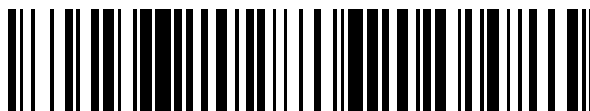


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 382**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 33/00** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2004 PCT/US2004/013308**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2004 WO04105682**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2004 E 04785621 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 1626721**

54 Título: **Derivados de carboestirilo y estabilizadores del estado de ánimo para tratar los trastornos del estado de ánimo**

30 Prioridad:

**23.05.2003 US 473378 P**

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

**20.04.2017**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9, Kandatsukasa-cho 2-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KIKUCHI, TETSURO;  
IWAMOTO, TARO y  
HIROSE, TSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 609 382 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

Derivados de carboestirilo y estabilizadores del estado de ánimo para tratar los trastornos del estado de ánimo

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen derivados de carboestirilo que actúan como estabilizadores del sistema dopamina-serotonina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo en un soporte farmacéuticamente aceptable. Concretamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para el tratamiento de la manía en un paciente parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo, que incluye al menos un derivado de carboestirilo seleccionado entre el grupo consistente en aripiprazol y deshidroaripiprazol en combinación con al menos un estabilizador del estado de ánimo seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo.

15

**Antecedentes de la invención**

El número de personas con trastornos del estado de ánimo, tales como el trastorno bipolar con o sin rasgos psicóticos, la manía o episodios mixtos, es cada año mayor por numerosas razones. Desde el período de 1950, se han desarrollado fármacos antidepresivos tricíclicos (v.g., imipramina, desipramina, amitriptilina, etc.) que actúan inhibiendo la recaptación de monoaminas. Se utilizan frecuentemente para tratar a pacientes que sufren de trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, estos fármacos presentan efectos colaterales, tales como los siguientes: sequedad de boca, ojos turbios, disuria, constipación, alteración del reconocimiento y similares, debido a la actividad anticolinérgica; efectos colaterales cardiovasculares, tales como hipotensión ortostática, taquicardia y similares, en base a la actividad antagonista de los  $\alpha_1$ -adrenorreceptores; efectos colaterales tales como sedación, aumento de peso corporal y similares, en base a la actividad antagonista de los receptores de histamina-H<sub>1</sub>.

Aunque los trastornos del estado de ánimo, incluyendo el trastorno bipolar con o sin rasgos psicóticos, manía o episodios mixtos, son enfermedades heterogéneas, y las causas de estas enfermedades no son comprendidas por completo, es probable que las anomalías del sistema nervioso central monoaminérgico causadas por serotonina, norepinefrina y dopamina y similares, y la anomalía de diversas hormonas y péptidos, así como diversos agentes estresantes, sean causas de depresión y de otros diversos trastornos del estado de ánimo (Kubota Masaharu *et al.*: "RINSHOU SEISHIN IGAKU" Vol. 29, pp. 891-899, (2000)). Por estas razones, incluso aunque se hayan utilizado fármacos estabilizadores del estado de ánimo, tales como litio, ácido valproico, divalproex sodio, carbamazepina, oxcarbamazepina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam, estos fármacos no siempre son efectivos en el tratamiento de todos los pacientes.

Nuevas pruebas terapéuticas conllevan terapias combinadas propuestas que utilizan un fármaco antipsicótico atípico, tal como olanzapina o quetiapina, que son agentes para el tratamiento de la esquizofrenia (fármaco antipsicótico), junto con un fármaco estabilizador del estado de ánimo, tal como valproato, litio o divalproex ((Arch. Gen. Psychiatry, Enero de 2002, 59:1): 62-69; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, Octubre de 2002, 41(10): 1216-23).

Además, los fármacos antipsicóticos atípicos comercializados presentan problemas significativos en relación a su seguridad. Por ejemplo, la clozapina, la olanzapina y la quetiapina aumentan el peso corporal y potencian el riesgo de diabetes mellitus (Newcomer, J. W. (Traducción supervisada realizada por Aoba Anri): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 5, pp. 911-925 (2002); Haupt, D. W. y Newcomer, J. W. (Traducido por Fuji Yasuo y Misawa Fuminari): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 5, pp. 1063-1082 (2002)). De hecho, se han emitido alertas urgentes de seguridad en Japón en relación a hiperglucemia, cetoacidosis diabética y coma diabético causados por la olanzapina y la quetiapina, lo que indica que estos fármacos fueron sometidos a contraindicación de administración a los pacientes con diabetes mellitus y a los pacientes que tenían una anamnesis de diabetes mellitus. La risperidona causa aumentos en los niveles séricos de prolactina y produce efectos colaterales extrapiramidales a dosis altas. La ziprasidona aumenta el riesgo de arritmia severa en base a su acción de prolongación del QTc cardíaco. Además, la clozapina induce agranulocitosis, por lo que su uso clínico está estrictamente restringido (van Kammen, D. P. (compilado bajo supervisión de Murasaki Mitsuroh): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 4, pp. 483-492 (2001)).

Por consiguiente, lo que se necesitan son nuevas composiciones útiles para tratar trastornos del estado de ánimo, en particular el trastorno bipolar con o sin rasgos psicóticos, manía o episodios mixtos, que sean eficaces y no causen los efectos colaterales deletéreos asociados a los compuestos de la técnica anterior.

WO 03/026659 describe y proporciona formas de baja higroscopicidad del aripiprazol y procedimientos para su preparación que no se convertirán en un hidrato o perderán su solubilidad original incluso cuando se guarda una preparación medicamentosa que contiene los cristales de anhídrido de aripiprazol durante un período prolongado.

65 WO 02/087590 y US 2003/109546 se relacionan con el tratamiento de trastornos psicóticos, tales como la

esquizofrenia y los trastornos esquizofreniformes y esquizoafectivos, mediante coterapia con un derivado anticonvulsivante y un antipsicótico atípico.

5 WO 03/066039 se dirige a un nuevo tratamiento para la esquizofrenia usando una combinación de un antipsicótico atípico y un compuesto de valproato. Esta combinación es especialmente útil para aliviar los síntomas agudos de la esquizofrenia. La materia objeto descrita también incluye nuevas formulaciones que contienen un antipsicótico en combinación con un compuesto de valproato.

10 WO 00/59489 se relaciona con nuevos métodos que utilizan, y composiciones farmacéuticas que contienen, metabolitos de ziprasidona. Los métodos y composiciones de la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos neurolépticos y relacionados. La invención abarca además métodos de preparación de sulfóxido de ziprasidona y ziprasidona sulfona.

15 WO 99/62522 se relaciona con métodos y composiciones para el tratamiento del trastorno bipolar, de la depresión bipolar o de la depresión unipolar, todos ellos con o sin rasgos psicóticos. Este método emplea un compuesto que tiene actividad como antipsicótico atípico y un inhibidor de la recaptación de serotonina.

WO 97/35584 describe un método para tratar el dolor usando un compuesto antipsicótico atípico.

20 Kowatch, R. *et al.*, CNS Spectrums, MBL Communications, New York, Vol. 8, Nº 4, páginas 273-280 revisan el uso de estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes con trastornos bipolares.

25 Citrome, L. *et al.*, International Journal of Neuropsychopharmacology Vol. 5, Nº Supl. I, página S187 (2002) evalúan la farmacocinética y la seguridad del aripiprazol y de estabilizadores del estado de ánimo concomitantes.

Daniel Casey *et al.*, Psychopharmacology, Vol. 166, Nº 4, 1 (2003) se refieren a un estudio aleatorizado multicéntrico relacionado con el cambio de pacientes a aripiprazol desde otros agentes antipsicóticos.

### Resumen de la invención

30 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en un método para el tratamiento de la manía, incluyendo la manía aguda y mixta, en un paciente parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo, que incluye al menos un derivado de carboestirilo seleccionado entre el grupo consistente en aripiprazol y deshidroaripiprazol en combinación con al menos un estabilizador del estado de ánimo seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo.

40 La presente invención proporciona soluciones a los problemas antes mencionados y demuestra que la manía puede ser tratada de manera efectiva por administración a un paciente, que es parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo, de una composición que incluye al menos un derivado de carboestirilo seleccionado entre el grupo consistente en aripiprazol y deshidroaripiprazol, que es un estabilizador de la dopamina-serotonina, en combinación con al menos un estabilizador del estado de ánimo seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo, en un soporte farmacéuticamente aceptable.

45 El derivado de carboestirilo de la presente invención que es un estabilizador del sistema dopamina-serotonina es aripiprazol o el metabolito del aripiprazol denominado deshidroaripiprazol, también conocido como OPC-14857. Otros de tales metabolitos del aripiprazol no pertenecientes al alcance de la presente invención son mostrados en la Figura 8 a modo de referencia. Los metabolitos del aripiprazol mostrados en la Figura 8 están indicados mediante las siguientes designaciones: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

50 El aripiprazol, también llamado 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un carboestirilo y es útil para tratar la esquizofrenia (JP-A-2-191256, Patente Estadounidense 5.006.528). El aripiprazol es también conocido como 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, Abilify, OPC-14597, OPC-31 y BMS- 337039. El aripiprazol posee actividad agonista de los receptores de 5-HT<sub>1A</sub> y se le conoce como un compuesto útil para tratar distintos tipos de depresión y la depresión refractaria, tal como la depresión endógena, la depresión mayor, la melancolía y similares (WO 02/060423A2; Jordan *et al.*, Solicitud de Patente Estadounidense 2002/0173513A1)). El aripiprazol tiene actividad como agonista de los receptores de serotonina y de los receptores de dopamina y actúa como agonista o agonista parcial del receptor de serotonina 5HT<sub>1A</sub> y como agonista o agonista parcial del receptor de dopamina D<sub>2</sub>. El aripiprazol es un estabilizador del sistema dopamina-serotonina.

El al menos un estabilizador del estado de ánimo usado en la presente invención es seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo.

65 Las nuevas composiciones de la presente invención que contienen el derivado de carboestirilo con actividad como

estabilizador del sistema dopamina-serotonina y el al menos un estabilizador del estado de ánimo en un soporte farmacéuticamente aceptable pueden combinarse en una forma de dosificación, por ejemplo, una píldora. De manera alternativa, el derivado de carboestirilo con actividad como estabilizador del sistema dopamina-serotonina y el al menos un estabilizador del estado de ánimo pueden estar en formas de dosificación independientes, cada una en un soporte farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones son administradas a un paciente con manía, parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo, en una cantidad y una dosis efectivas para tratar la manía.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición útil para tratar la manía en un paciente como se ha definido anteriormente.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es el termograma termogravimétrico/diferencial del hidrato de aripiprazol A obtenido en el Ejemplo de referencia 4.

La Figura 2 es el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS) del hidrato de aripiprazol A obtenido en el Ejemplo de referencia 4.

La Figura 3 es el diagrama de difracción de rayos X de polvo del hidrato de aripiprazol A obtenido en el Ejemplo de referencia 4.

La Figura 4 es el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS) de los cristales de aripiprazol anhidro B obtenidos en el Ejemplo 1.

La Figura 5 es el diagrama de difracción de rayos X de polvo de los cristales de aripiprazol anhidro B obtenidos en el Ejemplo 1.

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

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

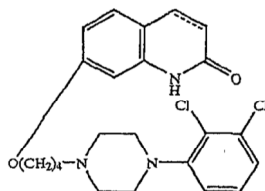
La Figura 8 es una representación esquemática de las estructuras químicas del aripiprazol y de sus metabolitos. Algunos de los metabolitos pueden formarse por otras rutas posibles; por ejemplo, DM-1431 podría formarse por N-desalquilación de DM-1451 y DM-1459.

### Descripción detallada

La composición farmacéutica de la presente invención es para uso en un método de tratamiento de la manía en un paciente parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo, y contiene al menos un derivado de carboestirilo seleccionado entre el grupo consistente en aripiprazol y deshidroaripiprazol en combinación con al menos un estabilizador del estado de ánimo seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo.

