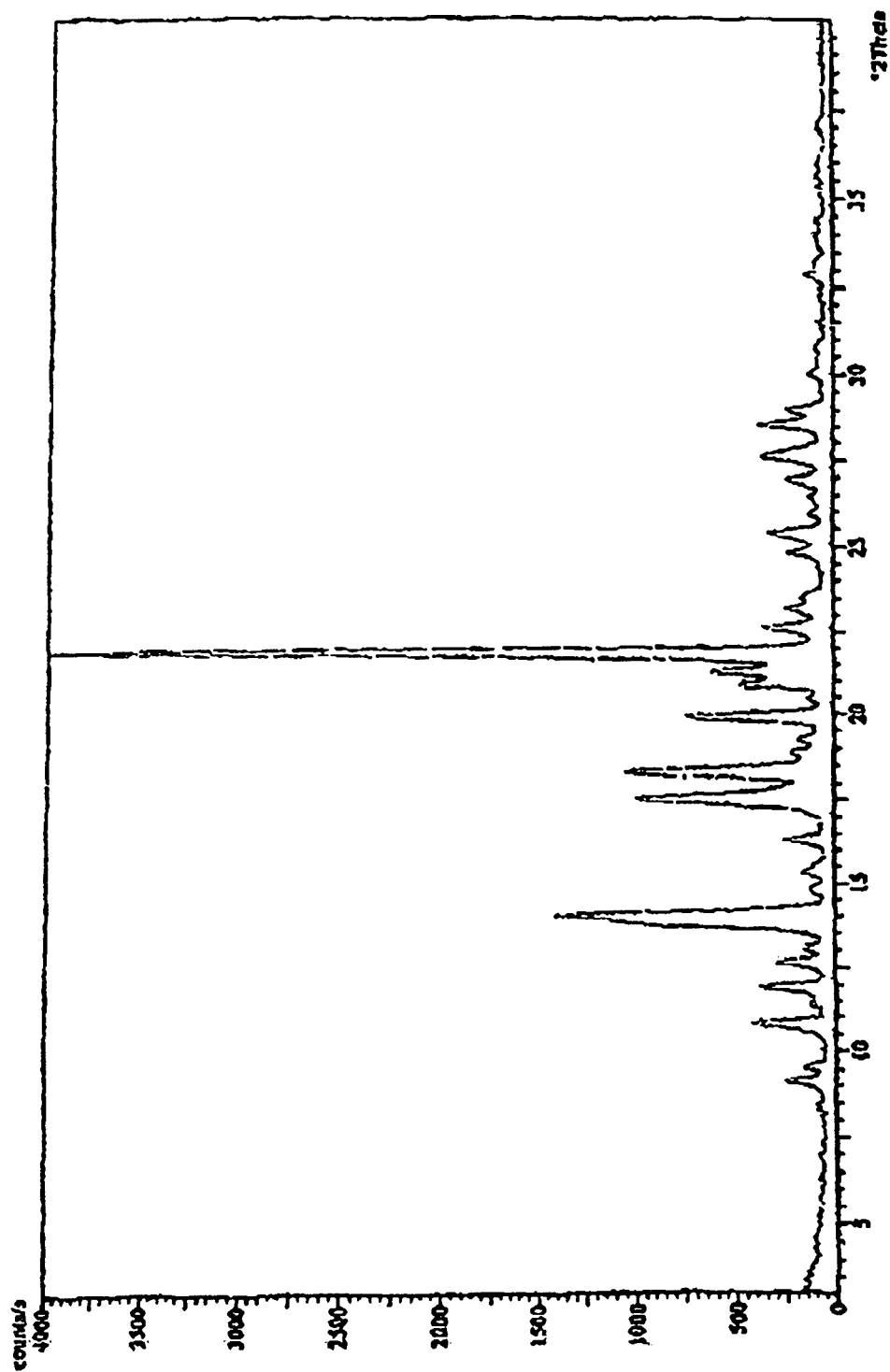


Figura II

