

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 499**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 401/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2004 PCT/US2004/034634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2005 WO05041970**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2004 E 04795750 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 1675593**

54 Título: **Proceso para preparar aripiprazol estéril de tamaño de partícula promedio deseado**

30 Prioridad:

23.10.2003 US 513886 P

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

13.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GLEESON, MARGARET;
KIM, SOOJIN;
KIENTZLER, DONALD y
KIANG, SAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 632 499 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

Proceso para preparar aripiprazol estéril de tamaño de partícula promedio deseado

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud reivindica un beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. n.º 60/513.886. La presente invención se refiere a un proceso para producir cristales estériles de monohidrato de aripiprazol de distribución de tamaño de partícula y tamaño de partícula promedio deseados que están especialmente adaptados para su uso en la preparación de una formulación de liberación controlada que libera aripiprazol durante al menos una semana o más.

Antecedentes de la invención

15 La solicitud provisional de EE.UU. n.º 60/513.618 desvela una formulación de aripiprazol inyectable estéril en forma de una suspensión estéril y un método para preparar una formulación de aripiprazol secado por congelación estéril (empleada para formar la formulación inyectable) que incluye las etapas de:

- 20 (a) preparar aripiprazol a granel estéril que tenga preferentemente una distribución de tamaño de partícula y tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 micrómetros,
- (b) preparar un vehículo estéril para el aripiprazol a granel estéril,
- (c) combinar el aripiprazol a granel estéril y el vehículo estéril para formar una suspensión primaria estéril,
- 25 (d) reducir el tamaño de partícula promedio del aripiprazol en la suspensión primaria estéril a dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 micrómetros, para formar una suspensión estéril final y
- (e) secar por congelación la suspensión estéril final para formar una suspensión secada por congelación estéril del aripiprazol de forma polimorfa deseada (anhidra, monohidrato o una mezcla de ambas).

Al llevar a cabo el método anterior para preparar la formulación de aripiprazol secada por congelación, se requiere que todo sea estéril de tal manera que se combinen asépticamente el aripiprazol estéril y el vehículo estéril para formar una suspensión estéril y que la suspensión estéril se seque por congelación de una manera para formar un polvo o una torta secados por congelación estériles. De esta manera, se emplea un procedimiento aséptico para producir aripiprazol a granel estéril de tamaño de partícula promedio deseado y una distribución de partícula, por métodos de cristalización opuestos al molino de bolas. El aripiprazol a granel estéril preparado preferentemente en la etapa (a) por medio del método de cristalización de impacto de chorro, tiene un tamaño de partícula pequeño deseado y una distribución del tamaño de partícula estrecho, alta área superficial, alta pureza química y alta estabilidad debido a la estructura cristalina mejorada.

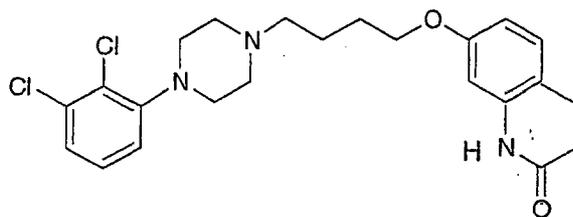
La cristalización por impacto de chorro utiliza dos corrientes de chorro que se golpean entre sí de frente. Una de las corrientes lleva una solución rica en el aripiprazol y la otra lleva un anti-disolvente, tal como agua. Las dos corrientes golpean entre sí lo que permite una mezcla rápida y supersaturación debido a la alta turbulencia y la alta intensidad del micromezclado tras el impacto. Este logro inmediato de supersaturación inicia la nucleación rápida. En general, el tamaño de cristal promedio del aripiprazol disminuye con el aumento de supersaturación y la disminución de temperatura del anti-disolvente. Por lo tanto, para obtener el tamaño de partícula más pequeño, es ventajoso tener la concentración más alta posible de la solución rica en aripiprazol y la temperatura más baja del anti-disolvente.

La técnica empleada para formar aripiprazol a granel estéril es importante ya que el tamaño de partícula de la formulación de aripiprazol controla su perfil de liberación en el sistema sanguíneo durante un periodo de un mes.

50 Se ha descubierto que la cristalización en lote del aripiprazol produce partículas de ≥ 100 micrómetros. Sin embargo, al formular la formulación inyectable de aripiprazol estéril de liberación controlada analizada anteriormente, el tamaño de partícula del aripiprazol necesita ser el 95 % ≤ 100 micrómetros. Además, se necesita una distribución estrecha del tamaño de partícula para mantener el control del perfil de liberación. Moler el aripiprazol a granel es indeseable, ya que se obtendrá una distribución amplia del tamaño de partícula. De esta manera, sería ventajoso emplear una técnica para preparar aripiprazol a granel estéril que pueda reducir el tamaño de partícula del aripiprazol al 95 % de ≤ 100 micrómetros con una distribución más estrecha del tamaño de partícula que la obtenible empleando la cristalización en lote.