La composición farmacéutica: el primer ingrediente

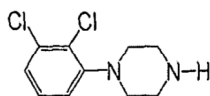
El primer ingrediente consiste en aripiprazol o deshidroaripiprazol como derivado de carboestirilo activo como estabilizador del sistema dopamina-serotonina. Dicho derivado de carboestirilo tiene actividad como agonista o agonista parcial de algunos receptores de serotonina y algunos receptores de dopamina, preferiblemente como agonista o agonista parcial del receptor de serotonina  $5\text{HT}_{1A}$  y como agonista o agonista parcial del receptor de dopamina  $D_2$ . Se describen derivados de carboestirilo en la Patente Estadounidense 5.006.528 y en la Solicitud de Patente Estadounidense Publicada 2002/0173513A1. En la presente invención, se usan los derivados de carboestirilo representados por la siguiente fórmula (1):



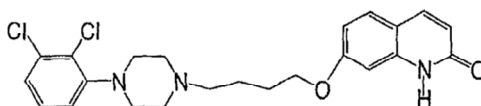
donde el enlace carbono-carbono entre las posiciones 3 y 4 en el esqueleto de carboestirilo es un enlace sencillo o doble.

La actividad del derivado de carboestirilo es como agonista o agonista parcial del receptor de  $5\text{HT}_{1A}$  y agonista o agonista parcial del subtipo de receptor de dopamina  $D_2$ . El derivado de carboestirilo para uso como primer componente en la presente invención es aripiprazol, o deshidroaripiprazol, también llamado OPC-14857. Otros derivados metabólicos del aripiprazol no cubiertos por la presente invención incluyen la estructura química mostrada en la Figura 8 como DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

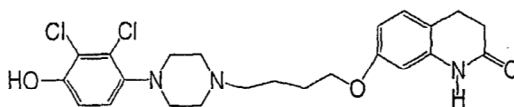
A continuación, se proporcionan las estructuras y los nombres de los metabolitos del aripiprazol mostrados en la Figura 8.



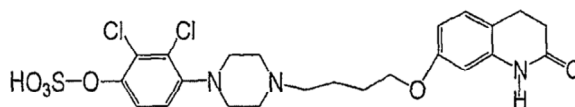
5 DCP: 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y N-2,3-diclorofenilpiperazina



10 DM-14857, OPC-14857: 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-2-(1H)-quinolinona, también llamada deshidroaripiprazol



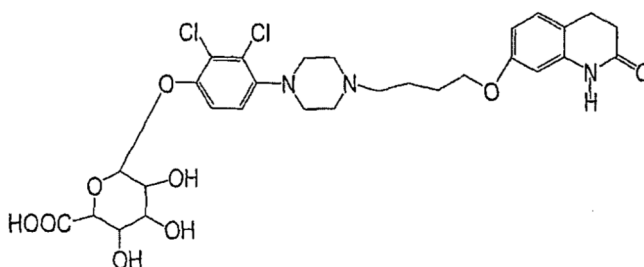
15 DM-1451: 7-{4-[4-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2-(1H)-quinolinona e hidroxiaripiprazol



20 DM-1458: sulfato de 2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)butil]piperazin-1-il}fenilo e hidroxiaripiprazol sulfatado



25 DM-1452: 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-(1H)-quinolinona y bencilhidroxiaripiprazol



30 DM-1454: DM-1454 es el glucurónido de DM-1451. Esta estructura es también conocida por los siguientes nombres:

ácido 1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)butil]piperazin-1-il}fenoxi)-D-glucopiaranurónico,

35 ácido 1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)butil]piperazin-1-il}fenil-beta)-D-glucopiaranosidurónico,

1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)butil]piperazin-1-il}fenil)-beta)-D-glucurónido,

40 ácido 1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)butil]piperazin-1-il}fenil-beta)-D-glucurónico y glucurónido aripiprazol.

El aripiprazol, también llamado 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un compuesto de carboestirilo útil como principio activo para tratar la esquizofrenia (JP-A-2-191256, Patente Estadounidense 5.006.528). El aripiprazol es también conocido como 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, Abilify, OPC-14597, OPC-31 y BMS-337039. El aripiprazol posee actividad agonista de los receptores de 5-HT<sub>1A</sub> y se le conoce como compuesto útil para tratar diversos tipos de depresión y la depresión refractaria, tal como la depresión endógena, la depresión mayor, la melancolía y similares (WO 02/060423A2; Jordan *et al.*, Solicitud de Patente Estadounidense 2002/0173513A1). El aripiprazol tiene actividad como agonista de los receptores de serotonina y de los receptores de dopamina y actúa como agonista o agonista parcial del receptor de serotonina 5HT<sub>1A</sub> y como agonista o agonista parcial del receptor de dopamina D<sub>2</sub>.

El aripiprazol es un fármaco antipsicótico que tiene un nuevo mecanismo de acción diferente del de otros fármacos antipsicóticos atípicos. Los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos disponibles actúan como antagonistas de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>. Por el contrario, el aripiprazol actúa como agonista parcial del receptor de dopamina D<sub>2</sub> (Ishigooka Jyunya e Inada Ken: RINSHO SEISHIN YAKURI, Vol. 4, pp. 1653-1664, (2001); Burris, K. D. *et al.*: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp. 381-389, (2002)). Además de la acción como agonista parcial de los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, el aripiprazol tiene actividad como agonista parcial del receptor de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, así como una acción antagonista sobre los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. Por consiguiente, el aripiprazol es un fármaco perteneciente a una nueva categoría que se define como un estabilizador del sistema dopamina-serotonina (estabilizador del sistema nervioso de dopamina-serotonina (Burris, K. D. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp. 381-389, 2002; Jordan, S. *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 441, pp. 137-140, 2002); y Bandelow *et al.*, German Journal of Psychiatry 6(1), 2003, páginas 9-16).

#### Métodos de preparación de aripiprazol

El aripiprazol y los metabolitos del aripiprazol para uso en la presente invención pueden estar en cualquier forma, por ejemplo, como bases libres, polimorfismos de cada tipo de cristal, hidrato o sal (sales de adición de ácido, etc.) y similares. Entre estas formas, una forma preferida son los cristales de aripiprazol anhidro B.

En cuanto al método para preparar los cristales de aripiprazol anhidro B, por ejemplo se prepara calentando hidrato de aripiprazol A como sigue.

#### Hidrato de aripiprazol A

El hidrato de aripiprazol A tiene las propiedades fisicoquímicas mostradas en (1) - (5) siguientes:

(1) Tiene una curva endotérmica que es substancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (velocidad de calentamiento 5°C/min.) mostrada en la Figura 1. Concretamente, se caracteriza por la aparición de un pequeño pico a aproximadamente 71°C y un pico endotérmico gradual a alrededor de 60°C a 120°C.

(2) Tiene un espectro de <sup>1</sup>H-RMN que es substancialmente idéntico al espectro de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) mostrado en la Figura 2. Concretamente, tiene picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

(3) Tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que es substancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 3. Concretamente, tiene picos característicos a 2θ = 12,6°, 15,4°, 17,3°, 18,0°, 18,6°, 22,5° y 24,8°.

(4) Tiene bandas claras de absorción de infrarrojos a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm<sup>-1</sup> en el espectro de IR (KBr).

(5) Tiene un tamaño medio de partícula de 50 μm o menos.

#### Método para preparar hidrato de aripiprazol A

Se prepara el hidrato de aripiprazol A moliendo hidrato de aripiprazol convencional. Se pueden usar métodos de molienda convencionales para moler el hidrato de aripiprazol convencional. Por ejemplo, se puede moler hidrato de aripiprazol convencional en una máquina de molienda. Se puede usar una máquina de molienda ampliamente utilizada, tal como un atomizador, un molino de púas, un molino de chorro o un molino de bolas. Entre éstos, se usa preferiblemente el atomizador.

En cuanto a las condiciones de molienda específicas al usar un atomizador, se podría usar una velocidad de giro de 5.000-15.000 rpm para el eje principal, por ejemplo, con una rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio de tamiz de 1-5 mm.

El tamaño medio de partícula del hidrato de aripiprazol A obtenido por molienda puede ser normalmente de 50 μm o menos, preferiblemente de 30 μm o menos. Se puede determinar el tamaño medio de partícula mediante el método

de medición del tamaño de partícula que se describe más adelante.

#### Cristales de aripiprazol anhidro B

5 Los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención tienen las propiedades fisicoquímicas que se dan en (6)-(10) a continuación.

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

15 (7) Tienen un espectro de difracción de rayos X de polvo que es substancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 5. Concretamente, tienen picos característicos a  $2\theta = 11,0^\circ$ ,  $16,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $20,3^\circ$  y  $22,1^\circ$ .

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

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

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

25 Cuando se requiere un pequeño tamaño de partícula para una preparación sólida, tal como tabletas y otras formulaciones de dosificación sólidas, incluyendo, por ejemplo, formulaciones de fusión instantánea, el tamaño medio de partícula es preferiblemente de  $50\ \mu\text{m}$  o inferior.

#### Método para preparar cristales de aripiprazol anhidro B

30 Los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención son preparados, por ejemplo, calentando el hidrato de aripiprazol antes mencionado A a  $90\text{-}125^\circ\text{C}$ . El tiempo de calentamiento es generalmente de aproximadamente 3-50 horas, pero no puede ser establecido incondicionalmente, ya que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento están inversamente relacionados, de tal forma que, por ejemplo, cuando el tiempo de calentamiento es mayor, entonces la temperatura de calentamiento es más baja, y, cuando la temperatura de calentamiento es mayor, entonces el tiempo de calentamiento es más corto. Concretamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol A es de  $100^\circ\text{C}$ , el tiempo de calentamiento puede ser de 18 horas o más, o preferiblemente de aproximadamente 24 horas. Si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol A es de  $120^\circ\text{C}$ , por otro lado, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas. Los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención pueden ser preparados con certeza calentando hidrato de aripiprazol A durante aproximadamente 18 horas a  $100^\circ\text{C}$ , y calentándolo luego durante aproximadamente 3 horas a  $120^\circ\text{C}$ . Los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención pueden ser también obtenidos si se prolonga aún más el tiempo de calentamiento, pero este método puede no resultar económico.

45 Cuando no se requiere un pequeño tamaño de partícula para la formulación, *v.g.*, cuando se está preparando la sustancia farmacológica para formulaciones de solución inyectable u oral, también se pueden obtener cristales de aripiprazol anhidro B mediante el siguiente procedimiento.

50 Los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención son preparados, por ejemplo, calentando cristales de aripiprazol anhidro convencional a  $90\text{-}125^\circ\text{C}$ . El tiempo de calentamiento es generalmente de aproximadamente 3-50 horas, pero no puede ser establecido incondicionalmente, ya que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento están inversamente relacionados, de tal forma que, por ejemplo, si el tiempo de calentamiento es mayor, la temperatura de calentamiento es más baja, y, si el tiempo de calentamiento es más corto, la temperatura de calentamiento es más alta. Concretamente, si la temperatura de calentamiento de los cristales de aripiprazol anhidro es de  $100^\circ\text{C}$ , el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 4 horas, y, si la temperatura de calentamiento es de  $120^\circ\text{C}$ , el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

60 Además, los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención son preparados, por ejemplo, calentando hidrato de aripiprazol convencional a  $90\text{-}125^\circ\text{C}$ . El tiempo de calentamiento es generalmente de aproximadamente 3-50 horas, pero no puede ser establecido incondicionalmente, ya que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento están inversamente relacionados, de tal forma que, por ejemplo, si el tiempo de calentamiento es mayor, la temperatura de calentamiento es más baja, y, si el tiempo de calentamiento es más corto, la temperatura de calentamiento es más alta. Concretamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol es de  $100^\circ\text{C}$ , el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 24 horas, y, si la temperatura de calentamiento es de  $120^\circ\text{C}$ , el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

ser de aproximadamente 3 horas.

Los cristales de aripiprazol anhidro que son la materia prima para preparar los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención son preparados, por ejemplo, mediante el Método A o B siguientes.

