

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902095128A1

Publication Date

20140424

Applicant

CHEMO IBERICA S.A.

Title

POLIFORMI DI MALEATO DI ASENAPINA E PROCESSO PER LA LORO
PREPARAZIONE

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

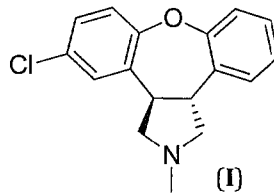
"POLIMORFI DI MALEATO DI ASENAPINA E PROCESSO PER LA LORO PREPARAZIONE"

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda alcuni polimorfi di maleato di asenapina ed i processi per la loro preparazione, oltre che l'uso di questi composti per la preparazione di composizioni farmaceutiche.

Stato della Tecnica

L'asenapina, il cui nome chimico è (3a*R*,12b*R*)-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetraidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]ossepino[4,5-*c*]pirrolo, è un composto di formula (I):



Questo composto, descritto per la prima volta nel brevetto americano US 4.145.434, è indicato per il trattamento delle patologie del sistema nervoso centrale, in particolare la schizofrenia, a causa della sua capacità di agire come antagonista recettoriale della dopamina e della serotonina.

L'asenapina è commercializzata come sale dell'acido maleico con il nome commerciale di SAPHRIS® (un marchio registrato di N.V. Organon, una sussidiaria di Merck & Co., Inc.).

Come ben noto al tecnico medio, la forma cristallina e la morfologia della forma solida di un composto farmaceutico possono influenzare in maniera significativa le sue proprietà chimico-fisiche, per esempio la sua stabilità, il grado di dissoluzione, la biodisponibilità e così via.

Alcune sostanze esistono in una sola forma cristallina; altre, invece, possono esistere in due, tre o anche più forme cristalline. La proprietà di alcune molecole o complessi molecolari di assumere allo stato solido più di una forma cristallina o amorfa viene normalmente definita polimorfismo e le differenti forme di un composto vengono definite polimorfi. In generale il polimorfismo è dovuto alla capacità delle molecole di un composto di cambiare la propria conformazione o di

dar luogo a differenti interazioni inter- o intramolecolari, per esempio legami idrogeno, che si riflettono in differenti arrangiamenti atomici nel reticolo cristallino dei differenti polimorfi.

I differenti polimorfi di una sostanza posseggono diverse energie del reticolo cristallino per cui mostrano diverse proprietà fisiche quali la forma, la densità, il punto di fusione, il colore, la stabilità, il grado di dissoluzione, la capacità di essere macinati, granulati o compattati. Queste differenze nella morfologia o nel polimorfismo possono avere inoltre un effetto rilevante sulla scorrevolezza del solido macinato (la scorrevolezza influisce sulla facilità con cui un materiale viene maneggiato durante la sua trasformazione in un prodotto farmaceutico); sulla stabilità durante il trasporto e la conservazione delle forme di somministrazione individuali; sulla capacità di produrre differenti forme di somministrazione e sulla loro applicazione; sulla solubilità in solventi polari o apolari, protici o aprotici, in soluzioni acquose, nei succhi gastrici o nel siero; e infine sulla biodisponibilità.

Da un punto di vista fisico, una volta che un sale di un composto farmaceutico è stato isolato, esso può venire caratterizzato tramite il suo comportamento termico. Detto comportamento termico viene normalmente determinato in laboratorio usando la calorimetria differenziale a scansione (DSC). Punto di fusione, transizioni vetrose, cristallinità, presenza di solvati e/o di polimorfi possono essere evidenziati tramite i loro picchi endo- o esotermici oppure le variazioni della linea di base nel corrispondente tracciato DSC.

Il polimorfismo può anche dare origine a diverse proprietà chimico-fisiche evidenziabili tramite diffrazione dei raggi X delle polveri (XRPD). In particolare solo i campioni cristallini diffrangono ad angoli ben definiti, per cui picchi diversi vengono osservati a seconda della natura della forma cristallina. In particolare ogni forma cristallina dà luogo ad un profilo di diffrazione unico.

La scoperta di un nuovo polimorfo di un principio attivo noto fornisce una opportunità di migliorare le caratteristiche di quest'ultimo, allargando le possibilità che uno specialista di formulazioni ha a propria disposizione quando progetta una nuova forma farmaceutica, un farmaco con un particolare profilo di rilascio o un determinato grado di dissoluzione. Logica conseguenza di tutto ciò è una costante ricerca, nel campo dell'industria farmaceutica, di nuovi polimorfi di composti noti,

allo scopo di migliorare le loro proprietà farmacologiche non soddisfacenti.

Il maleato di asenapina è stata ottenuto per la prima volta come forma monoclinica anidra (anche nota come forma H), come descritto da Funke e al. in *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 40:536-539 (1999). Questa forma, in particolare, è caratterizzata da un punto di fusione compreso tra 141 e 145 °C.

La domanda di brevetto internazionale WO 2006/106135 descrive una diversa forma cristallina di maleato di asenapina, definita ortorombica (forma L), il cui punto di fusione è compreso tra 138 e 142 °C.

La domanda di brevetto internazionale WO 2008/040816 descrive una forma amorfa di maleato di asenapina, preparata attraverso un processo di spray-drying o freeze-drying. Tuttavia la forma amorfa preparata secondo questi processi risulta particolarmente instabile ed evolve spontaneamente a dare la forma H.

