

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 843**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/GB2012/000450**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156677**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12723725 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2709616**

54 Título: **Síntesis de una forma de maleato de asenapina monoclinica micronizada estable**

30 Prioridad:

18.05.2011 US 201161487495 P

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

27.04.2018

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**BERTRÁN, AGUSTI y
TERRADAS, JOSEP**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 665 843 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

Síntesis de una forma de maleato de asenapina monoclinica micronizada estable

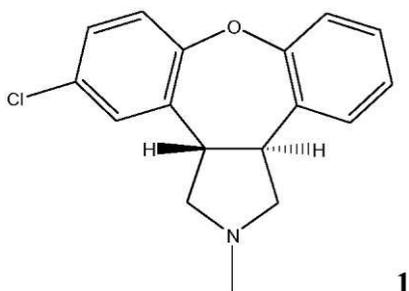
5 **SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una nueva forma de maleato de asenapina monoclinica micronizada estable.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La asenapina o *trans*-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol se describió por primera vez en la patente de EE. UU. No. 4.145.434 de van der Burg y está representada por una estructura de fórmula 1:

15



20

La asenapina es un antagonista de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina de amplio espectro y alta potencia, que muestra una potencial actividad antipsicótica. La asenapina se comercializa como su sal de maleato para el tratamiento de la esquizofrenia y los episodios maníacos asociados con los trastornos bipolares I, en forma de comprimidos sublinguales con la marca comercial SAPHRIS.

25

Las composiciones farmacéuticas que comprenden maleato de asenapina para administración sublingual o bucal se describieron por primera vez en el documento EP 0746317 B1. Estos comprimidos sublinguales se prepararon mediante un procedimiento de secado por congelación (liofilización). Este procedimiento implica la congelación de una solución de base acuosa del fármaco seguida de la sublimación del hielo en vacío, un procedimiento indeseable para aplicaciones a escala industrial.

30

Tal como se describe en Funke y otros, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 40: 536-539 (1990), el maleato de asenapina (Forma H) fue la primera forma polimórfica conocida. La forma H es una forma cristalina monoclinica que tiene un punto de fusión en el intervalo de 141°C a 145°C. Los documentos EP 1710245 B1 y EP 1917267 B1 describieron el descubrimiento de una nueva forma de maleato de asenapina (Forma L), que es una forma cristalina ortorrómbica que tiene un punto de fusión en el intervalo de 138°C a 142°C. Los documentos EP 1710245 B1 y EP 1917267 B1 mencionan la importancia del tamaño de partícula del maleato de asenapina, ya que el maleato de asenapina se comercializa como comprimidos sublinguales, que se disuelven en la boca. De este modo, es deseable para formulaciones sublinguales el maleato de asenapina que tiene una distribución de tamaño de partícula caracterizada por un d95 de, aproximadamente, 100 µm o menos, más preferentemente de, aproximadamente, 50 µm o menos y, de la manera más preferente, de aproximadamente 30 µm o menos. Según los documentos EP 1710245 B1 y EP 1917267 B1, el resultado del procedimiento de micronización utilizado en los mismos, y que es necesario para reducir el tamaño de partícula de los cristales de maleato de asenapina, parecía ser impredecible cuando los cristales de la forma monoclinica del maleato de asenapina se sometieron a micronización. Se han encontrado cristales de la forma ortorrómbica presentes además de la forma monoclinica conocida del material de partida. Los inventores de la presente invención también han observado que la micronización de la forma cristalina monoclinica del maleato de asenapina, preparada tal como se ha dado a conocer en el documento US 4.145.434, dio como resultado mezclas de ambas formas cristalinas (es decir, formas monoclinica y ortorrómbica de maleato de asenapina), que finalmente evolucionaron a la forma cristalina ortorrómbica. Este fenómeno no parece ocurrir cuando la forma ortorrómbica del maleato de asenapina está micronizada, tal como se describe en los documentos EP 1710245 B1 y EP 1917267. Sin embargo, la utilización de la forma ortorrómbica en la industria es inviable, ya que su procedimiento de preparación comprende etapas de cristalización muy largas (entre 42-72 horas), tal como se describe en los documentos EP 1710245 B1 y EP 1917267 B1. Como resultado, la preparación de la forma cristalina de maleato de asenapina ortorrómbica micronizada es un procedimiento indeseable para aplicaciones a escala industrial. Más favorablemente, la preparación de la forma monoclinica de maleato de asenapina implica un procedimiento de cristalización que solo tarda, aproximadamente, 3 horas.

55

Según los requisitos reglamentarios de los EE. UU. y otros países, por ejemplo, los requisitos de buenas prácticas de fabricación ("GMP") de la FDA, cuando se preparan composiciones farmacéuticas que contienen ingredientes

activos para la administración a mamíferos, existe la necesidad de producir formas cristalinas, o polimorfos, que sean tan puros y tan estables como sea posible. Las diferencias en las propiedades químicas y físicas de las formas polimórficas de los ingredientes activos, tales como el punto de fusión, la reactividad química, las propiedades de manipulación y la solubilidad aparente pueden tener un efecto directo sobre la capacidad de procesar y/o fabricar un ingrediente activo y sus composiciones farmacéuticas, así como sobre su estabilidad, velocidad de disolución y la biodisponibilidad de composiciones comerciales. Como resultado, no es deseable un procedimiento que proporcione formas polimórficas inestables.