60 La Patente de EE.UU. N.º 5.006.528 de Oshiro et al. desvela 7-[(4-fenilpiperazino)-butoxi] carboestirilos, que incluyen aripiprazol, como antagonistas de neurotransmisores dopaminérgicos.

El aripiprazol que tiene la estructura



es un agente antipsicótico atípico útil en el tratamiento de esquizofrenia. Tiene una solubilidad acuosa pobre (< 1 µg/ml a temperatura ambiente).

La Patente de EE.UU. N.º 6.267.989 de Liversidge, et al. desvela un método para prevenir el crecimiento de cristales y la agregación de partículas en composiciones nanoparticuladas en las que una composición de nanopartícula se reduce a un tamaño de partícula promedio eficaz óptimo empleando técnicas de molienda acuosa incluyendo molino de bolas.

La Patente de EE.UU. N.º 5.314.506 de Oshiro et al. desvela un proceso para la cristalización directa de un producto farmacéutico que tiene partículas de alta área superficial de alta pureza y estabilidad en las que se emplean corrientes de chorros de impacto para lograr el micromezclado de alta intensidad del producto farmacéutico seguido de nucleación y producción directa de pequeños cristales.

La Patente de EE.UU. N.º 6.302.958 de Lindrud et al. desvela un método y un aparato para cristalizar cristales de tamaño submicrométrico de una composición farmacéutica que emplea sometimiento a ultrasonidos para proporcionar energía ultrasónica en la vecindad inmediata de corrientes que chocan de fármaco y disolvente fluidos de tal manera que se efectúe la nucleación y la producción directa de pequeños cristales.

La solicitud de EE.UU. n.º de serie 10/419.418, enviada el 21 de abril de 2003 por Chenkou Wei (expediente de abogado TU58 NP) que se basa en las Solicitudes Provisionales de EE.UU. n.º 60/376.414, enviada el 29 de abril de 2002 y 60/439.066 enviada el 9 de enero de 2003 titulada "Sistema de cristalización usando atomización" desvela un método para cristalizar un producto farmacéutico atomizando una solución e introduciendo la solución atomizada en un recipiente que contiene una segunda solución donde las soluciones se mezclan para formar un producto, que no requiere molienda post-cristalización.

La solicitud de EE.UU. n.º de serie 10/419.647, enviada el 21 de abril de 2003 por Chenkou Wei (expediente de abogado TU59 NP) que se basa en las Solicitudes Provisionales de EE.UU. n.º 60/379.351, enviada el 10 de mayo de 2002 y 60/439.057 enviada el 9 de enero de 2003 titulada "Sistema de cristalización usando homogeneización" desvela un proceso para cristalizar un material químico a partir de una primera solución y una segunda solución en el que la primera solución se atomiza y se introduce en una segunda solución y la solución atomizada y la segunda solución se mezclan para formar el producto.

El documento WO 03/026659 desvela formas de aripiprazol de baja higroscopicidad específicas y procesos específicos para la preparación de los mismos.

Breve descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para preparar cristales estériles de monohidrato de aripiprazol de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución estrecha de partículas, que comprende:

(a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en un disolvente orgánico, en la que la solución de aripiprazol en el disolvente orgánico contiene de 0,01 a 0,1 kg/l de aripiprazol y en la que la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en el disolvente orgánico se calienta a una temperatura que varía de 70 °C a 85 °C;

(b) proporcionar una corriente de chorro del agua anti-disolvente, en la que la corriente de chorro del anti-disolvente se calienta a una temperatura que varía de 2 °C a 40 °C;

(c) provocar que la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en el disolvente orgánico y la corriente de chorro de agua impacten entre sí a un caudal que cada una de las cuales es la misma o diferente pero está dentro del intervalo de 0,2 a 0,3 kg/min donde se emplean boquillas de chorro de diámetro interno de 0,05 cm (0,02 pulgadas) para crear alta turbulencia en su punto de impacto para lograr micromezclado de alta intensidad de cada corriente antes de la nucleación, para producir una suspensión de cristales de aripiprazol monohidrato; y

(d) recuperar cristales de aripiprazol monohidrato de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución estrecha de partículas, en el que el 10 % de los cristales de aripiprazol monohidrato producidos tienen un tamaño de partícula de menos de 10 micrómetros, el 50 % de los cristales de aripiprazol monohidrato producidos tienen un tamaño de partícula de menos de 35 micrómetros y el 95 % de los cristales de aripiprazol monohidrato producidos tienen un tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de 25 micrómetros a 100 micrómetros.

Antes de la etapa (d) puede proporcionarse energía ultrasónica, por medio de una sonda de ultrasonidos, como se

describe en la Patente de EE.UU. n.º 6.302.958, la punta de la cual se posiciona dentro de un espacio definido entre las dos corrientes de chorro, para provocar que impacten las corrientes de chorro para lograr el micromezclado de alta intensidad de los fluidos antes de la nucleación.

