

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 922**

51 Int. Cl.:
C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04815093 .2**
96 Fecha de presentación: **16.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1613598**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54 Título: **PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN DE FORMAS CRISTALINAS DE ARIPIPRAZOL.**

30 Prioridad:
16.12.2003 US 530297 P
30.12.2003 US 533831 P
13.10.2004 US 618404 P
14.10.2004 US 618960 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190
49131 PETAH TIQVA, IL**

72 Inventor/es:
**ARONHIME, Judith;
DOLITZKY, Ben-Zion;
LUVCHICK, Eran;
HILDESHEIM, Jean;
EISEN-NEVO, Hagit y
IZSAK, Reuven**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 922 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

Procedimientos de preparación de formas cristalinas de aripiprazol

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE.UU. N.º 60/530.297, presentada el 16 de diciembre de 2003; la solicitud provisional de los EE.UU. N.º 60/533.831, presentada el 30 de diciembre de 2003; la solicitud provisional de los EE.UU. N.º 60/618.404, presentada el 13 de octubre de 2004; y la solicitud provisional de los EE.UU. N.º 60/618.960, presentada el 14 de octubre de 2004.

Campo de la invención

La invención abarca formas cristalinas de formas de aripiprazol y procedimientos de preparación de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

La esquizofrenia es el tipo más común de psicosis provocada por una actividad de neurotransmisión excesiva del sistema nervioso dopaminérgico en el sistema nervioso central. Se han desarrollado varios fármacos que bloquean la neurotransmisión del receptor dopaminérgico en el sistema nervioso central para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. Entre los fármacos desarrollados están los compuestos de tipo fenotiazina tales como clorpromazina, compuestos de tipo butirofenona, tales como haloperidol, y compuestos de tipo benzamida, tales como sulpirida. Estos fármacos mejoran los denominados síntomas positivos en el periodo agudo de la esquizofrenia, tales como alucinaciones, delirios y excitaciones. Sin embargo, muchos fármacos para tratar la esquizofrenia no son eficaces para mejorar los denominados síntomas negativos que se observan en el periodo crónico de esquizofrenia tales como apatía, depresión emocional e hipopsicosis. Los fármacos usados actualmente producen efectos secundarios no deseables, tales acatisia, distonia, discinesia parkinsoniana y discinesia tardía, bloqueando la neurotransmisión del receptor dopaminérgico en el cuerpo estriado. Son particularmente deseables los fármacos que mejoran los síntomas tanto negativos como positivos de la esquizofrenia pero que disminuyen el efecto secundario no deseable de la esquizofrenia.

25 El aripiprazol es un fármaco psicotrópico que muestra una afinidad alta por los receptores D_2 y D_3 de dopamina, 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} de serotonina; una afinidad moderada por receptores D_4 de dopamina, 5-HT_{2C} y 5-HT₇ de serotonina, α_1 -adrenérgicos y H₁ de histamina; y afinidad moderada por el sitio de recaptación de serotonina. El aripiprazol no tiene una afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos. El mecanismo de acción de aripiprazol, como con otros fármacos que tienen eficacia en la esquizofrenia, se desconoce. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia del aripiprazol está mediada a través de una combinación de actividad agonista parcial en receptores de D_2 y 30 5-HT_{1A} y actividad antagonista en receptores de 5-HT_{2A}.

La patente japonesa Kokai N.º 02-191256 da a conocer que los cristales de anhídrido de aripiprazol se fabrican normalmente por recristalización de anhídrido de aripiprazol en etanol o calentando hidrato de aripiprazol a una temperatura de 80 °C. De acuerdo con el documento WO 03/26659, el anhídrido de aripiprazol preparado por estos procedimientos es significativamente higroscópico.

35 Los procedimientos del 4.º Simposio japonés-coreano en Tecnología de separación (6-8 de octubre, 1996) dieron a conocer que los cristales de anhídrido de aripiprazol pueden existir como cristales de tipo I y de tipo-II. Se pueden preparar cristales de aripiprazol de tipo I recristalizando aripiprazol en una solución de etanol o calentando hidrato de aripiprazol a 80 °C. Se pueden preparar cristales de aripiprazol de tipo II calentando los cristales de tipo I a de 130 °C a 40 140 °C durante 15 horas. Este procedimiento no se aplica fácilmente a una preparación a escala industrial de anhídrido de aripiprazol.

La publicación PCT WO 03/26659 da a conocer la preparación de aripiprazol anhídrido de tipo I y las formas cristalinas A, B, C y D. Normalmente, el procedimiento para preparar las formas cristalinas comprende calentar aripiprazol anhídrido cristalino. Sin embargo, el procedimiento es complicado ya que requiere aripiprazol anhídrido cristalino como material de partida. El proceso en la publicación PCT sólo se puede llevar a cabo después de la preparación, el aislamiento y la purificación de aripiprazol. Por tanto, sólo después de realizar las etapas adicionales se puede calentar el aripiprazol anhídrido cristalino para obtener las formas cristalinas deseadas de aripiprazol. Adicionalmente, el secado y el calentamiento pueden afectar a la distribución de las formas cristalinas y/o a la pureza cristalina, si el secado provoca la transformación cristalina de una forma cristalina a otra.

50 Las estructuras cristalinas alternadas que poseen las ventajas de fabricación y la estabilidad de aripiprazol anhídrido son muy deseadas. Así mismo, son necesarios procedimientos para preparar aripiprazol sin coste ni etapas adicionales.

Sumario de la invención

Se describen en el presente documento formas cristalinas de aripiprazol anhidro que son no-higroscópicas y que mantienen la estabilidad del compuesto durante su almacenamiento, y procedimientos para preparar las formas cristalinas de aripiprazol no higroscópicas.

5 Se describen en el presente documento

Se describe una forma de aripiprazol anhidro cristalina I caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 16,8, 19,6, 20,6, 22,3 y 25,1 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

La invención abarca la forma de aripiprazol II caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 16,5, 18,7, 22,4 y 23,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

10 Una realización de la invención abarca la forma de aripiprazol cristalina II sustancialmente pura. Por ejemplo, la forma II sustancialmente pura puede abarcar una forma II que tiene más de un 10 % en peso de otras formas de aripiprazol cristalinas.

La invención abarca una forma II que tiene no más de un 20 % en peso de compuesto cristalino 1, compuesto cristalino 2, forma C, o forma D, preferentemente no más de un 10 %, y más preferentemente no más de un 5 % en peso.

15 También se describe una forma de aripiprazol cristalina VI caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 17,6, 17,8, 20,6 y 24,9 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

También se describe una forma cristalina de aripiprazol VIII caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 4,4, 8,7, 20,8, 21,6 y 26,0 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

20 También se describe una forma de aripiprazol cristalina X caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 18,2, 22,4, 22,8 y 24,3 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

También se describe una forma cristalina de aripiprazol XI caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 5,9, 18,0, 20,5, 24,5 y 25,1 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

También se describe una forma de aripiprazol cristalina XIV caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 11,0, 23,6, 24,7, 25,2 y 29,0 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

25 También se describe una forma de aripiprazol cristalina XIX caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 17,4, 18,7, 20,0, 23,3 y 24,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

También se describe una forma de aripiprazol cristalina XX caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 19,6, 20,4, 20,8, 22,1 y 24,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.

30 Otra realización de la invención abarca un procedimiento de preparación de una forma II suspendiendo el compuesto de aripiprazol cristalino 2 en acetona a temperatura ambiente para formar la forma II, y recogiendo la forma II.

Otra realización de la invención abarca procedimientos para preparar la forma de aripiprazol cristalina que comprenden disolver aripiprazol en un disolvente para formar una mezcla, calentar la mezcla de desde aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 132 °C, enfriar la mezcla hasta formar un precipitado de aripiprazol y recoger el precipitado.

35 Un segundo procedimiento de preparación de la forma de aripiprazol cristalina II comprende disolver aripiprazol en un disolvente para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta el punto de ebullición del disolvente hasta que se disuelva el aripiprazol, añadir un codisolvente para precipitar el aripiprazol, enfriar la mezcla hasta de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 4 °C, y recoger el precipitado. El segundo procedimiento puede comprender además enfriar la mezcla de disolvente y aripiprazol hasta el punto de ebullición del codisolvente antes de
40 añadir el codisolvente si el punto de ebullición del codisolvente es menor que el punto de ebullición del disolvente.

También se describen procedimientos de preparación de la forma I que comprenden proporcionar la forma cristalina de aripiprazol X y secar la forma X para obtener la forma I.

45 Otra realización de la invención abarca procedimientos de preparación de la forma cristalina II que comprenden proporcionar el compuesto cristalino de aripiprazol 1 y secar el compuesto 1 para obtener la forma II. También se describen procedimientos de preparación del compuesto cristalino 2 que comprenden proporcionar al menos una de forma D, forma X, forma XI, forma XII o forma XIX de aripiprazol, y calentar el aripiprazol para obtener el compuesto 2.

También se describen procedimientos de preparación del compuesto cristalino 2 que comprenden proporcionar la forma X, y secar el aripiprazol para obtener el compuesto 2.

También se describen procedimientos de preparación de la forma cristalina C que comprenden proporcionar la forma II, el compuesto cristalino 1, o el compuesto cristalino 2, y calentar aripiprazol para obtener la forma C.

También se describen procedimientos de preparación de la forma D que comprenden proporcionar el compuesto cristalino de aripiprazol 1, el compuesto cristalino 2, o la forma XIV, y secar el aripiprazol para obtener la forma D.

- 5 También se describen procedimientos de preparación de una mezcla de compuesto cristalino 2 y compuesto 1 que comprenden proporcionar la forma de aripiprazol XI y secar la forma XI para obtener una mezcla de compuesto cristalino 2 y compuesto cristalino 1 de aripiprazol.

- 10 También se describen procedimientos de preparación de una mezcla de forma D, compuesto 1, y compuesto cristalino 2 que comprenden proporcionar una mezcla de forma D y compuesto 1, y secar la mezcla para obtener una mezcla de forma D, compuesto 1 y compuesto cristalino 2.

Otras realizaciones de la invención abarcan composiciones farmacéuticas que comprenden forma cristalina de aripiprazol II de la invención y su uso en procedimientos de tratamiento de esquizofrenia usando estas composiciones farmacéuticas.

Breve descripción de las figuras

- 15 La figura 1 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma I.
 La figura 2 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma II.
 La figura 3 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma VI.
 La figura 4 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma VIII.
 La figura 5 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma X.
 20 La figura 6 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma XI.
 La figura 7 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma XII.
 La figura 8 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma XIV.
 La figura 9 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma XIX.
 La figura 10 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma XX.
 25 La figura 11 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma I.
 La figura 12 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma II.
 La figura 13 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma VI.
 La figura 14 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma VIII.
 La figura 15 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma X.
 30 La figura 16 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma XI.
 La figura 17 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma XIX.
 La figura 18 ilustra el análisis de calorimetría de barrido diferencial para la forma XX.
 La figura 19 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma II obtenido suspendiendo el compuesto cristalino de aripiprazol 2 con acetona.
 35 La figura 20 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma II que tiene un 10 % de la forma C.
 La figura 21 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma II que tiene un 20 % de la forma C.
 La figura 22 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma II que tiene un 30 % de la forma C.
 La figura 23 ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma II que tiene un 40 % de la forma C.
 40 La figura 24 es una figura escalonada que ilustra los patrones de difracción de rayos X para el compuesto cristalino 1 y el compuesto cristalino 2.

Descripción detallada de la invención

El tiempo y el gasto requeridos para preparar aripiprazol a escala industrial se disminuye usando los cristales de aripiprazol anhidro de la invención. Específicamente, las formas de aripiprazol anhidro de la invención disminuyen la adherencia de aripiprazol al equipo durante la preparación industrial, lo que a su vez disminuye la necesidad de técnicas de manejo especial para mantener el equipo y el aripiprazol anhidro. Se describen formas de aripiprazol cristalinas que se pueden preparar directamente por suspensión, mejor que por calentamiento de una forma de cristal de hidrato preexistente, eliminando de este modo etapas de procesamiento innecesarias durante la fabricación. También se describen procedimientos de preparación del compuesto cristalino 2 por cristalización y procedimientos de secado más cortos que el procedimiento de secado para formas cristalinas de aripiprazol dadas a conocer en el documento WO 03/26659.

La forma de aripiprazol II de la invención y las otras formas descritas se pueden caracterizar por al menos una de Karl Fisher o TGA, difracción en polvo de rayos X (XRD), o calorimetría de barrido diferencial (DSC).

Como se usa en el presente documento, el término "anhidro" se refiere a formas de cristal de aripiprazol con menos de aproximadamente un 0,5 % de humedad.

También se describe una forma de aripiprazol anhidra cristalina, definida en el presente documento como forma I, que tiene aproximadamente un 0,7 % de humedad en peso medida por Karl Fisher o TGA. La forma I se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 16,8, 19,6, 20,6, 22,3 y 25,1 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma I se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 11,3, 12,3, 14,6, 15,2, 17,9, 22,8 y 23,6 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma I se puede caracterizar también por una endoterma de fusión a de aproximadamente 139 °C a aproximadamente 140 °C (aproximadamente 90 J/g de entalpía de fusión) medida por calorimetría de barrido diferencial (DSC). La forma I se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 1 o bien la DSC de la figura 11.

El objeto de la invención es una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma II, que tiene aproximadamente un 0,3 % de humedad en peso medida por Karl Fisher o TGA. La forma II se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 16,5, 18,7, 21,9, 22,4 y 23,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma II se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 10,2, 11,8, 20,0, 20,7, 26,2, 27,3 y 29,0 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma II se puede caracterizar también por DSC mostrando una endoterma ancha y pequeña en el intervalo de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 130 °C y una endoterma de fusión a de aproximadamente 148 °C a aproximadamente 150 °C. Lo último indica una transformación a la forma C. La forma II se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 2 o bien la DSC de la figura 12.

Otra realización de la invención abarca la forma II sustancialmente pura. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente pura" se refiere a una forma II que tiene menos de un 20 % de otras formas cristalinas de aripiprazol y más preferentemente no más de un 10 % en peso de otras formas cristalinas de aripiprazol.

Una realización particular de la invención abarca una forma II que tiene no más de un 20 % en peso de compuesto cristalino 1, compuesto cristalino 2, forma C, o forma D. En otra realización particular, la forma II tiene no más de un 10 % en peso de compuesto cristalino 1, compuesto cristalino 2, forma C, o forma D, más preferentemente no más de un 5 % en peso.

Como se usa en el presente documento, "compuesto cristalino 1" se refiere a una forma cristalina de aripiprazol caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a 15,5, 19,5, 22,6, 24,9 y 30,6 grados dos-theta, 0,2 grados dos-theta. Como se usa en el presente documento, "compuesto cristalino 2" se refiere a una forma cristalina de aripiprazol caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X a 8,8, 14,5, 17,8, 20,5 y 22,2 grados dos-theta, 0,2 grados dos-theta. Como se usa en el presente documento, "compuesto cristalino C" se refiere a una forma cristalina de aripiprazol como se da a conocer en la publicación PCT WO03/026659 y caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en 12,6, 13,7, 15,4, 18,1, 19,0, 20,6, 23,5 y 26,4 grados dos-theta. Como se usa en el presente documento, "compuesto cristalino D" se refiere a una forma cristalina de aripiprazol como se da a conocer en la publicación PCT WO03/026659 y caracterizada por picos de difracción en polvo de rayos X en 8,7, 11,6, 16,3, 17,7, 18,6, 20,3, 23,4 y 25,0 grados dos-theta.

La figura 20 ilustra un patrón de difracción de rayos X de la forma II que tiene un 10 % de la forma C en peso. La figura 21 ilustra un patrón de difracción de rayos X de la forma II que tiene un 20 % de la forma C en peso. La figura 22 ilustra un patrón de difracción de rayos X de la forma II que tiene un 30 % de la forma C en peso. La figura 23 ilustra un patrón de difracción de rayos X de la forma II que tiene un 40 % de la forma C en peso.

También se describe una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma VI, que tiene aproximadamente un 0,2 % de humedad en peso medida por TGA. La forma VI se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 17,6, 17,8, 20,6 y 24,9 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma VI se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 23,7, 27,0 y 31,2 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La DSC típica de la forma VI muestra dos picos endotérmicos, un primer pico a aproximadamente 105 °C,

y un segundo pico a aproximadamente 110 °C. La forma VI de aripiprazol se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 3 o bien la DSC de la figura 13.

5 También se describe una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma VIII, que tiene una pérdida de peso de aproximadamente un 28 % medida por TGA, y un análisis de Karl Fisher de aproximadamente un 0,5 %. La forma VIII se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 4,4, 8,7, 20,8, 21,6 y 26,0 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma VIII se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 13,0, 17,3, 19,3, 24,5, 27,4 y 29,2 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La DSC típica de la forma VIII muestra una endoterma a aproximadamente 87 °C seguida de una endoterma ancha. La forma VIII se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 4 o bien la DSC de la figura 14.

10 También se describe una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma X, que tiene aproximadamente un 16 % de humedad en peso. La forma X se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 18,2, 22,4, 22,8 y 24,3 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma X se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 15,4, 19,8, 23,5 y 29,1 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La DSC típica de la forma X tiene una endoterma por debajo de aproximadamente 100 °C. Adicionalmente, aparecen dos endotermas a de aproximadamente 136 °C a aproximadamente 140 °C y a de aproximadamente 147 °C a aproximadamente 149 °C. La primera endoterma representa la transformación al compuesto cristalino 2. La segunda endoterma representa la transformación a la forma C. La forma X se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 5 o bien la DSC de la figura 15.

20 También se describe una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma XI, que tiene aproximadamente un 14 % de humedad en peso. La forma XI se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 5,9, 18,0, 20,5, 24,5 y 25,1 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma XI se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 19,0, 19,6, 22,7, 26,4 y 28,3 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La DSC típica de la forma XI muestra una endoterma por debajo de aproximadamente 100 °C y una endoterma de fusión a aproximadamente 140 °C debido a una transformación al compuesto cristalino 2. La forma XI se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 6 o bien la DSC de la figura 16.

30 También se describe una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma XIV, que tiene aproximadamente un 9 % de pérdida de peso medida por TGA, y aproximadamente un 2 % de contenido en agua medida por Karl Fisher. La forma XIV se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 11,0, 23,6, 24,7, 25,2 y 29,0 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma XIV se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 12,9, 16,5, 18,8, 22,2, 26,3, 27,3 y 28,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma XIV se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 8.

