

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 973**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2012** E 12723913 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015** EP 2702060

54 Título: **Salas por adición de ácidos de risperidona y composiciones farmacéuticas de las mismas**

30 Prioridad:

26.04.2011 IN MM13102011

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

30.03.2016

73 Titular/es:

**TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)**

**Torrent House Off Ashram Road Near Dinesh Hall
Ahmedabad 380 009 Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**NADKARNI, SUNIL SADANAND;
GUPTA, ARUNKUMAR;
PARIKH, MANISH;
ABRAHAM, JAYA y
MISHRA, VIVEK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 564 973 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

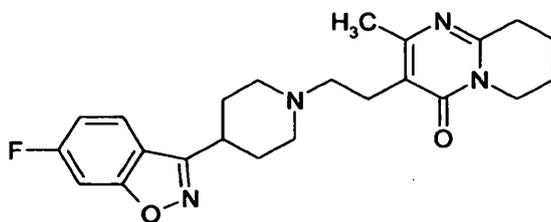
Sales por adición de ácidos de risperidona y composiciones farmacéuticas de las mismas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a una nueva sal por adición de ácidos de risperidona, en donde un ion conjugado ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido pamoico, y a un procedimiento para la preparación y a una composición farmacéutica que comprende el mismo. Además, la invención se refiere al uso de dicha composición farmacéutica que comprende la sal por adición de ácidos de risperidona en el tratamiento de pacientes que sufren trastornos psicóticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La risperidona (también conocida como 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y comercializada bajo el nombre comercial RISPERDAL®) es un medicamento antipsicótico atípico. La estructura química de risperidona se muestra en la fórmula (I).



(I)

- 15 Risperidona es la más utilizada para tratar la psicosis delirante (incluyendo la esquizofrenia), la risperidona también encuentra utilidad en el tratamiento de algunas formas de trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno obsesivo-compulsivo y el síndrome de Tourette. La risperidona también se utiliza en dosis bajas para el tratamiento de trastornos del espectro autista. La actividad terapéutica de risperidona en la esquizofrenia se cree que está mediada a través de una combinación de antagonismo del receptor de dopamina tipo 2 (D2) y serotonina tipo 2 (5HT2).

- 20 Actualmente, risperidona está disponible como comprimidos de liberación inmediata/jarabe, así como inyectable de acción prolongada. Las inyecciones de acción prolongada han adquirido la aceptación de la comunidad médica debido a la disminución de la incidencia de hospitalización en pacientes con esquizofrenia. El producto de liberación sostenida comercial de un psicótico atípico es Risperdal® Consta, comercializado por Janssen. Risperdal® consta es una formulación de microesferas intramuscular y está destinado a suministrar niveles terapéuticos de risperidona durante dos semanas. Sin embargo, debido a la fase de latencia inherente del producto de microesferas, se requiere que el paciente complemente los primeros 21 días de tratamiento con Risperdal® consta con dosis diarias de risperidona mediante terapia oral. Aproximadamente tres semanas después de una única inyección intramuscular de Risperdal® consta y dosis diarias concurrentes de risperidona oral, las micropartículas liberan suficiente risperidona en la circulación sistémica, de modo que el paciente puede interrumpir la suplementación con dosis diarias de terapia oral.

- 30 La principal limitación de microesferas utilizadas en los sistemas de administración de liberación sostenida es, típicamente, la limitada cantidad de fármaco que puede ser atrapada en la forma de dosificación con el complejo proceso de fabricación y controles y altos costos. Además, el tamaño del calibre de la aguja de inyección está limitado por el malestar del paciente.

- 35 Otros sistemas de administración de liberación sostenida tales como varillas sólidas biodegradables o depósito no degradable requieren típicamente la implantación quirúrgica. Además, para los sistemas de suministro no degradables, se requiere un segundo proceso quirúrgico para eliminar el depósito vacío.

Los sistemas de suministro antes mencionados requieren el uso de excipientes caros, dispositivo especial y necesitan procesos específicamente diseñados. Por lo tanto, hacerlos es muy caro y aumentan el costo de la terapia.

- El documento EP-0.196.132 describe el compuesto 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, que se conoce generalmente como risperidona, y es un potente antipsicótico. La misma patente describe también la sal por adición de ácidos de risperidona, por ejemplo ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., clorhídrico, bromhídrico y similares, y ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares.
- El documento US 5612346 describe la sal por adición de ácido pamoato de risperidona que tiene un punto de fusión de 269,2°C y un procedimiento para la preparación de la misma. La patente '346 también describe una formulación farmacéutica de acción prolongada de la sal pamoato de risperidona. La forma de sal poco soluble se suspende en el vehículo acuoso y demostró ser eficaz durante un período de más de 2 semanas en perros. Sin embargo, este producto no está disponible en la clínica. Pamoato de olanzapina (Zyprexa Relprew) está disponible como formulación inyectable de acción prolongada administrada por vía IM para uso humano para el tratamiento de trastornos antipsicóticos atípicos, y es otro ejemplo en el que la forma de sal poco soluble está suspendida en un vehículo acuoso. No se observa una fase de latencia en este tipo de sistema y, por lo tanto, no se requiere un suplemento oral después de la primera administración de depósito, a diferencia de la preparación comercializada actual Risperdal® consta.
- El documento WO 2004094414 describe la sal soluble en agua de risperidona en estado sólido que tiene una solubilidad en agua de al menos 10 mg/ml. La sal tiene preferiblemente una solubilidad en el intervalo de 20 a 200 mg/ml. La sal es preferiblemente una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable que incluye ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido etanodisulfónico, ácido láctico, ácido acético y ácido mandélico.
- Salas por adición de ácidos de risperidona conocidas en la técnica no son adecuadas para la formulación de acción prolongada debido a sus características físicas o requieren una alta carga de fármaco debido a su alto peso molecular para lograr la concentración del fármaco deseable para un efecto muy duradero.
- Todavía existe la necesidad de una sal por adición de ácidos de risperidona que tenga características físicas deseadas que sea distinta de la sal de risperidona anteriormente descrito y preparada.
- El descubrimiento de nuevas formas de sal de un compuesto farmacéuticamente útil risperidona proporciona una nueva oportunidad para diseñar sistemas de administración de fármacos con un perfil farmacocinético mejorado con las concentraciones en plasma constantes con una relación de valle a pico mínima, un perfil de seguridad mejorado, que oscila entre unos pocos días y meses. Las sales serían útiles para el diseño de un sistema de suministro de fármaco de liberación inmediata a formas de dosificación de acción prolongada por diferentes vías de administración.

