PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 003095 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03003095 00000000 Folios: 449
Fecha (AMD): 2003-01-08 10:04:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.** Dirección: **2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokyo Japon** Nacionalidad o Domicilio: **Tokyo, Japón,** Lugar de Constitución: **Tokyo , Japón** Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **German A. Cubillos Mendoza** Dirección: **Cll 17 No 8-49 Of.408** Teléfono: **2432835** Fax: **2848489** E-mail: **nannetti@col.net.co**	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número **19397479** TP **38422 CSJ**
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: **Nombre (Ver Anexo A)** Dirección: **Direccion (Ver Anexo B)** **Domicilio (Ver Anexo C)** Nacionalidad o Domicilio	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP02/09858** Fecha **Septiembre 25 de 2002**

Publicación Internacional No. WO/03/026659 Fecha 03-04-2003

⑥ **Título (54)**

SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPRAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MISMA.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/496

⑧ **Prioridad** SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Japón	**Septiembre 25, 2001**	**2001-290648**
	Japón	**Noviembre 14, 2001**	**2001-348276**
	Canadá	**Marzo 27, 2002**	**2379005**

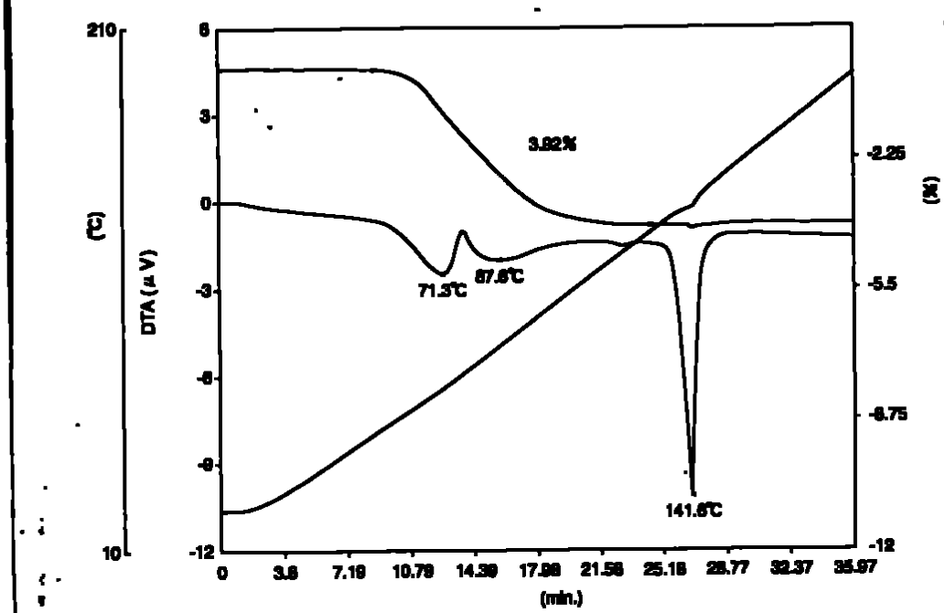
⑨ **Comprobante de pago No.** **03 – 713** **Fecha** **Enero 07 de 2003**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario; ver reverso de esta página.

(10) ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones,dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones,dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Copia del Informe Internacional de Búsqueda
  Traducción del Informe Internacional de Búsqueda

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



(12)

Firma del solicitante

NOMBRE: Germán Alonso Cubillos Mendoza

FIRMA

C.C. 19'397.479 T.P. 38422 C.S.J.

Código 3667

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

ANEXO A

NOMBRE DE LOS INVENTORES

Inventore(s)

1. Takuji BANDO
2. Satoshi AOKI
3. Junichi KAWASAKI
4. Makoto ISHIGAMI
5. Youichi TANIGUCHI
6. Tsuyoshi YABUUCHI
7. Kiyoshi FUJIMOTO
8. Yoshihiro NISHIOKA
9. Noriyuki KOBAYASHI
10. Tsutomu FUJIMURA
11. Masanori TAKAHASHI
12. Ka ru ABE
13. Tomon ri NAKAGAWA
14. K ichi SHINHAMA
15. Naoto UTSUMI
16. Michiaki TOMINAGA
17. Y hishiro OI
18. Shoei YAMADA
19. Kenji TOMIKAWA