35 También se describe una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma XIX, que tiene aproximadamente un 6 % o menos de humedad en peso medida por Karl Fisher. La forma XIX se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 17,4, 18,7, 20,0, 23,3 y 24,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma XIX se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 10,8, 11,6, 27,1, 27,7 y 28,3 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La DSC típica de la forma XIX muestra dos endotermas, una a aproximadamente 115 °C, y una a aproximadamente 140 °C. La forma XIX se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 9 o bien la DSC de la figura 17.

40 También se describe una forma de aripiprazol cristalina, definida en el presente documento como forma XX, que tiene de aproximadamente un 1,4 % a aproximadamente un 5 % de humedad en peso medida por Karl Fisher. La forma XX se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 19,6, 20,4, 20,8, 22,1 y 24,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La forma XX se puede caracterizar además por picos de difracción en polvo de rayos X a 10,2, 11,0, 15,6, 17,4, 18,2, 25,8 y 28,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta. La DSC típica de la forma XX muestra una endoterma a aproximadamente 100 °C, una endoterma a aproximadamente 120 °C, y transiciones múltiples de entre 140 °C y 150 °C. La forma XX se puede identificar sustancialmente por el patrón de XRD de la figura 10 o bien la DSC de la figura 18.

También se describen procedimientos de preparación de la forma I que comprenden proporcionar la forma X y secar la forma X para obtener la forma I.

50 La invención también abarca procedimientos de preparación de la forma II que comprenden proporcionar el compuesto cristalino 1 y secar el compuesto cristalino 1 para obtener la forma II.

La invención también abarca un procedimiento para preparar la forma II suspendiendo el compuesto cristalino 2 en una cantidad suficiente de acetona durante aproximadamente de una a aproximadamente 24 horas para obtener la forma II y recoger la forma II. La forma II obtenida suspendiendo el compuesto cristalino de aripiprazol 2 con acetona se identifica sustancialmente por la XRD de la figura 19.

55 Un experto en la técnica con poca o ninguna experimentación puede determinar fácilmente la cantidad suficiente de acetona dependiendo de la cantidad de compuesto cristalino de aripiprazol 2 usada durante la suspensión. Las condiciones que afectan a la cantidad de acetona incluyen, pero no se limitan a, la cantidad de forma II que se va a

cristalizar y la pureza del compuesto cristalino 2 de partida. Preferentemente, el compuesto cristalino 2 se suspende durante de aproximadamente tres horas a aproximadamente 24 horas, y más preferentemente durante aproximadamente cinco horas. Opcionalmente, el procedimiento puede comprender además secar la forma II recogida a 50 °C.

5 La forma II puede tener un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 300 micrómetros o menos.

10 Los procedimientos para preparar el compuesto cristalino de aripiprazol 1, compuesto cristalino 2, forma D, forma I, forma II, forma VI, forma VIII, forma X, forma XI, o forma XII comprenden disolver aripiprazol en un disolvente para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta entre aproximadamente 40 °C y 132 °C, enfriar la mezcla para formar un precipitado, y recoger el precipitado. Preferentemente, la mezcla se calienta hasta aproximadamente el punto de ebullición más bajo del punto de ebullición del disolvente o del aripiprazol antes de enfriar. La mezcla se enfría preferentemente hasta aproximadamente 4 °C durante una cantidad suficiente de tiempo para formar un precipitado. El precipitado resultante se puede recoger por cualquier procedimiento comúnmente conocido en la técnica. Opcionalmente, el procedimiento puede comprender además secar el precipitado. El ejemplo 1 ejemplifica el procedimiento descrito anteriormente. La tabla 1 resume los resultados del procedimiento.

15 Los disolventes que se pueden usar en el procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, cetonas C₃₋₆, nitrilos C₁₋₄, alcoholes C₁₋₄, alcanos halogenados C₁₋₆, aminas C₁₋₆, amidas C₂₋₈, ésteres C₂₋₆, éteres C₂₋₆, sulfóxidos C₁₋₆, y aromáticos C₄₋₁₀. Preferentemente, el disolvente es al menos uno de acetona, acetonitrilo, tricloroacetonitrilo, metanol, etanol, n-propanol, isobutanol, propilenglicol, metil-etil-cetona, tetrahidrofurano, DMF, piperidina, piridina, xileno, tolueno, ciclohexanamida, dietilamina, hexilamina, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano, dibromometano, cloroformo, 1-bromopropano, 1,4-dioxano, 1,2-diaminoetano, 1,4-dibromobutano, isopropanol, 1-butanol, 2-dimetilaminoetanol, ciclopropilmetilcetona o isobutilmetilcetona.

20 También se describen procedimientos para preparar el compuesto cristalino 2 que comprenden disolver aripiprazol en un disolvente para formar una mezcla, calentar la mezcla a entre aproximadamente 40 °C y 132 °C, enfriar la mezcla para formar un precipitado, y recoger el precipitado. Preferentemente, la mezcla de aripiprazol y disolvente se calienta hasta aproximadamente el punto de ebullición más bajo del punto de ebullición del disolvente o del aripiprazol antes de enfriar. La mezcla se enfría preferentemente hasta aproximadamente 4 °C durante una cantidad suficiente de tiempo para formar un precipitado. El precipitado resultante se puede recoger por cualquier procedimiento comúnmente conocido en la técnica. Opcionalmente, el procedimiento puede comprender además secar el precipitado. El procedimiento se ejemplifica en el ejemplo 1 y los resultados se resumen en la tabla 1.

25 Los disolventes que se pueden usar en la invención incluyen, pero no se limitan a, cetonas C₃₋₆, nitrilos C₁₋₄, alcoholes C₁₋₄, alcanos halogenados C₁₋₆, aminas C₁₋₆, amidas C₂₋₈, ésteres C₂₋₆, éteres C₂₋₆, sulfóxidos C₁₋₆, y aromáticos C₄₋₁₀. Preferentemente, el disolvente es al menos uno de cloroformo, tetrahidrofurano, dietilamina, acetona, acetonitrilo, piperidina, butilacetato o DMF.

30 La cantidad de disolvente añadido debe ser suficiente para disolver la cantidad de aripiprazol usada. Un experto en la técnica con poca o ninguna experimentación puede determinar fácilmente la cantidad suficiente de disolvente. Las condiciones que afectan a la cantidad de disolvente incluyen, pero no se limitan a, la cantidad de aripiprazol que se va a cristalizar y la pureza del aripiprazol de partida.

35 Un segundo procedimiento para preparar el compuesto cristalino 1, el compuesto cristalino II, la forma II, la forma XII o la forma XIX abarca disolver aripiprazol en un disolvente para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta el punto de ebullición del disolvente para disolver el aripiprazol, añadir un codisolvente para precipitar el aripiprazol, enfriar la mezcla de codisolvente hasta de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 4 °C, y recoger el precipitado. El segundo procedimiento puede comprender además enfriar la mezcla antes de añadir el codisolvente si el punto de ebullición del codisolvente es menor que el punto de ebullición del disolvente.

40 Preferentemente, la mezcla de codisolvente se deja a aproximadamente 4 °C durante 15 horas antes de recoger el precipitado. El precipitado se puede recoger por cualquier procedimiento comúnmente conocido en la técnica. Opcionalmente, el procedimiento puede comprender además secar el precipitado, preferentemente bajo presión reducida de menos de aproximadamente 100 mm Hg (1,333·10⁴ Pa) a 35 °C.

45 Como se describe anteriormente, un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de disolvente necesaria para disolver aripiprazol. Los disolventes que se pueden usar en el segundo procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres C₂₋₆, éteres C₂₋₆, metiletilcetonas o alcanos halogenados C₁₋₆. Preferentemente, el disolvente es al menos uno de acetato de etilo, metiletilcetona, cloroformo o tetrahidrofurano.

50 El codisolvente del segundo procedimiento debe añadirse en una cantidad suficiente para precipitar el aripiprazol de la solución. Los codisolventes que se pueden usar en el segundo procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, al menos uno de agua, alcoholes C₁₋₄, éter C₂₋₆ o acetona. Preferentemente, el codisolvente es al menos uno de acetona, agua, metanol, etanol, éter, o 2-propanol.

55

- También se describe un procedimiento de preparación del compuesto cristalino de aripiprazol 2 que abarca disolver aripiprazol en un disolvente para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta el punto de ebullición del disolvente para disolver aripiprazol, añadir un codisolvente hasta que precipite el aripiprazol, enfriar la mezcla hasta de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 4 °C, y recoger el compuesto cristalino precipitado 2. El segundo procedimiento puede comprender además enfriar la mezcla de disolvente y aripiprazol antes de añadir el codisolvente si el punto de ebullición del codisolvente es menor que el punto de ebullición del disolvente.
- 5
- Preferentemente, la mezcla se deja a aproximadamente 4 °C durante 15 horas antes de recoger el precipitado de aripiprazol. El precipitado se puede recoger por cualquier procedimiento comúnmente conocido en la técnica. Opcionalmente, el procedimiento puede comprender además secar el precipitado, preferentemente bajo presión reducida de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C.
- 10
- Como se indica anteriormente, un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de disolvente necesaria para disolver aripiprazol. Los disolventes que se pueden usar en el segundo procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres C_{2-6} , éteres C_{2-6} , metiletilcetona y alcanos halogenados C_{1-6} . Preferentemente, el disolvente es tetrahidrofurano.
- 15
- El codisolvente se añade en una cantidad suficiente para precipitar aripiprazol de la solución. Los codisolventes que se pueden usar en el segundo procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes C_{1-4} , éter C_{2-6} o acetona. Preferentemente, el codisolvente es al menos uno de acetona, agua, éter, o 2-propanol.
- 20
- La temperatura a la que se añade el codisolvente depende del punto de ebullición del codisolvente. Si el punto de ebullición para el codisolvente es menor que el punto de ebullición del disolvente, entonces la mezcla se enfría hasta el punto de ebullición del codisolvente antes de añadir el codisolvente. Si un aparece un precipitado mientras se disminuye la temperatura antes de la adición del codisolvente, entonces el solvente adicional debe añadirse en una cantidad suficiente para disolver el precipitado. El codisolvente se añade entonces en una cantidad suficiente para precipitar aripiprazol. El ejemplo 2 ejemplifica el segundo procedimiento. La tabla 2 resume los resultados del segundo procedimiento.
- 25
- También se describen procedimientos de preparación de la forma I secando la forma X bajo una presión de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C hasta que se forma la forma I.
- La invención también abarca procedimientos de preparación de la forma II secando el compuesto cristalino 1 a una presión de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C hasta que se forma la forma II.
- 30
- También se describen procedimientos de preparación del compuesto cristalino 2 que comprenden proporcionar al menos una forma D, forma X, forma XI, forma XII o forma XIX, y calentar para formar el compuesto cristalino 2.
- 35
- Preferentemente, la etapa de calentamiento se realiza a de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 130 °C durante de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos. La preparación del compuesto cristalino 2 calentando la forma D, forma X, forma XI, forma XII, o forma XIX cristalina puede implicar una transformación intermedia a la forma D. Por ejemplo, el compuesto cristalino 1 se transforma a la forma D después de calentar hasta 100 °C durante 60 minutos; sin embargo, un calentamiento adicional a 130 °C durante 30 minutos completa la conversión del compuesto cristalino 1 en el compuesto cristalino 2.
- 40
- También se describen procedimientos de preparación del compuesto cristalino 2 que comprenden proporcionar la forma XI y secar a una presión de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C para formar el compuesto cristalino 2.
- 45
- También se describen procedimientos de preparación del compuesto cristalino 2 añadiendo la forma XII a un reactor a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C a una presión de 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) o menos, preferentemente a una presión de 60 mm Hg ($7,998 \cdot 10^3$ Pa) o menos, e incrementar gradualmente la temperatura hasta aproximadamente 100 °C o menos, mientras se agita a aproximadamente 12 rpm, hasta que se obtiene el compuesto cristalino 2. Preferentemente, el compuesto cristalino 2 contiene no más de un 5 % de la forma C, forma D, o forma XII cristalina.
- 50
- También se describen procedimientos de preparación de la forma C que comprenden proporcionar al menos uno de forma II, compuesto cristalino 1, o compuesto cristalino 2, y calentar hasta formar la forma C. Preferentemente, la forma cristalina se calienta a de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C durante aproximadamente de 30 a aproximadamente 180 minutos. Los pequeños incrementos en la temperatura pueden tener un efecto significativo sobre el tiempo requerido para la formación de la forma C.
- También se describen procedimientos de preparación de la forma D que comprenden proporcionar al menos uno de compuesto cristalino 1, compuesto cristalino 2, o forma XIV, y secar la forma cristalina a una presión de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C para formar la forma D.

También se describen procedimientos de preparación de una mezcla de compuesto cristalino 2 y compuesto cristalino 1 que comprenden proporcionar la forma XI y secar a una presión de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C para formar una mezcla de compuesto cristalino 1 y compuesto cristalino 2.

5 También se describen procedimientos de preparación de una mezcla de forma D, compuesto cristalino 1, y compuesto cristalino 2 que comprenden proporcionar una mezcla de forma D y compuesto 1, y secar la mezcla a una presión de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C para formar una mezcla de forma D, compuesto 1 y compuesto cristalino 2.

10 También se describen procedimientos de preparación de la forma XII que comprenden añadir aripiprazol y etanol (95 % en volumen) para formar una mezcla, calentar la mezcla a reflujo hasta que se disuelva el aripiprazol mientras se agita mecánicamente la mezcla a 12 rpm, filtrar la mezcla, enfriar la mezcla hasta 0 °C sobre 6 horas, agitar la mezcla durante una hora, filtrar la mezcla, y lavar con un volumen de etanol (95 % en volumen). Se obtiene la forma XII.

15 También se describen procedimientos de preparación de la forma XX que comprenden colocar la forma XII en un secador de lecho fluidizado a aproximadamente 30 °C, dejando el material durante aproximadamente 3,5 horas a 30 °C para obtener una forma cristalina, y secar la forma cristalina a aproximadamente 40 °C hasta que se forme la forma XX.

Las tablas 1, 2 y 3 resumen la conversión de la forma cristalina II de la invención o de las formas cristalinas descritas.

20 La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de aripiprazol II de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "composiciones farmacéuticas" incluye comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios o preparaciones de inyección. Las composiciones farmacéuticas que contienen las formas cristalinas de aripiprazol de la invención se pueden preparar usando diluyentes o excipientes tales como cargas, agentes voluminizadores, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes tensioactivos y lubricantes. Se pueden seleccionar diversos modos de administración de las composiciones farmacéuticas de la invención dependiendo del fin terapéutico, por ejemplo comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios o preparaciones de inyección.

25 En la composición farmacéutica se puede usar cualquier excipiente comúnmente conocido y usado ampliamente en la técnica. Los vehículos usados incluyen, pero no se limitan a, lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico y similares. Los aglutinantes usados incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, propanol, jarabe sencillo, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y similares. Los agentes disgregantes usados incluyen, pero no se limitan a, almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminalia en polvo, hidrógenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa y similares. Los inhibidores de disgregación usados incluyen, pero no se limitan a, azúcar blanco, estearina, manteca de coco, aceites hidrogenados y similares. Los aceleradores de absorción usados incluyen, pero no se limitan a, base de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio y similares. Los agentes humectantes usados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, almidón y similares. Los agentes absorbentes usados incluyen, pero no se limitan a, almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y similares. Los lubricantes usados incluyen, pero no se limitan a, talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y similares. Los comprimidos se pueden recubrir además con materiales de recubrimiento comúnmente conocidos tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película de gelatina, comprimidos recubiertos con recubrimientos entéricos, comprimidos recubiertos con películas, comprimidos con doble capa y comprimidos con múltiples capas.

35 Cuando se conforma la composición farmacéutica en forma de píldora, se puede usar cualquier excipiente comúnmente conocido en la técnica. Por ejemplo, los vehículos incluyen, pero no se limitan a, lactosa, almidón, manteca de coco, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y similares. Los aglutinantes usados incluyen, pero no se limitan a, goma arábica en polvo, goma tragacanto en polvo, gelatina, etanol y similares. Los agentes disgregantes usados incluyen, pero no se limitan a, agar, laminalia y similares.

45 Con el fin de conformar la composición farmacéutica en forma de supositorios, se puede usar cualquier excipiente comúnmente conocido en la técnica. Por ejemplo, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoles, manteca de coco, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintetizados.

50 Cuando se preparan composiciones farmacéuticas inyectables, las soluciones y suspensiones se esterilizan y preferentemente se preparan de forma isotónica para la sangre. Las preparaciones de inyección pueden usar vehículos comúnmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, los vehículos para preparaciones inyectables incluyen, pero no se limitan a, agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente con poca o ninguna experimentación la cantidad de cloruro de sodio, glucosa o glicerina necesaria para preparar la preparación inyectable de forma isotónica.

Se pueden añadir ingredientes adicionales, tales como agentes de disolución, agentes de tamponación y agentes analgésicos. Si es necesario, también se pueden añadir a las preparaciones deseadas agentes colorantes, conservantes, perfumes, agentes de condimentación, agentes edulcorantes, y otras medicinas.

5 La cantidad de aripiprazol o la sal del mismo contenida en una composición farmacéutica para tratar la esquizofrenia debe ser suficiente para tratar, mejorar o reducir los síntomas asociados con la esquizofrenia. Preferentemente, el aripiprazol está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 70 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % en peso de la dosis.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en una variedad de procedimientos dependiendo de la edad, sexo y síntomas del paciente. Por ejemplo, se pueden administrar por vía oral comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas. Las preparaciones de inyección se pueden administrar individualmente o mezcladas con transfusiones de inyección tales como soluciones de glucosa y soluciones de aminoácidos por vía intravenosa. Si es necesario, las preparaciones de inyección se pueden administrar por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal. Los supositorios se pueden administrar en el recto.

15 La dosificación de una composición farmacéutica para tratar esquizofrenia de acuerdo con la invención dependerá del procedimiento de uso, la edad, el sexo y el estado del paciente. Preferentemente, el aripiprazol se administra en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día. Más preferentemente, en una dosis se puede contener de aproximadamente 1 mg a 200 mg de aripiprazol.

20 La invención también abarca procedimientos de preparación de una formulación farmacéutica que comprende añadir la forma cristalina de aripiprazol II y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "formulaciones farmacéuticas" incluye comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, soluciones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios o preparaciones de inyección.