Los autores de la invención han descubierto ahora, de manera sorprendente e inesperada, nuevas sales por adición de ácidos de risperidona, que son diferentes de la sal de risperidona conocida descrita en dicha técnica anterior.

SUMARIO DE LA INVENCION

- Se describen en esta memoria sales por adición de ácidos de risperidona, en donde el ion conjugado ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido caproico, ácido cipiónico, ácido decanoico, ácido canforsulfónico, ácido enántico, ácido palmítico, ácido fusídico, ácido glucéptico, ácido glucónico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido levulínico y ácido valérico.

La presente invención proporciona hemipamoato de risperidona.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona hemipamoato de risperidona cristalino.

- En otro aspecto, la presente invención abarca, además, un procedimiento para la preparación de hemipamoato de risperidona, que comprende:
- a) hacer reaccionar risperidona con un ion conjugado de ácido pamoico en un disolvente adecuado para formar una sal de risperidona;

- b) separar dicho disolvente adecuado, aislando con ello hemipamoato de risperidona; y
- c) purificar opcionalmente el hemipamoato de risperidona obtenido.

También se describe en esta memoria un procedimiento para la preparación de una nueva sal por adición de ácidos de risperidona, que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar risperidona con un ion conjugado ácido pamoico en un disolvente adecuado para formar una sal de risperidona;
- b) separar dicho disolvente adecuado, aislando con ello la sal de risperidona; y
- c) purificar opcionalmente la sal de risperidona obtenida.

10 Se describe en esta memoria una sal por adición de ácidos de risperidona de acuerdo con la presente invención que puede estar en estado sólido o en forma disuelta o líquida.

También se describe en esta memoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal por adición de ácidos de la risperidona o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Se describen en esta memoria composiciones farmacéuticas que comprenden la sal por adición de ácidos de risperidona, preparadas de acuerdo con los procedimientos de la presente invención en cualquiera de sus formas de realización y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 También se describe en esta memoria un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende combinar una cualquiera de las formas polimórficas de sales por adición de ácidos de risperidona preparadas de acuerdo con procedimientos de la presente invención en cualquiera de sus formas de realización, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se describe en esta memoria una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de la sal por adición de ácidos de risperidona o forma polimórfica o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con una duración de la liberación del fármaco de aproximadamente 7 días a 6 meses.

25 También se describe en esta memoria una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de la sal por adición de ácidos de risperidona o forma polimórfica o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, suspendida en vehículo biocompatible adecuado para inyección o un vehículo polimérico adecuado para inyección.

30 Se describe en esta memoria una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de la sal por adición de ácidos de risperidona o forma polimórfica o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, suspendida en vehículo acuoso tamponado adecuado para inyección.

35 También se describe en esta memoria una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de la sal por adición de ácidos de la sal de risperidona o forma polimórfica o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, suspendida en vehículo oleoso adecuado para inyección.

40 Se describe en esta memoria una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de la sal por adición de ácidos de risperidona o forma polimórfica o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, también puede ser incluida en diferentes sistemas de suministro tales como implantes sólidos, implantes in situ, micropartículas in situ, liposomas o pueden estar ligados a cualesquiera sistemas de transporte tales como dendrímeros.

También se describe en esta memoria el tratamiento de un trastorno psicótico atípico mediante la administración de una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de la sal por adición de ácidos de risperidona o forma polimórfica o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, suspendida en vehículo biocompatible adecuado para inyección.

45 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona o forma polimórfica o mezclas de los mismos y

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con una duración de la liberación del fármaco de aproximadamente 7 días a 1 mes.

5 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona o forma polimórfica o mezclas de los mismos, suspendida en un vehículo biocompatible adecuado para inyección o un vehículo polimérico adecuado para inyección.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona o forma polimórfica o mezclas de los mismos, suspendida en vehículo acuoso tamponado adecuado para inyección.

10 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona o forma polimórfica o mezclas de los mismos, suspendida en vehículo oleoso adecuado para inyección.

15 También se describe en esta memoria el tratamiento de un trastorno psicótico atípico mediante la administración de una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona o forma polimórfica o mezclas de los mismos, preparada de acuerdo con la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS ADJUNTOS:

Fig. 1: Esta figura indica el modelo de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina T1 de hemipamoato de risperidona obtenido de acuerdo con la presente invención.

20 **Fig. 2:** Esta figura indica el modelo de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina T2 de hemipamoato de risperidona obtenido de acuerdo con la presente invención.

Fig. 3: Esta figura indica el perfil farmacocinético comparativo de risperidona, pamoato de risperidona y suspensión de hemipamoato de risperidona después de la administración IM en ratas wistar.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25 El uso de los términos "un" y "una" y "el" y "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención se deben interpretar que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en esta memoria o se contradiga claramente por el contexto.

30 A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas se ha de entender que las palabras "comprenden" y "incluyen" y variaciones tales como "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye" deben interpretarse inclusive, a menos que el contexto exija otra cosa. Es decir, el uso de estas palabras puede implicar la inclusión de un elemento o elementos no específicamente recitados.

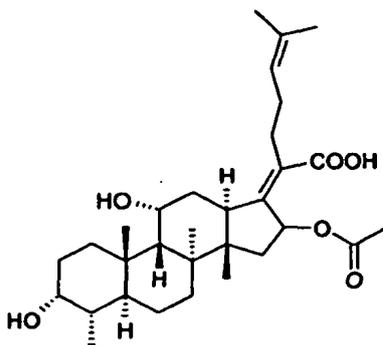
Tal como se utiliza en esta memoria, el término "risperidona" se refiere a la 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, es decir, el compuesto de fórmula (I).