5

Método A: Procedimiento para preparar cristales brutos de aripiprazol

Se preparan cristales de aripiprazol anhidro convencional por métodos bien conocidos, como se describe en el Ejemplo 1 de la Publicación de Patente No Examinada Japonesa N° 191256/1990. Se hace reaccionar al 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y se recristalizan los cristales de aripiprazol brutos así obtenidos con etanol.

10

Método B: Procedimiento para preparar aripiprazol anhidro convencional

El Método B está descrito en los Proceedings of the 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de octubre de 1996). Se prepara el hidrato de aripiprazol, que es la materia prima para preparar los cristales de aripiprazol anhidro B de la presente invención, por ejemplo, por el Método C siguiente.

15

Método C: Método para preparar hidrato de aripiprazol convencional

20

El hidrato de aripiprazol es fácilmente obtenido disolviendo los cristales de aripiprazol anhidro obtenidos mediante el Método A anterior en un solvente hídrico y calentando y luego enfriando la solución resultante. Utilizando este método, el hidrato de aripiprazol precipita en forma de cristales en el solvente hídrico.

Normalmente se usa un solvente orgánico que contiene agua como solvente hídrico. El solvente orgánico puede ser preferiblemente uno que sea miscible en agua, por ejemplo un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, una cetona, tal como acetona, un éter, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, o una mezcla de los mismos; el etanol resulta particularmente deseable. La cantidad de agua en el solvente hídrico puede ser del 10-25% en volumen del solvente, o preferiblemente próxima al 20% en volumen.

25

30

El aripiprazol puede formar fácilmente una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable. En cuanto a dicho ácido, por ejemplo, se pueden citar un ácido inorgánico, tal como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, etc.; y un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, etc. De forma similar a las formas libres del aripiprazol, estas sales de adición de ácido pueden ser también empleadas como los principios activos en la presente invención.

35

Se separa el compuesto objeto así obtenido a través de cada una de las etapas de producción del sistema de reacción por medios de separación habituales, y se puede purificar además. En cuanto a los medios de separación y purificación, por ejemplo, se pueden citar un método de destilación, un método de extracción con solvente, un método de dilución, un método de recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía preparatoria en capa fina y similares.

40

La composición farmacéutica: el segundo ingrediente

45

En la composición de la presente invención, se usa un estabilizador del estado de ánimo seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo como segundo ingrediente.

50

El estabilizador del estado de ánimo puede estar en forma de base libre o de sal (una sal de adición de ácido o similar). Además, el estabilizador del estado de ánimo puede ser una modificación racémica o enantiómeros R y S. Los estabilizadores del estado de ánimo pueden ser usados solos, y, en caso de necesidad, se pueden usar dos o más estabilizadores del estado de ánimo en combinación. Se prefiere el uso de un estabilizador del estado de ánimo.

55

El estabilizador del estado de ánimo puede formar fácilmente una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable. En cuanto a dicho ácido, se pueden citar, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, etc.; y un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, etc. De forma similar a las formas libres del inhibidor de la recaptación, estas sales de adición de ácido pueden ser también empleadas como los principios activos en la presente invención.

60

Entre los estabilizadores del estado de ánimo, un compuesto que tenga un grupo ácido puede formar fácilmente una sal por reacción con un compuesto básico farmacéuticamente aceptable. En cuanto a dicho compuesto básico, se pueden citar un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido

65



de calcio y similares; un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares; y un alcoholato metálico, por ejemplo, metilato de sodio, etilato de potasio y similares.

5 La forma salina así obtenida del estabilizador del estado de ánimo es separada del sistema de reacción por medios de separación habituales, y puede ser además purificada. En cuanto a los medios de separación y purificación, por ejemplo, se pueden citar un método de destilación, un método de extracción con solvente, un método de dilución, un método de recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía preparatoria en capa fina y similares.

10 Combinación del primer ingrediente con el segundo ingrediente

15 Cuando se combina aripiprazol con al menos un estabilizador del estado de ánimo, los siguientes son ejemplos de dichas combinaciones: aripiprazol/litio, aripiprazol/ácido valproico, aripiprazol/divalproex sodio. La composición farmacéutica que incluye la combinación preferible anterior posee una excelente eficacia. Por lo tanto, dicha composición tiene menos efectos colaterales y un excelente perfil de seguridad.

20 En otra realización de la presente invención, se puede combinar aripiprazol, o deshidroaripiprazol, con más de un estabilizador del estado de ánimo.

25 En cuanto a la combinación de deshidroaripiprazol con uno o más estabilizadores del estado de ánimo, los siguientes son ejemplos de dichas combinaciones: deshidroaripiprazol/litio, deshidroaripiprazol/ácido valproico, deshidroaripiprazol/divalproex sodio. La composición farmacéutica que incluye la combinación preferible anterior posee una excelente eficacia. Por lo tanto, dicha composición tiene menos efectos colaterales y un excelente perfil de seguridad.

30 La composición de la presente invención es utilizada para tratar la manía en un paciente parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo. La manía incluye la manía aguda o los episodios mixtos.

La presente invención incluye composiciones para el tratamiento de la manía, donde se combinan tanto el derivado de carboestirilo con la actividad previamente indicada como el estabilizador del estado de ánimo con un soporte farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención incluye además composiciones para el tratamiento de la manía, donde se combina el derivado de carboestirilo con la actividad previamente indicada con un soporte farmacéuticamente aceptable en una composición, se combina el estabilizador del estado de ánimo con un soporte farmacéuticamente aceptable en una segunda composición y se administran las dos composiciones en los mismos o diferentes tiempos para suministrar el tratamiento deseado.

40 Dosificación

45 Se decide la dosificación del fármaco usado en la presente invención considerando las propiedades de cada fármaco constituyente que se ha de combinar, las propiedades de los fármacos tras la combinación y los síntomas del paciente. Como se ha indicado anteriormente, los derivados de carboestirilo y los estabilizadores del estado de ánimo pueden ser administrados por separado y no combinados en una composición. Se proporciona una descripción general de la dosificación en las siguientes directrices.

50 Aripiprazol o deshidroaripiprazol: en general, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/una vez al día (o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/dos veces al día), preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/una vez al día (o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/dos veces al día).

55 El aripiprazol, o deshidroaripiprazol, puede combinarse con al menos uno de cualquiera de los siguientes estabilizadores del estado de ánimo a los rangos de dosis indicados, o puede ser administrado por separado:

Litio: generalmente de aproximadamente 300 a aproximadamente 2.400 mg/día, de 300 mg a 1.200 mg dos veces al día, preferiblemente hasta que la concentración plasmática de litio sea de aproximadamente 0.8-1,2 mmol/l.

60 Ácido valproico: generalmente aproximadamente de 750 mg a 2.000 mg/día, o de 10 a 20 mg/kg/día.

Divalproex sodio: generalmente aproximadamente de 500 a 2.500 mg/día.

65 En general, la razón de pesos del primer ingrediente al segundo ingrediente es seleccionada según la directriz antes mencionada. En cuanto a la razón entre el primer ingrediente y el segundo ingrediente, si el primer ingrediente representa aproximadamente 1 parte en peso del anterior, el segundo ingrediente es utilizado a de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 partes en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a

aproximadamente 100 partes en peso.

Soportes farmacéuticamente aceptables

5 Como soportes farmacéuticamente aceptables, se incluyen diluyentes y excipientes generalmente usados en preparaciones farmacéuticas, tales como cargas, expansores, ligantes, humectantes, desintegrantes, surfactantes y lubricantes.

10 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser formulada como una preparación farmacéutica ordinaria, por ejemplo en forma de tabletas, de tabletas de fusión instantánea, de píldoras, de polvo, de líquido, de suspensión, de emulsión, de gránulos, de cápsulas, de supositorios o de inyección (líquido, suspensión, etc.), de trociscos, de espray intranasal, de parche percutáneo y similares.

15 En caso de dar forma a la formulación de tabletas, se puede usar una amplia variedad de soportes conocidos en este campo. Como ejemplos, se incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, xilitol, manitol, eritritol, sorbitol, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido sílico y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros ligantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarano, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de polioxietilensorbitán y  
20 ácidos grasos, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros desintegrantes; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceite hidrogenado y otros inhibidores de la desintegración; sales de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio y otros aceleradores de la absorción; glicerina, almidón y otros retenedores de humedad; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido sílico coloidal y otros adsorbentes; y talco refinado, estearato, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y otros lubricantes y similares. También se pueden formular las tabletas, si es necesario, como tabletas con revestimientos ordinarios, tales como tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas de gelatina, tabletas con revestimiento entérico y tabletas revestidas con película, así como tabletas  
25 dobles y tabletas de múltiples capas.

30 En caso de dar forma de píldoras, se puede usar una amplia variedad de soportes conocidos en este campo. Como ejemplos, se incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal endurecido, caolín, talco y otros excipientes; polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y otros ligantes; y laminarano, agar y otros desintegrantes y similares.

35 En caso de dar forma a la formulación de supositorio, se puede usar una amplia variedad de soportes conocidos en este campo. Como ejemplos, se incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, glicérido semisintético de gelatina y similares.

40 Se preparan cápsulas según métodos ordinarios mezclando cristales de aripiprazol anhidro como primer ingrediente y el segundo ingrediente y los diversos soportes antes descritos y empaquetándolos en cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (cápsulas de HPMC) y similares.

Además, la composición farmacéutica puede contener colorantes, conservantes, perfumes, saborizantes, edulcorantes y similares, así como otros fármacos.

45 Las cantidades del primer ingrediente y del segundo ingrediente que ha de contener la composición farmacéutica de la presente invención son adecuadamente seleccionadas entre un amplio rango dependiendo de las enfermedades que haya que tratar. En general, se combinan aproximadamente de 1 a 70 partes en peso, preferiblemente aproximadamente de 1 a 30 partes en peso, del primer ingrediente y el segundo ingrediente en la cantidad total en base a la composición farmacéutica.

50 Los métodos de administración de la composición farmacéutica de la presente invención no están específicamente restringidos. La composición es administrada dependiendo de cada tipo de forma de preparación y de la edad, el sexo y otras condiciones del paciente (grado y afecciones de la enfermedad, etc.). Por ejemplo, las tabletas, las píldoras, los líquidos, las suspensiones, las emulsiones, los gránulos y las cápsulas son administrados oralmente. En  
55 caso de una preparación para inyección, ésta es administrada intravenosamente, ya sea sola o mezclada con un líquido auxiliar común, tal como soluciones de glucosa o aminoácidos. Además, si es necesario, la preparación para inyección es administrada sola intradérmica, subcutánea o intraperitonealmente. En caso de un supositorio, se administra intrarrectalmente.

60 Las formas de administración de la composición farmacéutica de la presente invención pueden ser de cualquier tipo mediante el cual se puedan alcanzar los niveles efectivos tanto del aripiprazol como de los estabilizadores del estado de ánimo *in vivo* al mismo tiempo. En una realización, el aripiprazol, junto con un estabilizador del estado de ánimo, están contenidos en una composición farmacéutica y se puede administrar esta composición. Por otro lado, el aripiprazol y un estabilizador del estado de ánimo están cada uno de ellos contenidos individualmente en una  
65 preparación farmacéutica respectivamente, y se puede administrar cada una de estas preparaciones al mismo

tiempo o en tiempos diferentes.

La dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención para tratar y mejorar los trastornos del estado de ánimo puede ser utilizada relativamente en una pequeña cantidad, ya que la composición posee una excelente eficacia. Por lo tanto, la composición tiene menos efectos colaterales y un excelente perfil de seguridad.

La composición farmacéutica de la presente invención puede manifestar su efecto en una amplia gama de acciones de acomodación de la neurotransmisión. Como resultado de ello, la composición de la presente invención establece una neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica pseudohomeostática (como resultado del agonismo parcial), la cual, como resultado de los procesos neurofisiopatológicos, ha cesado de funcionar con normalidad.