25 Habiendo descrito la invención con referencia a determinadas realizaciones preferidas, otras realizaciones serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle el análisis de las formas cristalinas de aripiprazol y los procedimientos para preparar las formas cristalinas de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a materiales como a procedimientos, sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplos

30 Se obtuvieron datos de difracción en polvo de rayos X usando un difractómetro de rayos X en polvo SCINTAG modelo X'TRA equipado con un detector de estado sólido y radiación de cobre de 1,5418 Å. Se usó un soporte de muestra de aluminio redondo con fondo cero. Todas las posiciones de pico están dentro de ±0,2 grados dos theta. Se realizó el análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) usando un calorímetro de barrido diferencial Mettler 821 Stare. El peso de las muestras fue de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 6 mg. Se sometieron a barrido las muestras a una tasa de 10 °C/min de desde 30 °C hasta al menos 200 °C. Se purgó constantemente el horno con gas nitrógeno a una velocidad de flujo de 40 ml/min. Se usaron crisoles de aluminio de 40 µl cubiertos con tapas con 3 agujeros.

35 Se realizó el análisis termogravimétrico (TGA) usando un termogravímetro Mettler M3. Las muestras pesaron aproximadamente 10 mg y se sometieron a barrido a una tasa de 10 °C/min de desde 25 °C hasta 200 °C. Se purgó constantemente el horno con gas nitrógeno a una velocidad de flujo de 40 ml/min. Se usaron crisoles de aluminio de 150 µl cubiertos con tapas con 1 agujero.

40 Se realizó el análisis de Karl Fisher de acuerdo con procedimientos muy conocidos en la técnica.

Ejemplo 1: Preparación de polimorfos de aripiprazol

45 Se disolvió el aripiprazol (4 g) en disolvente en un matraz de fondo redondo (50-250 ml), y se calentó por debajo del punto de ebullición del disolvente o del punto de ebullición del aripiprazol y se agitó hasta que se disolvió totalmente el aripiprazol. Se enfrió la inmersión obtenida hasta temperatura ambiente, y después se dejó a 4 °C durante 15 horas. Se recogió la forma cristalina precipitada por filtración y se estudió por técnica de difracción de rayos X (XRD). Después, se secó la forma cristalina bajo presión reducida de menos de aproximadamente 100 mm Hg (1,333·10⁴ Pa) a 35 °C y se estudió de nuevo por XRD. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Cristalización de formas cristalinas de aripiprazol usando el procedimiento 1				
Disolvente(s)	Volumen (ml)	Temp. (°C)	Húmedo(h) / seco (s)	Forma cristalina resultante ^d
Diclorometano	19	40	h	X
			s	I

(continuación)

Tabla 1. Cristalización de formas cristalinas de aripiprazol usando el procedimiento 1				
Disolvente(s)	Volumen (ml)	Temp. (°C)	Húmedo(h) / seco (s)	Forma cristalina resultante ^d
Cloroformo	5	61	h	II
			s	II
Tetrahidrofurano	6	66	h	II
			s	II
1-Bromopropano	32	71	h	Compuesto 2
			s	Compuesto 2
Metiletilcetona	17	80	h	Compuesto 1 + compuesto 2
			s	Compuesto 2
Tricloroacetoniitrilo	8	83-84	h	I
			s	I
Dibromometano	5	96-98	h	XI
			s	Compuesto 1 + compuesto 2
1,4-Dioxano	6	100-102	h	Compuesto 1 + compuesto 2
			s	hidrato + compuesto 2
Dietilamina	110	55	h	II
			s	II
Acetona	90	56	h	II
			s	II
Acetato de etilo	45	77	h	Compuesto 1 + forma D
			s	Compuesto 1 + forma D
2-propanol	80	82	h	Compuesto 1 + forma D
			s	Compuesto 1 + forma D + compuesto 2
Acetonitrilo	165	81-82	h	II
			s	II
Piperidina	4	106	h	II
			s	II + compuesto 2
Isobutanol	4	108	h	Compuesto 1
			s	D
Tolueno	4	110,6	h	Compuesto 1 + compuesto 2
			s	Compuesto 2
Ciclopropilmetil cetona	3	114	h	Compuesto 1 + compuesto 2
			s	Compuesto 1 + forma D
Piridina	4	115-116	h	XIV
			s	Forma D

(continuación)

Tabla 1. Cristalización de formas cristalinas de aripiprazol usando el procedimiento 1				
Disolvente(s)	Volumen (ml)	Temp. (°C)	Húmedo(h) / seco (s)	Forma cristalina resultante ^d
1-butanol	8	118	h	Compuesto 1
			s	Compuesto 1 + compuesto 2
Isobutilmetil cetona	7	116,5	h	Compuesto 1 + compuesto 2
			s	Compuesto 2
Acetato de butilo	4	124-126	h	II
			s	II
Xileno	3	132	h	Forma D
			s	Forma D
DMF	5	132	h	II
			s	II
Ciclohexanona	3	132	h	Compuesto 1
			s	Forma D
Bromobenceno	4	132	h	Compuesto 1
			s	Compuesto 2
3-amino-1-propanol	5,5	132	h	Compuesto 2
			s	Compuesto 2
Dimetilsulfóxido	4	132	h	VIII
			s	VIII
Propilenglicol	3	132	h	VI
			s	VI
Clorobenceno	4	132	h	Compuesto 1 + forma D
			s	D
Ciclohexanamida	3,5	134	h	Compuesto 1 + forma D
			s	D
2-Dimetilamino etanol	4	132	h	Compuesto 1 + compuesto 2
			s	Forma D
1,2-Diaminoetano	4	118	h	Forma D
			s	Forma D
Hexilamina	4	131-132	h	Compuesto 1 + compuesto 2
			s	Compuesto 2
1,4-Dibromobutano	4	132	h	Am + forma D
			s	Am + forma D
Etanol	68	78	h	XII*
			s	XII*

(continuación)

Disolvente(s)	Volumen (ml)	Temp. (°C)	Húmedo(h) / seco (s)	Forma cristalina resultante ^d
Etanol al 95 % en agua	80	78	s	XII*
Etanol al 80 % en agua	160	78	h	Compuesto 1
			s	Compuesto 1
Acetona ^b	90	56	h	II> Forma D
Cloroformo ^b	10	61	h	Forma D
			s	Forma D
Acetato de etilo ^b	50	77	s	Compuesto 2
	10	110,6	s	Compuesto 2

^a Aripiprazol PF = 132 °C.
^b El disolvente se evaporó inmediatamente después de la disolución de aripiprazol.
^c Estaban presentes trazas de la forma B.
^d "Compuesto 1" es "compuesto cristalino 1" y "compuesto 2" es "compuesto cristalino 2". * La forma XII se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 17,4, 18,2, 19,7 y 24,5 grados dos-theta, ± 0,2 grados dos-theta, como se representa en la XRD de la figura 7.

Ejemplo 2: Preparación de formas cristalinas de aripiprazol usando sistemas de codisolventes

5 Se disolvió aripiprazol (4 g) en un disolvente dado en un matraz de fondo redondo (50-250 ml), y se calentó hasta el punto de ebullición del disolvente hasta que se disolvió totalmente el aripiprazol. Se enfrió la temperatura hasta el punto de ebullición del codisolvente que se usó si esta temperatura era inferior al punto de ebullición del disolvente usado para disolver el aripiprazol. Si se formó un precipitado durante el enfriamiento, entonces se añadió disolvente adicional hasta que se disolvió el precipitado. Después, se añadió el codisolvente hasta que se formó un precipitado.

10 Se enfrió la inmersión obtenida hasta temperatura ambiente, y se dejó a 4 °C durante 15 horas. Se recogió la forma cristalina resultante por filtración y se estudió por XRD. Después, se secó la forma cristalina bajo presión reducida de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa) a 35 °C y se estudió de nuevo por XRD. Los resultados se resumen en la tabla 2.

Disolvente	Volumen (ml)	Temp. (°C)	Codisolvente	Volumen (ml)	Húmedo(h) / seco (s)	Forma cristalina resultante
Acetato de etilo	45	77	Metanol	12	h	XII*
					s	XII*
Acetato de etilo	45	77	Etanol	50 ^a	h	XIX
					s	XIX
Metiletil cetona	22	80	Acetona	2,5	h	Compuesto 2
					s	Compuesto 2
Metiletil cetona	25	80	Metanol	7	h	XIX
					s	XIX
Metiletil cetona	17	80	Etanol	75	h	Compuesto 1
					s	Compuesto 1
Metiletil cetona	17	80	Agua	3	h	XII*
					s	XII*

(continuación)

Disolvente	Volumen (ml)	Temp. (°C)	Codisolvente	Volumen (ml)	Húmedo(h) / seco (s)	Forma cristalina resultante
Cloroformo	5	61	Éter	1	h	Compuesto 1
					s	Forma D
Cloroformo	5	61	Acetona	2	h	Compuesto 2
					s	Compuesto 2
Cloroformo	5	61	Metanol	3	h	XIX
					s	XIX
Cloroformo	5	61	Etanol	16	h	XII*
					s	XII*
THF	16	66	Éter	10	h	II
					s	II
THF	6	66	Acetona	7	h	II
					s	II
THF	7	66	Metanol	3	h	XIX
					s	XIX
THF	6	66	Etanol	21	h	XII*
					s	XII*
THF	6	66	2-propanol	8	h	II
					s	II
THF	6	66	Agua	1	h	Compuesto 1
					s	II

^a El disolvente B no formó un precipitado a la temperatura de reflujo.

^b "Compuesto 1" es "compuesto cristalino 1" y "compuesto 2" es "compuesto cristalino 2".

* La forma XII se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 17,4, 18,2, 19,7 y 24,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta, como se representa en la XRD de la figura 7.

Ejemplo 3: Preparación de formas cristalinas de aripiprazol por conversión

Se calentó una forma cristalina de aripiprazol hasta de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 145 °C durante de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 minutos hasta que se formó otra forma cristalina. Se analizó la forma cristalina resultante usando difracción de rayos X. Los resultados se resumen a continuación.

5

Forma cristalina inicial	Condiciones de calentamiento		Forma cristalina resultante ^a
	Temp. (°C)	Tiempo (min)	
II	130	180	Forma C
Forma D	130	60	Compuesto 2 + VII
X	100	60	Compuesto 2
XI	100	60	Compuesto 2

(continuación)

Forma cristalina inicial	Condiciones de calentamiento		Forma cristalina resultante ^a
	Temp. (°C)	Tiempo (min)	
XI	130	60	Compuesto 2
XII	100	60	Compuesto 2
XII	130	60	Compuesto 2
Compuesto 1	135	30	Forma C
Compuesto 1 + forma D	130	30	Compuesto 2
XIX	130	30	Compuesto 2
Compuesto 2	145	30	Forma C

^a "Compuesto 1" es "compuesto cristalino 1" y "compuesto 2" es "compuesto cristalino 2".

Ejemplo 4: Preparación de forma cristalina II triturando en acetona

5 Se añadieron el compuesto cristalino de aripiprazol 2 (3 g) y acetona (9 ml) a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 5 horas hasta que se formó un precipitado. Después se aisló el precipitado y se identificó como la forma II. Se secó la forma II a 50 °C durante la noche

Ejemplo de referencia 5: Preparación de la forma XII* por cristalización en etanol

10 Se añadieron aripiprazol (30 g) y etanol (300 ml de un 95 % en volumen) a un reactor de 1 litro equipado con un agitador mecánico, formando una mezcla. Se calentó la mezcla a reflujo hasta que se disolvió el aripiprazol, y se filtró mecánicamente. Se enfrió la solución resultante hasta 0 °C durante un periodo de 6 horas, y a continuación se agitó durante una hora. Después, se filtró la solución y se lavó con etanol (un volumen de un 95 % de etanol en volumen) para obtener la forma XII.

Ejemplo de referencia 6: Preparación de la forma XX secando la forma XII*

15 Se secó la forma XII (24g) en un secador de lecho fluidizado a 30 °C durante 3,5 horas. Después, se secó el material a 40 °C durante 1,5 horas hasta que se obtuvo la forma XX.

Ejemplo de referencia 7: Preparación del compuesto cristalino 2 secando la forma XII*

20 Se secó la forma XII (30 g) en un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador mecánico a 30 °C bajo presión reducida de 60 mm Hg ($7,998 \cdot 10^3$ Pa) o menos. Después de agitar durante 3 horas a 30 °C, se agitó el material a 40 °C durante dos horas, después a 70 °C durante 5 horas, y finalmente a 90 °C durante tres horas. Se obtuvo el compuesto cristalino 2.

Ejemplo de referencia 8: Preparación del compuesto cristalino 2 secando la forma XII*

25 Se secó la forma XII (30 g) en un reactor de 0,25 l equipado con un agitador mecánico a 30 °C bajo presión reducida de 20 mm Hg ($2,666 \cdot 10^3$ Pa) o menos. Después de agitar durante 3 horas, se agitó el material a 40 °C durante dos horas, después a 70 °C durante 5 horas y finalmente a 90 °C durante tres horas. Se obtuvo el compuesto cristalino 2.

Ejemplo de referencia 9: Preparación del compuesto cristalino 2 secando la forma XII*

Se añadió la forma XII de aripiprazol (35 g) en un reactor de 0,25 l equipado con un agitador mecánico a temperatura ambiente bajo presión reducida de 60 mm Hg ($7,998 \cdot 10^3$ Pa) o menos. Se incrementó gradualmente la temperatura durante 1 hora hasta 100 °C y se mantuvo a 100 °C durante 1 hora. Se obtuvo el compuesto cristalino 2.

Ejemplo de referencia 10: Preparación del compuesto cristalino 2 secando la forma XII*

30 Se secó la forma XII (28g) en un reactor de 0,25 l equipado con un agitador mecánico a 30 °C bajo presión reducida de 60 mm Hg ($7,998 \cdot 10^3$ Pa) o menos. Después de agitar durante 3 horas, se agitó el material a 40 °C durante 2,5 horas, después a 70 °C durante 5 horas, y finalmente a 90 °C durante 8 horas. Se obtuvo el compuesto cristalino 2.

ES 2 374 922 T3

* La forma XII se puede caracterizar por picos de difracción en polvo de rayos X a 17,4, 18,2, 19,7 y 24,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta, como se representa en la XRD de la figura 7.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de aripiprazol II **caracterizada por** al menos uno de un patrón de XRD que tiene picos a 16,5, 18,7, 21,9, 22,4 y 23,5 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta, o un barrido de DSC que muestra una endoterma ancha y pequeña en el intervalo de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 130 °C y una endoterma de fusión a de aproximadamente 148 °C a aproximadamente 150 °C, y que tiene menos de un 20 % en peso del compuesto cristalino 1, compuesto cristalino 2, forma cristalina C, o forma cristalina D de aripiprazol, en donde: "compuesto cristalino 1" se define en la reivindicación 13 a continuación; "compuesto cristalino 2" se define en la reivindicación 6 a continuación; "forma cristalina C" se **caracteriza por** picos de difracción de rayos X a 12,6, 13,7, 15,4, 18,1, 19,0, 20,6, 23,5 y 26,4 grados dos-theta y "forma cristalina D" se **caracteriza por** picos de difracción de rayos X a 8,7, 11,6, 16,3, 17,7, 18,6, 20,3, 23,4 y 25,0 grados dos-theta.
2. La forma cristalina de aripiprazol de la reivindicación 1, **caracterizada** además **por** picos de XRD a 10,2, 11,8, 20,0, 20,7, 26,2, 27,3 y 29,0 grados dos-theta, $\pm 0,2$ grados dos-theta.
3. La forma cristalina de aripiprazol de la reivindicación 1 o reivindicación 2 que tiene menos de un 10 % en peso del compuesto cristalino 1, compuesto cristalino 2, forma cristalina C o forma cristalina D de aripiprazol.
4. La forma cristalina de aripiprazol de la reivindicación 3 que tiene menos de un 5 % en peso del compuesto cristalino 1, compuesto cristalino 2, forma cristalina C o forma cristalina D de aripiprazol.
5. La forma cristalina de aripiprazol de la reivindicación 3 ó 4 que tiene no más de un 10 % en peso de otras formas de aripiprazol cristalinas.
6. Un procedimiento de preparación de la forma II como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 suspendiendo el compuesto cristalino 2, **caracterizado por** un patrón de XRD que tiene picos a 8,8, 14,5, 17,8, 20,5 y 22,2 grados dos-theta $\pm 0,2$ grados dos-theta, en acetona hasta que se forma la forma II.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el compuesto cristalino 2 se suspende en acetona durante de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente tres a aproximadamente 24 horas.
8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el compuesto cristalino 2 se suspende en acetona durante aproximadamente cinco horas.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la forma II tiene un tamaño promedio de aproximadamente 300 micrómetros o menos.
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende además secar la forma II a aproximadamente 50 °C.
11. Un procedimiento de preparación de la forma cristalina II, que comprende:

disolver el aripiprazol en cloroformo, tetrahidrofurano, dietilamina, acetona, acetonitrilo, piperidina, acetato de butilo o DMF para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta el más bajo de los puntos de ebullición del disolvente o hasta el punto de fusión del aripiprazol de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 132 °C; enfriar la mezcla hasta que la forma cristalina de aripiprazol II precipita; y recoger el aripiprazol.
12. Un procedimiento de preparación de la forma cristalina de aripiprazol II como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende: disolver el aripiprazol en tetrahidrofurano para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta el punto de ebullición del disolvente hasta que se disuelva el aripiprazol, enfriar la mezcla, añadir un codisolvente seleccionado de éter, acetona, 2-propanol o agua a la mezcla de aripiprazol y disolvente hasta que la forma cristalina de aripiprazol II precipita, y recoger dicha forma de aripiprazol II.
13. Un procedimiento de preparación de la forma cristalina de aripiprazol II como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende: proporcionar el compuesto cristalino de aripiprazol 1, **caracterizado por** un patrón de XRD que tiene picos a 15,5, 19,5, 22,6, 24,9 y 30,6 grados dos-theta $\pm 0,2$ grados dos-theta; y secar el aripiprazol para obtener la forma cristalina de aripiprazol II.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la etapa de secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 35 °C.
15. El procedimiento de la reivindicación 13 o reivindicación 14, en el que la etapa de secado se realiza a una presión de menos de aproximadamente 100 mm Hg ($1,333 \cdot 10^4$ Pa).
16. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de aripiprazol II, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 -5, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que el aripiprazol está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 70 % en peso.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que el aripiprazol está presente en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % en peso.
- 5 19. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar la forma cristalina de aripiprazol II, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. El uso de la forma cristalina de aripiprazol II, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para preparar una composición farmacéutica para tratar, mejorar o reducir los síntomas asociados con la esquizofrenia.
- 10 21. El uso de la reivindicación 20, en el que la composición farmacéutica se administra en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente por día.
22. El uso de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg por dosis.