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido caproico" se refiere al ácido hexanoico.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido cipiónico" se refiere al ácido 3-ciclopentilpropiónico.

35 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido enántico" se refiere al ácido heptanoico.

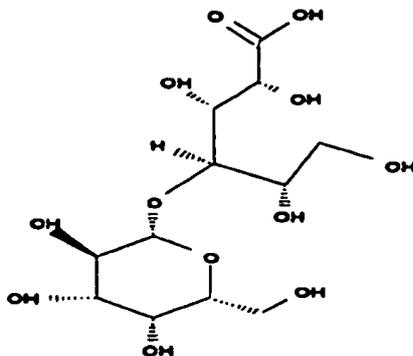
Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido fusídico" se refiere al compuesto que tiene una fórmula estructural siguiente.



Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido glucéptico" se refiere al ácido 2,3,4,5,6,7-hexahidroxihexanoico.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido glucónico" se refiere al ácido 2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoico.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido lactobiónico" se refiere al compuesto que tiene una fórmula estructural siguiente.



Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido láurico" se refiere al ácido dodecanoico.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido levulínico" se refiere al ácido 4-oxopentanoico.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido valérico" se refiere al ácido pentanoico.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ácido palmítico" se refiere al ácido hexadecanoico.

Una "sal" de risperidona significa una mezcla de risperidona iónica e ion conjugado ácido.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "hemipamoato de risperidona" se refiere a la sal por adición de ácido Pamoato de risperidona, en el que la relación de risperidona a ácido pamoico es 2:1.

20 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere la cantidad de sal por adición de ácidos risperidona que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar ese tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de la naturaleza de la sal por adición de ácidos, del modo de administración, de la enfermedad y de su gravedad y de la edad, el peso, etc., del paciente a ser tratado.

25 En la sal por adición de ácidos de risperidona de acuerdo con la presente invención, la risperidona se protona típicamente en uno o más átomos de nitrógeno para que tenga una o más cargas positivas, mientras que el o los iones conjugados ácido tienen una o más cargas negativas compensatorias. Los iones pueden estar en una relación espacial fijada como en una red cristalina o en una relación no fijada hasta y que incluye una relación aleatoria. Además, los iones disueltos pueden tener algún grado de asociación o los iones pueden estar completamente disociados.

El hemipamoato de risperidona de acuerdo con la presente invención se puede obtener en un estado sólido. Tal forma en estado sólido puede ser útil para la manipulación y/o purificación, así como para la fabricación de una forma de dosificación en estado sólido. El estado sólido puede ser cristalino o no cristalino. Cuando es cristalino, puede aparecer en una o más modificaciones polimórficas.

- 5 Además, la forma en estado sólido, especialmente una forma cristalina, puede ser una forma solvatada, incluyendo una forma hidratada, o una forma anhidra. Formas no cristalinas pueden ser formas amorfas, así como formas dispersas tales como dispersiones moleculares, opcionalmente dentro de un material de matriz sólida.

10 Por consiguiente, el hemipamoato de risperidona como se ha descrito anteriormente en esta memoria abarca todos los estados y las formas anteriores, a menos que específicamente se limite, y no necesariamente en un estado sólido.

15 La sal en estado sólido está preferiblemente en forma aislada; es decir, separada sustancialmente de disolvente tal como mediante filtración o calentamiento, etc., y sustancialmente libre de otros compuestos tales como precursores sintéticos y/o productos secundarios. La sal en estado sólido, ya sea aislada o no, tiene preferiblemente una pureza de al menos 70%, más típicamente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 99%, en donde los porcentajes se basan en peso.

20 En la sal por adición de ácidos risperidona, la relación de ion risperidona a ion conjugado ácido puede variar dependiendo generalmente del ion conjugado ácido y el método de formación. Esto se debe a que risperidona tiene más de un átomo de nitrógeno que es susceptible de protonación y también muchos ácidos útiles tienen más de un protón susceptible de protonar la base risperidona. Por lo tanto, la risperidona puede formar diversos tipos de sales por adición de ácidos, incluso con un ácido de la presente invención. Generalmente, la cantidad molar de ion conjugado por un mol de risperidona está en el intervalo de 0,5 a 2, pero no se limita a ello.

La presente invención puede, sin embargo, realizarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a los aspectos recogidos en esta memoria. Además, y como se apreciará por un experto en la técnica, la invención se puede realizar como un método, sistema o procedimiento.

- 25 Se describe en esta memoria una nueva sal por adición de ácido de risperidona, en donde el ion conjugado se selecciona del grupo que consiste en ácido caproico, ácido cipiónico, ácido decanoico, ácido canforsulfónico, ácido enántico, ácido palmítico, ácido fusídico, ácido glucéptico, ácido glucónico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido levulínico y ácido valérico.

30 También se describe en esta memoria un procedimiento para la preparación de una nueva sal por adición de ácido de risperidona, que comprende:

- a) hacer reaccionar risperidona con un ion conjugado ácido en un disolvente adecuado para formar una sal risperidona;
- b) separar dicho disolvente adecuado, aislando con ello la sal risperidona; y
- c) purificar opcionalmente la sal risperidona obtenida.

35 En la etapa a), la sal por adición de ácido de risperidona se puede preparar haciendo reaccionar base de risperidona con un ion conjugado ácido adecuado en un disolvente adecuado. La reacción de formación de sal se produce típicamente en un solo disolvente adecuado o mezcla de los mismos, aunque se puede emplear un sistema de fase mixta tal como una suspensión sólido-líquido, etc., en donde uno o más reactivos no son completamente solubles en la fase líquida.

40 Un ion conjugado ácido adecuado es uno que sea suficientemente reactivo para reaccionar con la base de risperidona para formar una sal. La reacción de formación de sal se lleva a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a la temperatura de reflujo del sistema disolvente. Preferiblemente, el disolvente está en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 ml por gramo de base de risperidona.