La domanda di brevetto internazionale WO 2012/080195 (della presente richiedente) descrive la preparazione di tre nuove forme polimorfiche di maleato di asenapina, definite G, G1 e G2.

La domanda di brevetto internazionale WO 95/23600 descrive la produzione di una formulazione per la somministrazione sublinguale o orale di maleato di asenapina.

È noto che la dimensione particellare di un composto farmaceutico influenza in modo significativo le sue proprietà biofarmaceutiche quindi, secondo quanto descritto in questa domanda, l'ottenimento del sale di maleato di asenapina come polvere fine risulta una caratteristica desiderabile. In particolare le polveri fini descritte posseggono dimensioni al di sotto dei 100 µm o preferibilmente comprese tra i 10 ed i 50 µm. Le dimensioni particellari di queste polveri possono essere ulteriormente ridotte al di sotto dei 10 µm attraverso un processo di micronizzazione che però, quando condotto sulla forma H (monoclinica), la converte parzialmente nella forma ortorombica (forma L). Lo svantaggio di questo processo deriva dall'imprevedibile rapporto tra le due forme L e H generate dal processo di micronizzazione.

Poiché ogni forma cristallina è caratterizzata dalle sue caratteristiche chimico-fisiche, una miscela di polimorfi in una forma farmaceutica dà luogo a proprietà imprevedibili, compromettendo l'efficacia stessa del medicamento.

L'uso di polveri fini rappresenta una condizione desiderabile non solo per la preparazione di forme farmaceutiche solide quali ad esempio compresse o capsule, ma anche per la preparazione di forme farmaceutiche che prevedano una fase di solubilizzazione del principio attivo (per esempio la liofilizzazione), poiché soprattutto nel caso di composti poco solubili, quale risulta essere il sale oggetto della presente domanda, l'ottenimento di dette dimensioni produce un aumento netto della velocità di solubilizzazione.

Sulle basi di queste considerazioni, la preparazione e la caratterizzazione di nuove forme solide di maleato di asenapina così come di nuovi processi che permettano di ottenerle, possono essere considerate di notevole interesse nel campo della formulazione.

Sommario dell'invenzione

Questi obiettivi sono stati raggiunti con la presente invenzione che riguarda la preparazione di un polimorfo di maleato di asenapina con caratteristiche di polvere fine e della preparazione di una sua nuova forma polimorfica.

In un primo aspetto, la presente invenzione riguarda un processo per la preparazione del polimorfo G1 di maleato di asenapina con caratteristiche di polvere fine comprendente i seguenti passaggi:

- a) sciogliere il maleato di asenapina in un solvente clorurato o una miscela di solventi clorurati;
- b) versare la soluzione ottenuta nel passaggio a) su una sospensione sotto vigorosa agitazione contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina in un idrocarburo, in un intervallo di tempo compreso tra le 0,5 e le 10 ore, ad una temperatura compresa tra -30 e 30 °C;
- c) recuperare il solido.

Opzionalmente il solido recuperato viene sottoposto, in un passaggio d) del processo, a macinazione meccanica per ridurre ulteriormente le dimensioni particellari dei cristalli così ottenuti quando queste risultino inadatte alla preparazione della forma farmaceutica scelta.

In una sua seconda realizzazione, la presente invenzione riguarda la preparazione di un nuovo polimorfo di maleato di asenapina, definito G3, caratterizzata da un profilo XRPD comprendente picchi a 7,4°, 9,4°, 10,2°, 18,9°, 19,8° e 24,7° 2 θ .

Ogni valore degli angoli 2θ descritti nella presente invenzione e nelle rivendicazioni va inteso con un grado di approssimazione di $\pm 0,2$ gradi.

In un terzo aspetto, questa invenzione riguarda un processo per la preparazione della forma G3 comprendente i seguenti passaggi:

- e) sospendere il maleato di asenapina in metiletilchetone;
- f) scaldare la sospensione ottenuta nel passaggio e) fino all'ottenimento di una soluzione;
- g) raffreddare la soluzione ottenuta nel passaggio f) per permettere la precipitazione della forma G3;
- h) recuperare il solido così ottenuto.

In una possibile variante del processo per la preparazione di G3, tra i passaggi f) e g) viene condotto un ulteriore passaggio f'), comprendente una fase di innesco della soluzione ottenuta nel passaggio f) con la forma G3 di maleato di asenapina.

Breve descrizione delle figure e delle apparecchiature usate

- La Figura 1 fornisce un spettro XRPD della forma G3 di maleato di asenapina;

- La Figura 2 fornisce un tracciato DSC della forma G3 di maleato di asenapina.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Gli inventori hanno inaspettatamente trovato un metodo per la preparazione di una forma polimorfica di maleato di asenapina con caratteristiche di polvere fine. La presente invenzione, inoltre, fornisce un nuovo polimorfo di maleato di asenapina ed il processo per la sua preparazione.

Tutti i termini usati nella presente domanda, a meno di diversa specificazione, vanno interpretati nel loro significato ordinario come noto nel campo tecnico. Altre definizioni più specifiche per alcuni termini usati nella presente domanda sono riportati di seguito e sono destinati ad essere applicati uniformemente a tutta la domanda, a meno di diversa indicazione.