La presente invención será explicada con más detalle mediante Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos de muestra de formulación ilustrativos. En primer lugar, se explican los métodos analíticos.

#### Métodos analíticos

(1) Se midió el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  utilizando TMS como patrón.

(2) Difracción de rayos X de polvo.

Utilizando el medidor de difracción RAD-2B fabricado por Rigaku Denki, se midió el patrón de difracción de rayos X de polvo a temperatura ambiente usando un tubo llenado con  $\text{Cu K}\alpha$  (35 kV, 20 mA) como fuente de rayos X con un goniómetro de ángulo amplio, una ranura de dispersión de  $1^\circ$ , una ranura de interceptación de la luz de 0,15 mm, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. Se realizó la recogida de datos en modo de barrido continuo a  $2\theta$  a una velocidad de barrido de  $5^\circ/\text{minuto}$  en etapas de barrido de  $0,02^\circ$  en el rango de  $3^\circ$  a  $40^\circ$ .

(3) Se midió el espectro de IR mediante el método de KBr.

(4) Análisis termogravimétrico/térmico diferencial.

Se realizó el análisis termogravimétrico/térmico diferencial usando una unidad de control SSC 5200 y una unidad de medición térmica diferencial/termogravimétrica simultánea TG/DTA 220 fabricada por Seiko Corp. Se pusieron muestras (5 - 10 mg) en bandejas de aluminio abiertas y se calentaron de  $20^\circ\text{C}$  a  $200^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$ . Se usó  $\alpha$ -alúmina como sustancia patrón.

(5) Calorimetría de barrido diferencial.

Se realizó el análisis termogravimétrico/térmico diferencial usando una unidad de control SSC 5200 y un calorímetro de barrido diferencial DSC 220C fabricado por Seiko Corp. Se pusieron muestras (5 - 10 mg) en bandejas de aluminio corrugadas y se calentaron de  $20^\circ\text{C}$  a  $200^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$ . Se usó  $\alpha$ -alúmina como sustancia patrón.

(6) Medición del tamaño de partícula.

Se suspendieron las partículas (0,1 g) que habían de ser medidas en 20 ml de una solución en n-hexano de 0,5 g de lecitina de soja y se midió el tamaño de partícula usando un medidor de distribución de tamaños (Microtrack HRA, fabricado por Microtrack Co.).

#### Ejemplo de referencia 1

Se añadieron monoclóhidrato de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo (19,4 g) y 16,2 g de 1-clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)piperadina a una solución de 8,39 g de carbonato de potasio disueltos en 140 ml de agua, y se sometió a reflujo durante 3 horas con agitación. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla y se recogieron los cristales precipitados por filtración. Se disolvieron estos cristales en 350 ml de acetato de etilo y se eliminaron aproximadamente 210 ml de azeótropo de agua/acetato de etilo a reflujo. Se enfrió la solución restante y se recogieron los cristales precipitados por filtración. Se secaron los cristales resultantes a  $60^\circ\text{C}$  durante 14 horas, para obtener 20,4 g (74,2%) de producto bruto de aripiprazol.

Se recristalizó el producto bruto de aripiprazol (30 g) obtenido anteriormente con 450 ml de etanol según los métodos descritos en la Publicación de Patente No Examinada Japonesa N° 191256/1990, y se secaron los cristales resultantes a  $80^\circ\text{C}$  durante 40 horas, para obtener cristales de aripiprazol anhidro. El rendimiento fue de 29,4 g (98,0%).

El punto de fusión (pf) de estos cristales de aripiprazol anhidro era de  $140^\circ\text{C}$ , el cual es idéntico al punto de fusión de los cristales de aripiprazol anhidro descritos en la Publicación de Patente No Examinada Japonesa N° 191256/1990.

#### Ejemplo de referencia 2

Se disolvió el producto bruto de aripiprazol (6.930 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 con calor calentando en 138 litros de etanol hídrico (contenido en agua del 20% en volumen) según el método presentado en el 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, se enfrió la solución gradualmente (2-3 horas) hasta la temperatura ambiente y se enfrió después a casi  $0^\circ\text{C}$ . Se recogieron los cristales precipitados por filtración, para obtener aproximadamente 7.200 g de hidrato de aripiprazol (estado húmedo).

Se secaron los cristales de hidrato de aripiprazol en estado húmedo obtenidos anteriormente a 80°C durante 30 horas, para obtener 6.480 g (93,5%) de cristales de hidrato de aripiprazol. El punto de fusión (pf) de estos cristales era de 139,5°C.

- 5 El contenido acuoso de los cristales fue confirmado por el método de Karl Fischer; el valor de humedad era del 0,03%, por lo que se confirmó que los cristales eran un producto anhidro.

### Ejemplo de referencia 3

- 10 Se secó el hidrato de aripiprazol (820 g) en estado húmedo obtenido en el Ejemplo de referencia 2 a 50°C durante 2 horas, para obtener 780 g de cristales de hidrato de aripiprazol. El valor de humedad de los cristales era del 3,82% medido según el método de Karl Fischer. Tal como se muestra en la Figura 6, el análisis termogravimétrico/térmico diferencial reveló picos endotérmicos a 75,0, 123,5 y 140,5°C. Dado que la deshidratación se inició casi a 70°C, no se observó ningún punto de fusión (pf) claro.

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

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

### Ejemplo de referencia 4

- 25 Se molieron los cristales de hidrato de aripiprazol (500,3 g) obtenidos en el Ejemplo de referencia 3 usando un molino de muestras (atomizador de pequeño tamaño). Se fijó la velocidad de giro del eje principal a 12.000 rpm y la velocidad de giro de alimentación a 17 rpm, y se usó un tamiz en espiguilla de 1,0 mm. La molienda finalizó en 3 minutos, y se obtuvieron 474,6 g (94,9%) de hidrato de aripiprazol A.

- 30 El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido de este modo tenía un tamaño medio de partícula de 20-25  $\mu\text{m}$ . No se determinó el punto de fusión (pf), ya que se observó que se iniciaba la deshidratación aproximadamente a 70°C.

- 35 El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido anteriormente exhibía un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , TMS) que era substancialmente idéntico al espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostrado en la Figura 2. Concretamente, tenía picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (t ancho, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 ppm (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 ppm (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 ppm (m, 1H), 7,28-7,32 ppm (m, 2H) y 10,00 ppm (s, 1H).

- 40 El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido anteriormente tenía un espectro de difracción de rayos X de polvo que era substancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 3. Concretamente, tenía picos característicos a  $2\theta = 12,6^\circ, 15,4^\circ, 17,3^\circ, 18,0^\circ, 18,6^\circ, 22,5^\circ$  y  $24,8^\circ$ . Este patrón es diferente al del espectro de rayos X de polvo del hidrato de aripiprazol no molido mostrado en la Figura 7.

- 45 El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido anteriormente tenía bandas de absorción de infrarrojos a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y  $784\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de IR (KBr).

- 50 Tal como se muestra en la Figura 1, el hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido anteriormente tenía un pico débil a 71,3°C en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial y un pico endotérmico ancho (correspondiendo la pérdida de peso observada a una molécula de agua) a entre 60 y 120°C, lo cual era claramente diferente con respecto a la curva endotérmica del hidrato de aripiprazol no molido (véase la Figura 6).

- 55 Se apreciará que otras realizaciones y usos resultarán evidentes para los expertos en la técnica y que la invención no se limita a estos ejemplos ilustrativos específicos.

### Ejemplo 1

- 60 Se secó el hidrato de aripiprazol A (polvo) (44,29 kg) obtenido en los Ejemplos de referencia a 100°C durante 24 horas usando una secadora de aire caliente y se volvió a calentar a 120°C durante 3 horas, para obtener 42,46 kg (rendimiento: 99,3%) de cristales de aripiprazol anhidro B. Estos cristales de aripiprazol anhidro B tenían un punto de fusión (pf) de 139,7°C.

- 65 Los cristales de aripiprazol anhidro B obtenidos anteriormente tenían un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , TMS) que era substancialmente idéntico al espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostrado en la Figura 4. Concretamente, tenían picos característicos a 1,55-1,63 ppm (m, 2H), 1,68-1,78 ppm (m, 2H), 2,35-2,46 ppm (m, 4H), 2,48-2,56 ppm (m, 4H +

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

5 Los cristales de aripiprazol anhidro B obtenidos anteriormente tenían un espectro de difracción de rayos X de polvo que era substancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura 5. Concretamente, tenían picos característicos a  $2\theta = 11,0^\circ$ ,  $16,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $20,3^\circ$  y  $22,1^\circ$ .

10 Los cristales de aripiprazol anhidro B obtenidos anteriormente tenían bandas notables de absorción de infrarrojos a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de IR (KBr). Los cristales de aripiprazol anhidro B obtenidos anteriormente exhibían un pico endotérmico en la proximidad de aproximadamente  $141,5^\circ\text{C}$  en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Los cristales de aripiprazol anhidro B obtenidos anteriormente exhibían un pico endotérmico en la proximidad de aproximadamente  $140,7^\circ\text{C}$  en la calorimetría de barrido diferencial.

15

## Ejemplo 2

Unión a receptores en el receptor de  $5\text{HT}_{1A}$

20 1. Materiales y métodos

1.1 Compuesto de ensayo

25

Se usó 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo (aripiprazol) como compuesto de ensayo.

1.2 Compuestos de referencia

30

Se usaron serotonina (5-HT) y WAY-100635 (N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-piridil)ciclohexanocarboxamida, un antagonista de los receptores de  $5\text{-HT}_{1A}$ , fabricado por RBI (Natick, Mass.), como compuestos de referencia.

1.3 Vehículo

35

Se usó sulfóxido de dimetilo (DMSO), fabricado por Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), como vehículo.

1.4 Preparación de compuestos de ensayo y de referencia

40

Se disolvió el compuesto de ensayo en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100%, para obtener soluciones madre 100  $\mu\text{M}$  (la concentración final de DMSO en todos los tubos que contenían compuesto de ensayo era del 1%, v/v). Se prepararon todos los demás compuestos de referencia por el mismo método usando agua doblemente destilada en lugar de DMSO.

1.5 Procedimiento experimental para el ensayo de unión de  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$

45  
50  
55

Se estudiaron los compuestos de ensayo y de referencia por triplicado a 10 concentraciones diferentes (0,01, 0,1, 1, 5, 10, 50, 100, 1.000, 10.000 y 50.000 nM) en cuanto a sus efectos sobre la unión  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  basal a membranas de células CHO h5- $\text{HT}_{1A}$ . Se llevaron a cabo las reacciones en tubos de ensayo de vidrio de 5 ml que contenían 8  $\mu\text{l}$  de fármaco de ensayo/referencia mezclado con 792  $\mu\text{l}$  de tampón (Tris HCl 25 mM, NaCl 50 mM,  $\text{MgCl}_2$  5 mM, EGTA 0,1 mM, pH=7,4) que contenía GDP (1  $\mu\text{M}$ ),  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  (0,1 nM) y membranas de células CHO h5- $\text{HT}_{1A}$  (10  $\mu\text{g}$  de proteína/reacción; NEN Life Science Products, Boston, Mass.; catálogo #CRM035, lote #501-60024, GenBank # X13556). Las reacciones procedieron durante 60 min. a temperatura ambiente y finalizaron por filtración rápida a través de papel de filtro Whatman GF/B, usando una cosechadora Brandel y 4 lavados con 3 ml de tampón helado cada uno. Se midió la radiactividad S unida al papel de filtro usando recuento de centelleo líquido (1272 Clinigamma, LKB/Wallach).