ANEXO B
DIRECCION DE LOS INVENTORES

1. 1-3, Minamishomachi 2-chome, Tokushima-shi, Tokushima, Japón
2. 32-6, Miyazu, Muyacho Kurosaki, Naruto-shi, Tokushima, Japón
3. 12-2, Kaya, Tainohama, Kitajima-cho, Itano-gun, Tokushima, Japón.
4. 1-3, Higashikatsuchi, Shozui, Aizumi-cho, Itano-gun, Tokushima, Japón.
5. 5-70- 701, Sumiyoshi 4-chome, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.
6. 900-25, Kawauchicho Omatsu, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.
7. 43-74, Rokunokoshi, Otsucho Yagura, Naruto-shi, Tokushima, Japón.
8. 5-3, Ushikaino Higashinokoshi, Nakagirai, Matsushige-cho, Itano-gun, Tokushima, Japón.
9. 21-5, Nakashowacho 3 –chome, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.
10. 71, Kita, Otsucho Yagura, Naruto-shi, Tokushima, Japón.
11. 7-1, Sangenyachosoto, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.
12. 2-23-808, Suehiro 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.
13. 78-78-205, Hachiyamakaitaku, Sasagino, Matsushige-cho, Itano-gun, Tokushima, Japón,
14. 9-15, Kitajosanjimacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.
15. B202, Mitsuicho, Muyacho Benzaiten, Naruto-shi, Tokushima, Japón.
16. 310-6, Takaiso, Kamiita-cho, Itano-gun, Tokushima, Japón.
17. 8-33, Kitatamiya 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.
18. 5-11, Toyoyoshi, Tomiyoshi, Aizumi-cho, Itano-gun, Tokushima, Japón.
19. 31-11, Maeno, Kokufucho Ido, Tokushima-shi, Tokushima, Japón.

ANEXO C
DOMICILIO DE LOS INVENTORES

1. Tokushima, Japón.

2. Tokushima, Japón.

3. Tokushima, Japón.

4. Tokushima, Japón.

5. Tokushima, Japón.

6. Tokushima, Japón.

7. Tokushima, Japón..

8. Tokushima, Japón.

9. Tokushima, Japón.

10. Tokushima, Japón.

11. Tokushima, Japón.

12, Tokushima, Japón.

13. Tokushima, Japón.

14. Tokushima, Japón.

15. Tokushima, Japón.

16. Tokushima, Japón.

17. Tokushima, Japón.

18. Tokushima, Japón.

19. Tokushima, Japón.

PCT REQUEST W0643-00

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.09.2002 10:34:14 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT 25.9.02 受領印
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	W0643-00
I	Title of invention	LOW HYGROSCOPIC ARIPIPRAZOLE DRUG SUBSTANCE AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5	Address:	9, Kanda-Tsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BANDO, Takuji
III-1-5	Address:	31-3, Minamishomachi 2-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0045 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

W0643-00

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.09.2002 10:34:14 AM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	AOKI, Satoshi
III-2-5	Address:	132-6, Muyachokurosaki Miyazu, Naruto-shi, Tokushima 772-0001 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KAWASAKI, Junichi
III-3-5	Address:	112-2, Tainohama Aza Kaya, Kitajimacho, Itano-gun, Tokushima 771-0204 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	ISHIGAMI, Makoto
III-4-5	Address:	61-3, Shozui Higashikatsuchi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1273 Japan
III-4-6	State of nationality	JP
III-4-7	State of residence	JP
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	TANIGUCHI, Youichi
III-5-5	Address:	5-70-701, Sumiyoshi 4-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0861 Japan
III-5-6	State of nationality	JP
III-5-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

W0643-00

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.09.2002 10:34:14 AM

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	YABUUCHI, Tsuyoshi
III-6-5	Address:	900-25, Kawauchicho Omatsu, Tokushima-shi, Tokushima 771-0131 Japan
III-6-6	State of nationality	JP
III-6-7	State of residence	JP
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	FUJIMOTO, Kiyoshi
III-7-5	Address:	43-74, Otsuchoyagura Aza Rokunokoshi, Naruto-shi, Tokushima 772-0035 Japan
III-7-6	State of nationality	JP
III-7-7	State of residence	JP
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	NISHIOKA, Yoshihiro
III-8-5	Address:	5-3, Nakagirai Aza Ushikainohigashinokoshi, Matsushigecho, Itano-gun, Tokushima 771-0212 Japan
III-8-6	State of nationality	JP
III-8-7	State of residence	JP
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is:	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	KOBAYASHI, Noriyuki
III-9-5	Address:	21-5, Nakashowacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0944 Japan
III-9-6	State of nationality	JP
III-9-7	State of residence	JP