Por lo tanto, es altamente deseable desarrollar un procedimiento que permita la reducción del tamaño de la forma del maleato de asenapina monoclinica, de manera que sea adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas sublinguales, y después del cual se mantenga la estabilidad polimórfica del maleato de asenapina a lo largo del tiempo.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma de maleato de asenapina monoclinica micronizada estable, que comprende el 5% en peso o menos de forma ortorrómbica o cualquier otra forma cristalina de maleato de asenapina, en el que el maleato de asenapina tiene una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un d_{90} igual o inferior a $40\ \mu\text{m}$, y que permanece polimórficamente estable después de 3 meses de almacenamiento, procedimiento que comprende la micronización de la forma de maleato de asenapina monoclinica en condiciones específicas de temperatura (10°C o inferior) y presión (inferior a 7 bar).

DESCRIPCION BREVE DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la forma de maleato de asenapina monoclinica obtenida mediante el ejemplo 1.

DEFINICIONES

El término "micronización", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al procedimiento de reducción del diámetro promedio de las partículas de un material sólido. Habitualmente, el término micronización se utiliza cuando las partículas que se producen tienen solo unos pocos micrómetros de diámetro. Las técnicas tradicionales de micronización se basan en la utilización de la fricción para reducir el tamaño de partícula. Entre dichos procedimientos se incluyen la molienda y la trituración. La reducción del tamaño de partícula también puede tener lugar como resultado de la colisión e impacto.

El término "dx", tal como se utiliza en el presente documento, significa que un x% de las partículas en una composición (en función del volumen) tienen un diámetro de un valor d especificado o inferior al mismo. Por lo tanto, un d_{90} de $100\ \mu\text{m}$ significa que el 90% de las partículas, en volumen, tienen un diámetro de $100\ \mu\text{m}$ o inferior. Además de utilizar d_{90} como referencia de medición para determinar el tamaño de partícula, ocasionalmente se utiliza d_{95} para este fin. Por lo tanto, un d_{95} de $100\ \mu\text{m}$ significa que el 95% de las partículas, en volumen, tienen un diámetro de $100\ \mu\text{m}$ o inferior.

El término "micronizada", tal como se utiliza en el presente documento cuando se refiere a la forma de maleato de asenapina monoclinica estable de la presente invención, se refiere a una forma de maleato de asenapina monoclinica que tiene una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un d_{90} igual o inferior a $40\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $40\ \mu\text{m}$), preferentemente igual o inferior a $30\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $30\ \mu\text{m}$).

El término "molino de chorros" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un molino en el que el tamaño de partícula se reduce por la aceleración elevada de partículas producida por la expansión del gas de micronización, lo que conduce a fricción, colisión e impacto entre las partículas.

El término "recipiente", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un artículo que se utiliza para contener, manipular, almacenar y/o transportar la forma de maleato de asenapina monoclinica estable de la presente invención. El recipiente puede estar en contacto directo con el maleato de asenapina o una composición farmacéutica que contenga el maleato de asenapina. El recipiente está diseñado de modo que el contenido se pueda retirar de una manera apropiada para la utilización prevista del maleato de asenapina o la composición farmacéutica contenidos. El material utilizado para los recipientes descritos en el contexto de la presente invención, y utilizado en los ejemplos de la misma, puede ser cualquier material transparente u opaco, que no interactúe física o químicamente con el contenido de una manera que altere la calidad del maleato de asenapina o de una composición farmacéutica, más allá de los límites tolerados por los requisitos oficiales (por ejemplo, USP y Farmacopea Europea). El contenido del recipiente puede estar en condiciones de presión ambiental o sometido a condiciones de vacío (es decir, presión subatmosférica).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han ideado condiciones de micronización específicas que, sorprendentemente, permitieron obtener una forma de maleato de asenapina monoclinica y polimórficamente estable, que mostró estabilidad elevada, pureza polimórfica y propiedades físico-mecánicas apropiadas para su manipulación a escala industrial.

La forma de maleato de asenapina monoclinica estable se caracteriza por tener un tamaño de partícula muy bajo y una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un d_{90} igual o inferior a $40\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $40\ \mu\text{m}$), preferentemente, igual o inferior a $30\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $30\ \mu\text{m}$), más preferentemente, igual o inferior a $10\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $10\ \mu\text{m}$), lo que permite su utilización en la preparación de composiciones farmacéuticas sublinguales. La distribución de tamaños de partícula se determinó por espectrometría de difracción láser (LDS). En realizaciones preferentes, el maleato de asenapina de la presente invención tiene una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un d_{95} igual o inferior a $40\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $40\ \mu\text{m}$), preferentemente igual o inferior a $30\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $30\ \mu\text{m}$) y, más preferentemente, igual o inferior a $10\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, inferior a $10\ \mu\text{m}$).