1.6 Procedimiento experimental para determinar la afinidad de unión del compuesto de ensayo aripiprazol por el receptor de h5- $\text{HT}_{1A}$

60

Se estudió el compuesto de ensayo por triplicado a 10 diferentes concentraciones (0,01, 0,1, 1, 10, 50, 100, 500, 1.000, 5.000 y 10.000 nM) para determinar su desplazamiento de la unión de  $[^3\text{H}]\text{8-OH-DPAT}$  (1 nM; NEN Life Sciences; catálogo #NET 929, lote #3406035, actividad específica = 124,9 Ci/mmol) a los receptores de h5- $\text{HT}_{1A}$  en membranas de células CHO (15-20  $\mu\text{g}$  de proteína; NEN Life Science Products, catálogo #CRM035, lote #501-60024). Se incubaron las membranas (396  $\mu\text{l}$ ) en tubos de vidrio de 5 ml que contenían  $[^3\text{H}]\text{8-OH-DPAT}$  (396  $\mu\text{l}$ ), compuesto de ensayo o vehículo (8  $\mu\text{l}$ ) y tampón A (Tris HCl 50 mM,  $\text{MgSO}_4$  10 mM, EDTA 0,5 mM, 0,1% (p/v) de

ácido ascórbico, pH = 7,4). Todos los ensayos procedieron durante 60 min. a temperatura ambiente y finalizaron por filtración rápida a través de papel de filtro Whatman GF/B (preempapado en tampón B; Tris HCl 50 mM, pH=7,4), usando una cosechadora Brandel y 4 lavados con 1 ml de tampón B helado. Se determinó la unión no específica en presencia de (+)8-OH-DPAT 10  $\mu$ M.

5

### 1.7 Parámetros determinados

La serotonina (5-HT) es un agonista total de los receptores de h5-HT<sub>1A</sub> que estimula aumentos en la unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S basal a los receptores de h5-HT<sub>1A</sub> en membranas de células CHO recombinantes. Se estudió el compuesto de ensayo a 10 concentraciones para determinar los efectos sobre la unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S basal en relación a los producidos por 5-HT 10  $\mu$ M. Se calcularon la potencia relativa (CE<sub>50</sub>, intervalo de confianza del 95%) y la actividad agonista intrínseca (% de E<sub>máx</sub> para 5-HT 10  $\mu$ M) para cada compuesto por análisis de regresión no lineal computerizado de los datos completos de concentración-efecto. Se determinó la afinidad de unión del compuesto de ensayo por el receptor de h5-HT<sub>1A</sub> por su capacidad para evitar la unión de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT a membranas de células CHO que expresan este receptor. Se usó análisis de regresión no lineal de los datos de unión competitiva para calcular la constante de inhibición (CI<sub>50</sub>, intervalo de confianza del 95%), que es la concentración de compuesto de ensayo que ocupa la mitad de los sitios h5-HT<sub>1A</sub> específicamente unidos por [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT. Se calculó la afinidad de los receptores de h5-HT<sub>1A</sub> por el compuesto de ensayo (K<sub>i</sub>, intervalo de confianza del 95%) mediante la ecuación:  $K_i = (CI_{50}) / (1 + ([^3H]8-OH-DPAT) / K_d)$ , donde la K<sub>d</sub> para [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT en h5-HT<sub>1A</sub> = 0,69 nM (NEN Life Sciences). Todas las estimaciones de afinidad de unión de fármacos, potencia y eficacia intrínseca en el receptor h5-HT<sub>1A</sub> fueron calculadas usando GraphPad Prism versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

10

15

20

25

### 2. Resultados

El compuesto de ensayo y 5-HT producían aumentos dependientes de la concentración por encima de la unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S basal. El DMSO al 1% estudiado por sí solo no tenía ningún efecto sobre la unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S basal o inducida por fármacos.

30

El compuesto de ensayo (CE<sub>50</sub>=2,12 nM) y 5-HT (CE<sub>50</sub>=3,67 nM) estimulaban potentemente la unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S basal. Las estimaciones de la potencia y de la eficacia agonista intrínseca fueron derivadas por análisis de regresión no lineal con coeficientes de correlación ( $r^2$ ) > 0,98 en cada caso (Tabla 1). El compuesto de ensayo ejercía eficacias de agonista parcial en el rango del 65-70%. WAY-100635 no producía cambios significativos (prueba t de Student no pareada) en la unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S basal a todas las concentraciones estudiadas (Tabla 1). WAY-100635 sí inhibía, sin embargo, por completo los efectos de 5-HT y del compuesto de ensayo sobre la unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S a los receptores de h5-HT<sub>1A</sub> en membranas de células CHO (Tabla 2). A continuación, se muestran las Tablas 1 y 2.

35

40

El compuesto de ensayo demostró una gran afinidad de unión por los receptores de h5-HT<sub>1A</sub> en membranas de células CHO (CI<sub>50</sub> 4,03 nM, intervalo de confianza del 95%=2,67 a 6,08 nM; K<sub>i</sub>=1,65 nM, intervalo de confianza del 95%=1,09 a 2,48).

Tabla 1

Potencia (CE <sub>50</sub> ) y eficacia agonista intrínseca (E <sub>máx</sub> ) del compuesto de ensayo y de los fármacos de referencia en un ensayo de unión h5-HT <sub>1A</sub> [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S en membranas de células CHO			
Fármaco	CE <sub>50</sub> , nM (intervalo de confianza del 95%)	E <sub>máx</sub> (% $\pm$ SEM)	Bondad de ajuste ( $r^2$ )
Compuesto de ensayo	2,12 (0,87 a 5,16)	68,13 $\pm$ 3,16	0,986
5-HT	3,67 (1,56 a 8,63)	98,35 $\pm$ 4,47	0,986
WAY-100635	-----	-----	-----

45

Tabla 2

Potencia inhibitoria (CI <sub>50</sub> ) de WAY-100635 frente a una concentración 1 mM de 5-HT y compuesto de ensayo en un ensayo de unión h5-HT <sub>1A</sub> [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S en membranas de células CHO		
Combinación de fármacos	Potencia de inhibición de WAY-100635, CI <sub>50</sub> , nM (intervalo de confianza del 95%)	Bondad de ajuste ( $r^2$ )
5-HT + WAY-100635	217,1 (127,4 a 369,7)	0,988
Compuesto de ensayo + WAY-100635	392,2 (224,1 a 686,2)	0,989

**Ejemplo 3**

**Ejemplos de formulación**

5 A continuación, se presentan varios ejemplos de formulación no limitativos de aripiprazol o deshidroaripiprazol con estabilizadores del estado de ánimo.

Ejemplo de muestra de formulación 1

Cristales de aripiprazol anhidro B	5 mg
Litio	600 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
<hr/> Total	<hr/> 800 mg

10 Según un método de preparación que es bien conocido para alguien con conocimientos ordinarios en la técnica, se prepara una tableta que contiene la formulación antes mencionada.

Ejemplo de muestra de formulación 2

Cristales de aripiprazol anhidro B	5 mg
Ácido valproico	1.000 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
<hr/> Total	<hr/> 1.200 mg

15 Según un método habitual, se prepara una tableta que contiene la formulación antes mencionada.

Ejemplo de muestra de formulación 3

Cristales de aripiprazol anhidro B	5 mg
Divalproex sodio	750 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
<hr/> Total	<hr/> 950 mg

20 Según un método habitual, se prepara una tableta que contiene la formulación antes mencionada.

25 A continuación, se presentan varios ejemplos de formulación no limitativos de deshidroaripiprazol y estabilizadores del estado de ánimo.

Ejemplo de muestra de formulación 4

Deshidroaripiprazol	5 mg
Litio	600 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
<hr/> Total	<hr/> 800 mg

30 Según un método de preparación que es bien conocido para alguien con conocimientos ordinarios en la técnica, se prepara una tableta que contiene la formulación antes mencionada.

Ejemplo de muestra de formulación 5

Deshidroaripiprazol	5 mg
Ácido valproico	1.000 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
<hr/> Total	<hr/> 1.200 mg

35

Según un método común, se prepara una tableta que contiene la formulación antes mencionada.

Ejemplo de muestra de formulación 6

Deshidroaripiprazol	5 mg
Divalproex sodio	750 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
<u>Total</u>	<u>950 mg</u>

5

Según un método común, se prepara una tableta que contiene la formulación antes mencionada.

**Ejemplo 4**

10 Método de tratamiento de pacientes con un nuevo diagnóstico, episodio recurrente o refractario de trastorno bipolar (I o II) con o sin rasgos psicóticos, episodio maníaco o mixto, como se define mediante los criterios DSM-IV-R.

15 Se evalúa una combinación de aripiprazol, o de un metabolito de aripiprazol, y al menos un estabilizador del estado de ánimo como terapia para pacientes con un nuevo diagnóstico, episodio recurrente o refractario de trastorno bipolar (I o II), manía aguda o depresión bipolar. Se evalúa a pacientes con una edad de entre 18 y 65 años a quienes se ha diagnosticado un trastorno bipolar (I o II), manía aguda o depresión bipolar para asegurarse de que tienen una puntuación basal en la Escala de Clasificación de Manía de Young (ECMY) de más de 24. Sólo los pacientes con esta puntuación ECMY reciben tratamiento. Estos pacientes son entrevistados para obtener una historia médica y psiquiátrica completa. Se administra primeramente aripiprazol, o un metabolito del aripiprazol, a una dosis de 10 mg/día y se aumenta a 30 mg/día según sea necesario de acuerdo a la opinión del psiquiatra que realiza la monitorización. Se administra el aripiprazol, o un metabolito del aripiprazol, a estos pacientes a una dosis de 10 mg/día a 30 mg/día durante un período de al menos cuatro semanas, y de hasta ocho semanas para pacientes que responden bien a este tratamiento durante las cuatro primeras semanas. Se administra el aripiprazol, o el metabolito de aripiprazol, junto con al menos un estabilizador del estado de ánimo, donde el estabilizador del estado de ánimo es litio, ácido valproico, divalproex sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam o clonazepam.

20 El aripiprazol, o el metabolito de aripiprazol, puede ser administrado en una forma de dosificación, por ejemplo una tableta, y el estabilizador del estado de ánimo puede ser administrado en una forma de dosificación independiente, por ejemplo una tableta. La administración puede ser realizada aproximadamente al mismo tiempo o en tiempos diferentes durante el día. Las dosificaciones pueden estar dentro de los rangos antes proporcionados para cada uno del aripiprazol, un metabolito de aripiprazol y el estabilizador del estado de ánimo.

25 De manera alternativa, se administra una forma de dosificación que contiene aripiprazol, o un metabolito de aripiprazol, en combinación con al menos un estabilizador del estado de ánimo y un soporte farmacéuticamente aceptable. Dichas combinaciones incluyen, sin limitación, las siguientes: aripiprazol/litio, aripiprazol/ácido valproico, aripiprazol/divalproex sodio, aripiprazol/carbamazapina, aripiprazol/oxcarbamazapina, aripiprazol/zonisamida, aripiprazol/lamotragina, aripiprazol/topiramato, aripiprazol/gabapentina, aripiprazol/levetiracetam y aripiprazol/clonazepam. Se observa una mejora en el alivio de los síntomas del trastorno bipolar (I o II), de la manía aguda o de la depresión bipolar en estos pacientes tras la administración de aripiprazol, o de un metabolito de aripiprazol, y del uno o más estabilizadores del estado de ánimo, como muestran los resultados del estudio realizado durante y después de la duración de la administración de aripiprazol, o de un metabolito de aripiprazol, y del estabilizador del estado de ánimo. La ECMY y otras medidas, tales como CGI, AIMS, SAS, Simpson & Angus y Barnes, comúnmente conocidas para alguien con conocimientos ordinarios en la técnica, son administradas a estos pacientes. Los resultados demuestran una normalización del estado de ánimo.

**Ejemplo 5**

30 Eficacia del aripiprazol en combinación con valproato o litio en el tratamiento de la manía en pacientes parcialmente no respondedores a la monoterapia con valproato o litio.