45 En donde el disolvente adecuado incluye, pero no se limita a agua, metanol, etanol, n-butanol, isopropanol, iso-butanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, benceno, metil-etil-cetona, acetonitrilo, tolueno, dimetilsulfóxido, cloroformo o acetato de etilo. Además, la reacción de formación de sal puede llevarse a cabo combinando la disolución de base de risperidona en un primer disolvente con una disolución de un ion conjugado ácido preparado en un segundo disolvente. En donde el primer disolvente y el segundo disolvente pueden ser diferentes o los mismos.

5 La cantidad del ion conjugado ácido utilizado en el procedimiento de hacer la sal risperidona no está particularmente limitada, pero debería ser ventajosamente al menos una cantidad equivalente. Por ejemplo, para un di-sal deberían proporcionarse al menos dos moles de ion conjugado ácido por cada mol de base de risperidona. Aunque se puede utilizar menos de una cantidad equivalente de ion conjugado ácido, se prefiere normalmente un ligero exceso o incluso sustancial del ion conjugado ácido.

10 En la etapa b), después de un corto período de agitación de la mezcla de reacción obtenida en la etapa a), un sólido que comprende la sal por adición de ácidos risperidona precipita espontáneamente o después de la adición de un contra-disolvente. En unos pocos casos, puede ser necesario enfriar la disolución en un baño de hielo, o reducir el volumen de la disolución. El sólido obtenido, generalmente cristales, se separa a continuación por filtración, se lava con un disolvente adecuado y se seca, preferiblemente en vacío.

Después de precipitar la sal por adición de ácidos risperidona, ésta se puede aislar por técnicas conocidas tales como filtración.

15 En la etapa c), una sal por adición de ácidos risperidona aislada puede contener algunas impurezas y puede ser purificada en el grado de pureza deseado por diversos métodos. Por ejemplo, se puede recrystalizar en un disolvente adecuado, opcionalmente después de tratamiento con un material de adsorción adecuado, p. ej., con carbón vegetal activado. Disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol, n-butanol, isopropanol, iso-butanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, benceno, etil-metil-cetona, acetonitrilo, tolueno, dimetilsulfóxido, cloroformo, acetato de etilo o mezcla de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona nuevo hemipamoato de risperidona.

20 La presente invención abarca, además, un procedimiento para la preparación de hemipamoato de risperidona, que comprende:

- 25 a) hacer reaccionar risperidona con ion conjugado ácido pamoico en un disolvente adecuado para formar una sal risperidona;
- b) separar dicho disolvente adecuado, aislando de este modo hemipamoato de risperidona; y
- c) purificar opcionalmente el hemipamoato de risperidona obtenido.

Hemipamoato de risperidona se puede preparar de manera análoga tal como se describe aquí anteriormente para otra sal por adición de ácido de risperidona.

30 La presente invención también proporciona la Forma cristalina T1 de hemipamoato de Risperidona, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a aproximadamente 6,51, 7,26, 9,26, 9,81, 13,55, 16,00, 19,52, 20,82 y $23,6 \pm 0,2$ grados dos theta, lo cual está sustancialmente de acuerdo con la figura-1.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la forma cristalina T1 de hemipamoato de risperidona, que comprende;

- 35 a) proporcionar una disolución de risperidona en metanol;
- b) hacer reaccionar la disolución anterior de la etapa a) con disolución de ácido pamoico preparada en un disolvente adecuado; y
- c) aislar la Forma cristalina T1 de hemipamoato de risperidona.

40 La presente invención también proporciona la forma cristalina T2 de hemipamoato de risperidona caracterizada por un patrón de polvo de rayos X de difracción que tiene picos característicos a aproximadamente 5,24, 5,94, 6,92, 8,81, 15,50, 16,23, 17,68, 18,19, 21,84 y $22,21 \pm 0,2$ grados dos theta, lo cual está sustancialmente de acuerdo con la figura-2.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la forma cristalina T2 de hemipamoato de risperidona, que comprende;

- 45 a) proporcionar una disolución de risperidona en etanol;
- b) hacer reaccionar la disolución anterior de la etapa a) con disolución de ácido pamoico preparada en un disolvente adecuado; y

c) aislar la Forma cristalina T2 de hemipamoato de risperidona.

El disolvente adecuado para la preparación de disolución de ácido pamoico es el mismo disolvente que el que se ha mencionado anteriormente en esta memoria, y más preferiblemente es dimetilformamida.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona o mezclas de las mismas de acuerdo con la presente invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como: formas de dosificación orales sólidas tales como, pero no limitadas a, polvos, gránulos, nódulos, comprimidos y cápsulas; formas de dosificación orales líquidas tales como, pero no limitadas a jarabes, suspensiones, dispersiones y emulsiones; y preparaciones inyectables tales como, pero no limitadas a disoluciones, dispersiones y composiciones liofilizadas. Las formulaciones pueden estar en forma de liberación inmediata, liberación retardada o liberación modificada. Además, las composiciones de liberación inmediata pueden ser preparaciones convencionales, dispersables, masticables, de disolución en la boca, o preparaciones de fusión instantánea, y composiciones de liberación modificada que pueden comprender sustancias hidrófilas o hidrófobas, o combinaciones de sustancias hidrófilas e hidrófobas, sustancias controladoras de la velocidad de liberación para formar una matriz o un depósito, o una combinación de sistemas de matriz y depósito. Las composiciones pueden prepararse por mezcladura directa, granulación en seco o granulación en húmedo o por extrusión y esferonización. Las composiciones pueden presentarse en forma no recubierta, película revestida, recubiertas de azúcar, recubiertas de polvo, recubiertas entéricas o recubiertas de liberación modificada. Las composiciones de la presente invención pueden comprender, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Excipientes farmacéuticamente aceptables que encuentran uso en las formulaciones incluyen, pero no se limitan a: diluyentes tales como almidón, almidón pregelatinizado, lactosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, manitol, sorbitol, azúcar y similares; aglutinantes tales como acacia, goma guar, tragacanto, gelatina, polivinilpirrolidona, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, almidón pregelatinizado y similares; disgregantes tales como almidón, almidón-glicolato sódico, almidón pregelatinizado, crospovidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y similares; lubricantes tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc y similares; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal y similares; potenciadores de la solubilidad o humectantes tales como tensioactivos aniónicos o catiónicos o neutros tales como polisorbato; agentes formadores de complejos tales como diversas calidades de ciclodextrina, resinas; agentes controladores de la velocidad de liberación tales como hidroxipropil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, etil-celulosa, metil-celulosa, diversas calidades de metacrilatos de metilo, ceras y similares. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que son de uso incluyen, pero no están limitados a formadores de película, plastificantes, colorantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, potenciadores de la viscosidad, conservantes, antioxidantes y similares.