La forma de maleato de asenapina monoclinica estable resultante del procedimiento de la presente invención, obtenida utilizando condiciones de micronización específicas, se caracteriza también por tener una pureza polimórfica y estabilidad a lo largo del tiempo elevadas, no evolucionando a otra forma polimórfica. La forma de maleato de asenapina monoclinica polimórficamente pura obtenida muestra una estabilidad polimórfica elevada, de manera que después de 3 meses de almacenamiento, tiene más del 95% en peso de la forma monoclinica (que se designará en el presente documento como "polimórficamente estable"). Durante el período de almacenamiento de 3 meses, se puede utilizar una temperatura de 25°C y una humedad relativa del 60%, o una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%. Para estos ensayos, las muestras pueden colocarse en uno o ambos recipientes al vacío transparentes y opacos. En una realización preferente, está presente más del 98% en peso de forma monoclinica. De la manera más preferente, está presente más del 99% en peso de la forma monoclinica. De este modo, la forma de maleato de asenapina monoclinica estable de la presente invención contiene el 5% en peso o menos de cualquier otra forma cristalina, preferentemente, menos del 2% en peso de cualquier otra forma cristalina, de la manera más preferente, menos del 1% en peso de cualquier otra forma cristalina. Se caracterizaron las formas monoclinica y ortorrómbica del maleato de asenapina y, de este modo, se distinguieron por el patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) del maleato de asenapina, tal como se describe en el documento EP 1710245. Se llevó a cabo la caracterización de la forma de maleato de asenapina monoclinica micronizada, y se demuestra que no se produce variación significativa en la pureza polimórfica a lo largo del tiempo, tal como se observa en la tabla 1.

Las pruebas de estabilidad demostraron que un procedimiento de micronización llevado a cabo a baja temperatura y baja presión produjo cristales monoclinicos polimórficamente puros de maleato de asenapina de tamaño de partícula pequeño, en los que no se detectaron otras formas polimórficas. El material permaneció polimórficamente estable después de 3 meses. Los mismos resultados se obtuvieron utilizando recipientes al vacío transparentes y opacos. También se ha demostrado que el material permaneció polimórficamente estable, estando más del 95% en peso en la forma monoclinica después de 6 y 12 meses. Las propiedades de estabilidad a largo plazo en diferentes condiciones de almacenamiento de la forma de maleato de asenapina monoclinica micronizada estable de la presente invención son una ventaja significativa para aplicaciones a escala industrial.

El procedimiento comprende la micronización de cristales de maleato de asenapina monoclinicos en condiciones específicas. Las condiciones específicas del procedimiento de micronización de la presente invención se refieren a la presión y la temperatura. La presión de micronización utilizada en el procedimiento de la presente invención es inferior a 7 bar, preferentemente, 5 bar o inferior y, más preferentemente, 3 bar o inferior. La temperatura de micronización utilizada en el procedimiento de la presente invención es igual o inferior a 10°C , preferentemente, 0°C o inferior y, más preferentemente, -10°C o inferior.

Preferentemente, el maleato de asenapina preparado, según el procedimiento de la presente invención tiene las características de la forma de maleato de asenapina monoclinica estable descrita anteriormente.

Dentro del alcance de la presente invención, el gas portador utilizado en el procedimiento de micronización puede ser, por ejemplo, aire, aire deshumidificado, aire seco sin aceite, gases nobles, nitrógeno o mezclas de los mismos. Es preferente aire, de la manera más preferente, aire seco sin aceite.

Una velocidad preferente de la rueda de tamizado en el procedimiento de micronización puede ser igual o inferior a 200 revoluciones por minuto.

Los molinos de chorros de gas que se utilizan, preferentemente, en el procedimiento de la presente invención se caracterizan por que las partículas a micronizar se trituran en un lecho fluidizado de polvo. Este lecho de polvo que se forma dentro de la cámara de micronización se denomina también en la técnica anterior como un lecho fluidizado o lecho fluido.

Los cristales de maleato de asenapina monoclinicos, que se someten al procedimiento de micronización de la presente invención, se pueden preparar por cristalización de maleato de asenapina, según un procedimiento similar al dado a conocer en el ejemplo 1 de los documentos EP 1710245 B1 y EP 1917267 B1. Este procedimiento de cristalización de maleato de asenapina comprende, en términos generales, el enfriamiento de una solución de etanol que contiene maleato de asenapina, y opcionalmente la siembra de la misma con cristales de maleato de asenapina monoclinicos, seguida de la recolección de los cristales obtenidos. Los procedimientos de cristalización dados a conocer en el presente documento conducen a cristales de maleato de asenapina monoclinicos de mayor pureza polimórfica que los preparados en la técnica anterior. Los cristales de maleato de asenapina monoclinicos producidos de este modo pueden contener un porcentaje de forma ortorrómbica significativamente menor al 1% en peso. Los procedimientos de cristalización conducen normalmente también a cristales que tienen un valor de d90 menor que los de la técnica anterior. La forma del maleato de asenapina monoclinica polimórficamente pura producida mediante los procedimientos de cristalización descritos en el presente documento también muestra una estabilidad polimórfica elevada, por ejemplo, después de la micronización. Por ejemplo, diversas muestras obtenidas mediante los procedimientos de cristalización, y que tienen un tamaño de partícula d90 de 40 micras o menos, se almacenaron durante 1 mes en condiciones ambientales (presión atmosférica y 15-28°C), y se descubrió que eran estables. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "recolección" comprende etapas de filtración, lavado y secado.