35 Se realiza una prueba controlada con placebo, aleatorizada, de doble ciego y de 6 semanas para determinar la eficacia de la terapia combinada con aripiprazol y o bien valproato o bien litio en comparación con valproato o litio solos en el tratamiento de episodios maníacos agudos o bipolares mixtos. Los métodos usados son generalmente como describen Tohen *et al.*, (Arch. Gen. Psychiatry, enero de 2002; 59(1): 62-9). El objetivo es evaluar la eficacia del aripiprazol (1-30 mg/día) vs placebo cuando se añade a una terapia en curso de estabilización del estado de ánimo, según se mide por las reducciones en las puntuaciones de la Escala de Clasificación de la Manía de Young (ECMY). Se aleatoriza a pacientes con trastorno bipolar, episodio maníaco o mixto, que responden inadecuadamente a más de dos semanas de terapia con litio (600 mg/día) o valproato (500 mg/día) para que reciban



coterapia (aripiprazol + estabilizador del estado de ánimo) o monoterapia (placebo + estabilizador del estado de ánimo). Los resultados indican que la coterapia con aripiprazol mejora las puntuaciones totales ECMY de los pacientes en mayor medida que la monoterapia. Los índices de respuesta clínica ( $> o = 50\%$  de mejora en la ECMY) son mayores con coterapia. La coterapia con aripiprazol mejora las puntuaciones totales de la Escala de Clasificación de la Depresión de Hamilton de 21 elementos (HAMD-21) en mayor medida que la monoterapia. En pacientes con episodios mixtos con síntomas depresivos de moderados a severos (episodio mixto DSM-IV; puntuación HAMD-21 de  $> o = 20$  a nivel basal), la coterapia con aripiprazol mejora las puntuaciones HAMD-21 en comparación con la monoterapia. Los síntomas extrapiramidales (Escala de Simpson-Angus, Escala de Barnes Akathisia, Escala de Movimientos Involuntarios Anormales) no cambian significativamente del nivel basal al punto final en cualquiera de los grupos de tratamiento. En comparación con el uso de valproato o litio solo, la adición de aripiprazol proporcionaba una eficacia superior en el tratamiento de episodios bipolares maníacos y mixtos.

### Ejemplo 6

15 Eficacia del deshidroaripiprazol en combinación con valproato o litio en el tratamiento de la manía en pacientes parcialmente no respondedores a la monoterapia con valproato o litio.

Se realiza una prueba controlada con placebo, aleatorizada, de doble ciego y de 6 semanas para determinar la eficacia de la terapia combinada con deshidroaripiprazol y o bien valproato o bien litio, en comparación con valproato o litio solo, en el tratamiento de episodios bipolares maníacos agudos o mixtos. Los métodos usados son generalmente como describen Tohen *et al.*, (Arch. Gen. Psychiatry, enero de 2002; 59(1):62-9). El objetivo es evaluar la eficacia del deshidroaripiprazol (1-30 mg/día) vs placebo cuando se añade a una terapia en curso de estabilización del estado de ánimo, según se mide por las reducciones en las puntuaciones de la Escala de Clasificación de la Manía de Young (ECMY). Se aleatoriza a pacientes con trastorno bipolar, episodio maníaco o mixto, que no responden adecuadamente a más de dos semanas de terapia con litio (600 mg/día) o valproato (500 mg/día) para que reciban coterapia (deshidroaripiprazol + estabilizador del estado de ánimo) o monoterapia (placebo + estabilizador del estado de ánimo). Los resultados indican que la coterapia con deshidroaripiprazol mejora las puntuaciones totales ECMY de los pacientes en mayor medida que la monoterapia. Los índices de respuesta clínica ( $> o = 50\%$  de mejora en la ECMY) son mayores con la coterapia. La coterapia con deshidroaripiprazol mejora las puntuaciones totales de la Escala de Clasificación de la Depresión de Hamilton de 21 elementos (HAMD-21) en mayor medida que la monoterapia. En pacientes con episodios mixtos con síntomas depresivos de moderados a severos (episodio mixto DSM-IV; puntuación HAMD-21 de  $> o = 20$  a nivel basal), la coterapia con deshidroaripiprazol mejora las puntuaciones HAMD-21 en comparación con la monoterapia. Los síntomas extrapiramidales (Escala de Simpson-Angus, Escala de Barnes Akathisia, Escala de Movimientos Involuntarios Anormales) no cambian significativamente del nivel basal al punto final en cualquiera de los grupos de tratamiento. En comparación con el uso de valproato o litio solo, la adición de deshidroaripiprazol proporcionaba una eficacia superior en el tratamiento de episodios bipolares maníacos y mixtos.

### Ejemplo 7

40 Un estudio controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego de aripiprazol como tratamiento adyuvante para la manía en adolescentes.

Este estudio controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado examina la eficacia y la tolerabilidad del aripiprazol en combinación con divalproex (DVP) para la manía aguda en adolescentes con trastorno bipolar. Los métodos empleados son esencialmente como describen Delbello *et al.*, (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, octubre de 2002; 41(10):1216-23). Se tiene la hipótesis de que el DVP en combinación con aripiprazol es más efectivo que el DVP solo para tratar la manía asociada al trastorno bipolar en adolescentes. Treinta adolescentes bipolares maníacos o mixtos I (12-18 años) reciben una dosis inicial de DVP de 20 mg/kg y se les asigna aleatoriamente a 6 semanas de terapia de combinación con aripiprazol, aproximadamente 10 mg/día, o placebo. Las medidas de eficacia primarias son el cambio del nivel basal al punto final en la puntuación de la Escala de Clasificación de la Manía de Young (ECMY) y en el índice de respuesta de la ECMY. Se valoran la seguridad y la tolerabilidad semanalmente. El grupo de DVP + aripiprazol demuestra una mayor reducción en las puntuaciones ECMY del nivel basal al punto final que el grupo de DVP + placebo. Además, el índice de respuesta de la ECMY es significativamente mayor en el grupo de DVP + aripiprazol que en el grupo de DVP + placebo. No se observan diferencias de grupo significativas del nivel basal al punto final en las medidas de seguridad. La sedación, clasificada como leve o moderada, es más común en el grupo de DVP + aripiprazol que en el grupo de DVP + placebo. Los resultados indican que el aripiprazol en combinación con DVP es más eficaz para el tratamiento de la manía bipolar en adolescentes que el DVP solo. Además, los resultados sugieren que el aripiprazol es bien tolerado cuando se usa en combinación con DVP para el tratamiento de la manía.

**Ejemplo 8**

Un estudio controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego de deshidroaripiprazol como tratamiento adyuvante para la manía en adolescentes.

5 Este estudio controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado examina la eficacia y la tolerabilidad del deshidroaripiprazol en combinación con divalproex (DVP) para la manía aguda en adolescentes con trastorno bipolar. Los métodos empleados son esencialmente como describen Delbello *et al.*, (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, octubre de 2002; 41(10): 1216-23). Se tiene la hipótesis de que el DVP en combinación con deshidroaripiprazol es más efectivo que el DVP solo para tratar la manía asociada al trastorno bipolar en adolescentes. Treinta adolescentes bipolares maníacos o mixtos I (12-18 años) reciben una dosis inicial de DVP de 10 20 mg/kg y se les asigna aleatoriamente a 6 semanas de terapia de combinación con deshidroaripiprazol, aproximadamente 10 mg/día, o placebo. Las medidas de eficacia primarias son el cambio del nivel basal al punto final en la puntuación de la Escala de Clasificación de la Manía de Young (ECMY) y en el índice de respuesta de la 15 ECMY. Se valoran la seguridad y la tolerabilidad semanalmente. El grupo de DVP + deshidroaripiprazol demuestra una mayor reducción en las puntuaciones de la ECMY del nivel basal al punto final que el grupo de DVP + placebo. Además, el índice de respuesta de la ECMY es significativamente mayor en el grupo de DVP + deshidroaripiprazol que en el grupo de DVP + placebo. No se observan diferencias de grupo significativas del nivel basal al punto final en las medidas de seguridad. La sedación, clasificada como leve o moderada, es más común en el grupo de DVP + deshidroaripiprazol que en el grupo de DVP + placebo. Los resultados indican que el deshidroaripiprazol en combinación con DVP es más eficaz para el tratamiento de la manía bipolar en adolescentes que el DVP solo. 20 Además, los resultados sugieren que el aripiprazol es bien tolerado cuando se usa en combinación con DVP para el tratamiento de la manía.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica para uso en un método para tratar la manía en un paciente parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo, que contiene al menos un derivado de carboestirilo seleccionado entre el grupo consistente en aripiprazol y deshidroaripiprazol en combinación con al menos un estabilizador del estado de ánimo seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo.
- 10 2. La composición para uso según la Reivindicación 1, donde el al menos un derivado de carboestirilo es aripiprazol.
3. La composición para uso según la Reivindicación 1, donde el al menos un derivado de carboestirilo es deshidroaripiprazol.
- 15 4. La composición para uso según la Reivindicación 2, donde el aripiprazol son cristales de aripiprazol anhidro B.
5. La composición para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el al menos un estabilizador del estado de ánimo es seleccionado entre el grupo consistente en litio.
- 20 6. La composición para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el al menos un estabilizador del estado de ánimo es seleccionado entre el grupo consistente en ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo.
7. La composición para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que además incluye al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. La composición para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde la manía es manía aguda.
9. La composición para uso según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde la manía es un episodio bipolar mixto.
- 30 10. Uso de una combinación de al menos un derivado de carboestirilo seleccionado entre el grupo consistente en aripiprazol y deshidroaripiprazol y al menos un estabilizador del estado de ánimo seleccionado entre el grupo consistente en litio, ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la manía en un paciente parcialmente no respondedor a la monoterapia con litio, ácido valproico, divalproex sodio o una sal del mismo, consistente en la administración del medicamento en una cantidad que es efectiva para tratar la manía en el paciente.
- 35 11. El uso según la Reivindicación 10, donde el derivado de carboestirilo y el al menos un estabilizador del estado de ánimo son administrados por separado.
- 40 12. El uso de la Reivindicación 10 ó 11, donde el al menos un derivado de carboestirilo es aripiprazol.
13. El uso de la Reivindicación 10 ó 11, donde el al menos un derivado de carboestirilo es deshidroaripiprazol.
- 45 14. El uso de la Reivindicación 12, donde el aripiprazol son cristales de aripiprazol anhidro B.
15. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 14, donde el al menos un estabilizador del estado de ánimo es seleccionado entre el grupo consistente en litio.
- 50 16. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 14, donde el al menos un estabilizador del estado de ánimo es seleccionado entre el grupo consistente en ácido valproico, divalproex sodio y una sal del mismo.
17. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 16, donde la manía es manía aguda.
- 55 18. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 16, donde la manía es un episodio bipolar mixto.