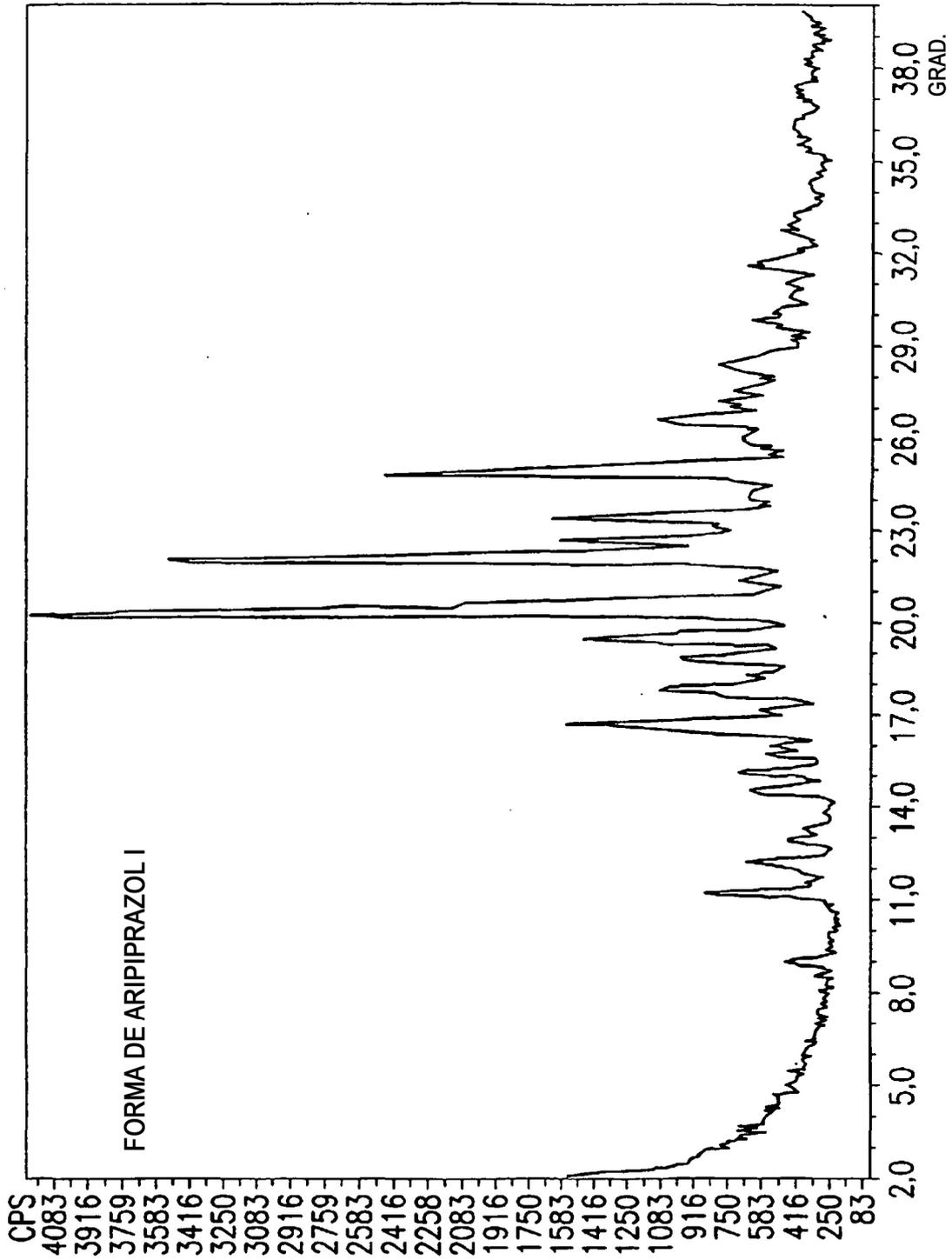


FIG.1

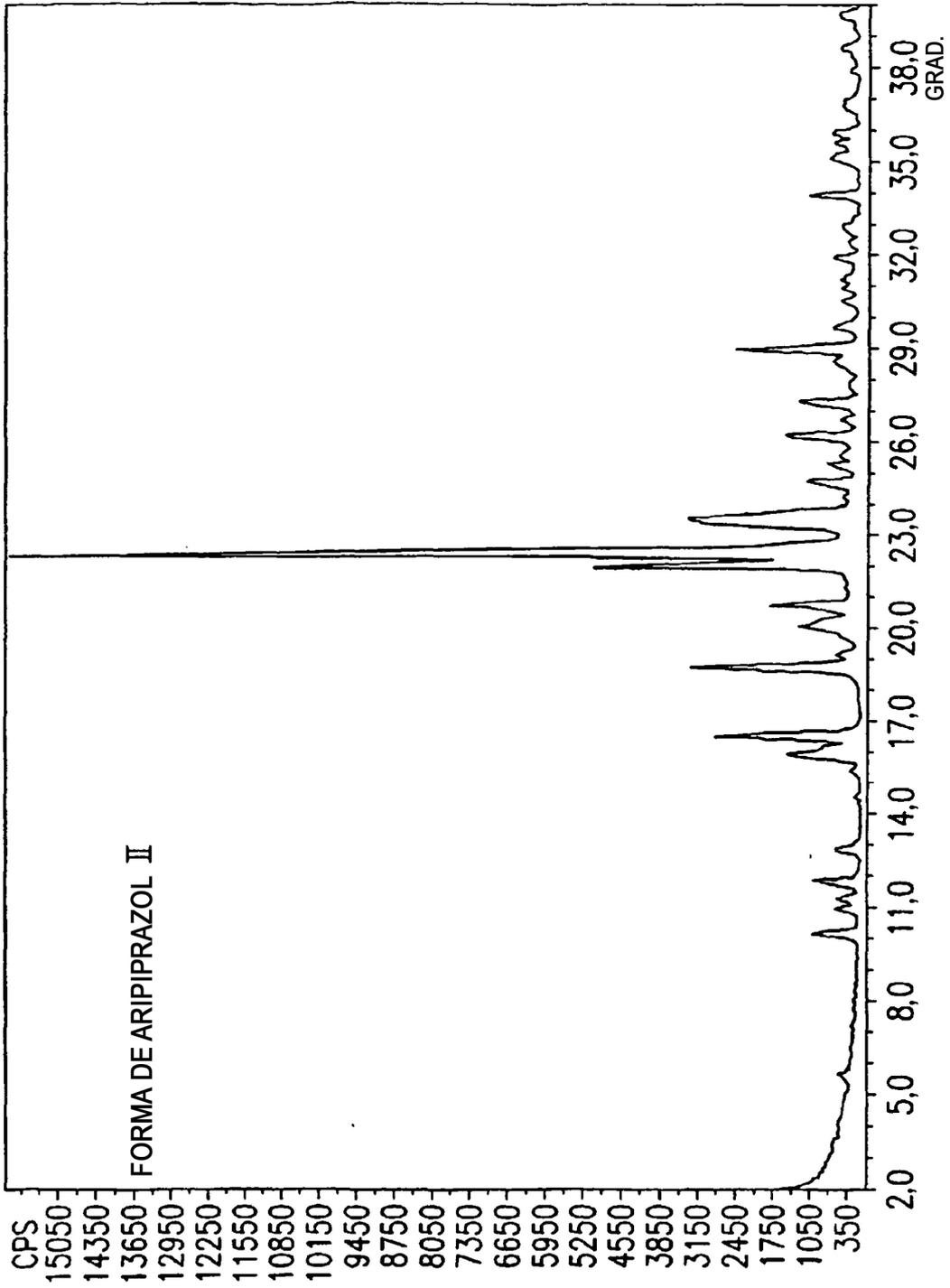


FIG.2

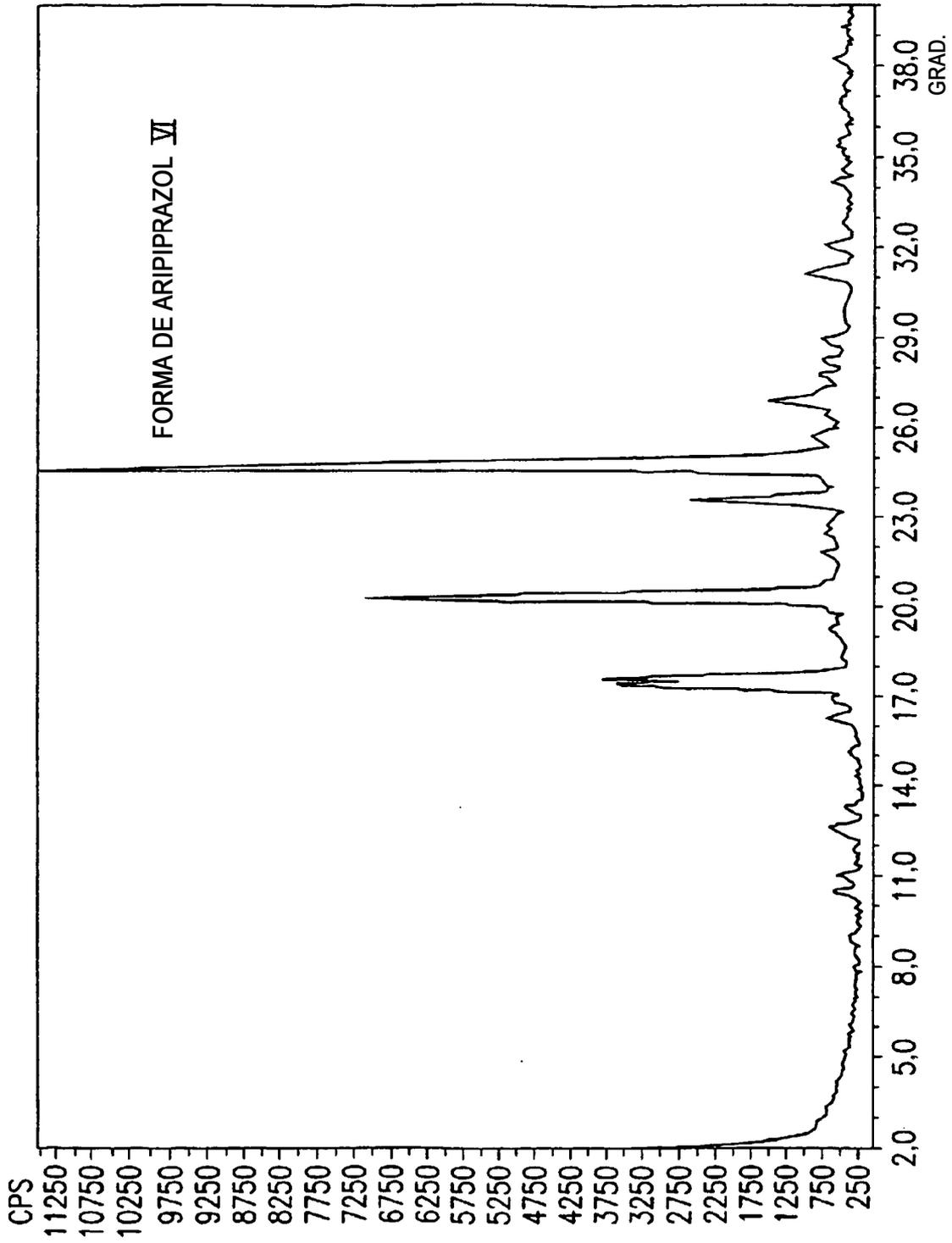


FIG.3

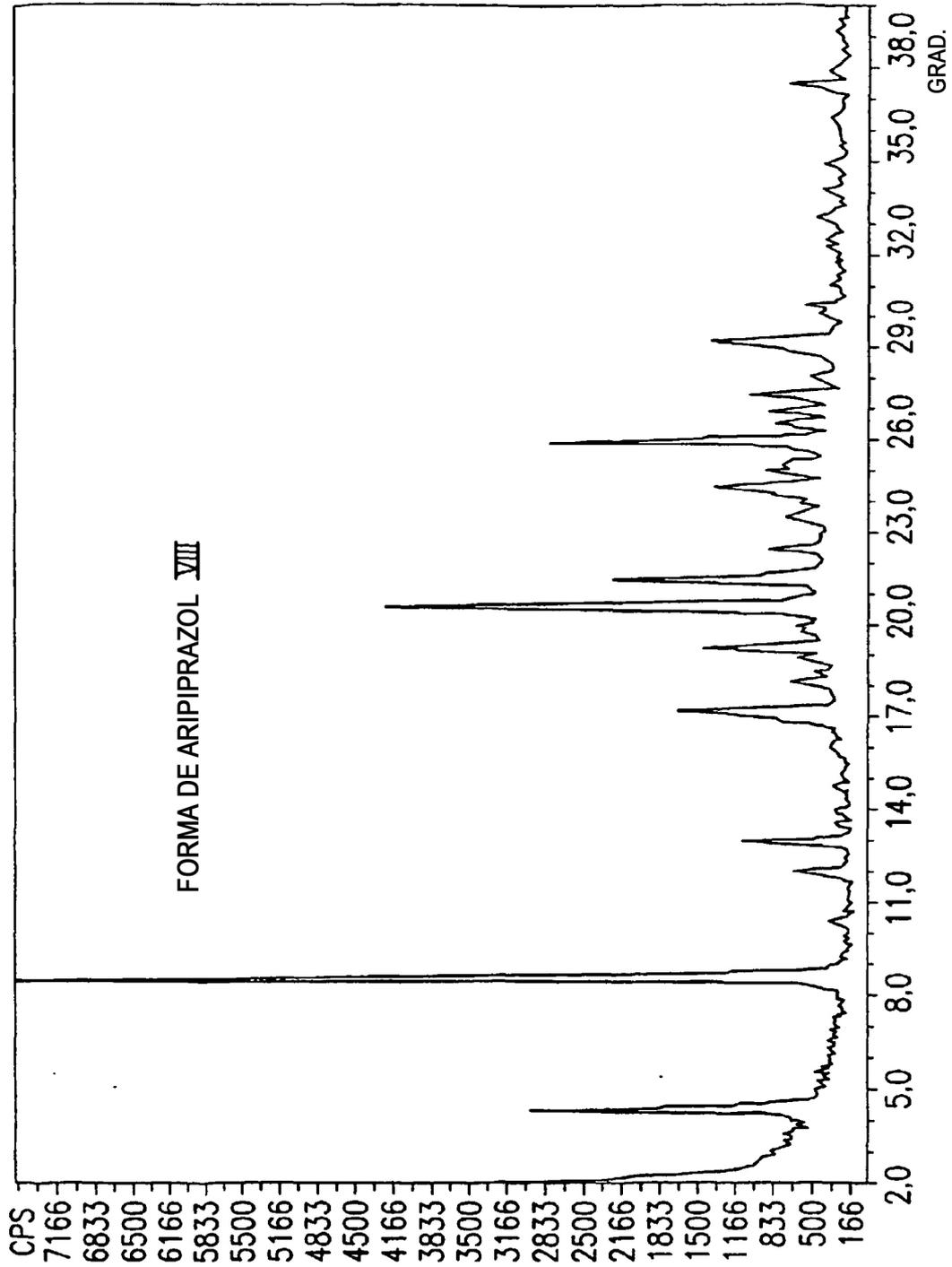


FIG.4

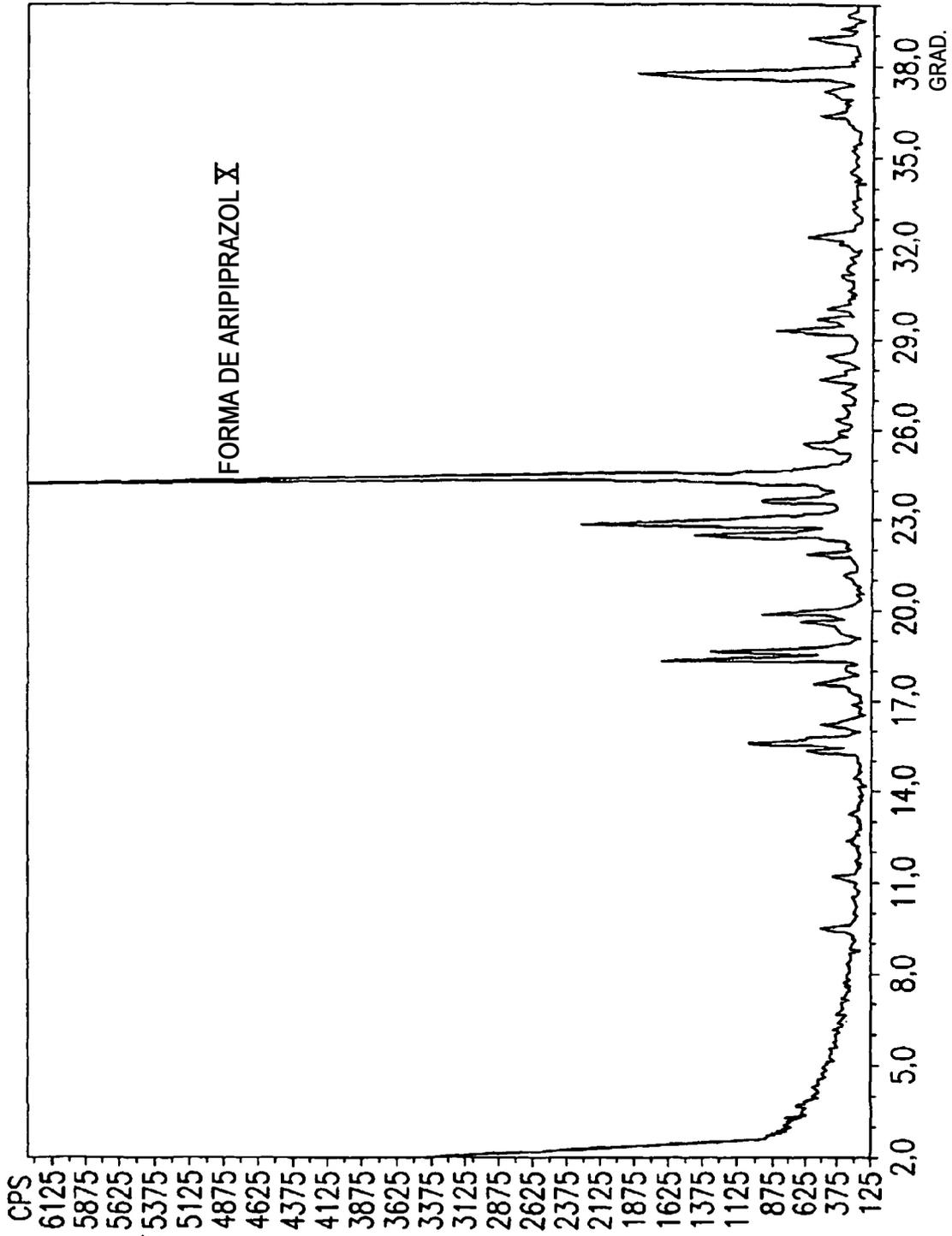