5 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso preferido para preparar cristales estériles de aripiprazol monohidrato, que incluye las etapas de:

- (a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en etanol/agua calentada a una temperatura dentro del intervalo de 70 a 85 °C, preferentemente de 75 a 80 °C;
- 10 (b) proporcionar una corriente de chorro de agua desionizada que está a una temperatura dentro del intervalo de 2 a 40 °C, preferentemente de 20 a 35 °C;
- (c) provocar que las corriente de chorros de la solución de aripiprazol y agua, cada una de las cuales a un caudal (donde se emplean boquillas de chorro de diámetro interno de 0,05 cm (0,02 pulgadas)) dentro del intervalo de 0,2 a 0,3 kg/min, preferentemente de 0,22 a 0,28 kg/min, impacten entre sí para crear alta turbulencia en su punto de impacto para lograr micromezclado de alta intensidad de cada corriente antes de la nucleación y formar una suspensión de cristales de aripiprazol monohidrato; y
- 15 (d) recuperar cristales de aripiprazol monohidrato.

20 Antes de la etapa (d) puede proporcionarse energía ultrasónica, por medio de una sonda de ultrasonidos, como se describe anteriormente, la punta de la cual se posiciona dentro de un espacio definido entre las dos corrientes de chorro, para provocar que impacten las corrientes de chorro para lograr el micromezclado de alta intensidad de los fluidos antes de la nucleación.

25 Para llevar a cabo el proceso anterior de la invención, la relación volumétrica de solución de aripiprazol en el disolvente orgánico a anti-disolvente está dentro del intervalo de 0,5:1 a 1,5:1, preferentemente de 0,9:1 a 1,1:1.

30 Los procesos de la invención como se describen anteriormente emplean corrientes de chorro que impactan entre sí para lograr un micromezclado de alta intensidad de las corrientes para permitir la formación de una composición homogénea antes del inicio de la nucleación en un proceso de cristalización continuo. La nucleación y la precipitación se inician utilizando el efecto de la adición de antidisolvente en la solubilidad del aripiprazol en el disolvente.

35 Las etapas de ultrasonidos descritas anteriormente se llevan a cabo como se describe en la Patente de EE.UU. n.º 6.302.958.

El aripiprazol producido por el proceso de la invención puede emplearse para formar aripiprazol a granel estéril que tenga una distribución de tamaño de partícula deseado, 10 % < 10 micrómetros, 50 % < 35 micrómetros y 95 % < 100 micrómetros, y un tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de 25 a 100 micrómetros.

40 El aripiprazol a granel estéril preparado por el proceso de la invención puede usarse para formar una formulación de aripiprazol secada por congelación estéril que puede suspenderse en agua para formar una formulación de aripiprazol inyectable como se describe en la Solicitud provisional de EE.UU. n.º 10/419.647.

45 Cada una de las realizaciones anteriores del proceso de la invención se denomina el proceso de cristalización de chorro incidente de la invención.

El proceso de la invención emplea tecnología de cristalización de chorro incidente, un ejemplo de la cual se desvela en la Patente de EE.UU. n.º 5.314.506 de Midler y col.

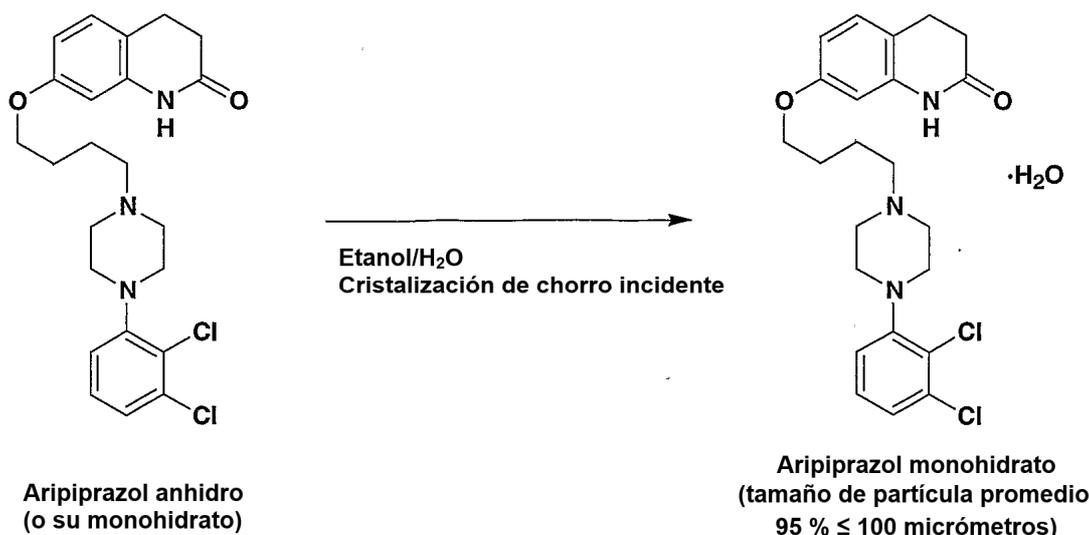
50 Se apreciará también que el aripiprazol a granel estéril de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución estrecha de tamaño de partícula como se describe anteriormente puede prepararse empleando el proceso y el aparato descritos y reivindicados en cada una de las solicitudes de Chendou Wei tituladas "Sistema de cristalización usando Atomización" y "Sistema de cristalización usando Homogeneización" descritas anteriormente.