Fundamentalmente, la distribución de tamaños de partícula de los cristales de maleato de asenapina monoclinicos de entrada, que se someten al procedimiento de micronización de la presente invención, es de importancia secundaria para la viabilidad del procedimiento según la presente invención. Se utilizan habitualmente en el procedimiento, según la presente invención, por ejemplo, cristales de maleato de asenapina monoclinicos que tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un d90 de 1.000 a 20 µm o menos, de 1.000 a 40 µm o menos, de 500 a 40 µm o menos, o de 200 a 40 µm o menos. Además, los cristales de maleato de asenapina monoclinicos de entrada que se someten al procedimiento de micronización mencionado anteriormente, se caracterizan por tener una elevada pureza polimórfica, preferentemente, más del 95% en peso de la forma monoclinica, más preferentemente, más del 98% en peso de la forma monoclinica, de la manera más preferente, más del 99% en peso de la forma monoclinica de maleato de asenapina.

El procedimiento para obtener una forma de maleato de asenapina monoclinica de pureza polimórfica elevada, comprende i) disolver maleato de asenapina en etanol, opcionalmente en presencia de un surfactante, y someter a reflujo la solución de maleato de asenapina obtenida, ii) enfriar la solución a 10-30°C en condiciones de enfriamiento forzado o controlado, iii) sembrar opcionalmente la solución con cristales de maleato de asenapina monoclinicos y/o añadir opcionalmente un agente surfactante, iv) enfriar opcionalmente la mezcla de la temperatura alcanzada en la etapa (ii) hasta -10 a 10°C (tal como hasta -5 a 5°C, por ejemplo, hasta 0 a 5°C) en condiciones de enfriamiento forzado o controlado, y v) recoger los cristales obtenidos de este modo.

La siembra opcional con cristales monoclinicos y/o la adición opcional de surfactante de la etapa (iii) pueden tener lugar durante el enfriamiento de la etapa (ii). De este modo, la etapa (ii) se puede dividir en dos o más fases, de modo que estos materiales opcionales se puedan añadir a la fase de una etapa de enfriamiento dada, teniendo lugar un enfriamiento posterior de la etapa (ii) a partir de ese momento.

El procedimiento puede comprender una etapa de disolver maleato de asenapina en etanol, someter a reflujo la solución de maleato de asenapina obtenida, enfriar la solución a 15-30°C en condiciones de enfriamiento forzado, sembrar opcionalmente la solución con cristales de maleato de asenapina monoclinicos, seguido por la recolección de los cristales obtenidos de este modo.

Preferentemente, la solución se enfría a, aproximadamente 30°C, preferentemente durante un período de, aproximadamente, 15 minutos. La velocidad de enfriamiento durante la etapa de enfriamiento forzado es, preferentemente, de aproximadamente 2-4°C (por ejemplo, 3-4°C) por minuto. La expresión "enfriamiento forzado" significa que la solución de maleato de asenapina está sometida a condiciones que hacen que su temperatura baje a una velocidad mayor que la que se produciría en condiciones ambientales después de la eliminación de la fuente de calor utilizada para la etapa de reflujo. Por ejemplo, se puede utilizar una camisa de refrigeración, que implica la circulación de agua fría alrededor del recipiente que contiene la solución. En una realización preferente, la etapa de reflujo tiene lugar durante 15 minutos, aproximadamente.

El enfriamiento durante la etapa (iv) puede tener lugar a una velocidad de entre 0,5 y 2°C por minuto, por ejemplo, a aproximadamente 1°C por minuto.

El maleato de asenapina monoclinico obtenido según el procedimiento de cristalización tiene una pureza polimórfica mayor que la obtenida mediante procedimientos de la técnica anterior, conteniendo un porcentaje de forma ortorrómbica significativamente menor que el 1% en peso. El procedimiento también tiende a dar como resultado un menor tamaño de partícula de los cristales obtenidos, teniendo preferentemente un valor d90 igual o inferior a 45 µm, más preferentemente, entre 45 µm y 32 µm. Dicha forma de maleato de asenapina monoclinica polimórficamente pura muestra también una estabilidad polimórfica elevada, por ejemplo, a la micronización.

El procedimiento de cristalización descrito en el presente documento comprende la cristalización de maleato de asenapina en presencia de uno o más surfactantes. El surfactante utilizado en este procedimiento se puede añadir antes o después de la generación de los cristales de maleato de asenapina monoclinicos (es decir, en la etapa (i) o la etapa (ii), respectivamente). El surfactante se puede añadir antes de la generación de los cristales de maleato de asenapina monoclinicos (es decir, en la etapa (i)). La cristalización del maleato de asenapina, según el presente procedimiento, comprende preferentemente: disolver una mezcla de maleato de asenapina y un surfactante en etanol a temperatura de reflujo; seguido de enfriar la solución obtenida a aproximadamente 0°C (por ejemplo, de -10 a 10°C, tal como -5 a 5°C, más preferentemente -5 a 0°C o 0 a 5°C) en condiciones de enfriamiento controlado; opcionalmente sembrar la solución con cristales de maleato de asenapina monoclinicos y finalmente recoger los cristales obtenidos de este modo. Cuando la solución se siembra con cristales de maleato de asenapina monoclinicos, esta siembra se lleva a cabo, preferentemente, cuando dicha solución se enfría a una temperatura de 30°C, aproximadamente.

El "enfriamiento controlado" utilizado en estos procedimientos significa que la solución de maleato de asenapina y surfactante está sometida a condiciones que hacen que la temperatura de reflujo del etanol baje a una velocidad controlada. La velocidad controlada puede ser, por ejemplo, de 1 a 5°C por minuto, por ejemplo, 3°C por minuto, aproximadamente, hasta que se alcanza una temperatura de 10°C, aproximadamente, seguido de una segunda velocidad controlada de 0,5 a 2°C por minuto, aproximadamente, por ejemplo 1°C por minuto, aproximadamente, hasta que se alcanza una temperatura de 0°C, aproximadamente.