FIG.5

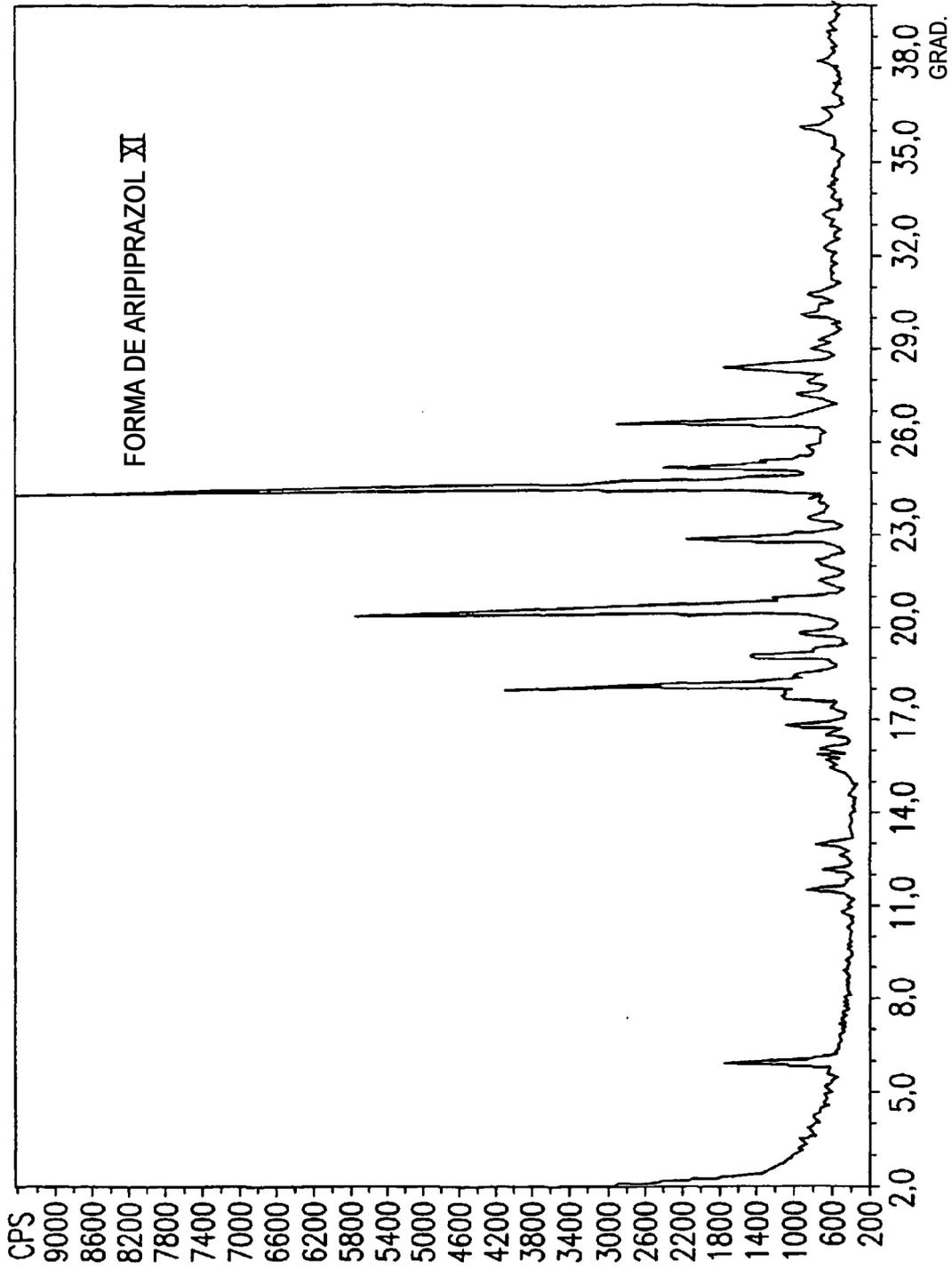


FIG.6

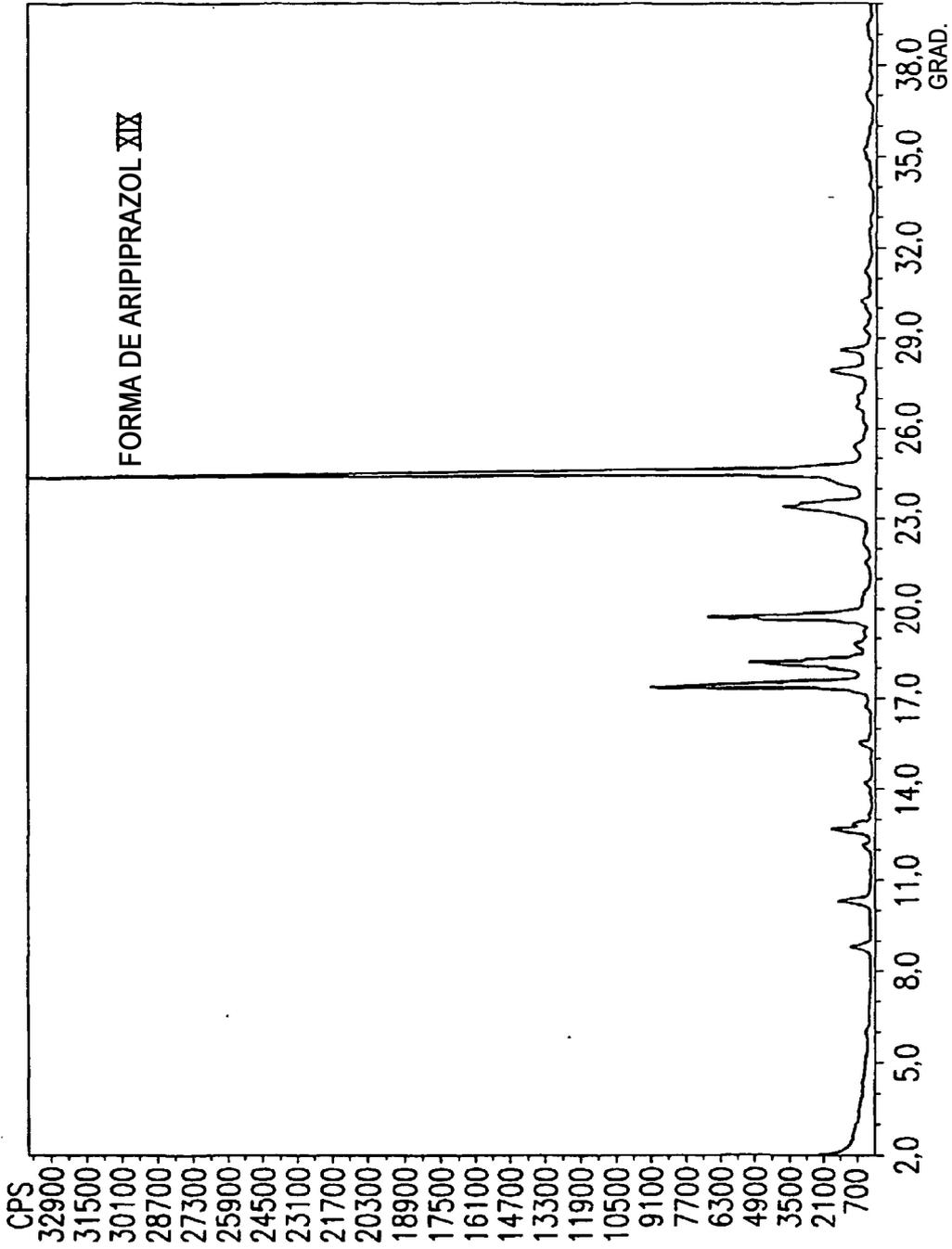


FIG.7

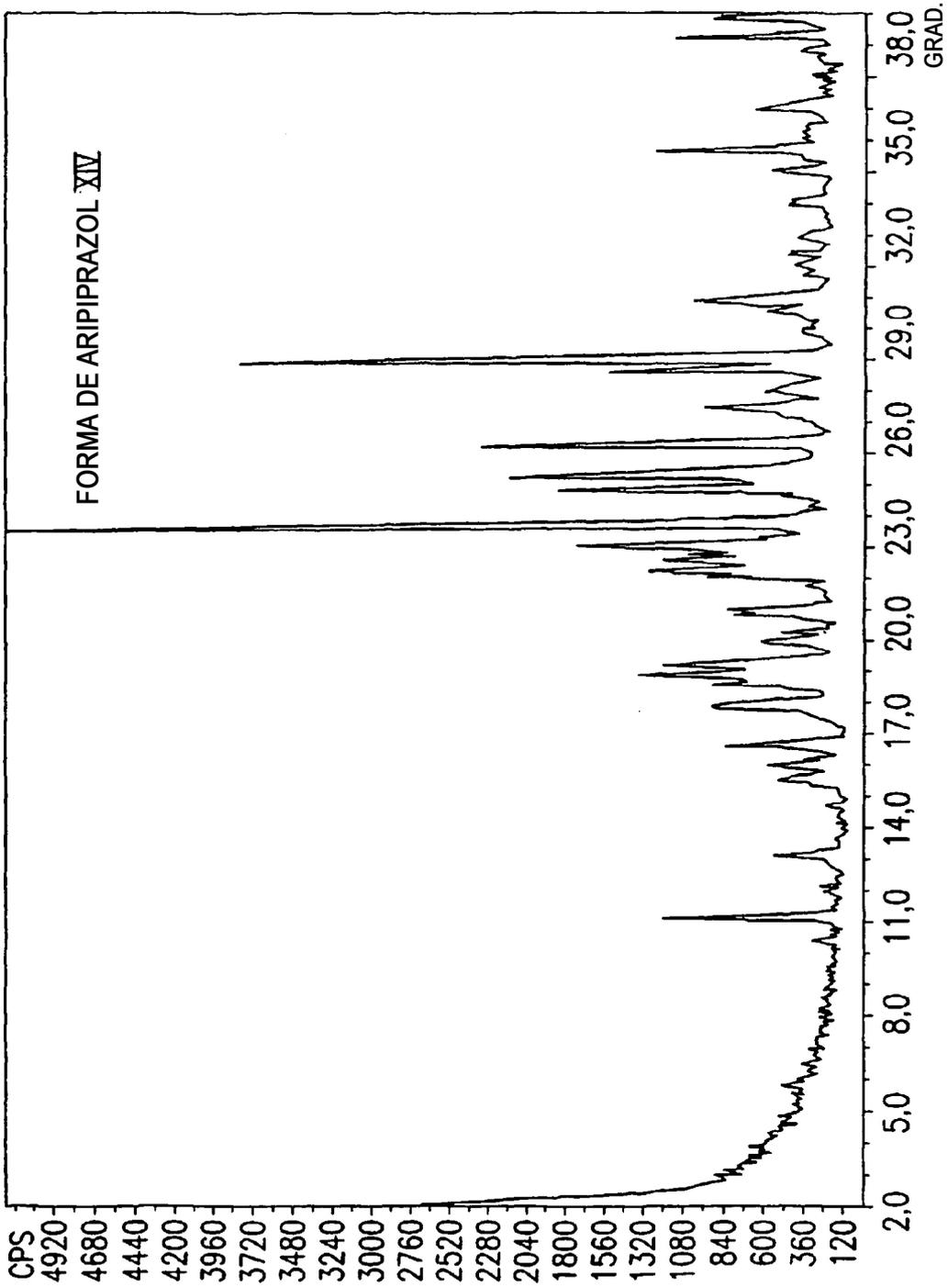


FIG.8

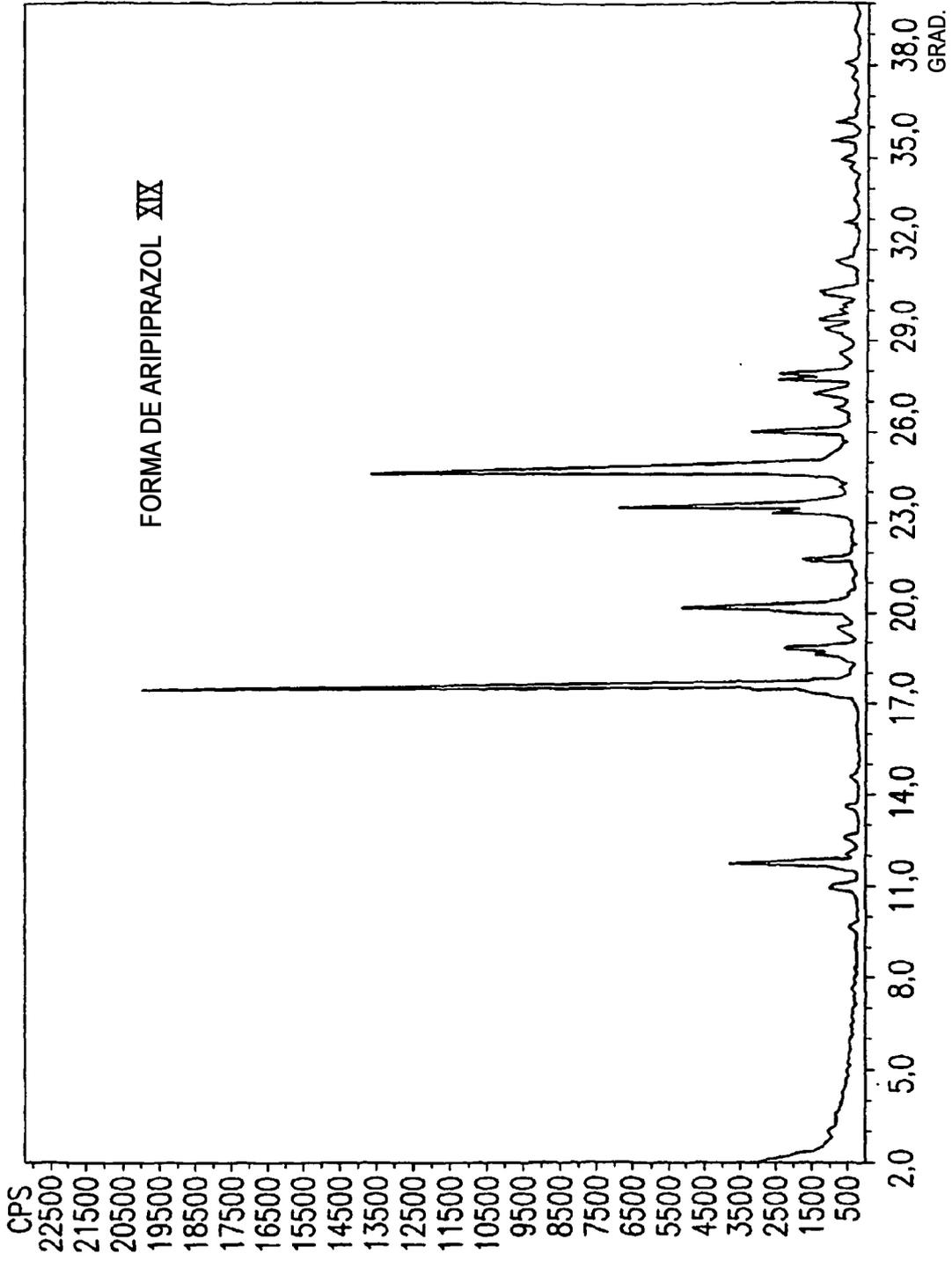


FIG.9

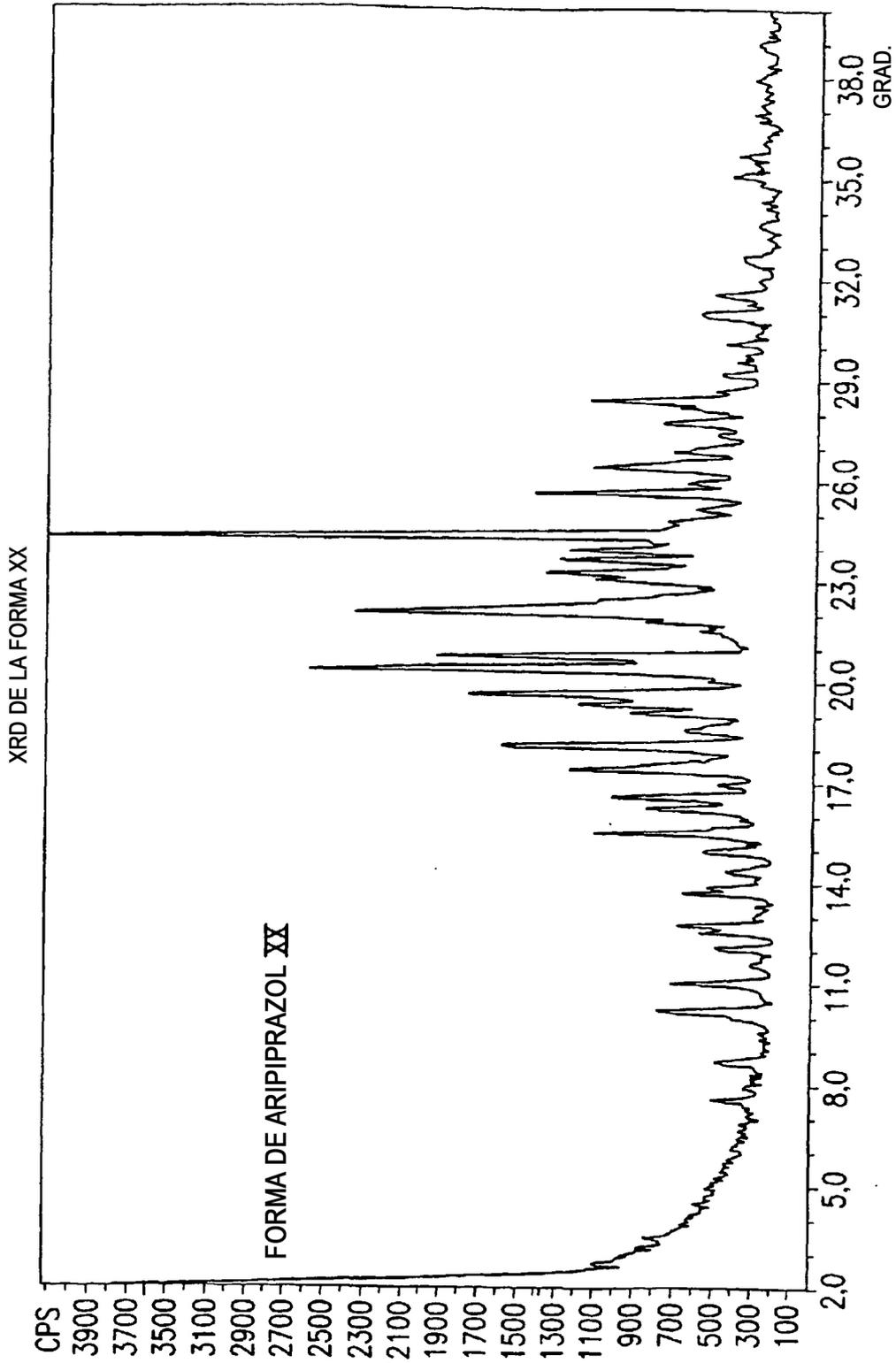