55 Breve descripción de las figuras

La Figura que acompaña es una representación esquemática de un diagrama de flujo del proceso de cristalización de chorro incidente usado para llevar a cabo el proceso de la invención, que incluye un recipiente cristalizador.

60 Descripción detallada de la invención

El proceso de la invención se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



5 Al llevar a cabo el proceso de la invención, el material de partida de aripiprazol de bajo pirógeno se emplea para asegurar que se producirá el aripiprazol estéril de tamaño de partícula deseado. El material de partida de aripiprazol de bajo pirógeno puede ser bien la forma anhidra o bien la forma monohidrato. Cualquier material producirá la forma monohidrato deseada a partir del proceso de cristalización de chorro incidente de la invención.

10 El proceso de la invención emplea dos boquillas de chorro para crear dos corrientes de chorro incidente para lograr un micromezclado de alta intensidad de las corrientes antes de la nucleación y la formación de cristales de aripiprazol monohidrato. Las dos corrientes de chorro incidente deben estar de forma sustancial diametralmente opuestas entre sí con las boquillas dirigidas a enfrentarse. Las boquillas de chorro se alinearán y posicionarán de tal manera que las corrientes de fluido impactarán directamente e incidirán. Cuando las boquillas de chorro se alinean apropiadamente y se eligen velocidades de flujo apropiadas, las dos corrientes formarán un plano cuando incidan.

15 Cada una de las corrientes de proceso, es decir la corriente de aripiprazol-disolvente orgánico y la corriente de anti-disolvente se esterilizarán. Para esterilizar las dos corrientes de proceso, ambas corrientes se filtran en pulido y después se filtran estériles a través de un filtro de tamaño apropiado, tal como un filtro de 0,2 micrómetros. La corriente de aripiprazol debe filtrarse a una temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 80 °C, para prevenir la precipitación.

20 La temperatura y la composición de cada solución se eligen de tal manera que 1) no cristalizará ningún material aguas arriba de los chorros incidentes y 2) se desarrollará suficiente supersaturación en los chorros incidentes para provocar la nucleación. El micromezclado crea temperatura y uniformidad composicional a través de la mezcla antes del inicio de la nucleación.

25 Para obtener el tamaño de partícula más pequeño de aripiprazol, debe emplearse la concentración más alta posible de aripiprazol en el disolvente orgánico. De esta manera, la solución de partida de aripiprazol en disolvente orgánico, preferentemente etanol, contendrá de 0,01 a 0,1 kg/l de aripiprazol, preferentemente de 0,04 a 0,06 kg/l de aripiprazol. En una realización más preferida, el aripiprazol estará presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 kg/l.

El disolvente orgánico será preferentemente etanol, más preferentemente del 92 al 97 % de etanol, siendo el resto agua.

35 Pueden emplearse otros disolventes orgánicos, tales como metanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, ácido acético o alcohol isopropílico o mezclas de dos o más de los mismos, o mezclas con agua.

El anti-disolvente es agua desionizada.

40 Las dos corrientes, es decir, la corriente de la solución de aripiprazol en el disolvente orgánico y la corriente de anti-disolvente, se caracterizan como corrientes incidentes en que se harán golpear entre sí de frente a velocidades lineales altas con un mínimo de 5 m/s. Las velocidades de flujo se determinarán por el diámetro de las boquillas de flujo empleadas para transportar las corrientes y la velocidad a la que las corrientes se bombean a través de las boquillas. En una realización preferida, el caudal de cada una de la corriente de aripiprazol/disolvente y la corriente de anti-disolvente será esencialmente la misma, pero por supuesto será en direcciones opuestas.

45

Las velocidades de flujo se elegirán de tal manera que se logre una incidencia apropiada.

Donde se emplean boquillas de chorro de diámetro interno de 0,05 cm (0,02 pulgadas), las velocidades de flujo están dentro del intervalo de 0,20 a 0,30 kg/min, preferentemente de 0,22 kg/min a 0,28 kg/min, más preferentemente de 0,24 kg/min a 0,26 kg/min y de forma óptima aproximadamente 0,25 kg/min.

La temperatura de cada una de las corrientes es importante para determinar el tamaño último de las partículas de aripiprazol producidas. De esta manera, la corriente de disolvente de aripiprazol (preferentemente etanol) se calienta a una temperatura dentro del intervalo de

70 a 85 °C, preferentemente de 75 a 80 °C. La corriente de anti-disolvente (agua) está a una temperatura sustancialmente menor que la temperatura de la corriente de aripiprazol-disolvente y dentro del intervalo de 2 a 40 °C, preferentemente de 20 a 35 °C y de forma óptima aproximadamente 30 °C.