La forma de maleato de asenapina monoclinica, preparada según dicho procedimiento, exhibe una pureza polimórfica y una estabilidad a lo largo del tiempo elevadas, y un tamaño de partículas bajo.

Los cristales monoclinicos de maleato de asenapina obtenidos por el procedimiento de cristalización descrito en el presente documento pueden someterse también al procedimiento de micronización de la presente invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "surfactante" se refiere a una sustancia o sustancias que muestran alguna actividad superficial o interfacial. Los surfactantes adecuados se seleccionan entre surfactantes no iónicos, aniónicos, catiónicos, anfóteros o mezclas de los mismos. Preferentemente, el surfactante es un surfactante no iónico o una mezcla de los mismos. Entre los ejemplos de surfactantes no iónicos se incluyen, sin que constituyan limitación, ácidos grasos saturados y/o insaturados que tienen la fórmula estructural $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ en la que m está en el intervalo de 6 a 18 (tales como ácido esteárico, ácido láurico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido caprílico, ácido oleico) y sus alcoholes grasos derivados (tales como alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol caprílico, alcohol cetilestearílico, alcohol laurilmirístico, alcohol oleílico), ésteres de glicerilo que incluyen mono-, di- y triglicéridos (tales como monoestearato de glicerilo, monolaurato de glicerilo), ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos y/o ésteres de ácidos grasos de otros alcoholes, entre los que se incluyen propilenglicol, polietilenglicol (PEG), sorbitán, sacarosa y colesterol (tales como monolaurato de PEG, monoestearato de PEG, monolaurato de sorbitán (también denominado Span 20), monopalmítico de sorbitán (también denominado Span 40), monooleato de sorbitán (también denominado Span 80), monoestearato de sorbitán (también denominado Span 60), triestearato de sorbitán (también denominado Span 65), trioleato de sorbitán (también denominado Span 85)); ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxilo (tales como monooleato de sorbitán polioxilo 20 (también denominado polisorbato 80 o Tween 80), monoestearato de sorbitán polioxilo 20 (también denominado polisorbato 60 o Tween 60), monopalmítico de sorbitán polioxilo 20 (también denominado polisorbato 40 o Tween 40), monolaurato de sorbitán polioxilo 20 (también denominado polisorbato 20 o Tween 20)); ésteres de polioxietilenglicerilo (tales como monoestearato de polioxietilenglicerilo, monooleato de polioxietilenglicerilo); derivados de aceite de ricino polioxilo (tales como aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (también denominado Cremophor RH 40), aceite de ricino polioxilo 35 (también denominado Cremophor EL), aceite de ricino hidrogenado polioxilo 60 (también denominado Cremophor RH 60)); ésteres de esteroides de polioxilo; ésteres de polioxipropilenglicerilo; ésteres esteroideos de polioxipropileno; ésteres de polioxilo; poliglicoléteres; copolímeros de polioxilo-polioxipropileno (también denominados poloxámeros o plurónicos).

Entre los surfactantes preferentes que se pueden utilizar en el procedimiento de cristalización se incluyen ésteres de glicerilo que incluyen mono-, di- y triglicéridos (tales como monoestearato de glicerilo, monolaurato de glicerilo), ésteres de ácido graso de sorbitán polioxilo, derivados de aceite de ricino polioxilo o mezclas de los mismos. Preferentemente, el surfactante es monoestearato de glicerilo, un material Tween, tal como Tween 80 y Tween 60, un material Cremophor, tal como Cremophor RH 40 o mezclas de los mismos.

El surfactante se puede añadir en una cantidad del 0,1% al 5% en peso, respecto al peso del maleato de asenapina, preferentemente, en una cantidad del 1% al 4% en peso, respecto al peso del maleato de asenapina, más preferentemente, del 2% al 3% y, de la manera más preferente, en una cantidad de 2,5% en peso, respecto al peso del maleato de asenapina.

El maleato de asenapina monoclinico obtenido, según el procedimiento de cristalización de la presente invención que utiliza surfactante y el procedimiento descrito anteriormente, tiene una pureza polimórfica mayor que la obtenida mediante procedimientos de la técnica anterior, conteniendo un porcentaje de forma ortorrómbica significativamente

menor al 1% en peso. Este procedimiento tiende a dar como resultado un menor tamaño de partícula de los cristales obtenidos, teniendo un valor d_{90} , preferentemente, igual o inferior a 100 μm , preferentemente 55 μm o inferior (por ejemplo, 53 μm o inferior), más preferentemente, igual o inferior a 40 μm (por ejemplo, 37 μm o inferior). Dicha forma de maleato de asenapina monoclinica polimórficamente pura muestra también una gran estabilidad polimórfica, especialmente a la micronización.

La forma de maleato de asenapina monoclinica estable y polimórficamente pura de tamaño pequeño de partículas de la presente invención, se puede combinar con uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, en forma de una composición farmacéutica. Esta composición farmacéutica puede asumir la forma de una unidad de dosificación, tal como un comprimido, cápsula o un supositorio. Una composición farmacéutica preferente es un comprimido. Más preferentemente, la composición es un comprimido sublingual.