III-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is:	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	FUJIMURA, Tsutomu
III-10-5	Address:	71, Otsuchoyagura Aza Kita, Naruto-shi, Tokushima 772-0035 Japan
III-10-6	State of nationality	JP
III-10-7	State of residence	JP
III-11	Applicant and/or inventor	
III-11-1	This person is:	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	TAKAHASHI, Masanori
III-11-5	Address:	7-1, Sangenyachosoto, Tokushima-shi, Tokushima 770-8025 Japan
III-11-6	State of nationality	JP
III-11-7	State of residence	JP
III-12	Applicant and/or inventor	
III-12-1	This person is:	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	ABE, Kaoru
III-12-5	Address:	2-23-808, Suehiro 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0866 Japan
III-12-6	State of nationality	JP
III-12-7	State of residence	JP
III-13	Applicant and/or inventor	
III-13-1	This person is:	applicant and inventor
III-13-2	Applicant for	US only
III-13-4	Name (LAST, First)	NAKAGAWA, Tomonori
III-13-5	Address:	Grace78-205, 78, Sasagino Aza Hachiyamakaitaku, Matsushigecho, Itano-gun, Tokushima 771-0219 Japan
III-13-6	State of nationality	JP
III-13-7	State of residence	JP

III-14	Applicant and/or inventor	
III-14-1	This person is:	applicant and inventor
III-14-2	Applicant for	US only
III-14-4	Name (LAST, First)	SHINHAMA, Koichi
III-14-5	Address:	9-15, Kitajosanjimacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0812 Japan
III-14-6	State of nationality	JP
III-14-7	State of residence	JP
III-15	Applicant and/or inventor	
III-15-1	This person is:	applicant and inventor
III-15-2	Applicant for	US only
III-15-4	Name (LAST, First)	UTSUMI, Naoto
III-15-5	Address:	B202, Muyacho Benzaiten Aza Mitsuicho, Naruto-shi, Tokushima 772-0014 Japan
III-15-6	State of nationality	JP
III-15-7	State of residence	JP
III-16	Applicant and/or inventor	
III-16-1	This person is:	applicant and inventor
III-16-2	Applicant for	US only
III-16-4	Name (LAST, First)	TOMINAGA, Michiaki
III-16-5	Address:	310-6, Takaiso, Kamiitacho, Itano-gun, Tokushima 771-1346 Japan
III-16-6	State of nationality	JP
III-16-7	State of residence	JP
III-17	Applicant and/or inventor	
III-17-1	This person is:	applicant and inventor
III-17-2	Applicant for	US only
III-17-4	Name (LAST, First)	OI, Yoshihiro
III-17-5	Address:	8-33, Kitatamiya 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0003 Japan
III-17-6	State of nationality	JP
III-17-7	State of residence	JP

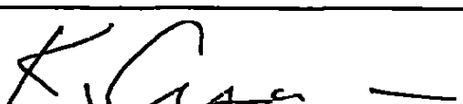
III-18	Applicant and/or inventor	
III-18-1	This person is:	applicant and inventor
III-18-2	Applicant for	US only
III-18-4	Name (LAST, First)	YAMADA, Shohei
III-18-5	Address:	5-11, Tomiyoshi Aza Toyoyoshi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1231 Japan
III-18-6	State of nationality	JP
III-18-7	State of residence	JP
III-19	Applicant and/or inventor	
III-19-1	This person is:	applicant and inventor
III-19-2	Applicant for	US only
III-19-4	Name (LAST, First)	TOMIKAWA, Kenji
III-19-5	Address:	31-11, Kokufuchoido Aza Maeno, Tokushima-shi, Tokushima 779-3118 Japan
III-19-6	State of nationality	JP
III-19-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	ASAMURA, Kiyoshi
IV-1-2	Address:	Room 331, New Ohtemachi Bldg., 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 Japan
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	ASAMURA, Hajime; KAMON, Shoji; IKEDA, Yukihiro

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	25 September 2001 (25.09.2001)
VI-1-2	Number	Patent Application No. 2001-290645
VI-1-3	Country	JP
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	14 November 2001 (14.11.2001)
VI-2-2	Number	Patent Application No. 2001-348276
VI-2-3	Country	JP

PCT REQUEST

W0843-00

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.09.2002 10:34:14 AM

VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	27 March 2002 (27.03.2002)	
VI-3-2	Number	2,379,005	
VI-3-3	Country	CA	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	9	-
IX-2	Description	111	-
IX-3	Claims	27	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	31	-
IX-7	TOTAL	179	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Revenue stamps of transmittal fee for receiving office	-
IX-18	Other (specified):	Certificate of Payment of basic & designation fee for Internatio	-
IX-18	Other (specified):	Certificate of Payment of Search fee for EPO	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	ASAMURA, Kiyoshi	

PCT REQUEST

W0643-00

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.09.2002 10:34:14 AM

X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2-1	Name (LAST, First)	ASAMURA, Hajime
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3-1	Name (LAST, First)	KAMON, Shoji
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	
X-4-1	Name (LAST, First)	IKEDA, Yukihiro

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

DESCRIPTION

LOW HYGROSCOPIC ARIPIPRAZOLE DRUG SUBSTANCE AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Field of the Invention

The present invention relates to an improved form of aripiprazole having reduced hygroscopicity and processes for the preparation of this improved form.