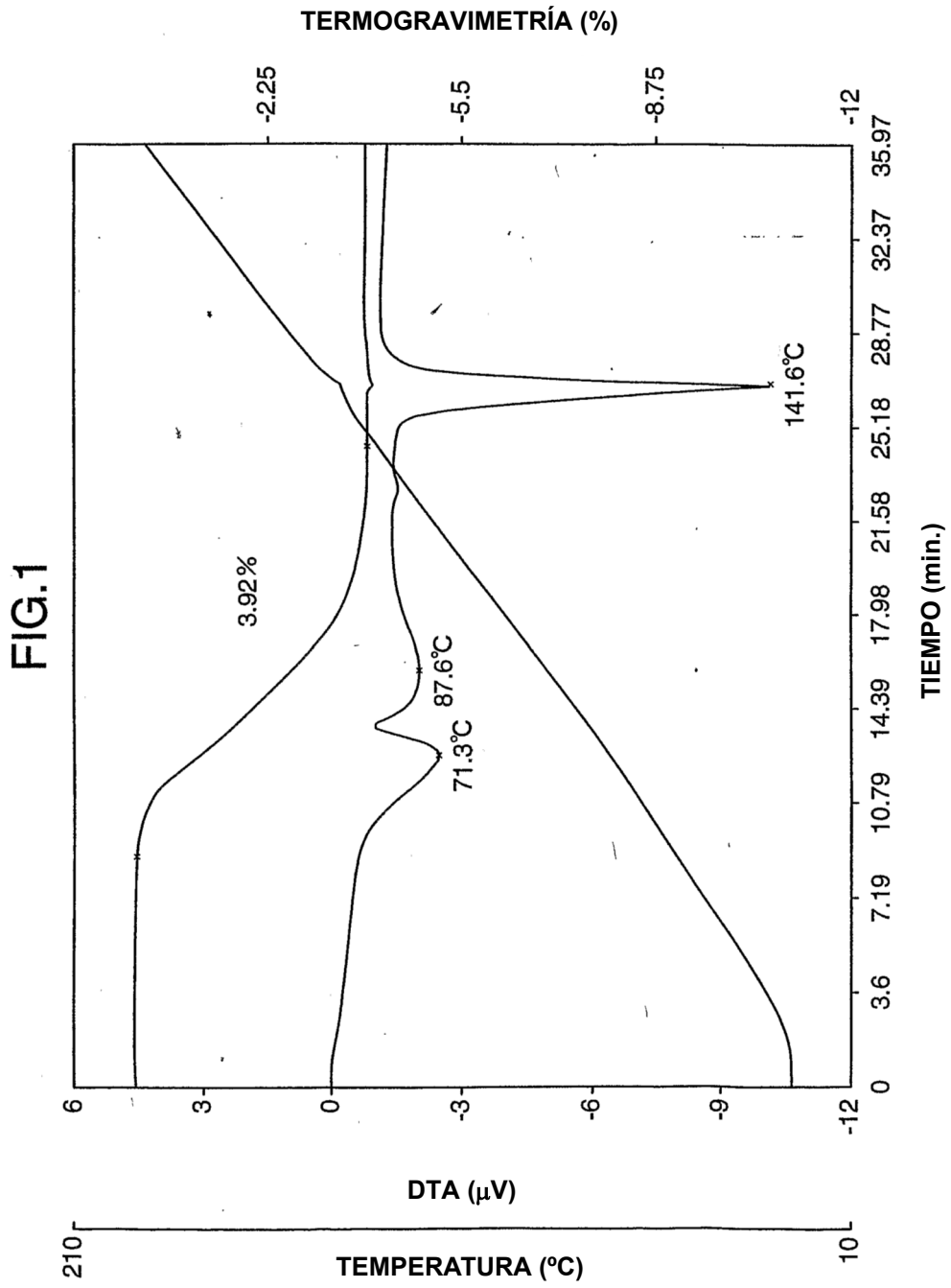


FIG.2

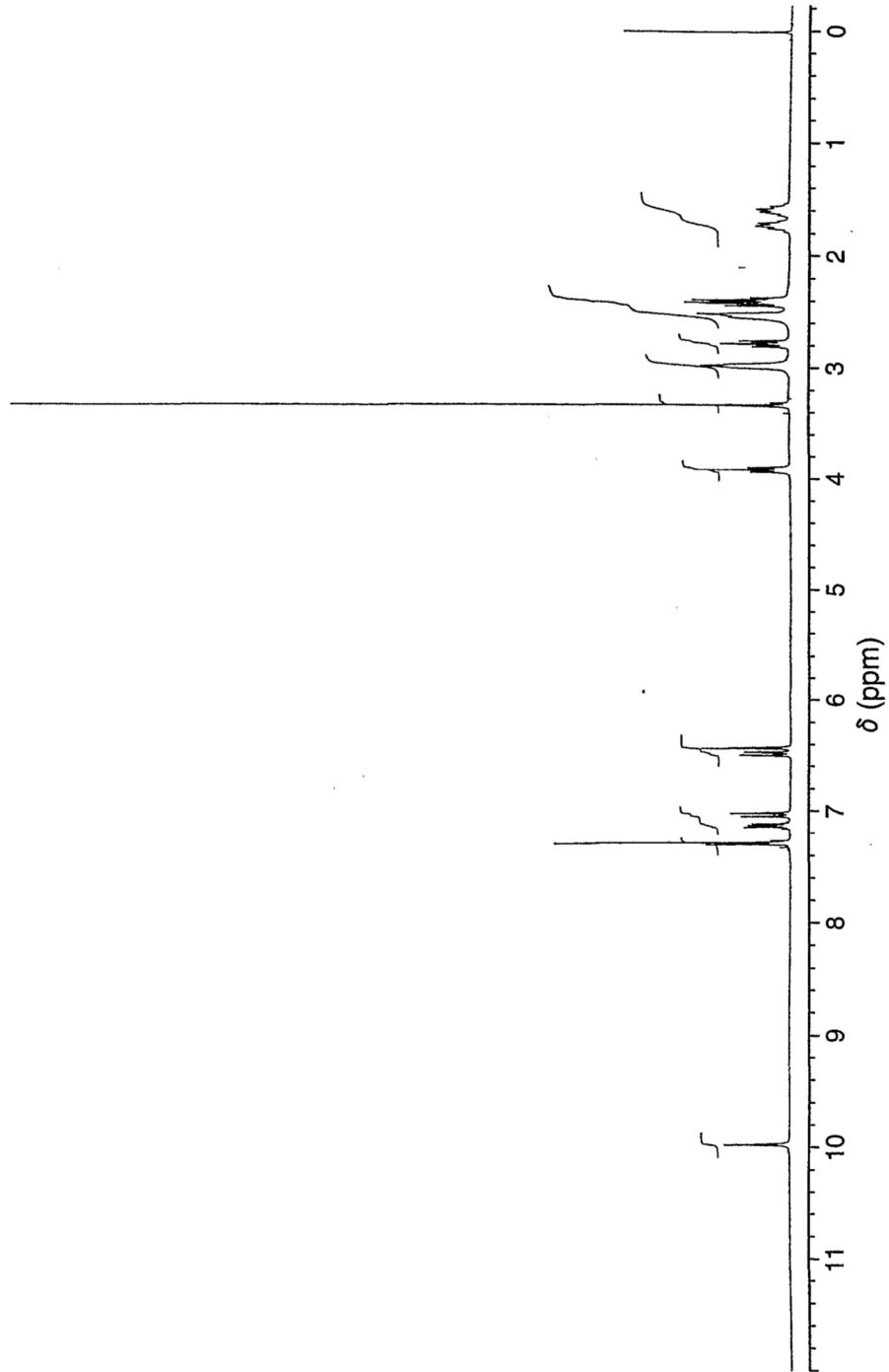


FIG.3

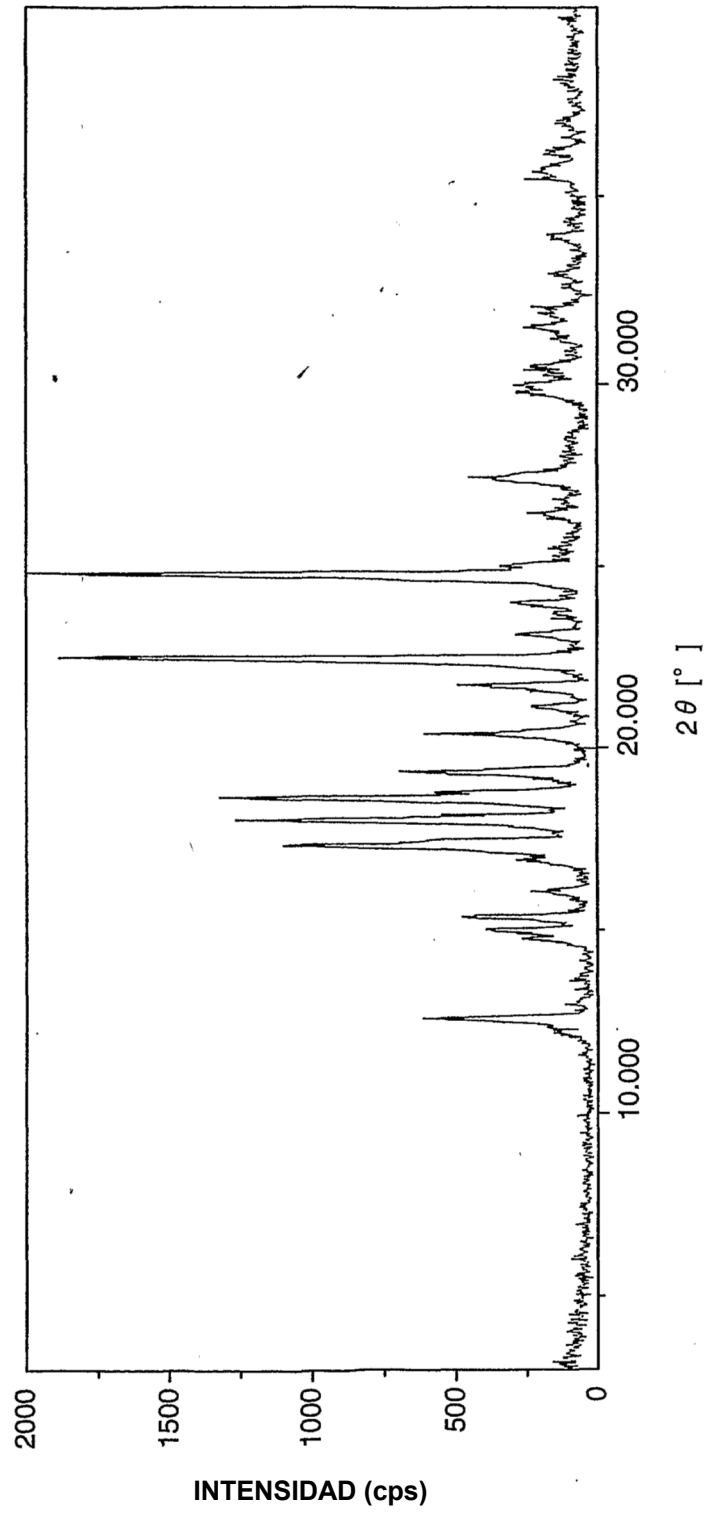


FIG.4

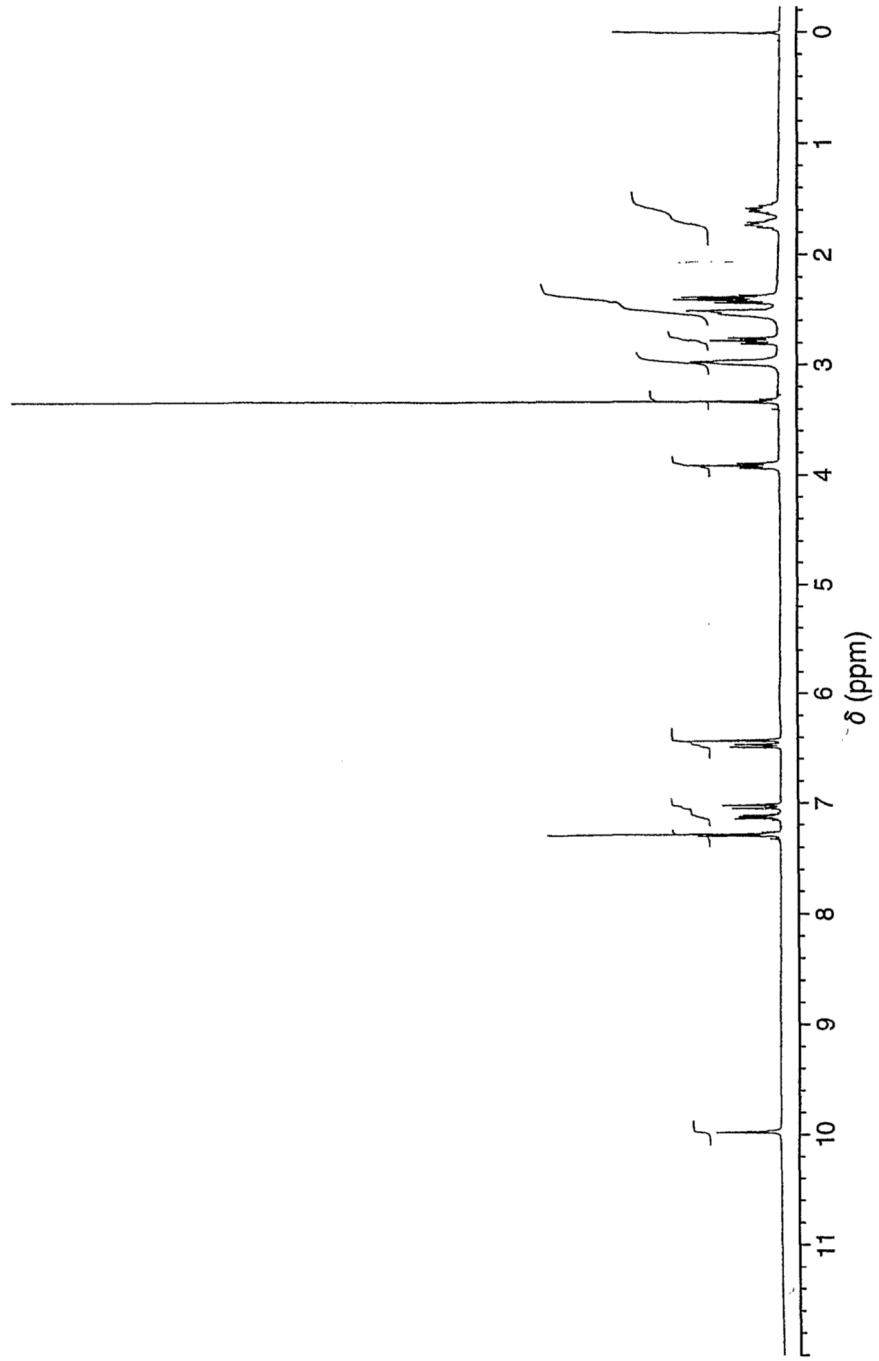