Una unidad de dosificación de la composición, que contiene maleato de asenapina y es adecuada para el tratamiento o prevención de trastornos mentales, tales como trastornos bipolares, psicosis o esquizofrenia, puede contener, aproximadamente, de 0,0005 a 500 mg de la forma de maleato de asenapina monoclinica estable y polimórficamente pura producida mediante el procedimiento de la presente invención. Una unidad de dosificación preferente puede contener 1-20 mg de la forma de maleato de asenapina monoclinica estable y polimórficamente pura producida mediante el procedimiento de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable entre las que se incluyen, sin que constituyan limitación, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos y suspensiones y soluciones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de comprimidos para utilización oral, los vehículos que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente, se añaden también agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, entre los diluyentes útiles se incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar también en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Entre estos materiales se incluyen, sin que constituyan limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además del maleato de asenapina de la presente invención, uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales que se conoce que son eficaces en el tratamiento o la prevención de las afecciones indicadas en el presente documento, o en el tratamiento de las comorbilidades de esas afecciones.

La presente invención da a conocer también una forma de maleato de asenapina monoclinica micronizada estable, tal como se ha definido anteriormente, o una composición farmacéutica, tal como se ha definido anteriormente, para su utilización en terapia o para su utilización en el tratamiento o prevención de trastornos mentales, tales como trastornos bipolares, psicosis o esquizofrenia.

La presente invención se ilustrará adicionalmente a continuación mediante los siguientes ejemplos, que no constituyen limitación, con referencia a las figuras adjuntas.

EJEMPLOS

Procedimientos generales

Los patrones de **difracción de rayos X de polvo (PXRD)** se adquirieron en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2Theta/Theta utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ en geometría de transmisión. El sistema estaba equipado con una PSD de recuento monofotónico VANTEC-1, un monocromador de germanio, un carro de muestreo con cambiador automático de noventa posiciones, ranuras de divergencia fija y Soller radial. Programas utilizados: recopilación de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 y evaluación con EVA V.12.0. Las muestras se prepararon y se colocaron en portamuestras estándar utilizando dos láminas de poliacetato. Se llevaron a cabo escaneos de cinco horas en un intervalo de 8° a 20° en 2 θ .

La **espectrometría de difracción de láser (LDS)** se utilizó para determinar la distribución de tamaños de partícula (PSD). Las muestras se prepararon mezclando 100 mg de maleato de asenapina con 5 ml de heptano que contenía el 0,2% de Span-20. Se realizó el tratamiento ultrasónico de las muestras durante 5 minutos y se analizó la PSD utilizando un analizador del tamaño de partícula Malvern Mastersizer 2000.

Ejemplo 1: Recristalización de maleato de asenapina en forma monoclinica

Se sometieron a reflujo 46,3 g de maleato de asenapina (115 mmol), durante 15 minutos con 139 ml de etanol absoluto. La muestra se enfrió a 30°C en 15 minutos, se sembró con el polimorfo monoclinico de maleato de asenapina y se agitó a 15-20°C durante 2 horas y a 0-5°C durante 2 horas más. La suspensión se filtró, se lavó con 25 ml de etanol absoluto frío y se secó durante 12 h a 45°C. Se obtuvieron 41,6 g de polimorfo monoclinico de maleato de asenapina como un sólido blanco. El PXRD del sólido blanco obtenido correspondía a la forma monoclinica pura, o contenía un porcentaje de forma ortorrómbica significativamente menor al 1% en peso (figura 1). Las distribuciones de tamaños de partícula (PSD) de las muestras obtenidas mediante este procedimiento fueron tal como se describe en los siguientes ejemplos 2-5.

RMN de ¹H (MeOD, 400 MHz): 3,16 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,88-4,00 (m, 2H), 4,03-4,11 (0, 2H), 6,25 (s, 2H) 7,18-7,33 (m, 7H)

15 Ejemplo 2 (ejemplo comparativo). Preparación de una forma de maleato de asenapina monoclinica que tiene una PSD caracterizada por un d90 de 5,7 µm

La forma monoclinica pura de maleato de asenapina que tiene una PSD caracterizada por un d90 de 32 µm (d95 de 42 µm), obtenida tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se micronizó a temperatura ambiente (20-25°C) en un molino de chorros Micro-Macinazione Minimicro MC50 de acero inoxidable con aire seco sin aceite como gas portador y una presión de micronización de 6 bar. El maleato de asenapina monoclinico micronizado tenía un tamaño de partícula, d90, de 5,7 µm y un d95 de 6,6 µm y contenía, aproximadamente, un 5% en peso de la forma ortorrómbica, tal como se determinó mediante PXRD.

25 El procedimiento de micronización del maleato de asenapina cristalino tiene lugar con una retención parcial del producto en el micronizador. Por lo tanto, la cantidad de muestras y el rendimiento dependieron del tipo de micronizador y, por lo tanto, no son consideraciones clave.

30 Ejemplo 3 (ejemplo comparativo). Preparación de una forma de maleato de asenapina monoclinica que tiene una PSD caracterizada por un d90 de 7,7 µm

La forma monoclinica pura de maleato de asenapina que tiene una PSD caracterizada por un d90 de 32 µm (d95 de 42 µm), obtenida tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se micronizó a temperatura ambiente (20-25°C) en un molino de chorros Micro-Macinazione Minimicro MC50 de acero inoxidable con aire seco sin aceite como gas portador y una presión de micronización de 3 bar. El producto micronizado (d90 de 7,7 µm, d95 de 9,1 µm) correspondió a la forma monoclinica, que contenía, aproximadamente, el 3% en peso de la forma ortorrómbica, tal como se determinó mediante PXRD.