Background of the Invention

Aripiprazole, 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy}-3,4-dihydro carbostyril or 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy}-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone, is an atypical antipsychotic agent useful for the treatment of schizophrenia (U.S. 4,734,416 and U.S. 5,006,528). Schizophrenia is a common type of psychosis characterized by delusions, hallucinations and extensive withdrawal from others. Onset of schizophrenia typically occurs between the age of 16 and 25 and affects 1 in 100 individuals worldwide. It is more prevalent than Alzheimer's disease, multiple sclerosis, insulin-dependent diabetes and muscular dystrophy. Early diagnosis and treatment can lead to significantly improved recovery and outcome. Moreover, early therapeutic intervention can avert costly hospitalization.

According to Example 1 of Japanese Unexamined Patent Publication No. 191256/1990, aripiprazole anhydride crystals are manufactured for example by reacting 7-(4-bromobutoxy)-3,4-dihydrocarbostyril with 1-(2,3-dichlorophenylpiperadine and recrystallizing the resulting raw aripiprazole anhydride with ethanol. Also, according to the Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (October 6-8, 1996), aripiprazole anhydride crystals are manufactured by heating aripiprazole hydrate at 80°C. However, the aripiprazole anhydride crystals obtained by the aforementioned methods have the disadvantage of being significantly hygroscopic.

The hygroscopicity of these crystals makes them difficult to handle since costly and burdensome measures must be taken in order ensure they are not exposed to moisture during process and formulation. Exposed to moisture, the anhydrous form can take on water and convert to a hydrous form. This presents several disadvantages. First, the hydrous forms of aripiprazole have the disadvantage of being less bioavailable and less dissoluble than the anhydrous forms of aripiprazole. Second, the variation in the amount of hydrous versus anhydrous aripiprazole drug substance from batch to batch could fail to meet specifications set by drug regulatory agencies. Third, the milling may cause the drug substance, Conventional Anhydride, to adhere to manufacturing equipment which

may further result in processing delay, increased operator involvement, increased cost, increased maintenance and lower production yield. Fourth, in addition to problems caused by introduction of moisture during the processing of these hygroscopic anhydrides, the potential for absorbance of moisture during storage and handling would adversely affect the dissolubility of aripiprazole drug substance. Thus shelf-life of the product could be significantly decreased and/or packaging costs could be significantly increased. It would be highly desirable to discover a form of aripiprazole that possessed low hygroscopicity thereby facilitating pharmaceutical processing and formulation operations required for producing dosage units of an aripiprazole medicinal product having improved shelf-life, suitable dissolubility and suitable bioavailability.

Also, Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (October 6-8, 1996) state that, aripiprazole anhydride crystals exist as type-I crystals and type-II crystals; the type-I crystals of aripiprazole anhydride can be prepared by recrystallizing from an ethanol solution of aripiprazole, or by heating aripiprazole hydrate at 80°C; and the type-II crystals of aripiprazole anhydride can be prepared by heating the type-I crystals of aripiprazole anhydride at 130 to 140°C for 15 hours.

By the aforementioned methods, aripiprazole anhydride type-II crystals having high purity can not be easily prepared in an industrial scale with good repeatability.

SUMMARY OF THE INVENTION

Thus according to the present invention is provided a form of aripiprazole having reduced hygroscopicity and which is more amenable to pharmaceutical processing and formulation. The inventors of the present invention have discovered that this reduced-hygroscopic form of Aripiprazole is a crystalline substance defined herein as Anhydride B. A particular process for the preparation of this anhydrous crystalline substance has also been discovered and comprises yet another aspect of the present invention. Particularly, it was discovered as part of the present invention that in order to produce Anhydride B having the desired pharmaceutical properties and utilizing the most efficient process, Hydrate A, as defined herein, would have to serve as the intermediate. It was also discovered that a particular sequence of processing had to be implemented in order to form Hydrate A. It was discovered that the preparation of Hydrate A required milling what is defined herein as Conventional Hydrate. Then, Hydrate A can be transformed into Anhydride B through suitable heating as defined herein. Surprisingly, if the

Conventional Hydrate is first heated and then milled, serious agglomeration sets in rendering the processing commercially unsuitable.