FIG.10

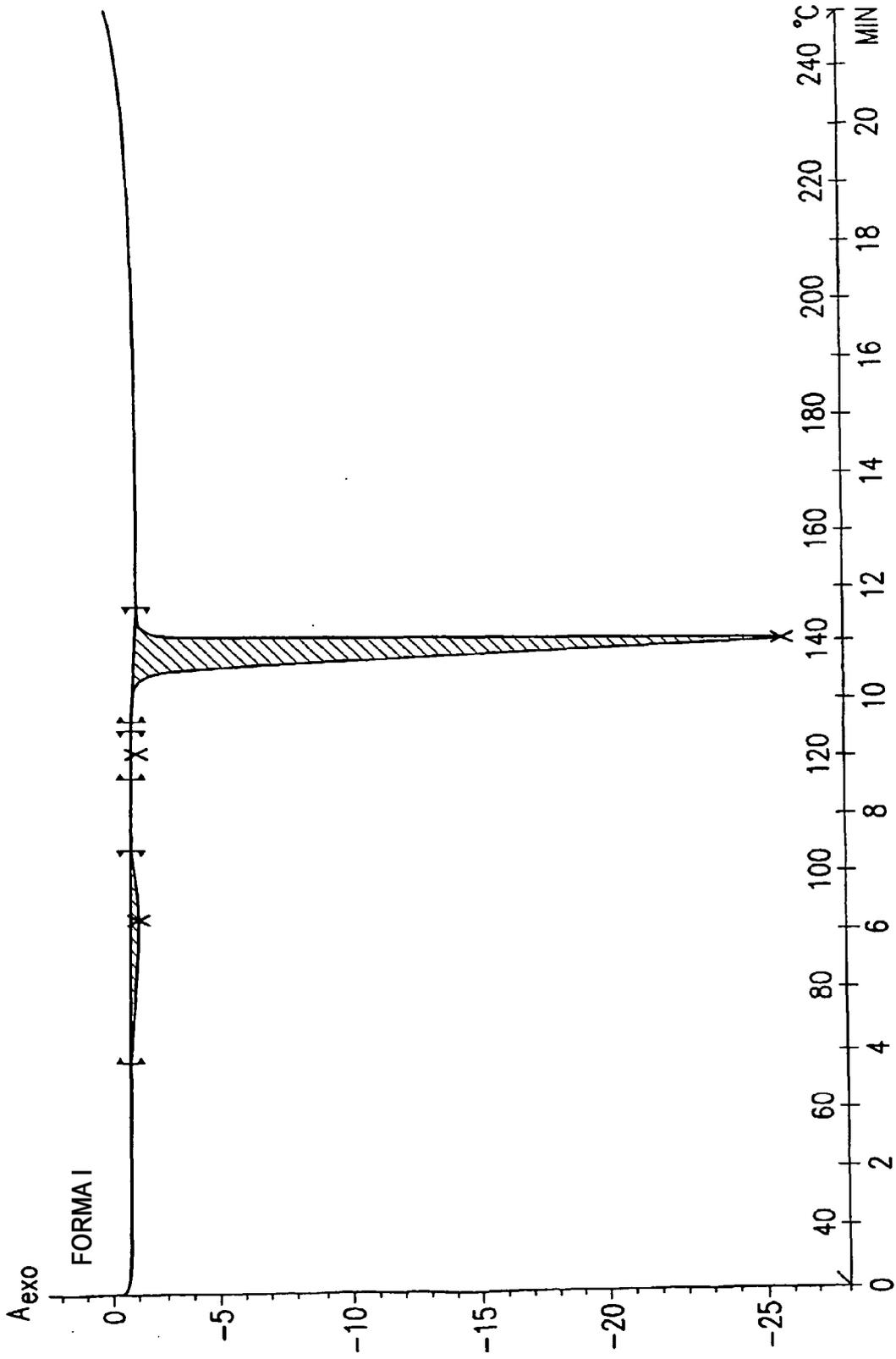


FIG.11

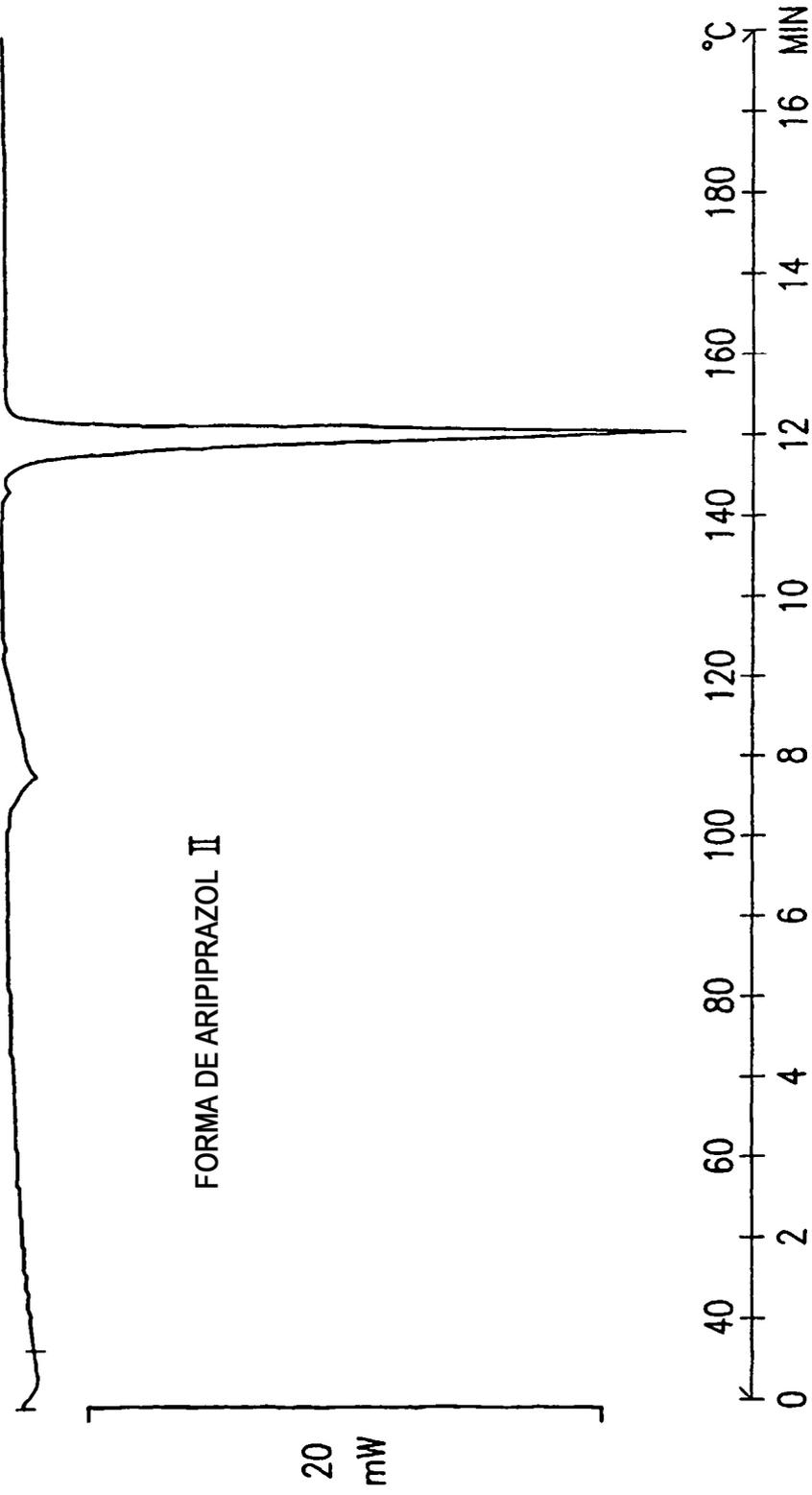


FIG.12

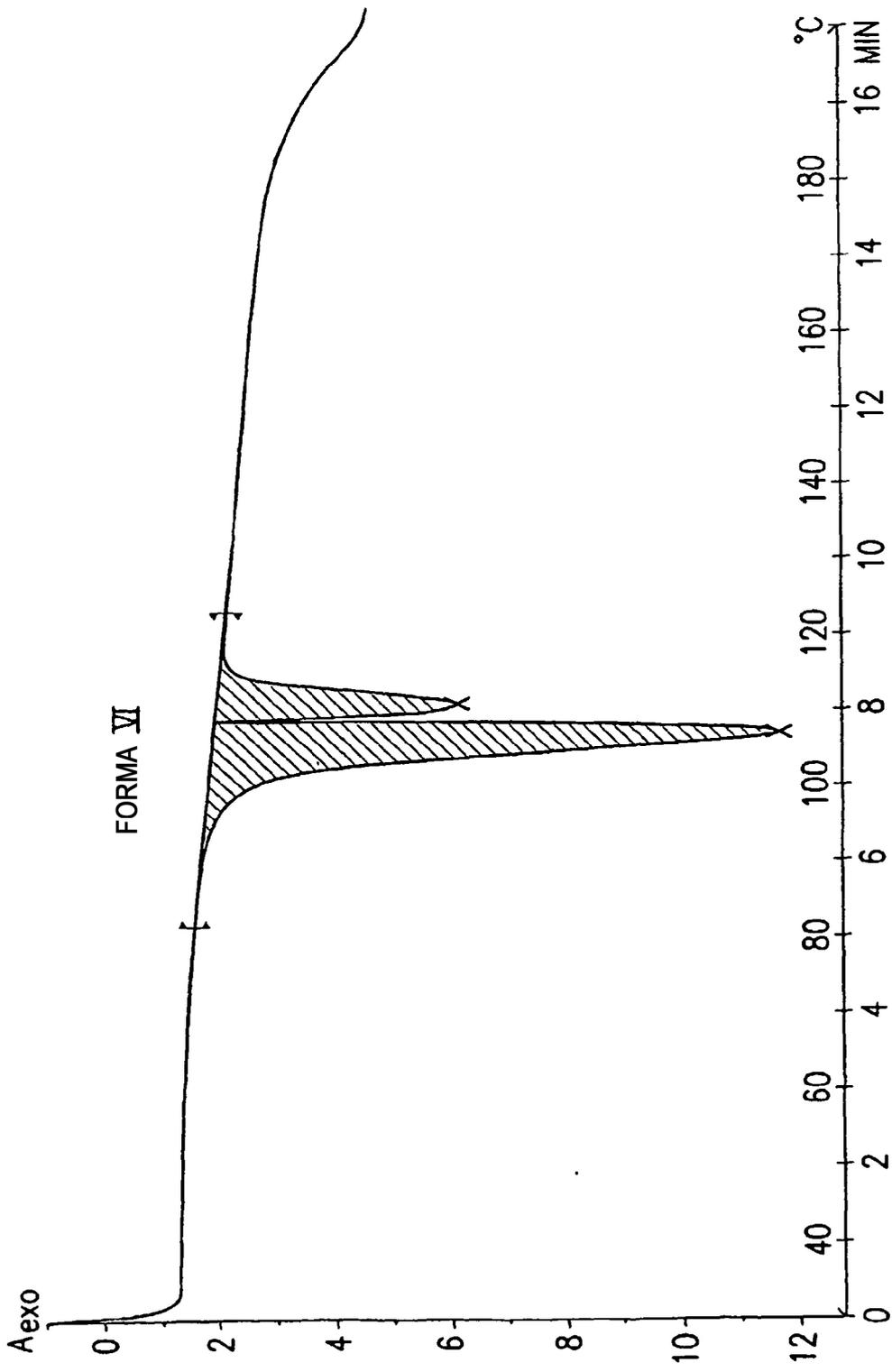


FIG.13

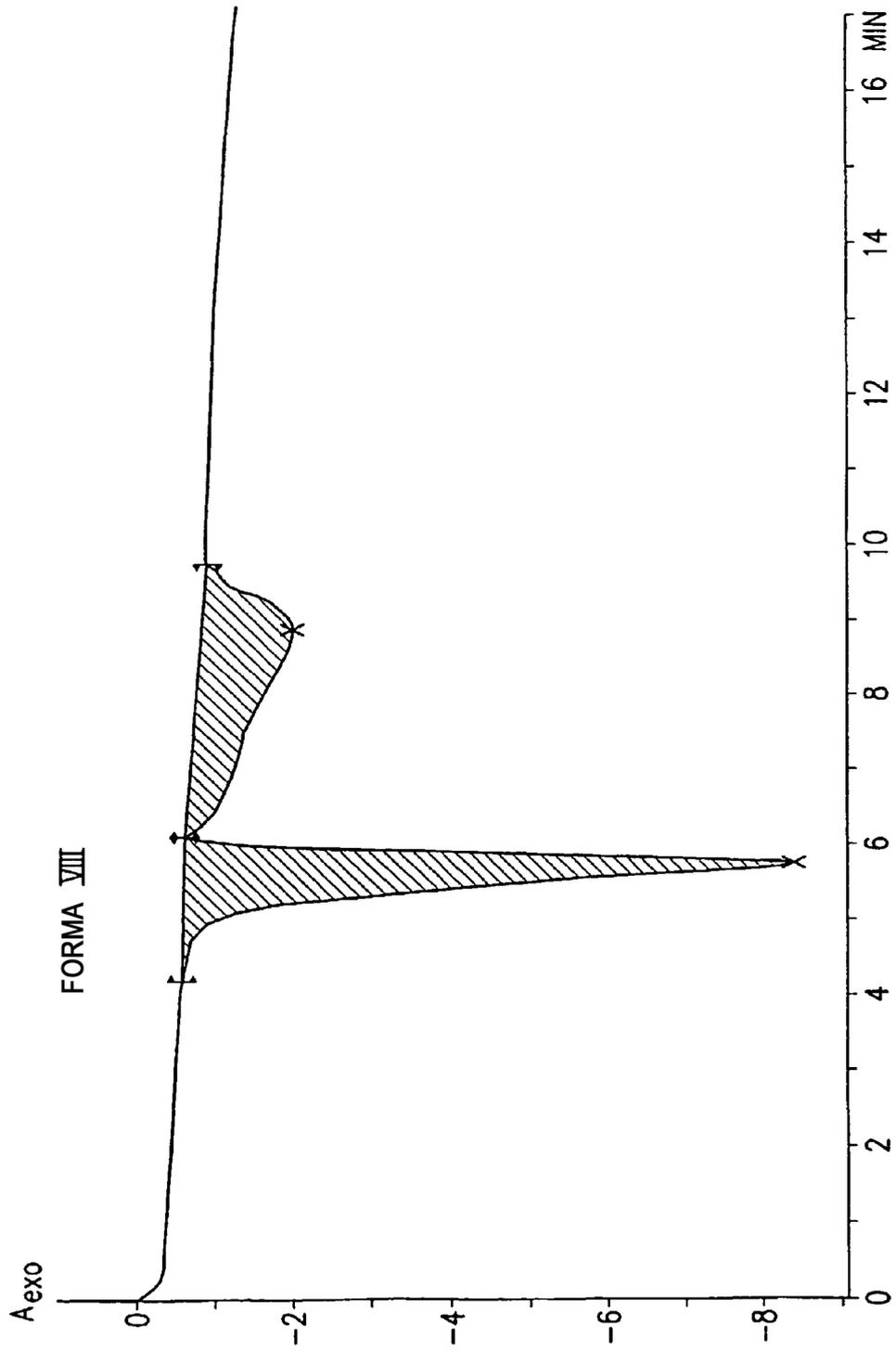


FIG.14

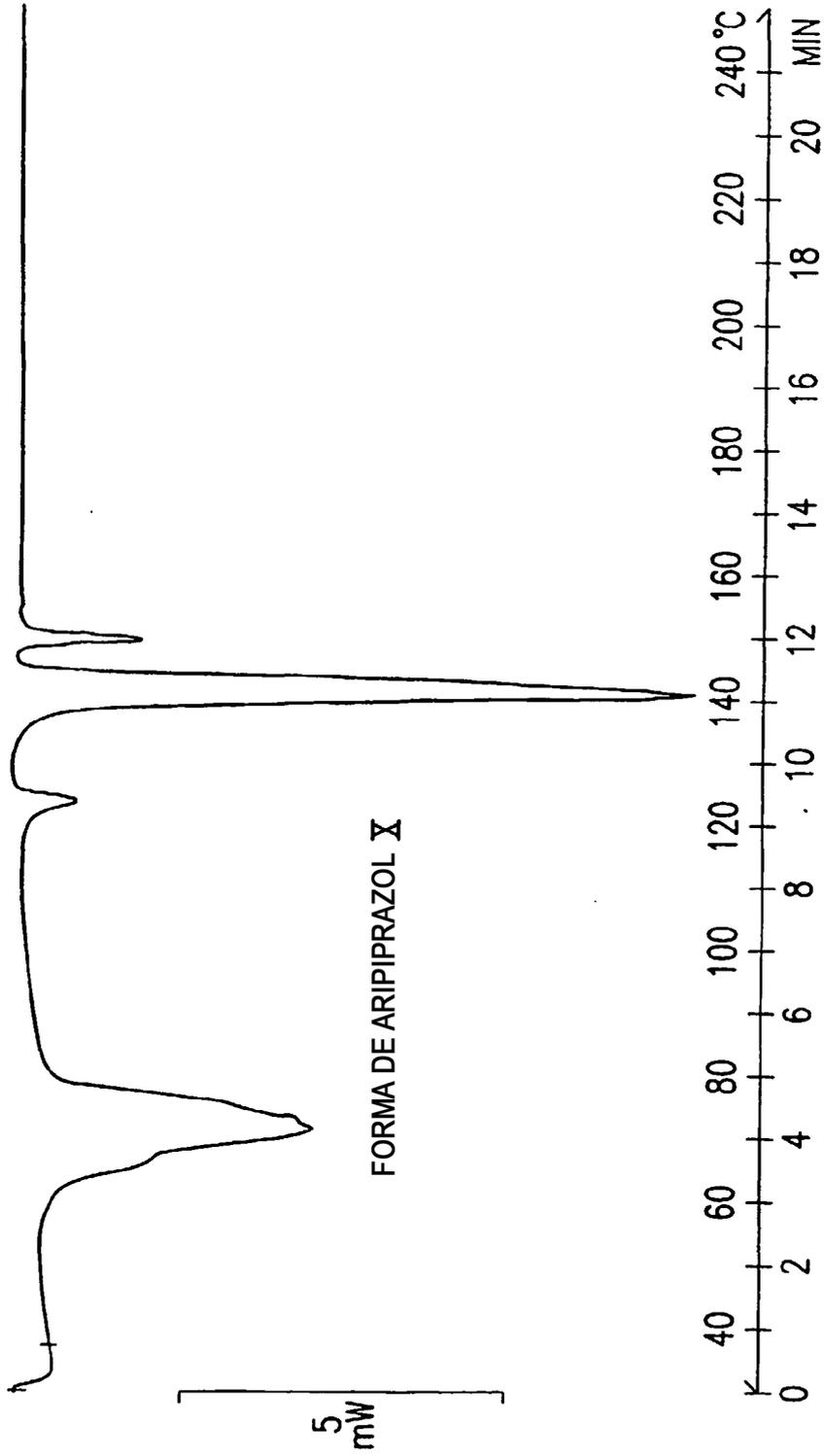