40 Ejemplo 4. Preparación de una forma de maleato de asenapina monoclinica que tiene una PSD caracterizada por un d90 de 9,6 µm.

La forma monoclinica pura del maleato de asenapina que tenía una PSD caracterizada por un d90 de 45 µm (d95 de 62 µm) y que se obtuvo tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se micronizó a una temperatura entre 6,2 y 8,5°C en un molino de chorros Micro-Macinazione Minimicro MC50 de acero inoxidable con aire seco sin aceite como gas portador y una presión de micronización de 3 bar. El producto micronizado obtenido tenía un d90 de 9,6 µm, un d95 de 11,6 µm y mostró una alta pureza polimórfica (>99% en peso de forma monoclinica), conteniendo menos del 1% en peso de la forma ortorrómbica, tal como se determinó mediante PXRD.

50 Ejemplo 5. Preparación de una forma de maleato de asenapina monoclinica que tiene una PSD caracterizada por un d90 de 7,3 µm

La forma monoclinica pura del maleato de asenapina que tenía una PSD caracterizada por un d90 de 45 µm (d95 de 62 µm) y que se obtuvo tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se micronizó a una temperatura entre -30 y -40°C en un molino de chorros Micro-Macinazione Minimicro MC50 de acero inoxidable con aire seco sin aceite como gas portador y una presión de micronización de 3 bar. El producto micronizado (d90 de 7,3 µm, d95 de 8,8 µm) mostró una alta pureza polimórfica (>99% en peso de forma monoclinica), conteniendo menos del 1% en peso de la forma ortorrómbica, tal como se determinó mediante PXRD.

60 Ejemplo 6. Preparación de una forma de maleato de asenapina monoclinica que tiene una PSD caracterizada por un d90 de 9,5 µm

La forma monoclinica pura del maleato de asenapina que tenía una PSD caracterizada por un d90 de 45 µm (d95 de 62 µm) y que se obtuvo tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se micronizó a una temperatura entre 6,2 y 8,5°C en un molino de chorros Micro-Macinazione Minimicro MC50 de acero inoxidable con aire seco sin aceite como gas

portador y una presión de micronización de 3 bar. El producto micronizado obtenido tenía un d90 de 9,5 µm, un d95 de 11,6 µm y mostró una alta pureza polimórfica (>99% en peso de forma monoclínica), conteniendo menos del 1% en peso de la forma ortorrómbica, tal como se determinó mediante PXRD.

5 **Ejemplo 7. (Referencia) Preparación de la forma de maleato de asenapina monoclínica por cristalización en presencia de Cremophor RH40**

10 Se disolvieron 7,2 g de maleato de asenapina (17,9 mmol) y el 2,5% (p/p) de Cremophor RH40 en 36 ml de etanol absoluto a la temperatura de reflujo del disolvente. La solución obtenida se agitó (150 rpm utilizando un agitador superior en forma de U) a esta temperatura durante 15 minutos, seguido de enfriamiento a 10°C a una velocidad de enfriamiento de 3°C/min. Durante el procedimiento de enfriamiento, la solución se sembró con una forma monoclínica de maleato de asenapina (0,5% (p/p)) cuando se alcanzó una temperatura de 30°C. Después de enfriar a 10°C, la solución se enfrió adicionalmente a 0°C a una velocidad de enfriamiento de 1°C/min, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión obtenida se filtró, se lavó con etanol absoluto frío (5 ml) y se secó al vacío (2 mbar) a 45°C durante 4 horas. Se obtuvieron 6,12 g (rendimiento: 85%) de un sólido, con un patrón de PXRD que corresponde a la forma monoclínica. La PSD se caracteriza por un d90 de 46 µm y un d95 de 56 µm.

20 **Ejemplo 8. (Referencia) Preparación de la forma monoclínica de maleato de asenapina por cristalización en presencia de Tween 80**

25 Se disolvieron 14,4 g de maleato de asenapina (35,8 mmol) y el 2,5% (p/p) de Tween 80 en 36 ml de etanol absoluto a la temperatura de reflujo del disolvente. La solución obtenida se agitó (150 rpm utilizando un agitador superior en forma de U) a esta temperatura durante 15 minutos, seguido de enfriamiento a 10°C a una velocidad de enfriamiento de 3°C/min. Durante el procedimiento de enfriamiento, la solución se sembró con una forma monoclínica de maleato de asenapina (0,5% (p/p)) cuando se alcanzó una temperatura de 30°C. Después de enfriar a 10°C, la solución se enfrió adicionalmente a 0°C a una velocidad de enfriamiento de 1°C/min, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión obtenida se filtró, se lavó con etanol absoluto frío (5 ml) y se secó al vacío (2 mbar) a 45°C durante 4 horas. Se obtuvieron 12,96 g (rendimiento: 90%) de un sólido, con un patrón de PXRD que corresponde a la forma monoclínica. La PSD se caracteriza por un d90 de 37 µm y un d95 de 49 µm.