An object of the present invention is to provide novel aripiprazole anhydride crystals.

Moreover, another object of the present invention is to provide aripiprazole anhydride crystals which neither easily convert into hydrates nor substantially decrease the original solubility, even when a pharmaceutical composition comprising aripiprazole anhydride is stored for a long period of time.

Further object of the present invention is to provide preparation methods, in order to obtain aripiprazole anhydride crystals having high purity in an industrial scale with good repeatability.

The present inventors have conducted research works aimed to attain the aforementioned objects. In the course of the research, they have found that the desired aripiprazole anhydride crystals can be obtained when a well-known aripiprazole anhyride is heated at the specific temperature. Further, the present inventors have found that the desired aripiprazole anhydride crystals can be obtained from recrystallization of a well-known aripiprazole anhydride by using the specific solvents. Moreover, the present inventors found that the desired aripiprazole anhydride crystals can be obtained by

suspending a well-known aripiprazole anhydride in the specific solvent, and heating thus obtained suspension.

The present invention thus completed on the basis of these findings and knowledge.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a thermogravimetric/differential thermogram of the Aripiprazole Hydrate A obtained in Example 1.

Figure 2 shows the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) of the Aripiprazole Hydrate A obtained in Example 1.

Figure 3 is a powder x-ray diffraction diagram of the Aripiprazole Hydrate A obtained in Example 1.

Figure 4 shows the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

Figure 5 is a powder x-ray diffraction diagram of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

Figure 6 is a thermogravimetric/differential thermogram of the aripiprazole hydrate obtained in Reference Example 3.

Figure 7 is a powder x-ray diffraction diagram of the aripiprazole hydrate obtained in Reference Example 3.

Figure 8 shows thermogravimetric/differential

thermal analysis endothermic curve of the type C crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 11.

Figure 9 shows an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) of the type C crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 11.

Figure 10 shows a powder X-ray diffraction spectrum of the type C crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 11.

Figure 11 shows an IR spectrum of the type C crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 11.

Figure 12 shows a solid ^{13}C-NMR spectrum of the type C crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 11.

Figure 13 shows a thermogravimetric/ differential thermal analysis endothermic curve of the type D crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 12 or Example 13.

Figure 14 shows an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) of the type D crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 12 or Example 13.

Figure 15 shows a powder X-ray diffraction spectrum of the type D crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 12 or Example 13.

Figure 16 shows an IR spectrum of the type D crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 12 or Example 13.

Figure 17 shows a solid ^{13}C-NMR spectrum of the type D crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 12 or Example 13.

Figure 18 shows a thermogravimetric/differential thermal analysis endothermic curve of the type E crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 14.

Figure 19 shows an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) of the type E crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 14.

Figure 20 shows a powder X-ray diffraction spectrum of the type E crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 14.

Figure 21 shows an IR spectrum of the type E crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 14.

Figure 22 shows a thermogravimetric/differential thermal analysis endothermic curve of the type F crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 15.

Figure 23 shows an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) of the type F crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 15.

Figure 24 shows a powder X-ray diffraction spectrum of the type F crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 15.

Figure 25 shows an IR spectrum of the type F crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example

15.

Figure 26 shows thermogravimetric/ differential thermal analysis endothermic curve of the type G crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 16-b).

Figure 27 shows an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) of the type G crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 16-b).

Figure 28 shows a powder X-ray diffraction spectrum of the type G crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 16-b).

Figure 29 shows an IR spectrum of the type G crystals of aripiprazole anhydride obtained in Example 16-b).

Figure 30 shows a thermogravimetric/ differential thermal analysis endothermic curve of the glass form of aripiprazole anhydride obtained in Example 16-a).

Figure 31 shows a powder X-ray diffraction spectrum of the glassy state of aripiprazole anhydride obtained in Example 16-a).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

According to first embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially the same as the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure

3.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has powder x-ray diffraction characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 15.4°, 17.3°, 18.0°, 18.6°, 22.5° and 24.8°.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has particular infrared absorption bands at 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 and 784 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially the same as the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 2.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) having characteristic peaks at 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 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has an endothermic curve which is substantially the same as the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min) endothermic curve shown in Figure 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size of 50 μm or less.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size of 40 μm or less.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size of 35 μm or less.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size of 30 μm or less.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size of 25 μm or less.

According to another embodiment of the first

aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size of 20 μm or less.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size range of 40 to 10 μm.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention is provided Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size range of 36 to 14 μm.