FIG.15

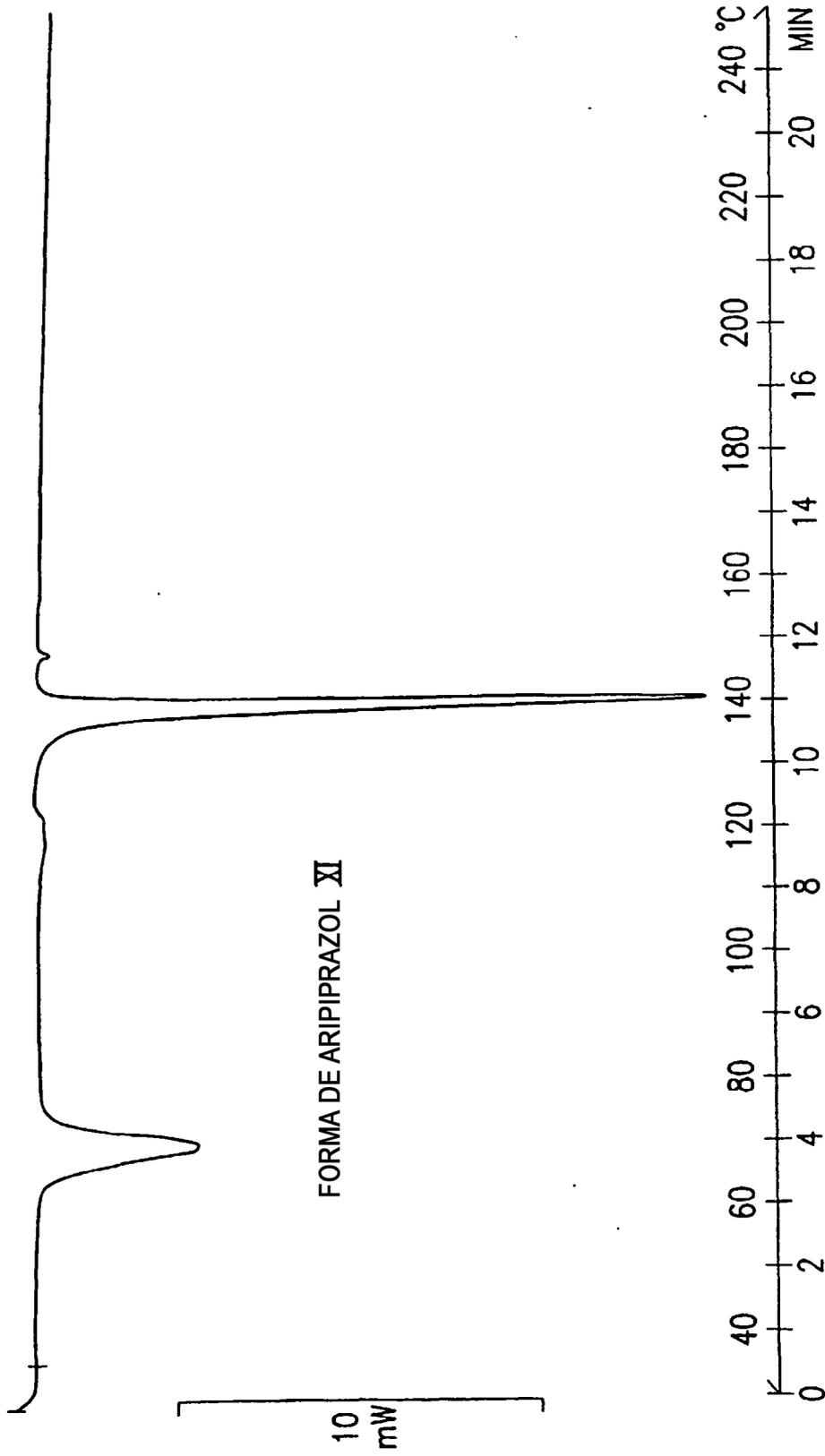


FIG.16

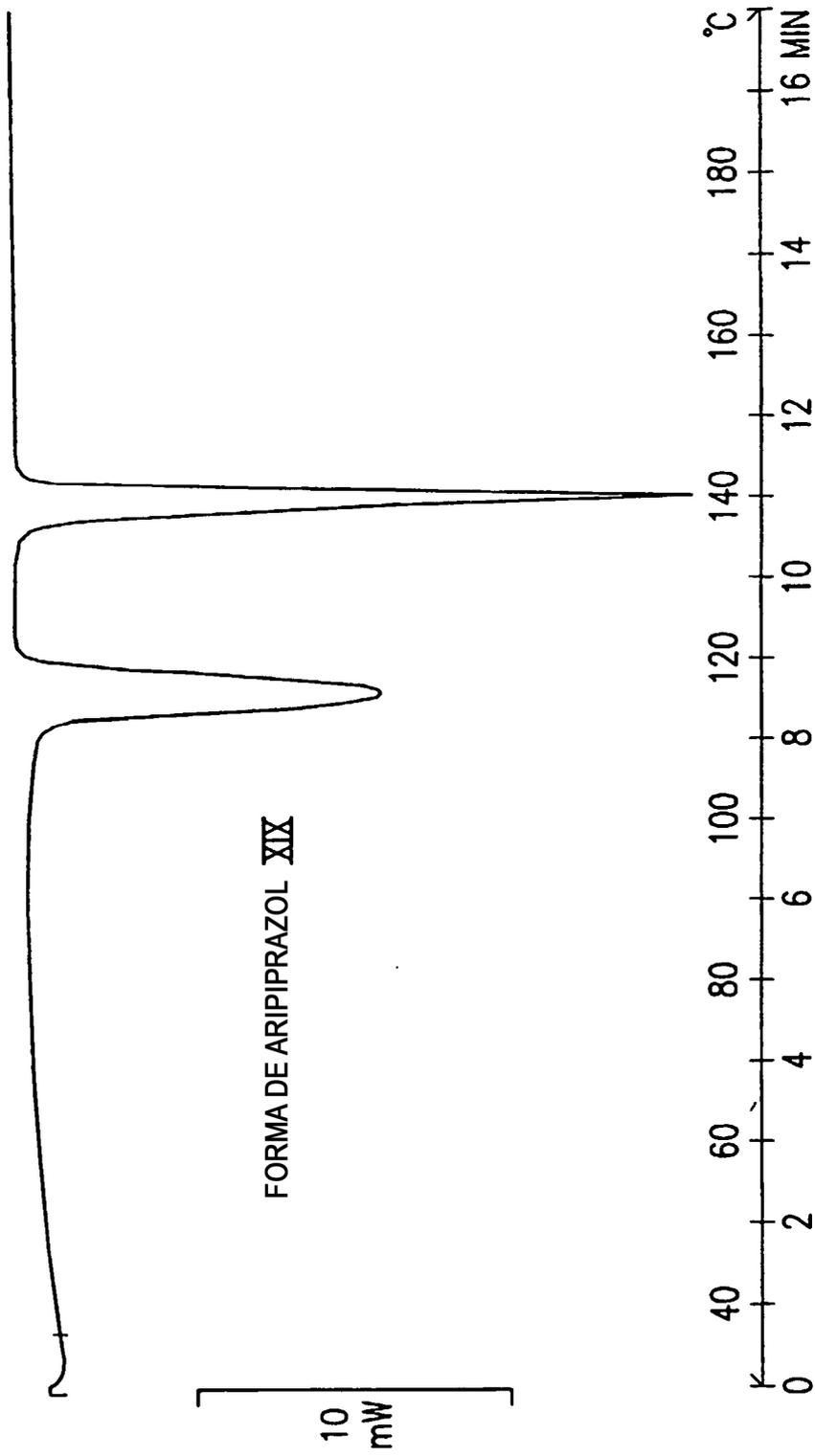


FIG.17

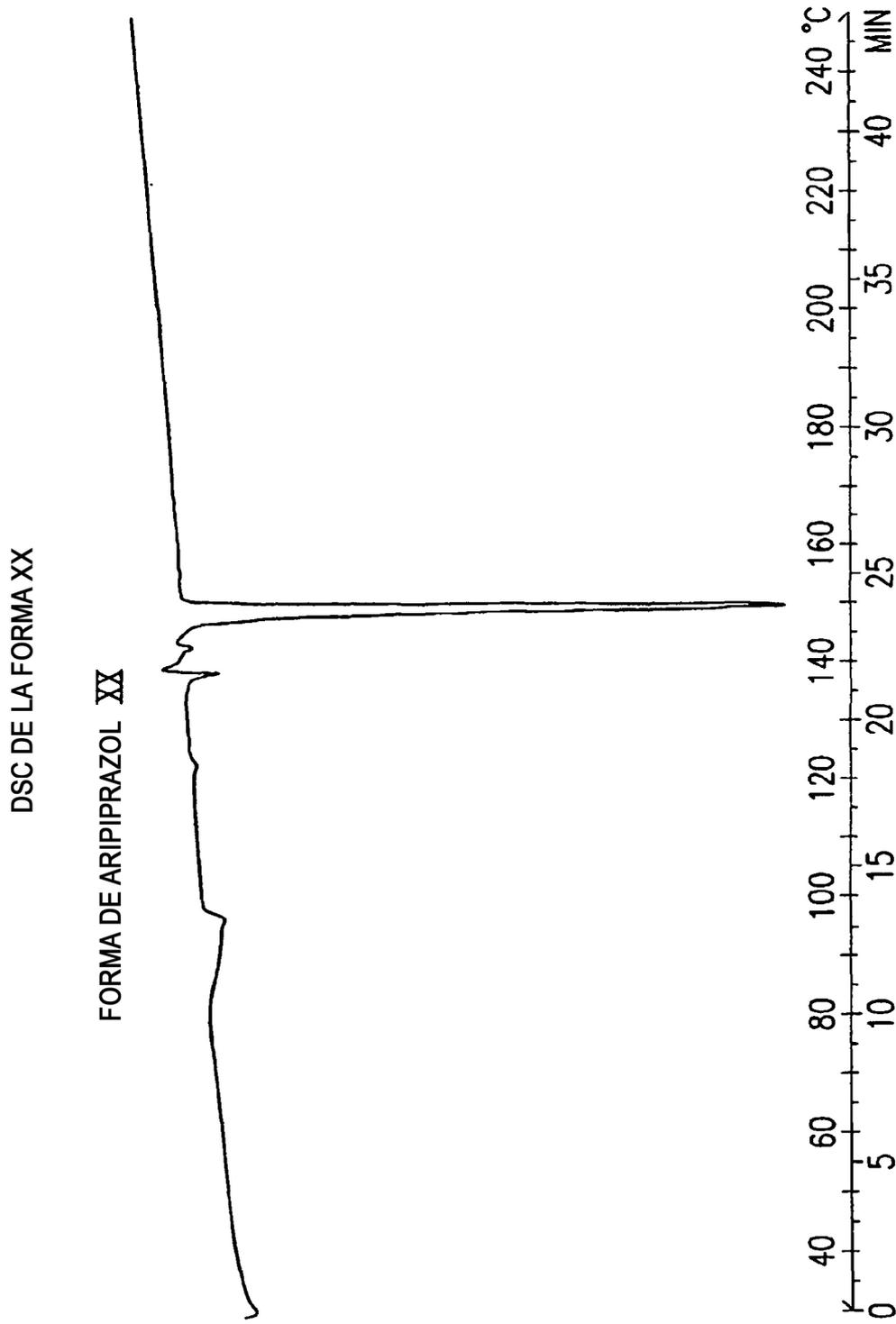


FIG.18

FORMA POLIMORFA DE ARIPIRAZOL II PREPARADA SUSPENDIENDO CON ACETONA.