35 La presente invención proporciona una formulación de acción prolongada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona o forma polimórfica o mezclas de los mismos y un vehículo adecuado para la inyección con una duración de liberación de fármaco de aproximadamente 7 días a 1 mes, más preferiblemente 7 días a 21 días.

40 El vehículo adecuado de acuerdo con la presente invención se selecciona de vehículo biocompatible o vehículo oleoso o vehículo acuoso tamponado.

Un "vehículo biocompatible" de acuerdo con la presente invención puede incluir cualquier polímero farmacéuticamente aceptable que se pueda combinar con un disolvente para proporcionar un vehículo que es miscible con agua, de una sola fase, adecuado para la creación y el mantenimiento de la suspensión farmacológica, y capaz de proporcionar una formulación farmacológica estable.

45 El polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona de, pero no se limita a carboximetil-celulosa sódica (CMC), hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, poloxámero, polietilenglicol o pectina.

50 El disolvente incluido en un vehículo de acuerdo con la presente invención incluye cualquier disolvente que sea farmacéuticamente aceptable y que se pueda combinar con un polímero adecuado para proporcionar un vehículo que sea miscible con un líquido acuoso, de una sola fase, biocompatible, adecuado para crear y mantener una suspensión de fármaco y capaz de proporcionar una formulación de fármaco estable. Ejemplos adecuados de

disolventes que pueden utilizarse para proporcionar un vehículo de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a glicofurol, tetraglicol, N-metilpirrolidona, glicerol formal, glicerol y propilenglicol.

El vehículo biocompatible comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se describe arriba en esta memoria.

- 5 El tampón adecuado de acuerdo con la presente invención es tampón fosfato, tampón acetato, tampón citrato y Tris(hidroximetil)aminometano.

El vehículo oleoso de acuerdo con la presente invención se selecciona de oleato de etilo, triglicérido de cadena media, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de cártamo, oleato de etilo y aceite de ricino.

- 10 La formulación de acción prolongada de otra sal por adición de ácido de risperidona, preparada de acuerdo con la presente invención, se puede formular de manera análoga a como se describe arriba en esta memoria para hemipamoato de risperidona.

Habiéndose descrito por lo tanto, en general, las diversas realizaciones de la invención y los siguientes ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no pretenden, ni deben ser interpretados como que limitan el alcance de la invención.

15 **Método y condición para la medición de los patrones de difracción de rayos X de polvo**

(1) Método de la medición

Patrones de difracción de rayos X se midieron en cada 350 - 400 mg de la muestra de hemipamoato de risperidona en las siguientes condiciones.

(2) Condición de la medición

20

| | |
|--------------------------|-----------------|
| Diana | Cu |
| Filtro | Níquel |
| Tensión | 45 kV |
| Corriente | 40 mA |
| Rendija | RS-1/2, RS 0.02 |
| Velocidad de exploración | 0,16°/min |
| Intervalo | 2-40° 2θ |
| Etapa/muestra | 0,008 |

Ejemplos:

Ejemplo 1:

Preparación de hemipamoato de Risperidona

- 25 Se cargaron 700 ml de dimetilformamida y 16,6 g de ácido pamoico en el matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 25-30°C para obtener una disolución transparente. 35 g de disolución de Risperidona en 1050 ml de etanol se añadieron a la mezcla de reacción a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 5 horas a 25-30°C. El sólido se separó por filtración, se lavó con 70 ml de alcohol etílico y se secó en vacío a 50-55°C durante 12 horas.

Peso en seco: 42,10 g

- 30 DSC: 188 ° C

1 H RMN de acuerdo con la estructura (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ (ppm): 8,22 (2H) s; 8,14-8,16 (2H) d; 8,00-8,03 (2H) d de d; 7,67-7,69 (4H) m; 7,29-7,33 (2H) d de t; 7,14- 7,18 (2H) t; 7,05-7,09 (2H) t; 4,77 (2H) s; 3,81 (4H) t; 3,54 (2H) m; 3,16 y 3,74 (12 H) m; 2,89-2,91 (4H) m; 2,75-2,78 (4H) t; 2,10-2,15 y 2,36-2,42 (8H) m; 2,28 (6H) s; 1.75- 1. (8H) m.

- 35 Análisis elemental (% en peso) calculado para C₆₉H₇₀F₂N₈O₁₀: C, 68,53; H, 5,83; N, 9,27. Encontrado: C, 68,37; H, 6,00; N, 9,65.

Las características estructurales también fueron confirmadas por el difractor CCD de un solo cristal de rayos X SMART APEX de BRUKER.