According to a second aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Hydrate A wherein said process comprises the steps of milling Conventional Hydrate.

According to a first embodiment of the second aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Hydrate A comprising the steps of milling Conventional Hydrate wherein said milling is performed by a milling machine.

According to another embodiment of the second aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Hydrate A comprising the steps of milling Conventional Hydrate wherein said milling machine is an atomizer, pin mill, jet mill or ball mill.

According to another embodiment of the second aspect of the present invention is provided a process

for the preparation of Hydrate A comprising the steps of milling Conventional Hydrate wherein said milling machine is an atomizer.

According to another embodiment of the second aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Hydrate A comprising the steps of milling Conventional Hydrate wherein said milling machine is an atomizer using a rotational speed of 5000-15000 rpm for the main axis, a feed rotation of 10-30 rpm and a screen hole size of 1-5 mm.

According to various embodiments of a third aspect of the present invention is provided Hydrate A defined according to one or more of the embodiments described herein wherein said Hydrate is made by a process as described herein.

According to a fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity.

According to a first embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.5% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

According to a first embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity

wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.4% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.25% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.15% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.10% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity

wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.05% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.04% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance is Aripiprazole Anhydride Crystals B as defined herein.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance has a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially the same as the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 5.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance has a powder x-ray diffraction spectrum having characteristic peaks at 2θ =

11.0°, 16.6°, 19.3°, 20.3° and 22.1°.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance has particular infrared absorption bands at 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 and 779 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance has an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially the same as the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 4.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance has an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) having characteristic peaks at 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 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity

wherein said drug substance exhibits an endothermic peak near about 141.5°C in thermogravimetric/ differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance exhibits an endothermic peak near about 140.7°C in differential scanning calorimetry (heating rate 5°C/min).

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance is Aripiprazole Anhydride Crystals B and will not substantially convert to a hydrous form of aripiprazole when properly stored even for an extended period. For instance, said Aripiprazole Anhydride Crystals B can be stored under a relative humidity (RH) of 60 % and at a temperature of 25°C, even for a period not less than 1 year.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance is Aripiprazole Anhydride Crystals B and will not substantially convert to a hydrous form of aripiprazole when properly stored even for an extended period. For instance, said Aripiprazole Anhydride Crystals B can be stored under a relative humidity (RH) of 60 % and at a temperature of

25°C, even for a period not less than 4 years.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance is Aripiprazole Anhydride Crystals B and will not substantially convert to a hydrous form of aripiprazole when properly stored even for a period not less than 0.5 year under a relative humidity (RH) of 75 % and at a temperature of 40°C.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance has a mean size of 50μm or less when small particle size is required for the formulation such as Tablet and other solid dose formulations including for example flashmelt formulations.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said drug substance has a mean size of 40μm or less if small particle size is required for the formulation such as Tablet and other solid dose formulations including for example flashmelt formulations.

According to another embodiment of the fourth aspect of the present invention is provided aripiprazole drug substance of low hygroscopicity

wherein said drug substance has a mean size of 30μm or less if small particle size is required for formulation such as Tablet and other solid dose formulations including for example flashmelt formulations.

According to a fifth aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B.

According to a first embodiment of the fifth aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A.

According to a first embodiment of the fifth aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 90-125°C for about 3-50 hours.

According to another embodiment of the fifth aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 100°C for about 18 hours.

According to another embodiment of the fifth aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 100°C for about 24 hours.

According to another embodiment of the fifth

aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 120°C for about 3 hours.

According to another embodiment of the fifth aspect of the present invention is provided a process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A for about 18 hours at 100°C followed by additional heating for about 3 hours at 120°C.

According to a sixth aspect of the present invention is provided Aripiprazole Anhydride Crystals B defined according to one or more of the embodiments described herein and made by a process as provided herein.

According to a seventh aspect of the present invention is provided Aripiprazole Anhydride Crystals B formulated with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Other embodiments of the present invention may comprise suitable combinations of two or more of the embodiments and/or aspects disclosed herein.

Yet other embodiments and aspects of the invention will be apparent according to the description provided below.

Yet another aspect of the present invention comprised discovering that when aripiprazole hydrate (Conventional Hydrate as defined herein) is milled, it

converts to an aripiprazole hydrate (Hydrate A as defined herein) with a different powder x-ray diffraction spectrum by different peak intensities. Moreover, it was found that Hydrate A loses the sharp dehydration endothermic peak of 123.5°C which characterizes unmilled Conventional Hydrate in thermogravimetric/differential thermal analysis. Thus, the Conventional Hydrate is transformed into Hydrate A after milling Conventional Hydrate and exhibits a gradual dehydration endothermic peak between about 60°C and 120°C with a weak peak at about 71°C.