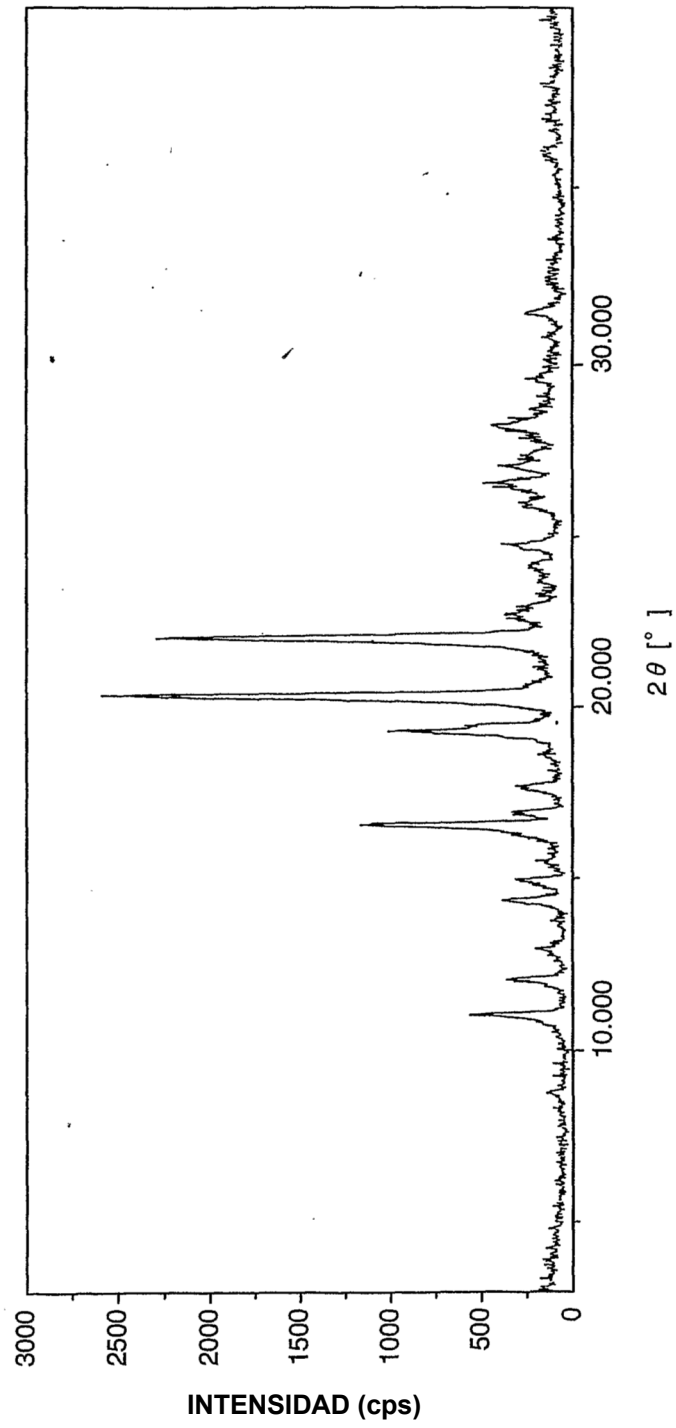


FIG.5





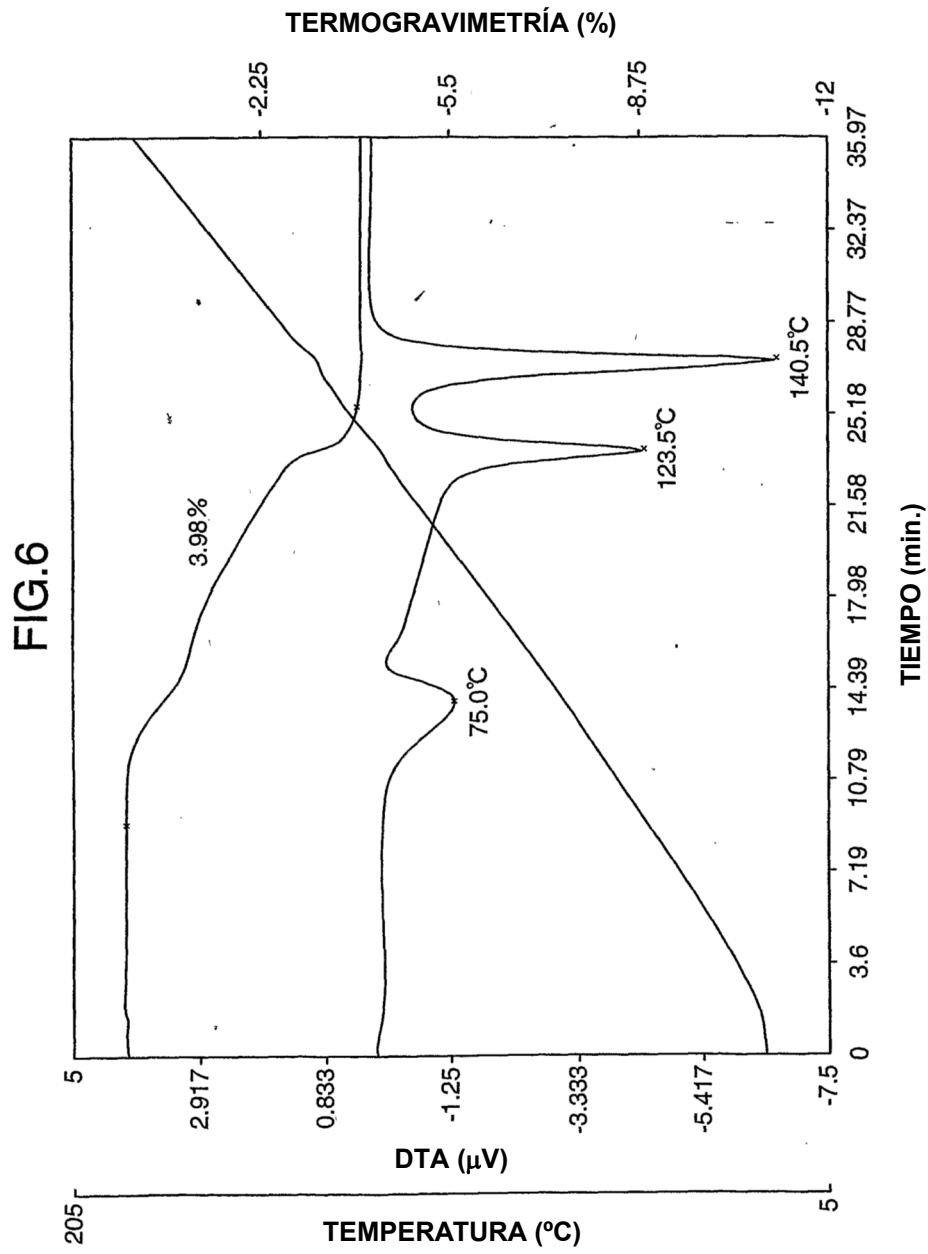


FIG.7

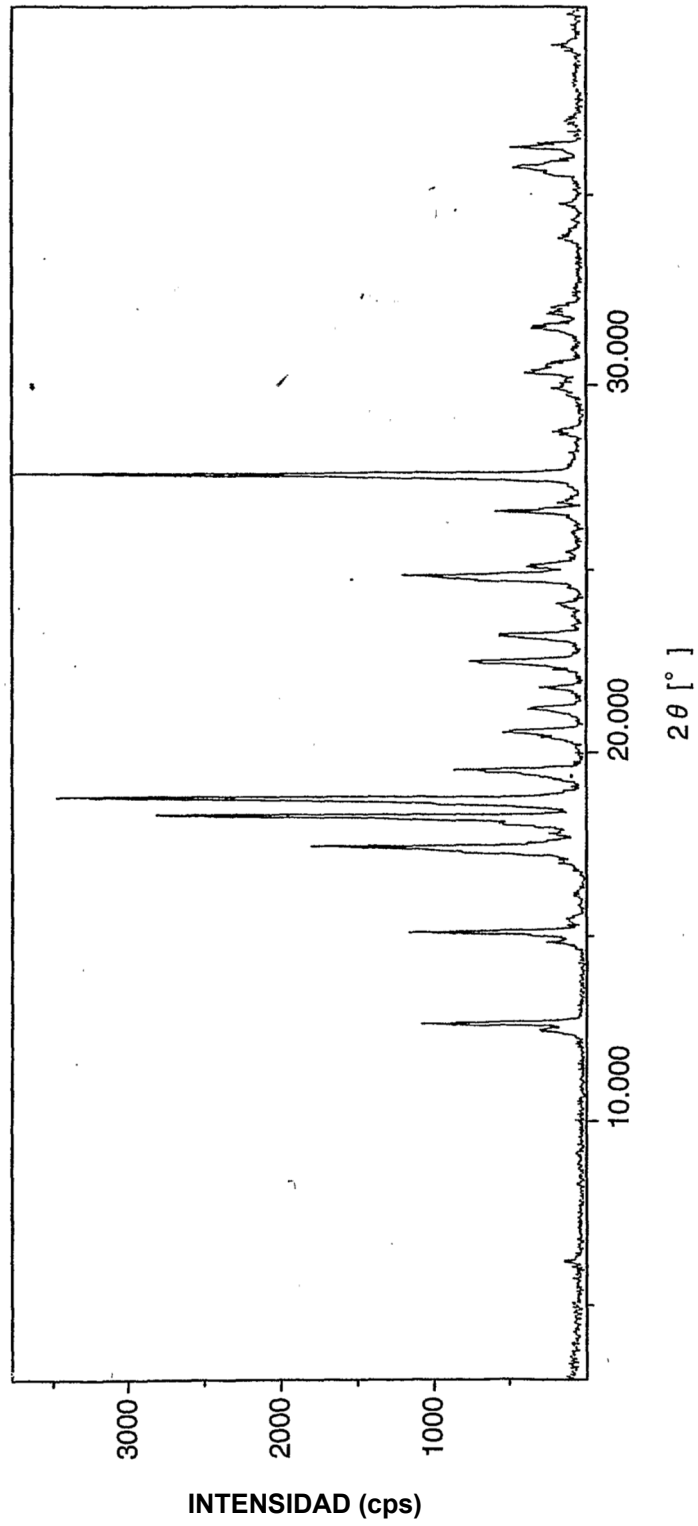


FIG.8