30 **Ejemplo 9. (Referencia) Preparación de la forma monoclínica de maleato de asenapina por cristalización en presencia de monoestearato de glicerilo**

35 Se disolvieron 7,2 g de maleato de asenapina (17,9 mmol) y 2,5% (p/p) de monoestearato de glicerilo en 36 ml de etanol absoluto a la temperatura de reflujo del disolvente. La solución obtenida se agitó (150 rpm utilizando un agitador superior en forma de U) a esta temperatura durante 15 minutos, seguido de enfriamiento a 10°C a una velocidad de enfriamiento de 3°C/min. Durante el procedimiento de enfriamiento, la solución se sembró con una forma monoclínica de maleato de asenapina (0,5% (p/p)) cuando se alcanzó una temperatura de 30°C. Después de enfriar a 10°C, la solución se enfrió adicionalmente a 0°C a una velocidad de enfriamiento de 1°C/min, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión obtenida se filtró, se lavó con etanol absoluto frío (5 ml) y se secó al vacío (2 mbar) a 45°C durante 4 horas. Se obtuvieron 6,26 g (rendimiento: 87%) de un sólido, con un patrón de PXRD que corresponde a la forma monoclínica. La PSD se caracteriza por un d90 de 53 µm.

45 **Ensayos de estabilidad de las muestras micronizadas**

50 Los ensayos de estabilidad de la nueva forma de maleato de asenapina monoclínica estable obtenida, tal como se ha descrito anteriormente, se realizaron después de 1, 2 y 3 meses. Las muestras se colocaron en dos tipos diferentes de recipientes, recipientes de vacío transparentes y opacos. Los ensayos de estabilidad se llevaron a cabo en dos condiciones de almacenamiento diferentes, 25°C y el 60% de humedad relativa (HR), y a 40°C y el 75% de HR. Los resultados se muestran en la tabla 1. Los mismos resultados se obtuvieron utilizando recipientes al vacío transparentes y opacos. También se ha demostrado que el maleato de asenapina del material de la presente invención permaneció polimórficamente estable, siendo más del 95% en peso de la forma monoclínica, después de 6 y 12 meses.

55 Tal como se puede observar a partir de los resultados, utilizando el procedimiento de la presente invención, se obtiene una forma de maleato de asenapina monoclínica estable. Por el contrario, cuando la micronización se lleva a cabo a una temperatura superior a la requerida por el procedimiento de la presente invención, el maleato de asenapina obtenido no es estable, y la conversión de la forma monoclínica a la ortorrómbica tiene lugar en una medida significativa.

60

Tabla 1 Ensayos de estabilidad de muestras micronizadas

Ejemplo	Tamaño de partícula antes de la micronización (µm)	Presión (bar)	Temperatura de micronización (°C)	Tamaño de partícula después de la micronización d90 (µm)	% de la forma ortorrómbica en el producto micronizado	Condiciones del ensayo de estabilidad													
						25°C- 60% HR			40°C- 75% HR			%							
						después de 1 mes	después de 2 meses	después de 3 meses	después de 6 meses	después de 1 mes	después de 2 meses	después de 3 meses	después de 1 mes	después de 2 meses	después de 3 meses				
2	32	6	20-25	5,7	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9%	-	-	13%
3	32	3	20-25	7,7	3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	8%
4	45	3	6,2-8,5	9,6	<1%	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
5	45	3	-30/-40	7,3	<1%	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
2.1	32	6	20-25	5,7	<1%	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8%	-	-	12%
3.1	32	3	20-25	7,7	<1%	3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4%	-	-	7%
<p>El ejemplo 2.1 utilizó el mismo material de entrada y las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se ilustra la falta de estabilidad polimórfica a largo plazo. El ejemplo 3.1 utilizó el mismo material de entrada y las mismas condiciones que en el ejemplo 3. Se ilustra la falta de estabilidad polimórfica a largo plazo.</p>																			

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de una forma de maleato de asenapina monoclínica micronizada estable, que comprende el 5% en peso o menos de forma ortorrómbica o cualquier otra forma cristalina de maleato de asenapina, en el que el maleato de asenapina tiene una distribución de tamaños de partícula **caracterizada por** un d90 igual o inferior a 40 μm , y que permanece estable polimórficamente después de 3 meses de almacenamiento, comprendiendo el procedimiento la micronización de la forma de maleato de asenapina monoclínica, en el que la presión de micronización aplicada está por debajo de 7 bar y la temperatura de micronización es de 10°C o inferior.
- 10 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la presión de micronización aplicada es de 5 bar o inferior y la temperatura de micronización es -10°C o inferior.
- 15 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la presión de micronización aplicada es de 3 bar o inferior y la temperatura de micronización es -10°C o inferior.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la forma de maleato de asenapina micronizada estable comprende un 2% en peso o menos de la forma ortorrómbica o cualquier otra forma cristalina de maleato de asenapina.
- 20 5. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que la forma de maleato de asenapina micronizada estable tiene una distribución de tamaños de partícula **caracterizada por** un d90 de 30 μm o inferior.
- 25 6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que la forma de maleato de asenapina micronizada estable tiene una distribución de tamaños de partícula **caracterizada por** un d90 de 10 μm o inferior.
7. Procedimiento, según cualquier reivindicación anterior, en el que la forma de maleato de asenapina micronizada estable comprende el 1% en peso o menos de cualquier otra forma cristalina de maleato de asenapina.