Las dos corrientes chocan entre sí de frente, desde direcciones opuestas, para provocar el mezclado homogéneo rápido y la supersaturación debida a la alta turbulencia y la alta intensidad del mezclado tras el impacto. El logro inmediato de la supersaturación inicia la nucleación rápida. En general, el tamaño promedio del cristal disminuye con el aumento de supersaturación y la disminución de temperatura del anti-disolvente. El tamaño de partícula más pequeño del aripiprazol se obtiene empleando la concentración más alta posible de la solución de aripiprazol y la temperatura más baja del anti-disolvente. El sometimiento a ultrasonidos se utiliza cuando se desean partículas incluso más pequeñas.

DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Con referencia a la Figura que acompaña, se muestran un diagrama de flujo del proceso de cristalización de chorro incidente y un recipiente cristizador usados para llevar a cabo el proceso de la invención que incluye un recipiente de cristalización de incidencia con camisa 10. Hay dos recipientes con camisa 12, 14 que flanquean el recipiente de incidencia 10 a la izquierda y a la derecha que contienen la solución rica en aripiprazol (12) y el anti-disolvente (14), respectivamente. Ambos de estos recipientes laterales 12, 14 están espaciados del recipiente de incidencia 10. Las boquillas de chorro de incidencia 16, 18, teniendo cada una un diámetro de 0,05 cm (0,02 pulgadas), están espaciadas 10 mm. El recipiente de incidencia 10 puede incluir un agitador 11 y un sonicador (como se emplea en la Patente de EE.UU. n.º .302.958), si se desea, no se muestra para claridad del dibujo. La salida 31 del recipiente de incidencia 10 se conecta al recipiente de recepción 32, a través de la línea 33. La línea de sobreflujo 35 conecta el recipiente de incidencia 10 y la línea 33 y ayuda a mantener un volumen constante en el recipiente de incidencia 10.

La descripción anterior es de la porción estéril del diagrama de flujo. La porción no estéril como se muestra incluye un recipiente 34 para mantener una solución de aripiprazol en etanol, preferentemente etanol al 95 %, que se bombea a través de la bomba 36 a través del filtro de pulido 38 y el filtro estéril 40 hacia el recipiente 12 y se procesa como se describe anteriormente.

Las boquillas de chorro 16, 18 deben colocarse de tal manera que las corrientes de fluidos que emitan incidan, dentro del recipiente de incidencia 10 agitado o dentro de una cámara de chorro separada (no mostrada) que se conecta directamente al recipiente 10. Los chorros de fluido deben incidir para crear un impacto de turbulencia alto inmediato. Las dos boquillas de chorro se disponen preferentemente de tal manera que estén de forma sustancial diametralmente opuestas entre sí con sus puntas de salida dirigidas a enfrentarse entre sí; es decir, las dos boquillas de chorro están a o cerca de un ángulo de 180 grados entre sí en una vista desde arriba. Preferentemente, cada boquilla de salida de chorro puede tener un ligero ángulo hacia abajo desde la horizontal, por ejemplo, aproximadamente 10 grados, para ayudar a que el material que fluye se mueva hacia abajo y fuera de la cámara.

Igualmente, dos boquillas de chorro colocadas directamente dentro del recipiente de incidencia agitado 10 se disponen preferentemente de tal manera que estén de forma sustancial diametralmente opuestas entre sí con sus puntas de salida dirigidas a enfrentarse entre sí. Cuando las boquillas de chorro se colocan de esta manera, cada boquilla puede tener un ligero ángulo hacia arriba o hacia abajo desde la horizontal de 0 grados hasta 15 grados, pero preferentemente las dos boquillas tienen un ángulo hacia abajo desde la horizontal solo suficiente (cerca de 13 grados) para asegurar que la corriente de fluido de una no entrará al agujero de salida de la boquilla opuesta.

La boquilla de chorro 16 se usa para transportar la solución de aripiprazol hacia el recipiente 10 (o la cámara de chorro separada) y el otro chorro 18 se usa para transportar similarmente agua. La distancia entre las puntas de las boquillas dentro de la cámara de chorro o el recipiente 10 debe ser de tal manera que la forma hidrodinámica de cada corriente de chorro de fluido se mantenga esencialmente intacta tras el punto de incidencia. Por lo tanto, la distancia máxima entre las puntas de boquilla variará dependiendo de la velocidad lineal de los fluidos dentro de las boquillas de chorro. Para obtener buenos resultados para fluidos generalmente no viscosos, la velocidad lineal en las boquillas de chorro debe ser al menos aproximadamente 5 metros/segundo, más preferentemente por encima de 10 metros/segundo y lo más preferentemente entre 20 y 25 metros/segundo, aunque el límite superior de la velocidad lineal solamente se limita por las dificultades prácticas que implican lograrlo. La velocidad lineal y el caudal pueden controlarse ambas por diversos métodos conocidos, tales como alterar el diámetro del tubo de entrada y/o el

de la punta de salida de la boquilla y/o variar la resistencia de la fuerza externa que mueve el fluido hacia y a través de la boquilla. Cada aparato de chorro puede manipularse independientemente para obtener una relación de composición de fluido final. Cuando la velocidad de fluido deseada de un chorro al otro difiere de la unidad, preferentemente la diferencia se compensa mediante el tamaño apropiado de los tubos de entrada. Por ejemplo, si se desea una relación volumétrica 4:1 de solución de suministro a anti-disolvente, la solución de suministro de transporte del tubo de entrada debe ser dos veces el diámetro del tubo de entrada que transporta anti-disolvente. Cuando las corrientes inciden dentro de una cámara de chorro, el tiempo de residencia del fluido dentro de la cámara es normalmente muy corto, es decir, menos de diez segundos.