Ejemplo de Referencia-2:

Preparación de sulfonato de risperidona-alcanfor

- 5 15 ml de metanol y 2,8 g de ácido L(-)canforsulfónico se cargaron en el matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 25-30°C para obtener una disolución transparente. 5 g de disolución de Risperidona en 80 ml de metanol se añadieron a la mezcla de reacción en el espacio de 15-20 minutos a 25-30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y se destiló por completo en vacío a 50-55°C. Se añadieron adicionalmente 20 ml de acetona y se agitó durante 10 minutos a 40-45°C. La mezcla de reacción se enfrió a -5 hasta -10°C y se agitó durante 4 horas. El sólido se separó por filtración, se lavó con 5 ml de acetona y se secó en vacío a 50-55°C durante 12 horas.
- 10
- Peso en seco: 5,1 g
DSC: 120,4°C

Ejemplo de Referencia-3:

15 Preparación de decanoato de risperidona

- Se cargaron 150 ml de etanol y 5 g de risperidona en el matraz. La mezcla de reacción se calentó a 50-55°C y se agitó durante 10 minutos para obtener una disolución transparente. 2.1 g de disolución de ácido decanoico en 30 ml de etanol se añadieron a la mezcla de reacción a 40-45°C. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a 25-30°C, se agitó durante 18-20 horas y se destiló completamente en vacío a 50-55°C. El sólido se secó en vacío a 40-45°C. Peso en seco: 5,3 g
- 20

Ejemplo-4:

- El hemipamoato de risperidona del ejemplo-1 tiene velocidades de disolución intrínsecas mucho menores que en comparación con la risperidona por sí sola tal como se describe aquí en lo que sigue. Las velocidades de disolución intrínsecas se determinaron mediante la preparación de discos de muestra (50 mg) y la realización de la disolución mediante el montaje de la muestra en el árbol de un aparato de disolución con ayuda del adaptador de disco. La disolución se llevó a cabo en solución salina tamponada con fosfato, a 37°C y una rotación de 200 rpm. Las muestras fueron retiradas a intervalos regulares y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución. La velocidad de disolución intrínseca se calculó como cantidad de fármaco (equivalente a risperidona) disuelto por unidad de área por unidad de tiempo.
- 25

30 Tabla: velocidad de disolución intrínseca

| Sr. N° | Muestra | Velocidad de disolución intrínseca (mg/cm ² /h) |
|--------|----------------------------|--|
| 1 | Risperidona | 1,89 |
| 2 | Hemipamoato de risperidona | 0,49 |

Ejemplo-5:

Preparación de la Forma Cristalina T1 de hemipamoato de Risperidona

- 35 Se cargaron 3000 ml de metanol y 100 g de Risperidona en el matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 25-30°C. La mezcla de reacción se calentó hasta 70-75°C. Disolución de ácido pamoico (47,33 g de ácido pamoico disueltos en 500 ml de DMF a 70-75°C) se añadió a la masa de reacción a 70-75°C en el espacio de 1 h. La masa de reacción se agitó a 70-75°C durante 2 horas. La masa de reacción se enfrió a 25-30°C. La masa de reacción se agitó a 25-30°C durante 2 h. El producto se filtró en vacío a 25-30°C. La suspensión sólida húmeda se lavó con 1000 ml de metanol a 25-30°C. Succionar en vacío material secado durante 30-40 min. (Peso en húmedo: 225 g). El sólido húmedo se secó en ATD a 70-75°C durante 15-20 h.
- 40
- Peso en seco: 127 g
DSC: 183,95°C

Ejemplo-6:**Preparación de la Forma Cristalina T1 de hemipamoato de Risperidona**

Se cargaron 47,33 g de ácido pamoico y 500 ml de DMF en el matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 25-30°C. La mezcla de reacción se calentó a 70-75°C. La mezcla de reacción se agitó a 70-75°C durante 15-20 min. Disolución de Risperidona (100 g de Risperidona disueltos en 3000 ml de metanol a 40-45°C) se añadió a la masa de la reacción a 70-75°C en el espacio de 1 h. La masa de la reacción se agitó a 70-75°C durante 2 h. La masa de la reacción se enfrió a 25-30°C. La masa de la reacción se agitó a 25-30°C durante 2 h. El producto se filtró y el sólido húmedo se lavó con 1200 ml de metanol. Secar por succión en vacío durante 30-40 min. (Peso en húmedo: 225 g). El sólido húmedo se secó en ATD a 70-75°C durante 15-20 h.

Peso en seco: 128 g
DSC: 188,56°C

Ejemplo-7:**Preparación de la Forma Cristalina T2 de hemipamoato de Risperidona**

16,6 g de ácido pamoico y 700 ml de DMF se cargaron en el matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 25-30°C. Añadir la disolución de risperidona (35 g de risperidona disuelta en 1050 ml de etanol) en la masa de reacción a 25-30°C. La masa de reacción se agitó a 25-30°C durante 5 h. Filtrar el producto y lavar con 70 ml de etanol (Peso en húmedo: 46 g). El sólido húmedo se secó en VTD a 50-55°C durante 10-12 h.

Peso en seco: 42,1 g
DSC: 188,91°C

Ejemplo-8:**Composición**

| Formulación | Ingredientes | Cantidad |
|-------------|----------------------------|-----------------|
| I | Base de Risperidona | 36 mg |
| | Diluyente | c.s. hasta 1 ml |
| II | Pamoato de Risperidona | 70 mg |
| | Diluyente | c.s. hasta 1 ml |
| III | Hemipamoato de Risperidona | 53 mg |
| | Diluyente | c.s. hasta 1 ml |

Composición del Diluyente:

| Sr. N° | Materiales | Cantidad |
|--------|--------------------------|-----------------|
| 1 | CMC sódica (Blanose 7LF) | 9 mg |
| 2 | Tween 80 | 0,25 mg |
| 3 | Manitol | 45 mg |
| 4 | WFI | c.s. hasta 1 ml |

Proceso para la preparación de la suspensión:

1. Pesar la cantidad requerida de API y recoger en un vaso de precipitados de vidrio.
2. El diluyente se añadió a lo anterior y se agitó con una varilla de vidrio para asegurar una humectación adecuada de API.
3. La suspensión anterior se homogeneizó utilizando un homogeneizador de alta velocidad/homogeneizador de alta presión para lograr una distribución de tamaño de partícula deseado y una dispersión uniforme de API.