Il termine "circa" include l'intervallo di errore sperimentale che può normalmente aver luogo effettuando una misura.

Il termine "innesco" definisce una sostanza cristallina che si aggiunge alla soluzione della sostanza stessa che si desidera cristallizzare. Tale innesco ha lo

scopo di attivare il processo di nucleazione e quindi facilitare la cristallizzazione. L'innescò con una specifica forma cristallina ha spesso l'utile effetto di favorire la cristallizzazione del prodotto nella stessa forma cristallina dell'innescò usato.

Il termine "eccipiente" indica ogni sostanza contenuta all'interno della forma farmaceutica finale che non sia il principio attivo e che generalmente non sia terapeuticamente efficace di per sé. Gli eccipienti sono essenziali per la somministrazione del principio attivo in quanto consentono di formulare la forma di dosaggio in modo appropriato per veicolare il farmaco al sito di destinazione. Comunemente gli eccipienti sono definiti come materie prime che entrano nella composizione di una preparazione farmaceutica con l'obiettivo di dare una forma, di facilitare la somministrazione e di conservare il principio attivo. Inoltre essi contribuiscono a caratterizzare la preparazione farmaceutica dal punto di vista dell'aspetto, della stabilità, del profilo biofarmaceutico e dell'accettabilità da parte del paziente.

La diffrattometria dei raggi X delle polveri (XRPD) e la calorimetria differenziale a scansione (DSC) sono state usate per caratterizzare i polimorfi di maleato di asenapina ottenuti con i processi descritti in questa domanda. I tracciati DSC cui si fa riferimento nella descrizione e nelle rivendicazioni sono stati ottenuti usando una rampa di riscaldamento di 10 °C/min in atmosfera di azoto; inoltre, il valore degli intervalli di temperatura in cui i fenomeni termici hanno luogo vanno considerati con un'approssimazione di $\pm 0,5$ °C.

La distribuzione delle dimensioni delle particelle in un campione di polveri può essere determinata usando diverse tecniche generalmente note nel campo, per esempio tramite l'uso di setacci tarati o di microscopia ottica.

La distribuzione delle particelle di maleato di asenapina della presente invenzione è stata preferibilmente determinata per diffrazione laser usando, in particolare, uno strumento di diffrazione dei raggi laser Malvern® Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, UK). I campioni di maleato di asenapina sono stati sospesi in eptano, quindi sonicati per 180 secondi per disperdere completamente le particelle. La dispersione è stata fatta circolare nella cella di flusso del Malvern® Mastersizer 2000 per 120 secondi prima della misura.

Uno dei parametri normalmente più utilizzati per descrivere la distribuzione

granulometrica delle polveri è il valore di D_{90} , tale cioè che il 90% delle particelle costituenti il campione in esame ha dimensioni inferiori a detto valore. Il valore di D_{90} è espresso come diametro; per particelle non sferiche, il Malvern® Mastersizer 2000, tramite un algoritmo interno allo strumento, riporta le dimensioni delle particelle a quelle di sfere.

Nella sua prima forma di realizzazione, l'invenzione riguarda un nuovo processo per la preparazione della forma polimorfa G1 di maleato di asenapina. Il processo oggetto della prima forma di realizzazione dell'invenzione consente di ottenere polveri fini caratterizzate da un D_{90} inferiore a 100 μm , preferibilmente compreso tra 10 e 50 μm , in particolare compreso tra 20 e 40 μm .

Nel passaggio a) del processo, il maleato di asenapina viene solubilizzato in un solvente clorurato, per esempio diclorometano, dicloroetano, cloroformio o una loro miscela (preferibilmente diclorometano) ad una temperatura preferibilmente compresa tra 20 e 60 °C, per esempio compresa tra 30 e 35 °C. La quantità di maleato di asenapina solubilizzata in questi solventi può variare in un intervallo molto ampio; preferibilmente il volume di solvente utilizzato può variare tra 2 mL/g e 4 mL/g rispetto alla quantità di maleato di asenapina usata, ancor più preferibilmente detto volume è di 2 mL/g; lavorare con soluzioni più diluite porta all'ottenimento di rese più basse e un maggiore impatto economico e ambientale del processo.

Nel passaggio b) del processo la soluzione così ottenuta viene versata in un intervallo di tempo compreso tra 0.5 e 10 ore, preferibilmente compreso tra 1 e 3 ore (per esempio 2 ore), su di una sospensione, sotto vigorosa agitazione e opzionalmente in presenza di frangiflutti, contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina in un idrocarburo, ad una temperatura compresa tra -30 e 30 °C, preferibilmente compresa tra -20 e 10 °C. Idrocarburi utili allo scopo sono idrocarburi alifatici (preferibilmente eptano) o aromatici (preferibilmente toluene o xilene), impiegati in una quantità variabile tra 4 mL/g e 8 mL/g, preferibilmente tra 5 mL/g e 7 mL/g, rispetto alla quantità di maleato di asenapina utilizzata.