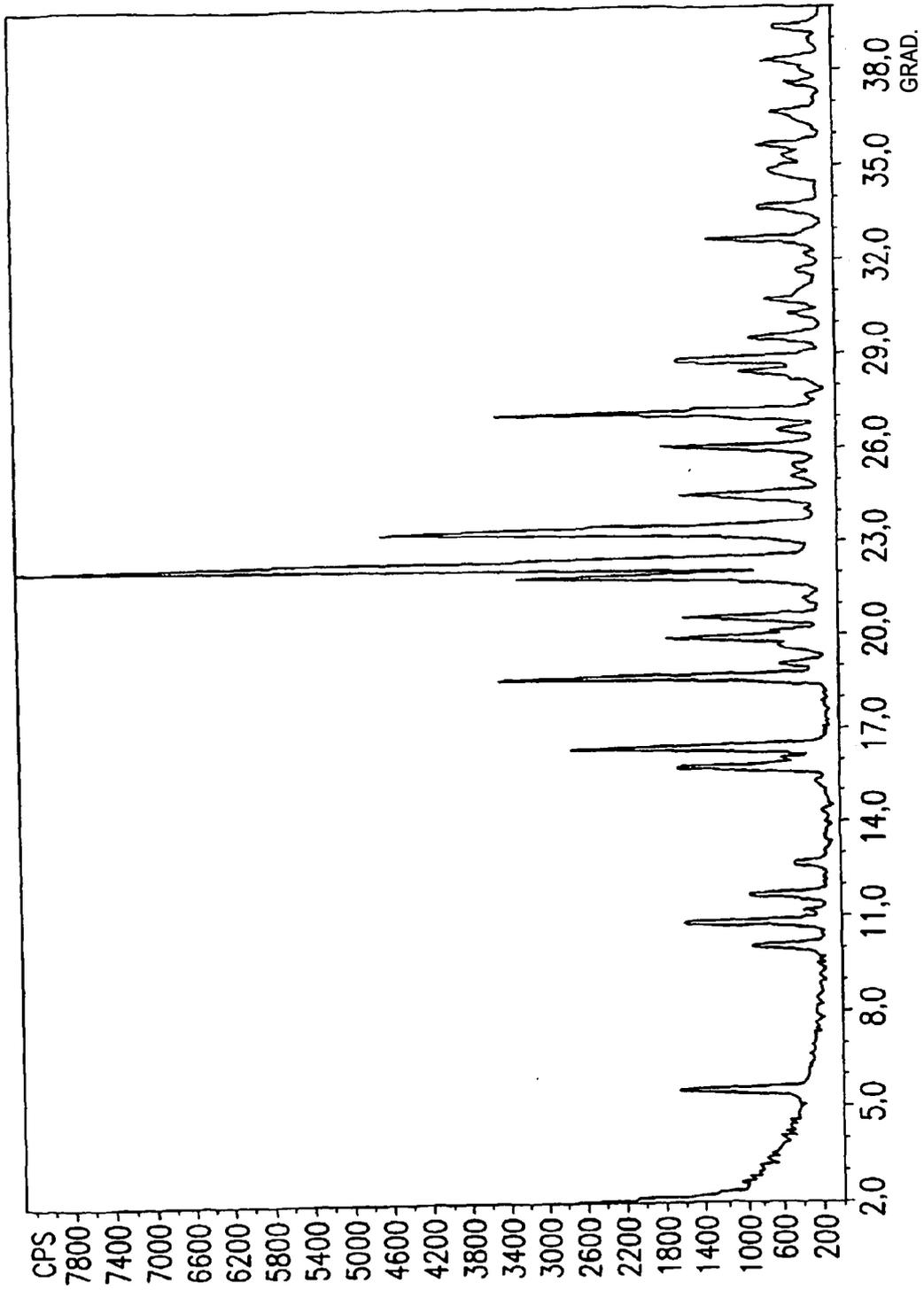


FIG.19

FORMA POLIMORFA DE ARIPIRAZOL II CON UN 10 % DE FORMA POLIMORFA DE ARIPIRAZOL C

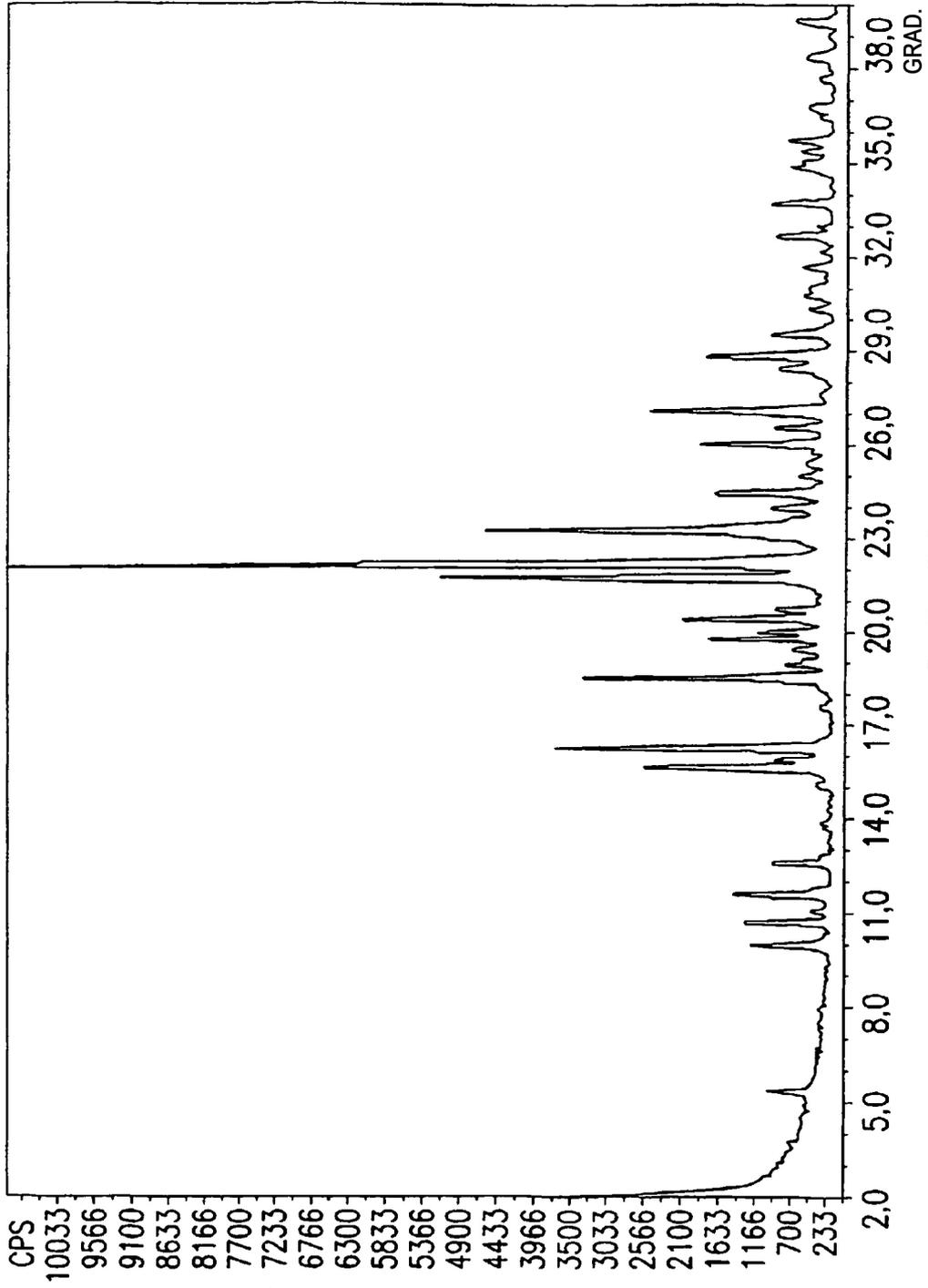


FIG.20

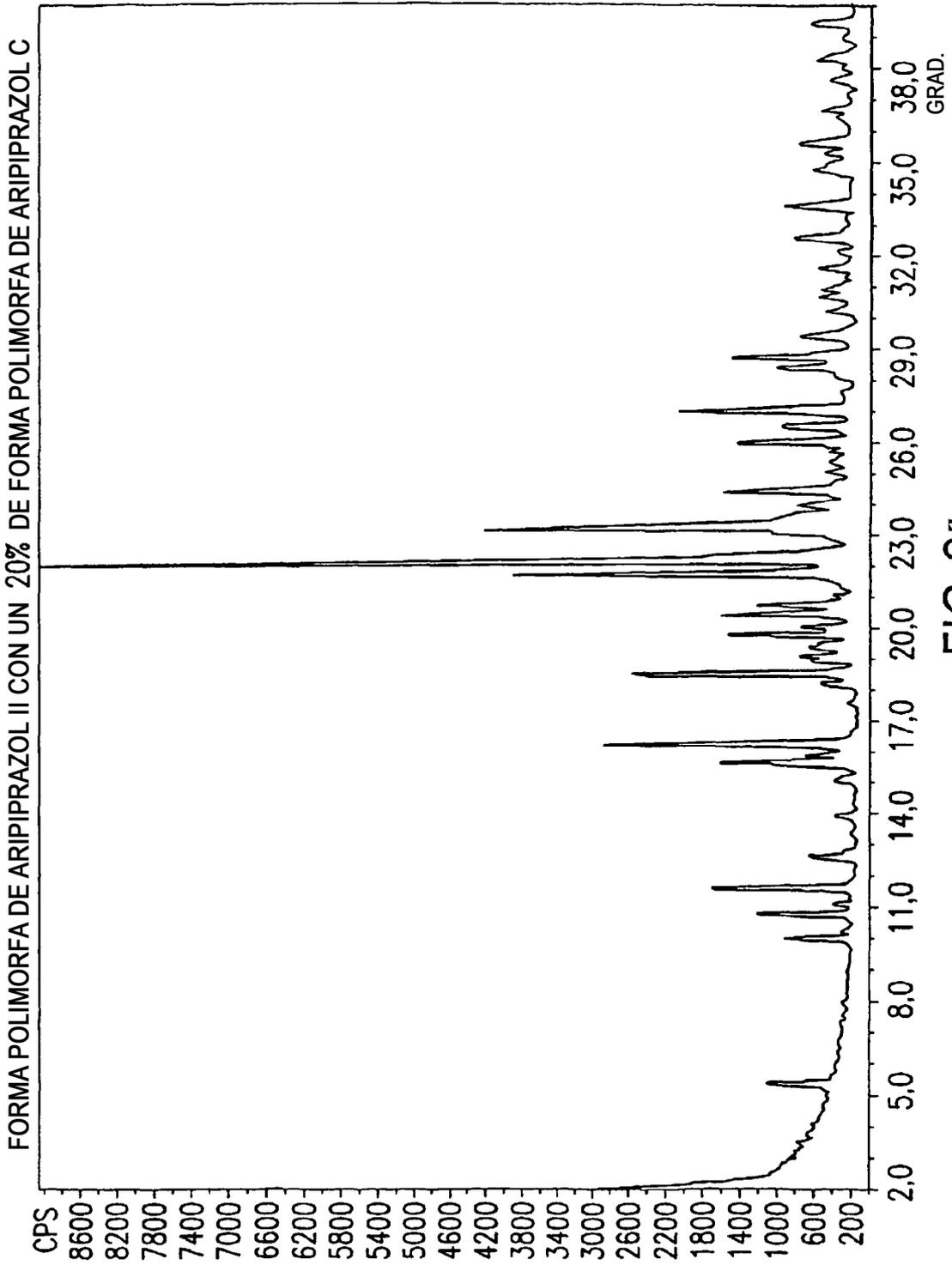


FIG.21

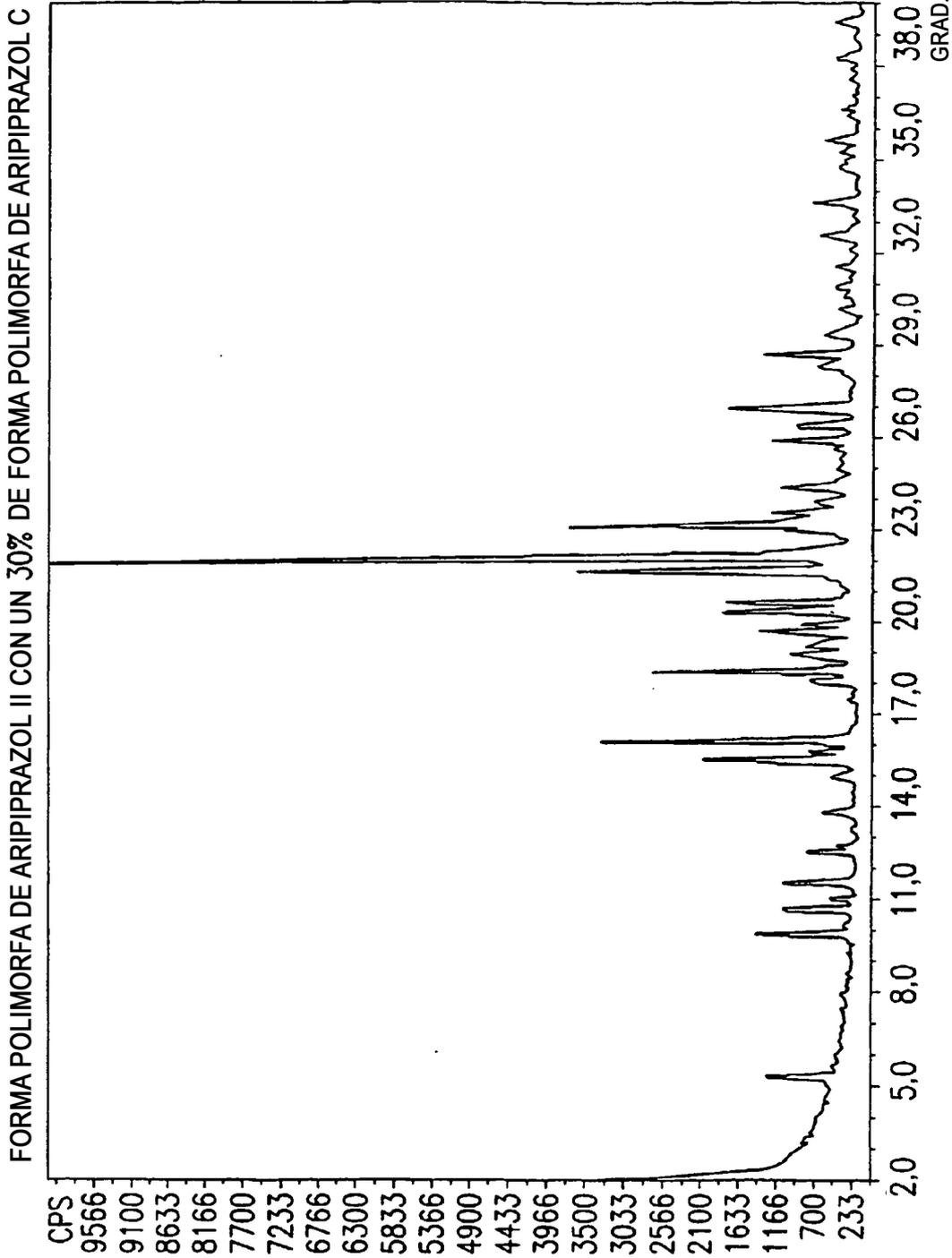


FIG.22

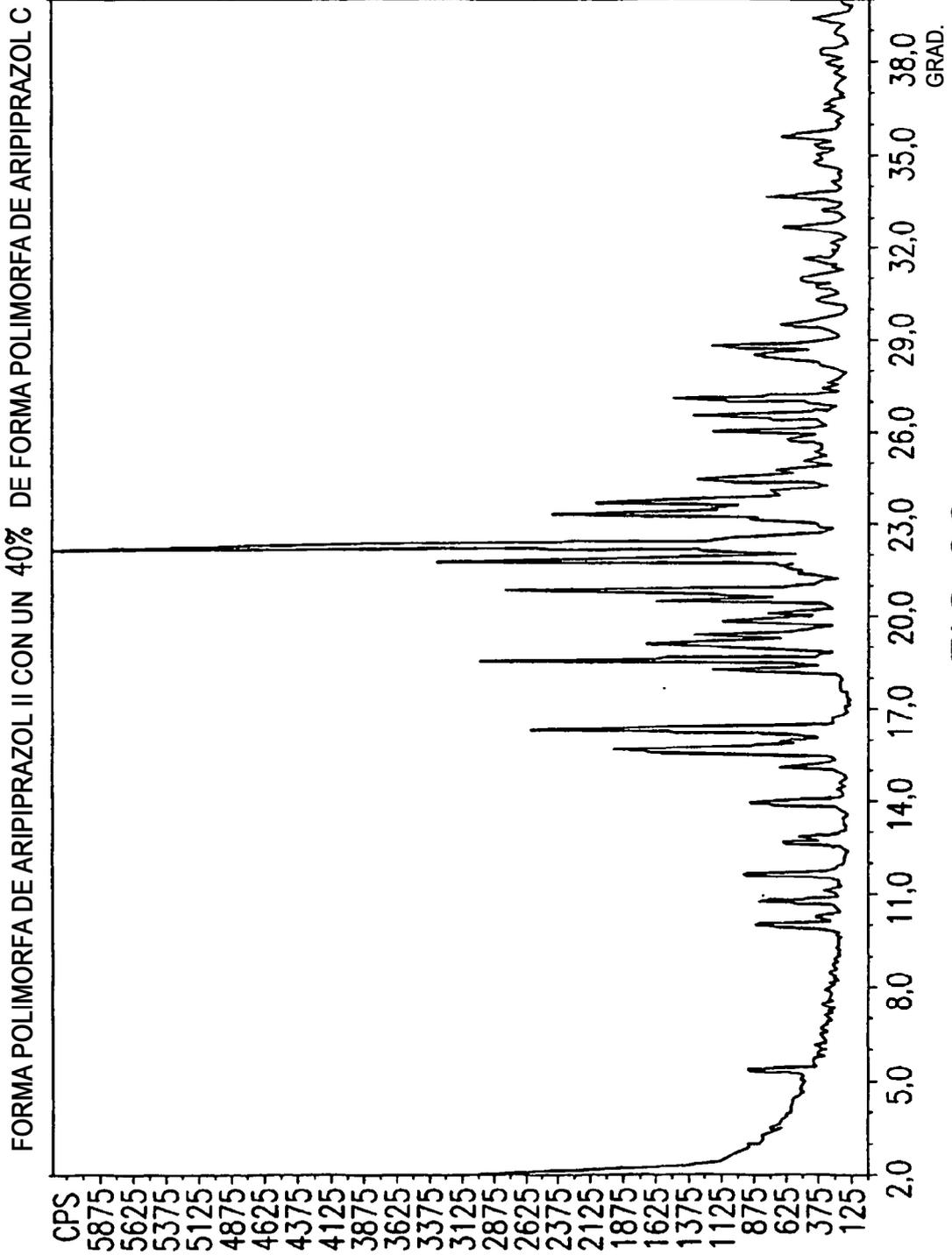


FIG.23

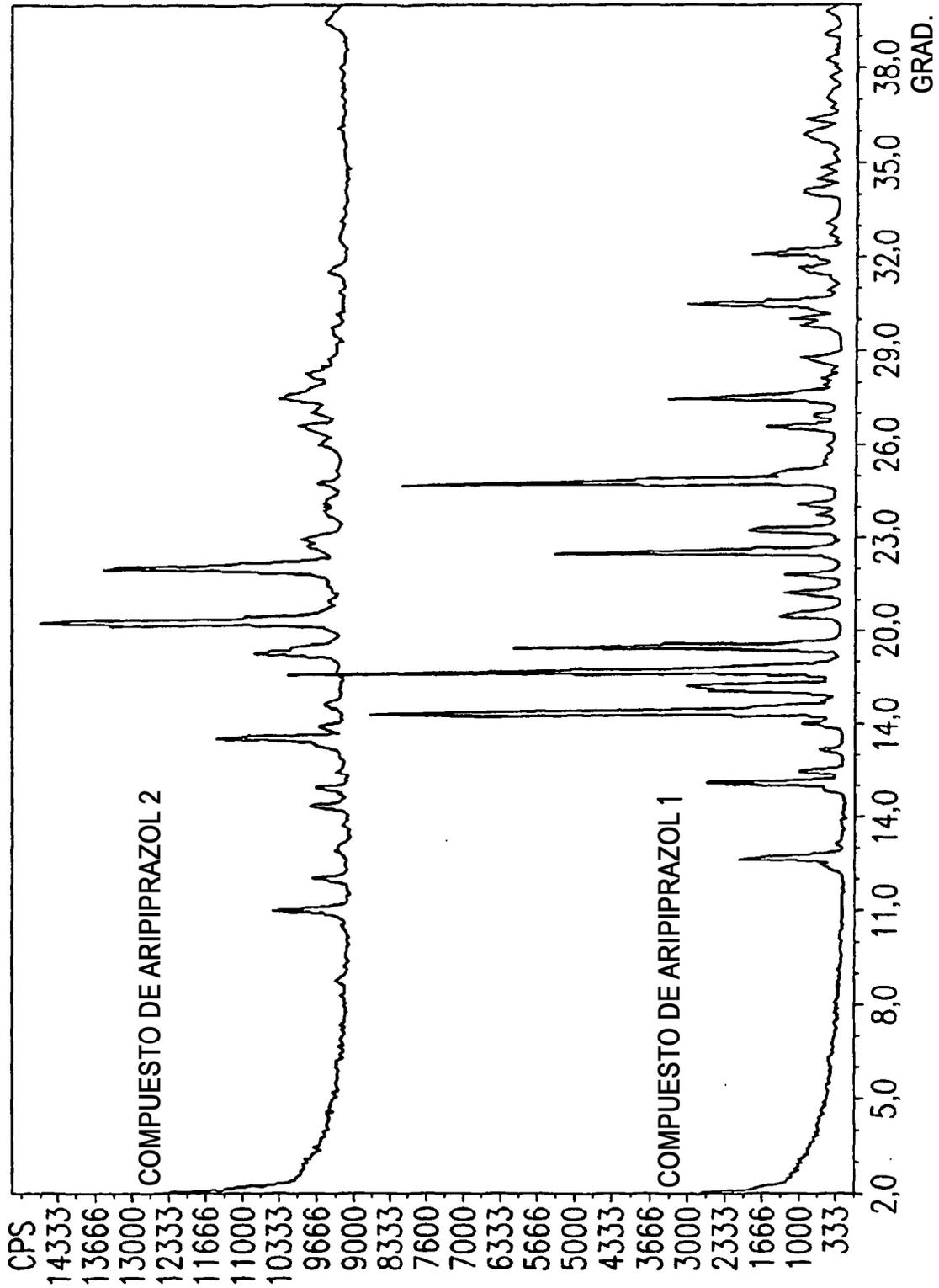


FIG.24