Yet another aspect of the invention comprised discovering that when heated to a specific temperature of 90-125°C for 3-50hr, this novel aripiprazole hydrate dehydrates gradually avoiding the aggregation phenomenon thought to be caused in conventional aripiprazole hydrate by rapid dehydration, and that aripiprazole anhydride crystals obtained by heating of the novel aripiprazole hydrate to a specific temperature are aripiprazole anhydride crystals with the desired properties.

Characterization of Hydrate A

Particles of "Hydrate A" as used herein have the physicochemical properties given in (1)-(5) below:

(1) It has an endothermic curve which is substantially the same as the thermogravimetric/ differential thermal analysis (heating rate 5°C/min)

endothermic curve shown in Figure 1. Specifically, it is characterized by the appearance of a small peak at about 71°C and a gradual endothermic peak around 60°C to 120°C.

(2) It has an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially the same as the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 2. Specifically, it has characteristic peaks at 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 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

(3) It has a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially the same as the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 3. Specifically, it has characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 15.4°, 17.3°, 18.0°, 18.6°, 22.5° and 24.8°.

(4) It has clear infrared absorption bands at 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 and 784 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

(5) It has a mean particle size of 50 μm or less.

Process for Manufacturing Hydrate A

Hydrate A is manufactured by milling

Conventional Hydrate. Conventional milling methods can be used to mill Conventional Hydrate. For example, Conventional Hydrate can be milled in a milling machine. A widely used milling machine can be used, such as an atomizer, pin mill, jet mill or ball mill. Of these, the atomizer is preferred.

Regarding the specific milling conditions when using an atomizer, a rotational speed of 5000-15000 rpm could be used for the main axis, for example, with a feed rotation of 10-30 rpm and a screen hole size of 1-5 mm.

The mean particle size of the Aripiprazole Hydrate A obtained by milling should normally be 50 μm or less, preferably 30 μm or less. Mean particle size can be ascertained by the particle size measurement method described hereinafter.

Characterization of Aripiprazole Anhydride Crystals B

"Aripiprazole Anhydride Crystals B" of the present invention as used herein have the physicochemical properties given in (6)-(12) below.

(6) They have an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially the same as the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 4. Specifically, they have characteristic peaks at 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 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

(7) They have a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially the same as the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 5. Specifically, they have characteristic peaks at 2θ = 11.0°, 16.6°, 19.3°, 20.3° and 22.1°.

(8) They have clear infrared absorption bands at 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 and 779 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

(9) They exhibit an endothermic peak near about 141.5°C in thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

(10) They exhibit an endothermic peak near about 140.7°C in differential scanning calorimetry (heating rate 5°C/min).

(11) Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention have low hygroscopicity. For example, Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention maintain a water content of 0.4% or less after 24 hours inside a dessicator set at a temperature of 60°C and a humidity of 100%. Well-known methods of measuring water content can be used as long as they are methods commonly used for measuring the water content of crystals. For example, a method such as the Karl Fischer method can be used.

(12) When the small particle size is required for the formulation such as tablet and other solid dose formulations including for example flashmelt formulations, the mean particle size is preferably 50 μm or less.

Process for Manufacturing Anhydride B

In case of the formulation for which small particle size (less than 50 μm) is required, the milling is necessary for the preparation. However, when a large amount of Conventional Aripiprazole Anhydride or Anhydride Crystals B having large particle size is milled, the milled substances adhere with each other in the milling machine. Accordingly, there is a disadvantage that it is difficult to industrially prepare Aripiprazole Anhydride Crystals B having small particle size.

Under the circumstances, the inventors of the present invention have found that Conventional hydrate can be easily milled, and Aripiprazole Anhydride B having small particle size can be obtained in high yield with good-operability by heating the milled hydrate A thus obtained.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention are prepared for example by heating the aforementioned Aripiprazole Hydrate A at 90-125°C. The heating time is generally about 3-50 hours, but cannot be stated unconditionally since it differs

depending on heating temperature. The heating time and heating temperature are inversely related, so that for example the heating time will be longer the lower the heating temperature, and shorter the higher the heating temperature. Specifically, if the heating temperature of Aripiprazole Hydrate A is 100°C, the heating time should normally be 18 hours or more or preferably about 24 hours. If the heating temperature of Aripiprazole Hydrate A is 120°C, on the other hand, the heating time can be about 3 hours. The Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention can be prepared with certainty by heating Aripiprazole Hydrate A for about 18 hours at 100°C, and then heating it for about 3 hours at 120°C. The Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention can also be obtained if the heating time is extended still further, but this may not be economical.