Una agitazione vigorosa, come definita nella presente domanda, risulta normalmente compresa tra 20 e 500 giri al minuto, preferibilmente compresa tra 50 e 150 giri al minuto (per esempio 100 giri al minuto). Gli agitatori sono

normalmente costituiti da un albero che porta alcune pale radiali; se l'agitatore deve conferire al liquido anche moto assiale, oltre che radiale, l'organo ruotante è costituito da pale elicoidali o da turbine. A elevati regimi di rotazione (quali quelli oggetto della prima realizzazione della presente domanda) il mescolamento del sistema può essere inficiato dalla formazione di vortici che rendono poco efficiente il funzionamento dell'agitatore. Questo inconveniente può essere evitato disponendo appositi diaframmi rompivortici (detti anche frangiflutti) all'interno del sistema da agitare.

Nel passaggio c) del processo, la forma G1 di maleato di asenapina viene recuperata come solido. Questo passaggio può essere condotto usando uno dei metodi noti al tecnico del campo per la separazione di un solido cristallizzato dalla soluzione madre, per esempio tramite filtrazione, opzionalmente sotto pressione o vuoto, o per centrifugazione. Il solido così ottenuto viene successivamente lavato con almeno un solvente, di solito lo stesso usato nel precedente passaggio di cristallizzazione, ed essiccato. L'essiccamento può venire condotto in un intervallo di temperature comprese tra 40 e 80 °C (preferibilmente a 40 °C). Il solido cristallino ottenuto tramite il processo consistente dei passaggi a), b) e c) risulta una polvere fine ovvero caratterizzato da un diametro particellare inferiore ai 100 µm, preferibilmente compreso tra 10 ed 50 µm, in particolare compresa tra 20 ed 40 µm.

Opzionalmente il solido recuperato nel passaggio c) viene sottoposto nel passaggio d) del processo, a macinazione meccanica tramite uno dei mezzi normalmente utilizzati nel campo, per esempio mulini o mortai, per rompere eventuali grumi e ridurre ulteriormente la dimensione particellare del cristallo quando questa risulti inadatta alla preparazione della forma farmaceutica scelta.

La forma G1 ottenuta tramite questo processo risulta caratterizzata dallo stesso spettro di diffrazione delle polveri (XRPD) e dallo stesso tracciato DSC descritti dalla stessa richiedente nella domanda di brevetto internazionale WO 2012/080195.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda un nuovo polimorfo di maleato di asenapina, definito G3, caratterizzato da un profilo XRPD comprendente picchi a 7,4°, 9,4°, 10,2°, 18,9°, 19,8° e 24,7° 2θ. Quest'ultimo

risulta inoltre caratterizzata nel corrispondente tracciato DSC da un primo evento endotermico a 112 °C, seguito da una transizione esotermica a 117 °C e da una fusione a 142 °C.

Lo spettro di diffrazione delle polveri ed il tracciato DSC caratteristici di questa nuova forma sono raffigurati rispettivamente nelle figure 1 e 2.

La forma G3 viene preparata in una ulteriore realizzazione della presente invenzione attraverso i passaggi da e) ad h) descritti precedentemente.

Il passaggio e) consiste nel sospendere il maleato di asenapina in metiletilchetone ad una temperatura preferibilmente compresa tra 0 e 30 °C e in un volume di solvente compreso tra 3 mL/g e 5 mL/g, preferibilmente 3 mL/g, rispetto alla quantità di maleato di asenapina.

Nel successivo passaggio f) la sospensione così prodotta viene riscaldata fino a dissoluzione completa del sale; preferibilmente questo passaggio viene condotto alla temperatura di riflusso del metiletilchetone.

Nel passaggio g) la soluzione ottenuta nel precedente passaggio viene raffreddata (o lasciata raffreddarsi spontaneamente) ad una temperatura tale da permettere la cristallizzazione della forma G3 (60-70 °C); successivamente la massa viene raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 25 °C (per esempio a 15 °C) per ultimare la cristallizzazione.

Il passaggio finale h) consiste nel recuperare la forma G3 con una delle tecniche note al tecnico esperto nel settore, per esempio una di quelle descritte per recuperare la forma G1 nel passaggio c).

In una variante del processo per ottenere la forma G3 di maleato di asenapina, un passaggio addizionale, f'), viene condotto tra i passaggi f) e g). In questa variante, la soluzione ottenuta nel passaggio f) viene innescata con la forma G3 di maleato di asenapina (ottenuta usando i passaggi da e) ad h) descritti precedentemente). Preferibilmente, l'innescò viene aggiunto in un rapporto in peso compreso tra lo 0,5% e l'1,0% rispetto alla quantità totale di maleato di asenapina ed ha preferibilmente luogo ad una temperatura compresa tra 5 e 10 °C al di sotto della temperatura di riflusso del metiletilchetone. Il processo viene poi completato seguendo i passaggi g) e h) descritti in precedenza.

Nel caso in cui sia necessario che la dimensione particellare massima della

polvere ottenuta con uno dei processi descritti in precedenza sia al di sotto di un determinato valore, è possibile setacciare detta polvere per separare la frazione di essa con dimensioni non adeguate. Questa operazione può essere eseguita per esempio per mezzo di setacci o vagli.