Estudio pK en ratas wistar

ES 2 564 973 T3

5 Se llevó a cabo una evaluación comparativa de perfil farmacocinético de Risperidona, pamoato de Risperidona y hemipamoato de Risperidona en ratas Wistar machos. Formulaciones en suspensión acuosa de base de Risperidona, sal pamoato y hemipamoato que contiene 3,6 mg de base de risperidona equivalente se administraron por vía intramuscular. A cada uno de los grupos (N = 5), se administró una dosis única. Las muestras de sangre se retiraron en un intervalo de tiempo predefinido para la medición de la Risperidona y 9-hidroxirisperidona.

| Grupo | Fármaco | Dosis | Volumen de dosis |
|--------------|----------------------------|--------------|-------------------------|
| I | Risperidona | 3,6 mg | 0,1 ml |
| II | Pamoato de Risperidona | 7,0 mg | 0,1 ml |
| III | Hemipamoato de Risperidona | 5,3 mg | 0,1 ml |

10 Los datos comparativos tal como se describen en la figura-3 indican que ambas sales, es decir, pamoato de risperidona y hemipamoato de risperidona se absorbían rápidamente, sin embargo la exposición sigue siendo sostenida para una larga duración en el caso de hemipamoato de risperidona en comparación con pamoato de risperidona. Además, el nivel de plasma de sal Pamoato de risperidona cae rápidamente, mientras que en el caso de hemipamoato de risperidona se mantiene comparativamente durante una larga duración y, por lo tanto, el hemipamoato de risperidona es más eficaz que la sal pamoato.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que es hemipamoato de Risperidona.
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está en forma de un sólido cristalino que tiene la estructura cristalina T1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a aproximadamente 6,51, 7,26, 9,26, 9,81, 13,55, 16,00, 19,52, 20,82 y $23,6 \pm 0,2$ grados dos theta.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está en forma de un sólido cristalino que tiene la estructura cristalina T2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a aproximadamente 5,24, 5,94, 6,92, 8,81, 15,50, 16,23, 17,68, 18,19, 21,84 y $22,21 \pm 0,2$ grados dos theta.
- 10 4. Un procedimiento para la preparación de hemipamoato de risperidona de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - a) hacer reaccionar risperidona con un ion conjugado de ácido pamoico en un disolvente adecuado para formar una sal de risperidona;
 - b) separar dicho disolvente adecuado, aislando con ello hemipamoato de risperidona; y
 - c) purificar opcionalmente el hemipamoato de risperidona obtenido.
- 15 5. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina T1 de hemipamoato de Risperidona de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende:
 - a) proporcionar una disolución de risperidona en metanol;
 - b) hacer reaccionar la disolución anterior de la etapa a) con disolución de ácido pamoico preparada en un disolvente adecuado; y
 - 20 c) aislar la Forma cristalina T1 de hemipamoato de risperidona.
6. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina T2 de hemipamoato de Risperidona de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende:
 - a) proporcionar una disolución de risperidona en etanol;
 - b) hacer reaccionar la disolución anterior de la etapa a) con disolución de ácido pamoico preparada en un disolvente adecuado; y
 - 25 c) aislar la Forma cristalina T2 de hemipamoato de risperidona.
7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que uno o más disolventes adecuados se seleccionan de agua, metanol, etanol, n-butanol, isopropanol, iso-butanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, benceno, metil-etil-cetona, acetonitrilo, tolueno, dimetilsulfóxido, cloroformo y acetato de etilo.
- 30 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una mezcla del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
9. Una formulación de larga acción que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hemipamoato de risperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una forma polimórfica o mezcla de los mismos y un vehículo para inyección adecuado.
- 35 10. La formulación de larga acción de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el vehículo se selecciona de vehículo biocompatible o vehículo oleoso o vehículo acuoso tamponado.
11. La formulación de larga acción de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la duración de la liberación del fármaco es de aproximadamente 7 días a 1 mes.
- 40 12. La formulación de larga acción de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el hemipamoato de risperidona está en la forma cristalina T1 o T2.