La agitación en el recipiente se proporciona por agitadores convencionales 11, preferentemente turbinas Rushton 10, impulsores Internig u otros agitadores adecuados para agitar una suspensión pastosa. Puede usarse cualquier incidente que proporcione buena circulación dentro del recipiente. Sin embargo, cuando las corrientes de chorro se disponen para incidir directamente dentro del recipiente agitado, se prefiere un agitador que no interfiere con el espacio ocupado por las corrientes de chorro incidentes dentro del recipiente, especialmente por ejemplo una turbina Rushton. Las corrientes de chorro incidente dentro del recipiente se colocan más preferentemente en la corriente efluente del agitador y la altura del líquido en el recipiente agitado 10 cuando se hace funcionar en modo continuo (es decir, flujo dentro igual a flujo fuera, volumen constante mantenido), está más preferentemente entre dos y cuatro veces la altura del impulsor.

La cristalización se lleva a cabo preferentemente en un proceso continuo y el tiempo de residencia apropiado para completar la digestión del cristal se logra ajustando la capacidad del volumen del recipiente agitado, pero la mezcla puede mantenerse en el recipiente durante cualquier longitud de tiempo deseada si se desea el procesamiento lote a lote.

La siembra manual puede realizarse en cualquier punto en el sistema, es decir, en el recipiente agitado 10, la línea de transferencia o la misma cámara de chorro. En algunas situaciones, el proceso de chorro continuo puede ser de "auto-siembra", es decir, los primeros cristales a formarse dentro de la cámara de chorro (si se usa), la línea de transferencia (si se usa) o el recipiente agitado 10 sirven como siembra para el material que fluye a través en lo sucesivo.

El material nucromixto debe estar altamente supersaturado para obtener los resultados beneficiosos del proceso de cristalización de chorro. Aparte de la iniciación termostregulada de la nucleación, la variación de temperatura también afecta a los resultados del producto cuando se usa anti-disolvente para iniciar la nucleación debido a su efecto en la supersaturación. Generalmente, pueden lograrse buenos resultados usando una relación volumétrica de aripiprazol a anti-disolvente que proporciona un alto grado de supersaturación en la cámara de chorro en un intervalo de temperatura de 24 °C a 70 °C, aunque el límite superior de temperatura está limitado solamente por el punto de ebullición del disolvente elegido.

Un ejemplo del recipiente de incidencia que puede emplearse se desvela en la Patente de EE.UU. n.º 5.314.506 a Midler et al. y la Patente de EE.UU. n.º 6.302.958 de Lindrud et al.

Para preparar un lote de 100 gramos de monohidrato de aripiprazol, se cargan 100 gramos de aripiprazol anhidro N1 en un recipiente de 4 l 12 y se disuelve en 2 l de etanol al 95 % de 75 a 80 °C. La solución transparente se transfiere después al recipiente con camisa rico en producto de 2 l 10 y se mantiene de 75 a 80 °C. En el recipiente de anti-disolvente 14, se cargan después 2 l de agua desionizada (DI) y se calientan de 28 a 32 °C. Cuando ambos líquidos están a las temperaturas deseadas, las dos corrientes se bombean simultáneamente a través de las bombas 20 y 22 a través de los metros de flujo de masa 24, 26, respectivamente, y los filtros estériles 28, 30, respectivamente, a través de las boquillas de diámetro interno de 0,05 cm (0,02 pulgadas) 16, 18 e inciden a una velocidad de 0,22 a 0,28 kg/min para producir los cristales monohidrato. Los cristales se transfieren continuamente al recipiente de recepción 32 para mantener un volumen constante en el recipiente de incidencia 10. Toma aproximadamente 5 a 7 minutos incidir un lote de 100 gramos. La suspensión se enfría de 20 a 25 °C, se filtra y se lava con 200 ml de agua desionizada. La torta se seca después a 35 °C al vacío para obtener aproximadamente 100 gramos de aripiprazol monohidrato, H0, con un % de Karl Fisher (% KF) de cerca del 4 % p/p.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos funcionales representan realizaciones preferidas de la presente invención.

EJEMPLO 1

Se preparó ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) a granel estéril aripiprazol usando cristalización de incidencia con sometimiento a ultrasonidos empleando un aparato ajustado como se muestra en la Figura adjunta.

Se empleó el siguiente procedimiento para formar un aripiprazol a granel estéril.