Le forme di maleato di asenapina oggetto della presente invenzione risultano particolarmente stabili a temperatura ambiente e riproducibili. Inoltre esse possono essere preparate con processi economici ed efficienti particolarmente indicati per la produzione su larga scala. Questi processi possono essere usati per ottenere maleato di asenapina con una purezza chimica determinata tramite HPLC superiore al 99.5%, particolarmente indicata per la preparazione di forme di dosaggio farmaceutico. Queste forme di maleato di asenapina possono essere usate in particolare, in miscela con un eccipiente farmaceuticamente accettabile, nella preparazione di formulazioni farmaceutiche quali compresse, capsule, pillole, polvere, granuli, pastiglie, losanghe, elisir, sciroppi, soluzioni, sospensioni, emulsioni, gocce, lozioni, spray, tinture, creme, pomate, gel, unguenti, suppositori e dispositivi transdermici per la somministrazione orale, enterale, parenterale o topica.

La presente invenzione verrà ulteriormente illustrata attraverso i seguenti esempi. L'analisi XRPD è stata realizzata con un diffrattometro APD 2000 Ital Structures operante a temperatura ambiente, usando come fonte di raggi X un tubo $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 30 mA, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$).

L'acquisizione è stata eseguita in modalità step scan e in geometria Bragg-Brentano, con un passo di 0.04° al secondo su un intervallo $3-40^\circ$ in $\theta/2\theta$. I campioni sono stati accuratamente macinati in mortaio e posti nell'incavo del porta-campioni di alluminio. Prima di eseguire la misurazione (in remoto con il software WinAcq32), lo strumento è stato calibrato con ossido di zinco (purezza > 99,5%)

Le analisi DSC sono state eseguite con un calorimetro a scansione differenziale Mettler-Toledo Star^e, in crogiuoli di alluminio forati, scaldando il campione da 30 a 300 °C in atmosfera di azoto con un gradiente di 10 °C al minuto.

Esempio 1

Preparazione della forma G3 di maleato di asenapina

Il maleato di asenapina preparato secondo la procedura descritta nel brevetto US 4.145.434 (100 g, 0,25 mol) viene sospeso, sotto agitazione meccanica, in metiletilchetone (300 mL). La miscela viene portata alla temperatura di riflusso del solvente, fino all'ottenimento di una soluzione, quindi filtrata su un pannello di carbone e celite. Il pannello viene lavato con 100 mL di metiletilchetone caldo, quindi le fasi organiche riunite vengono fatte raffreddare fino a 15 °C. A precipitazione ultimata, il solido ottenuto si lava con metiletilchetone e si essicca a 60 °C e a pressione ridotta. Si ottengono 67 g di forma G3 di maleato di asenapina, caratterizzata da uno spettro XRPD ed un tracciato DSC come raffigurati rispettivamente in Figura 1 e 2.

Esempio 2

Preparazione della forma G1 di maleato di asenapina

Il maleato di asenapina (1500 g, 3,73 mol) viene solubilizzato, sotto agitazione meccanica ed a 30 °C, in diclorometano (3000 mL). Tale soluzione viene filtrata su un pannello di carbone e celite, quindi il pannello viene lavato con diclorometano (100 mL). La soluzione filtrata ed il lavaggio vengono riuniti ed omogenizzati e la soluzione risultante viene addizionata per gocciolamento in circa 2 ore ad una sospensione raffreddata a 0 °C, contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina (preparata come descritto nella domanda internazionale WO 2012/080195) in toluene (7500 mL), sotto vigorosa agitazione ed in presenza di frangiflutti. A fine gocciolamento la sospensione viene lasciata sotto vigorosa agitazione per 30 minuti, quindi il solido ottenuto viene filtrato, lavato con toluene ed essiccato a 40 °C e a pressione ridotta. Si ottengono 1378 g della forma G1 di maleato di asenapina avente un valore di D_{90} di 26 μm .

Esempio 3

Preparazione della forma G1 di maleato di asenapina

Il maleato di asenapina (1500 g, 3,73 mol) viene solubilizzato, sotto agitazione meccanica ed a 30 °C, in diclorometano (3000 mL). Tale soluzione viene filtrata su un pannello di carbone e celite, quindi il pannello viene lavato con diclorometano (100 mL). La soluzione filtrata ed il lavaggio vengono riuniti ed omogenizzati e la soluzione risultante viene addizionata per gocciolamento in circa 2 ore ad una sospensione raffreddata a 5 °C, contenente un innesco della forma G1 di maleato

di asenapina (preparata come descritto nella domanda internazionale WO 2012/080195) in toluene (7500 mL), sotto vigorosa agitazione ed in presenza di frangiflutti. A fine gocciolamento la sospensione viene lasciata sotto vigorosa agitazione per 30 minuti, quindi il solido ottenuto viene filtrato, lavato con toluene ed essiccato a 40 °C e a pressione ridotta. Si ottengono 1378 g della forma G1 di maleato di asenapina avente un valore di D_{90} di 29 μm .

Esempio 4

Preparazione della forma G1 di maleato di asenapina

Il maleato di asenapina (1500 g, 3,73 mol) viene solubilizzato, sotto agitazione meccanica ed a 30 °C, in diclorometano (3000 mL). Tale soluzione viene filtrata su un pannello di carbone e celite, quindi il pannello viene lavato con diclorometano (100 mL). La soluzione filtrata ed il lavaggio vengono riuniti ed omogenizzati e la soluzione risultante viene addizionata per gocciolamento in circa 2 ore ad una sospensione raffreddata a -5 °C, contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina (preparata come descritto nella domanda internazionale WO 2012/080195) in toluene (7500 mL), sotto vigorosa agitazione ed in presenza di frangiflutti. A fine gocciolamento la sospensione viene lasciata sotto vigorosa agitazione per 30 minuti, quindi il solido ottenuto viene filtrato, lavato con toluene ed essiccato a 40 °C e a pressione ridotta. Si ottengono 1378 g della forma G1 di maleato di asenapina avente un valore di D_{90} di 34 μm .