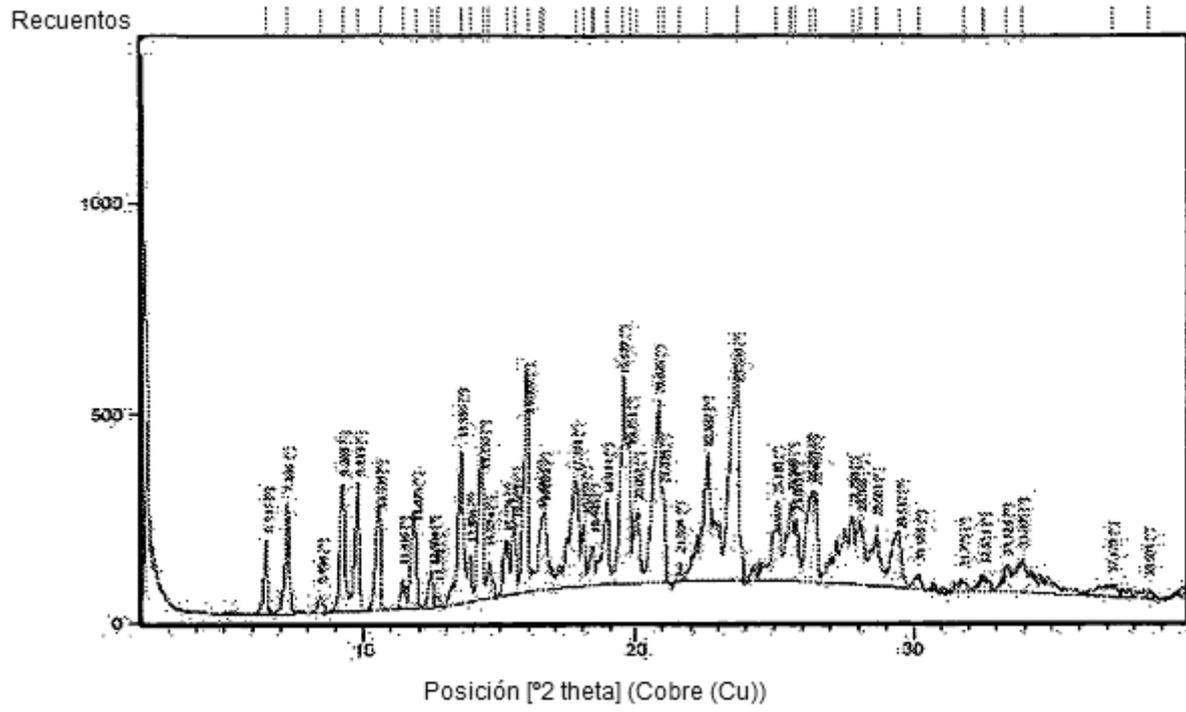


Fig-1

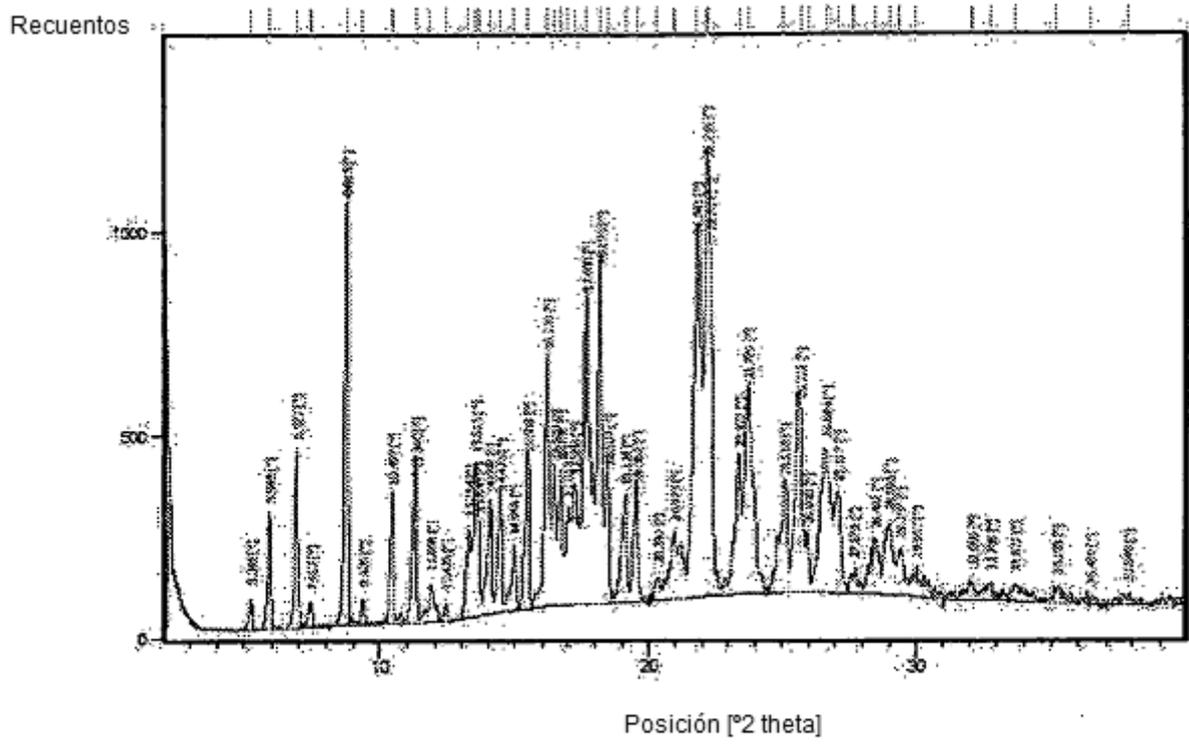


Fig-2

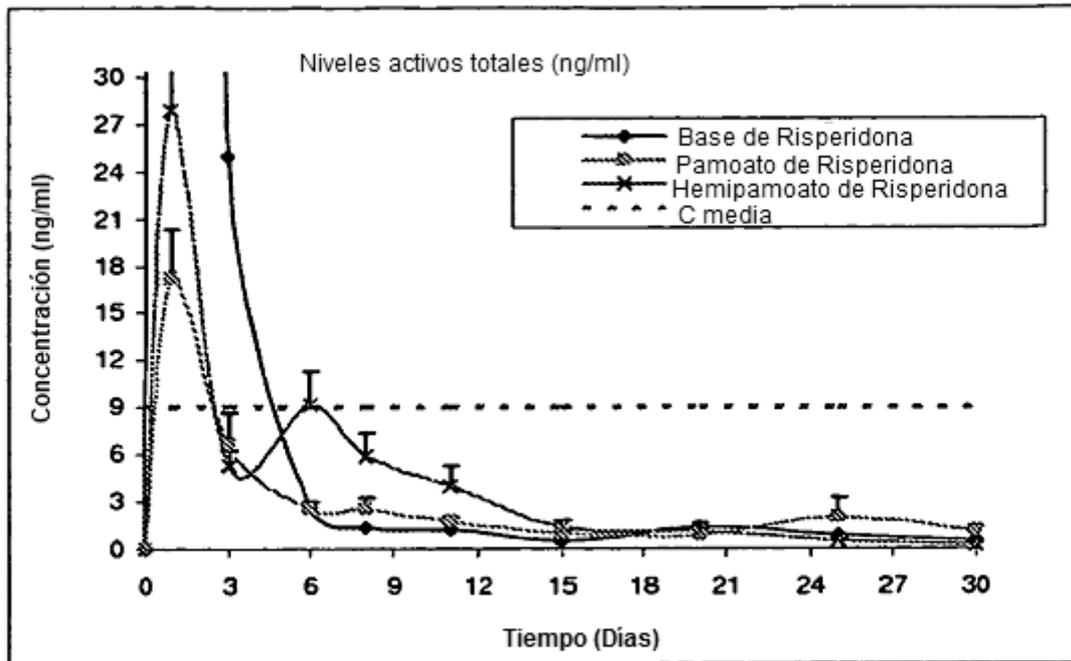


Fig-3