1. Cargar 100 g de aripiprazol en un matraz de 4 l 34.
2. Añadir 2 l de etanol al 95 %.
3. Calentar la suspensión a 80 °C hasta que se vuelva una solución transparente.
4. Transferir la solución de aripiprazol caliente a un recipiente con camisa de 2 l 12 y mantener a 75 - 80 °C.
5. Cargar 2 l de agua desionizada (DI) a un recipiente con camisa de 2 l 14.
6. Enfriar el agua DI a 2 °C.
7. Añadir 100 ml de etanol al 95 % y 100 ml de agua DI al recipiente de incidencia 10 y enfriar a 2 °C.
8. Iniciar el sometimiento a ultrasonidos (el sometimiento a ultrasonidos se proporciona por una sonda de 1,27 cm (0,5 pulgadas) con una salida de potencia 120 W empleada como se describe en la Patente de EE.UU. n.º 6.302.958).
9. Bombear la solución de aripiprazol a través de una boquilla de diámetro de 0,05 cm (0,02 pulgadas) 16 a 0,25 kg/min e incidirla con el agua a 2 °C bombeada a 0,25 kg/min a través de una boquilla de diámetro de 0,05 cm (0,02 pulgadas) 18.
10. Someter a ultrasonidos la suspensión de cristal nuevamente formada en el recipiente de incidencia 10 mientras se transfieren continuamente los cristales hacia un recipiente de recepción 32 para mantener un volumen constante en el recipiente de incidencia 10.
11. Enfriar la suspensión de 20 a 25 °C al final de la incidencia.
12. Filtrar la suspensión.
13. Lavar la torta con 200 ml de agua DI.
14. Secar la torta húmeda a 35 °C al vacío para obtener 97,9 g de aripiprazol con un KF del 4,0 % p/p, con tamaño de partícula reducido (95 % < 100 micrómetros).

EJEMPLO 2

Se preparó aripiprazol API a granel estéril usando cristalización de chorro de incidencia y un aparato ajustado como se muestra en la Figura adjunta.

Se empleó el siguiente procedimiento para formar un aripiprazol a granel estéril:

1. Suspender 100 g de aripiprazol en 2000 ml de etanol al 95 %. Calentar la suspensión a 80 °C hasta que se vuelva una solución transparente.
2. Filtrar en pulido la solución de aripiprazol en un recipiente de mantenimiento 12 y mantener a 80 °C.
3. Filtrar en pulido 2000 ml de agua en otro recipiente de mantenimiento 14 y calentar a 80 °C.
4. Bombear la solución de aripiprazol a través de una boquilla de diámetro de 0,05 cm (0,02 pulgadas) 16 a 0,25 kg/min e incidirla con el agua a 30 °C bombeada a 0,25 kg/min a través de una boquilla de diámetro de 0,05 cm (0,02 pulgadas) 18 para formar una suspensión de cristal que se recoge en un recipiente de incidencia 10.
5. Agitar la suspensión de cristal nuevamente formada en el recipiente de incidencia 10 mientras se transfiere continuamente hacia un receptor 32 para mantener un volumen constante en el recipiente de incidencia 10.
6. Al final de la incidencia, enfriar la suspensión en el receptor 32 a temperatura ambiente.
7. Filtrar la suspensión.
8. Secar la torta húmeda a 35 °C al vacío para producir 100 g (recuperación del 96 %) de aripiprazol con un tamaño de partícula reducido (95 % < 100 micrómetros).

EJEMPLO 3

Se preparó una suspensión acuosa inyectable de aripiprazol (200 mg de aripiprazol/2 ml, 200 mg/vial) como sigue.

Se añadieron los siguientes ingredientes a un recipiente con camisa de vidrio de 3 l mantenido a 15 °C (± 5 °C) para formar una suspensión primaria estéril:

Aripiprazol (preparado mediante cristalización de chorro de incidencia como se describe en el Ejemplo 2):	100 g
Carboximetilcelulosa, Sal Sódica 7L2P	9,0 g
Manitol	45 g
Fosfato sódico, Monobásico	0,8 g
Solución de Hidróxido Sódico, 1 N	q.s. para ajustar el pH a 7,0
Agua, USP	q.s. a 1000 g

La suspensión estéril se mezcló a 500-1000 rpm durante aproximadamente 0,5 horas y después a 300-500 rpm durante 1 hora adicional al vacío 2,6 kPa (± 0,6 kPa) (20 "Hg (± 5 "Hg)).

2,5 ml de la suspensión anterior se cargaron asépticamente en viales esterilizados que después se taparon parcialmente de forma aséptica con tapones esterilizados. Los viales se transfirieron asépticamente a un secador por congelación y se liofilizaron de acuerdo con el siguiente ciclo:

ES 2 632 499 T3

- (a) tratamiento térmico: congelar el producto a -40 °C durante 0,1-1 h y mantenerlo a 40 °C durante al menos 6 h,
- (b) enfriar el condensador a -50 °C o por debajo,
- (c) secado primario: disminuir la presión de la cámara a aproximadamente 0,013 kPa (100 micrómetros de Hg) durante al menos 48 h,
- 5 (d) tapar los viales a presión atmosférica o vacío parcial usando nitrógeno estéril o aire y retirar del secador por congelación,
- (e) sellar los viales con los sellos y la etiqueta apropiados.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar cristales estériles de aripiprazol monohidrato de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución estrecha de tamaño de partícula, que comprende:
- 5
- (a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en un disolvente orgánico, en la que la solución de aripiprazol en el disolvente orgánico contiene de 0,01 a 0,1 kg/l de aripiprazol y en donde la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en el disolvente orgánico se calienta a una temperatura que varía de 70 °C a 85 °C;
- 10
- (b) proporcionar una corriente de chorro del agua anti-disolvente, en donde la corriente de chorro del anti-disolvente se calienta a una temperatura que varía de 2 °C a 40 °C;
- (c) provocar que la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en el disolvente orgánico y la corriente de chorro de agua incidan e impacten entre sí a un caudal, cada uno de los cuales es el mismo o diferente pero está dentro del intervalo de 0,2 a 0,3 kg/min, donde se emplean boquillas de chorro de diámetro interno de 0,02 pulgadas para crear alta turbulencia en su punto de impacto para lograr micromezclado de alta intensidad de cada corriente antes de la nucleación, para producir una suspensión de cristales de aripiprazol monohidrato; y
- 15
- (d) recuperar cristales de aripiprazol monohidrato de tamaño de partícula pequeño deseado y distribución estrecha de partículas, en donde el 10 % de los cristales de aripiprazol monohidrato producidos tienen un tamaño de partícula de menos de 10 micrómetros, el 50 % de los cristales de aripiprazol monohidrato producidos tienen un tamaño de partícula de menos de 35 micrómetros y el 95 % de los cristales de aripiprazol monohidrato producidos tienen un tamaño de partícula de menos de 100 micrómetros y en donde dichos cristales de aripiprazol monohidrato tienen un tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de 25 micrómetros a 100 micrómetros.
- 20
2. El proceso como se define en la reivindicación 1 que incluye además la etapa de proporcionar energía ultrasónica en la vecindad inmediata de dichas corrientes de chorro incidente para realizar la nucleación y la producción directa de pequeños cristales de aripiprazol.
- 25
3. El proceso como se define en la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico para el aripiprazol es etanol, metanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, ácido acético o alcohol isopropílico o mezclas de uno o más de los mismos, o mezclas con agua.
- 30
4. El proceso como se define en la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico para el aripiprazol es etanol o una mezcla de etanol y agua.
- 35
5. El proceso como se define en la reivindicación 1 en el que la relación volumétrica de solución de aripiprazol en el disolvente orgánico a anti-disolvente está dentro del intervalo de 0,5:1 a 1,5:1.
6. El proceso como se define en la reivindicación 1 en el que la corriente de aripiprazol-disolvente y la corriente de anti-disolvente están en una relación en volumen 1:1.
- 40
7. El proceso como se define en la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico comprende etanol y la solución de aripiprazol en etanol se calienta a una temperatura dentro del intervalo de 75 a 80 °C.
- 45
8. El proceso como se define en la reivindicación 1 en el que el anti-disolvente es agua a una temperatura dentro del intervalo de 20 a 35 °C.
9. Un proceso para preparar cristales estériles de aripiprazol monohidrato de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- 50
- (a) proporcionar una corriente de chorro de una solución de aripiprazol en etanol/agua calentada a una temperatura dentro del intervalo de 70 a 85 °C;
- (b) proporcionar una corriente de chorro de agua desionizada que está a una temperatura dentro del intervalo de 2 a 40 °C;
- 55
- (c) provocar la corriente de chorro de la solución de aripiprazol en etanol y la corriente de chorro de agua cada una a un caudal dentro del intervalo de 0,2 a 0,3 kg/min, donde se emplean boquillas de chorro de diámetro interno de 0,02 pulgadas, para impactar entre sí para crear alta turbulencia en su punto de impacto para lograr micromezclado de alta intensidad de cada corriente antes de la nucleación, para formar una suspensión de cristales de aripiprazol monohidrato; y
- 60
- (d) recuperar cristales de aripiprazol monohidrato.
10. El proceso como se define en la reivindicación 9 incluyendo además la etapa de proporcionar energía ultrasónica en la vecindad inmediata de dichas corrientes de chorro incidente para realizar la nucleación y la producción directa de pequeños cristales de aripiprazol.
- 65
11. El proceso como se define en la reivindicación 9 en el que el aripiprazol tiene un bajo contenido pirógeno.

12. El proceso como se define en la reivindicación 9 en el que la corriente de aripiprazol y la corriente de agua están cada una esterilizadas.
- 5 13. El proceso como se define en la reivindicación 9 en el que la corriente de aripiprazol en etanol y la corriente de agua desionizada fluyen en direcciones opuestas y forman un plano cuando inciden entre sí y se golpean entre sí para provocar la mezcla homogénea rápida y la supersaturación debida a alta turbulencia y alta intensidad del micromezclado tras el impacto, que inicia la rápida nucleación.
- 10 14. El proceso como se define en la reivindicación 9 en el que la corriente de aripiprazol-etanol y la corriente de agua están en una relación en volumen 1:1 entre sí.