Esempio 5

Preparazione della forma G1 di maleato di asenapina

Il maleato di asenapina (1078 g, 2,68 mol) viene solubilizzato, sotto agitazione meccanica ed a 30 °C, in diclorometano (2160 mL). Tale soluzione viene filtrata su un pannello di carbone e celite, quindi il pannello viene lavato con diclorometano (300 mL). La soluzione filtrata ed il lavaggio vengono riuniti ed omogenizzati e la soluzione risultante viene addizionata per gocciolamento in circa 2 ore ad una sospensione raffreddata a -15 °C contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina in toluene (7550 mL), sotto vigorosa agitazione ed in presenza di frangiflutti. A fine gocciolamento la sospensione viene lasciata sotto vigorosa agitazione per 30 minuti, quindi il solido ottenuto viene filtrato, lavato con toluene ed essiccato a 40 °C a pressione ridotta. Si ottengono 1020 g della forma

G1 di maleato di asenapina avente un valore di D_{90} di 22 μm .

Esempio 6

Preparazione della forma G1 di maleato di asenapina

Il maleato di asenapina (1078 g, 2,68 mol) viene solubilizzato, sotto agitazione meccanica ed a 30 °C, in diclorometano (2160 mL). Tale soluzione viene filtrata su un pannello di carbone e celite, quindi il pannello viene lavato con diclorometano (300 mL). La soluzione filtrata ed il lavaggio vengono riuniti ed omogenizzati e la soluzione risultante viene addizionata per gocciolamento in circa 2 ore ad una sospensione raffreddata a -20 °C contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina in toluene (7550 mL), sotto vigorosa agitazione ed in presenza di frangiflutti. A fine gocciolamento la sospensione viene lasciata sotto vigorosa agitazione per 30 minuti, quindi il solido ottenuto viene filtrato, lavato con toluene ed essiccato a 40 °C a pressione ridotta. Si ottengono 1020 g della forma G1 di maleato di asenapina avente un valore di D_{90} di 30 μm .

Esempio 7

Preparazione della forma G1 di maleato di asenapina

Il maleato di asenapina (1078 g, 2,68 mol) viene solubilizzato, sotto agitazione meccanica ed a 30 °C, in diclorometano (2160 mL). Tale soluzione viene filtrata su un pannello di carbone e celite, quindi il pannello viene lavato con diclorometano (300 mL). La soluzione filtrata ed il lavaggio vengono riuniti ed omogenizzati e la soluzione risultante viene addizionata per gocciolamento in circa 2 ore ad una sospensione raffreddata a -10 °C contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina in toluene (7550 mL), sotto vigorosa agitazione ed in presenza di frangiflutti. A fine gocciolamento la sospensione viene lasciata sotto vigorosa agitazione per 30 minuti, quindi il solido ottenuto viene filtrato, lavato con toluene ed essiccato a 40 °C a pressione ridotta. Si ottengono 1020 g della forma G1 di maleato di asenapina avente un valore di D_{90} di 35 μm .

Esempio 8

Preparazione della forma G1 di maleato di asenapina

Ad una soluzione di acido maleico (290 mg, 2,50 mmol) in etanolo (1 mL) tenuta sotto agitazione e raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 5 °C viene aggiunto un innesco della forma G1 di asenapina maleato. A questa miscela si

aggiunge in 1 ora una soluzione di asenapina base libera (714 mg, 2,50 mmol) in etanolo (2 mL). A fine gocciolamento la sospensione viene lasciata sotto agitazione per 1 ora, quindi il solido ottenuto viene filtrato, lavato con etanolo freddo ed essiccato sotto vuoto ed a temperatura ambiente. Si ottengono 706 g della forma G1 di maleato di asenapina.

RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione del polimorfo G1 di maleato di asenapina in forma di polvere fine, con valore di D_{90} inferiore a 100 μm , comprendente i seguenti passaggi:
 - a) sciogliere il maleato di asenapina in un solvente clorurato o una miscela di solventi clorurati;
 - b) versare la soluzione ottenuta nel passaggio a) su una sospensione sotto vigorosa agitazione contenente un innesco della forma G1 di maleato di asenapina in un idrocarburo, in un intervallo di tempo compreso tra le 0,5 e le 10 ore, ad una temperatura compresa tra -30 e 30 °C;
 - c) recuperare il solido.
2. Processo secondo la rivendicazione 1, comprendente un ulteriore passaggio d) di macinazione meccanica per ridurre ulteriormente le dimensioni particellari dei cristalli del solido ottenuto nel passaggio c).
3. Processo secondo una delle rivendicazioni 1 o 2, in cui:
 - nel passaggio a), il maleato di asenapina viene solubilizzato in un solvente scelto tra diclorometano, dicloroetano, cloroformio o una loro miscela ad una temperatura variabile tra 20 e 60 °C, impiegando un volume di solvente compreso tra 2 mL e 4 mL per grammo di maleato di asenapina;
 - nel passaggio b) l'agitazione vigorosa è compresa tra 20 e 500 giri al minuto.
4. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'idrocarburo impiegato nel passaggio b) è scelto tra eptano, toluene o xilene, e viene impiegato in un volume compreso tra 4 mL e 8 mL per grammo di maleato di asenapina.
5. Polvere di maleato di asenapina prodotta secondo il processo di una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 4, avente un valore di D_{90} compreso tra 10 e 50 μm .
6. Polvere di maleato di asenapina secondo la rivendicazione 5, avente un valore di D_{90} compreso tra 20 e 40 μm .
7. Processo per la preparazione del polimorfo G3 di maleato di asenapina

comprendente i seguenti passaggi:

- e) sospendere il maleato di asenapina in metiletilchetone;
 - f) scaldare la sospensione ottenuta nel passaggio e) fino all'ottenimento di una soluzione;
 - g) raffreddare la soluzione ottenuta nel passaggio f) per permettere la precipitazione della forma G3;
 - h) recuperare il solido così ottenuto.
8. Processo secondo la rivendicazione 7 comprendente, tra i passaggi f) e g), una fase f') di innesco della soluzione ottenuta nel passaggio f) con la forma G3 di maleato di asenapina.
9. Processo secondo una delle rivendicazioni 7 o 8, in cui:
- nel passaggio e), il maleato di asenapina viene sospeso in metiletilchetone ad una temperatura compresa tra 0 e 30 °C, impiegando un volume di solvente compreso tra 3 mL e 5 mL per grammo di maleato di asenapina;
 - il passaggio f) è condotto alla temperatura di riflusso del metiletilchetone;
 - nel passaggio g) la soluzione ottenuta nel precedente passaggio viene raffreddata ad una temperatura compresa tra 60 e 70 °C.
10. Processo secondo la rivendicazione 9, in cui nel passaggio g) la soluzione viene ulteriormente raffreddata ad una temperatura compresa tra 0 e 25 °C.
11. Processo secondo una delle rivendicazioni da 8 a 10, in cui nel passaggio f') l'innesco di maleato di asenapina viene aggiunto alla soluzione ottenuta nel passaggio f) in un rapporto in peso compreso tra lo 0,5% e l'1,0% rispetto alla quantità totale di maleato di asenapina, e in cui l'innesco ha luogo ad una temperatura compresa tra 5 e 10 °C al di sotto della temperatura di riflusso del metiletilchetone.
12. Forma polimorfa G3 di maleato di asenapina, caratterizzata da:
- un profilo XRPD comprendente picchi a 7,4°, 9,4°, 10,2°, 18,9°, 19,8° e 24,7° 2θ;
 - un tracciato DSC comprendente un primo evento endotermico a 112 °C, una transizione esotermica a 117 °C e un picco di fusione a 142 °C. (MP/Pa)

mf

CLAIMS

1. Process for the preparation of polymorph G1 of asenapine maleate in the form of fine powder, with D_{90} value lower than 100 μm , comprising the following steps:
 - a) dissolving asenapine maleate in a chlorinated solvent or a mixture of chlorinated solvents;
 - b) pouring the solution obtained in step a) onto a suspension, kept under vigorous stirring, containing a seed of form G1 of asenapine maleate in a hydrocarbon, in a time range comprised between 0.5 and 10 hours, at a temperature comprised between -30 and 30 $^{\circ}\text{C}$;
 - c) recovering the solid.
2. Process according to claim 1, comprising a further step d) of mechanical grinding for further reducing the particle size of the crystals of the solid obtained in step c).
3. Process according to one of claims 1 or 2, wherein:
 - in step a), asenapine maleate is dissolved in a solvent chosen among dichloromethane, dichloroethane, chloroform or a mixture thereof at a temperature comprised between 20 and 60 $^{\circ}\text{C}$, using a volume of solvent comprised between 2 mL and 4 mL per gram of asenapine maleate;
 - in step b) the vigorous stirring is comprised between 20 and 500 revolutions per minute.
4. Process according to any one of the previous claims, wherein the hydrocarbon used in step b) is chosen among heptane, toluene or xylene, and is used in a volume comprised between 4 mL and 8 mL per gram of asenapine maleate.
5. Powder of asenapine maleate produced according to the process of any one of claims 1 to 4, having a D_{90} value comprised between 10 and 50 μm .
6. Powder of asenapine maleate according to claim 5, having a D_{90} value comprised between 20 and 40 μm .
7. Process for the preparation of polymorph G3 of asenapine maleate, comprising the following steps:
 - e) suspending asenapine maleate in methyl ethyl ketone;