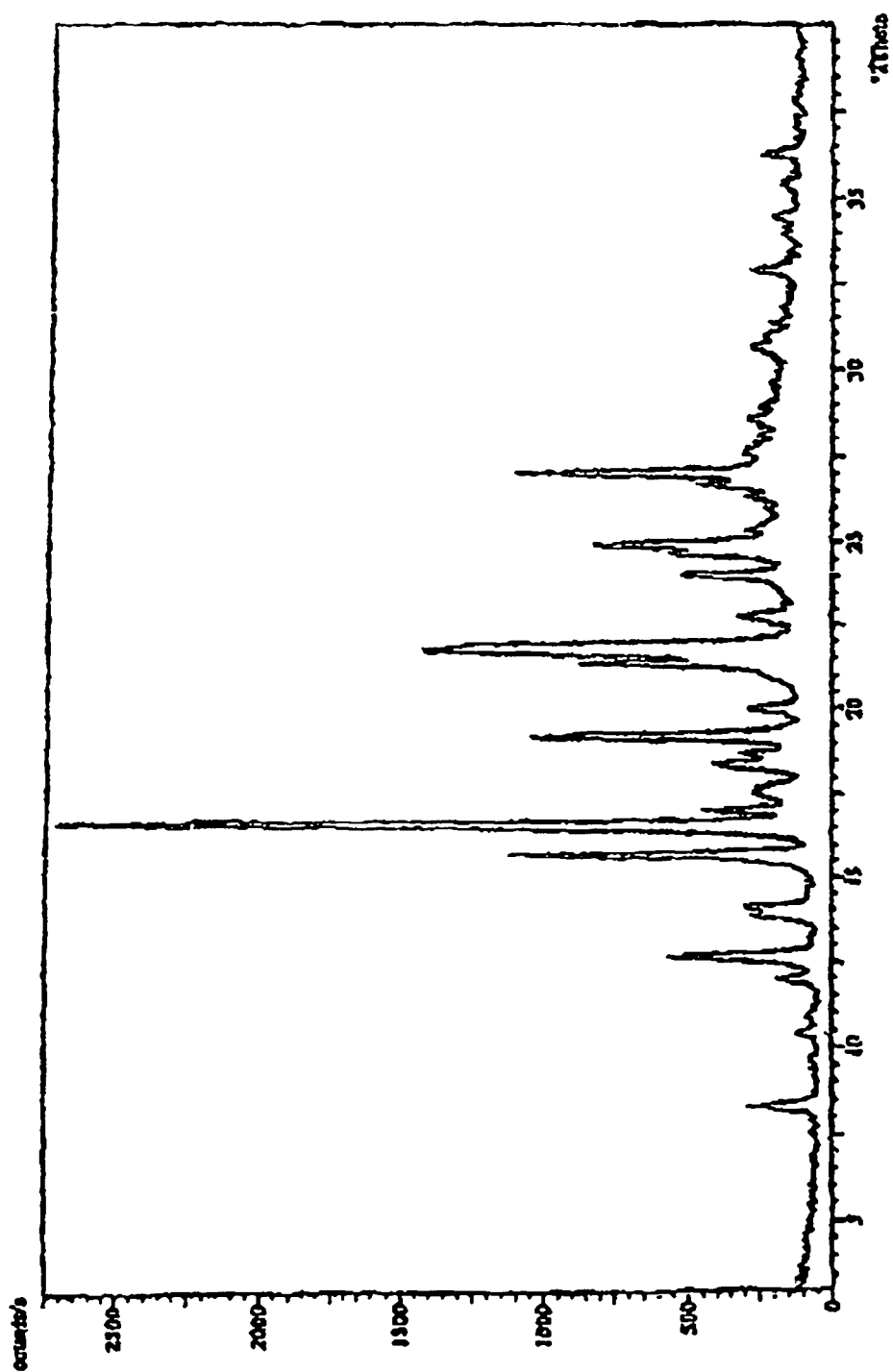


Figura III