- f) heating the suspension obtained in step e) until a solution is obtained;
 - g) cooling the solution obtained in step f) so as to allow form G3 to precipitate;
 - h) recovering the thus obtained solid.
8. Process according to claim 7 comprising, between steps f) and g), a step f') of seeding the solution obtained in step f) with form G3 of asenapine maleate.
 9. Process according to one of claims 7 or 8, wherein:
 - in step e), asenapine maleate is suspended in methyl ethyl ketone at a temperature comprised between 0 and 30 °C, using a volume of solvent comprised between 3 mL and 5 mL per gram of asenapine maleate;
 - step f) is carried out at the reflux temperature of methyl ethyl ketone;
 - in step g) the solution obtained in the previous step is cooled at a temperature comprised between 60 and 70 °C.
 10. Process according to claim 9, wherein in step g) the solution is further cooled at a temperature comprised between 0 and 25 °C.
 11. Process according to any one of claims 8 to 10, wherein in step f') the seed of asenapine maleate is added to the solution obtained in step f) in a weight ratio comprised between 0.5% and 1.0% with respect to the overall amount of asenapine maleate, and wherein the seeding takes place at a temperature comprised between 5 and 10 °C below the reflux temperature of methyl ethyl ketone.
 12. Polymorph form G3 of asenapine maleate, characterized by:
 - a XRPD diagram comprising peaks at 7,4°, 9,4°, 10,2°, 18,9°, 19,8° and 24,7° 2 θ ;
 - a DSC diagram comprising a first endothermic feature at 112 °C, a exothermic transition at 117 °C and a melting peak at 142 °C.

MF

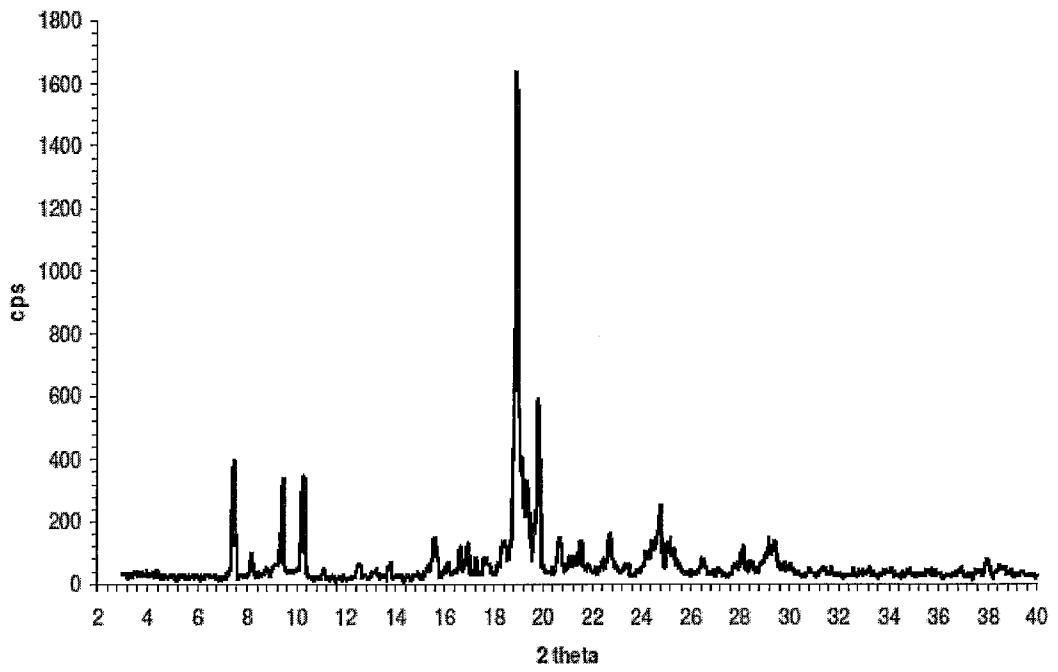


Figura 1

mf

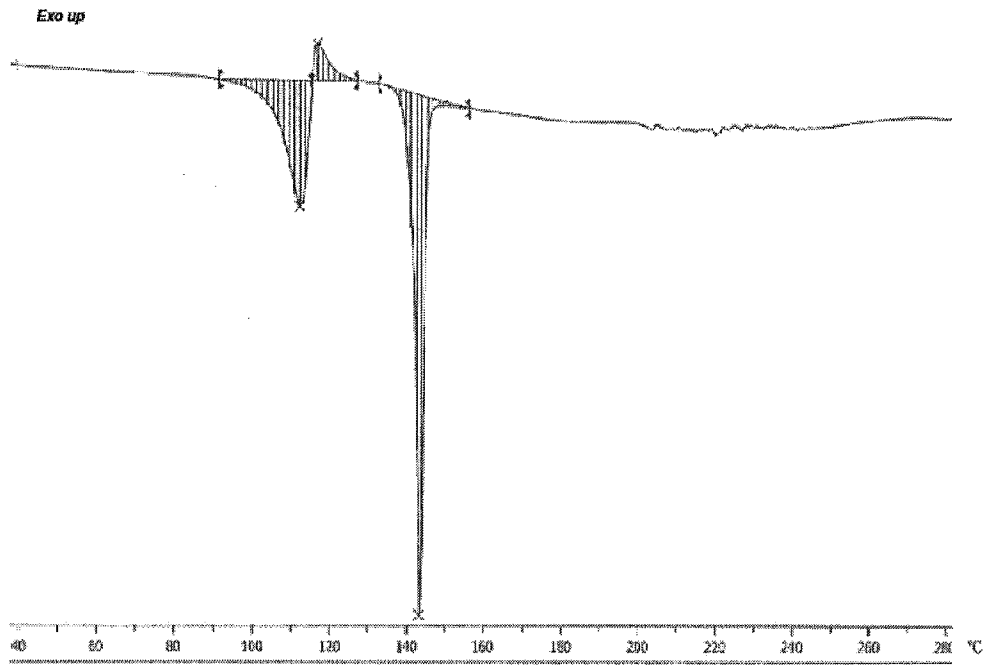


Figura 2