When small particle size is not required for the formulation, *e.g.*, when drug substance is being manufactured for injectable or oral solution formulations, Aripiprazole Anhydride Crystal B can be also obtained the following process.

The inventors also discovered that it is possible to obtain aripiprazole anhydride crystals by heating conventional aripiprazole hydrate or conventional aripiprazole anhydride crystals to a specific temperature but this process does not yield Anhydride B crystalline substance suitable for

commercial use in the formulation of solid oral dose formulations.

Furthermore, the Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention are prepared for example by heating conventional aripiprazole anhydride crystals at 90-125°C. The heating time is generally about 3-50 hours, but cannot be stated unconditionally since it differs depending on heating temperature. The heating time and heating temperature are inversely related, so that for example the heating time will be longer the lower the heating temperature, and shorter the higher the heating temperature.

Specifically, if the heating temperature of the aripiprazole anhydride crystals is 100°C, the heating time can be about 4 hours, and if the heating temperature is 120°C the heating time can be about 3 hours.

In addition to Aripiprazole Hydrate A and Aripiprazole Anhydride Crystals B mentioned above, the present invention provides Aripiprazole Anhydride Crystals C to G as follows.

1. The present invention relates to aripiprazole anhydride crystals (hereinafter referred to as "type C crystals of aripiprazole anhydride") having the following physicochemical properties (1) to (5):

(1) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/

differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 8;

(2) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 9;

(3) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 10;

(4) an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) shown in Figure 11; and

(5) a solid ^{13}C-NMR spectrum which is substantially identical to the solid ^{13}C-NMR spectrum shown in Figure 12.

2. The present invention relates to aripiprazole anhydride crystals (hereinafter referred to as "type D crystals of aripiprazole anhydride") having the following physicochemical properties (6) to (10):

(6) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 13;

(7) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 14;

(8) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 15;

(9) an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) shown in Figure 16; and

(10) a solid ^{13}C-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{13}C-NMR spectrum shown in Figure 17.

3. The present invention relates to aripiprazole anhydride crystals (hereinafter referred to as "type E crystals of aripiprazole anhydride") having the following physicochemical properties (11) to (14):

(11) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 18;

(12) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 19;

(13) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 20; and

(14) an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) shown in Figure 21.

4. The present invention relates to aripiprazole anhydride crystals (hereinafter referred to as "type F crystals of aripiprazole anhydride") having the following physicochemical properties (15) to (18):

(15) an endothermic curve which is

substantially identical to the thermogravimetric/ differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 22;

(16) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 23;

(17) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 24; and

(18) an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) shown in Figure 25.

5. The present invention relates a process for preparing aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 1, characterized by heating aripiprazole anhydride crystals at a temperature being higher than 140°C and lower than 150°C.

6. The present invention relates a process for preparing aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 2, characterized by recrystallizing from toluene.

7. The present invention relates to a process for preparing aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 3, characterized by heating and dissolving aripiprazole anhydride crystals in acetonitrile, and cooling it.

8. The present invention relates to a process for preparing aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 4, characterized by heating a

suspension of aripiprazole anhydride crystals in acetone.

9. The present invention relates to a pharmaceutical composition containing at least one aripiprazole anhydride crystals selected from the group consisting of the aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 1, the aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 2, the aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 3, the aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 4, and the aripiprazole anhydride crystals stated in the aftermentioned item 10, together with pharmaceutically acceptable carriers.

10. The present invention relates to aripiprazole anhydride crystals (hereinafter referred to as "type G crystals of aripiprazole anhydride") having the following physicochemical properties (19) to (22):

(19) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate; 5°C/min.) endothermic curve shown Figure 26.

(20) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 27.

(21) a power X-ray diffraction spectrum which

is substantially identical to the power X-ray diffraction spectrum shown in Figure 28; and

(22) an IR spectrum which is substnatially identical to the IR (Kbr) shown in Figure 29.

11. The present invention relates to a process for preparing aripiprazole anhydride crystals stated in the aforementioned item 10, characterized by putting glassy state of Aripiprazole Anhydride in a sealed vessel and keeping it at room temperature for at least 2 weeks.

12. The present invention relates to a process for the preparation of granules, characterized by wet granulating conventional Aripiprazole Anhydride Crystals or Aripiprazole Anhydride Crystals B, C, D, E, F or G, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

13. The present invention relates to a process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising conventional Aripiprazole Anhydride Crystals or Aripiprazole Anhydride Crystals B, C, D, E, F or G, and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

14. The present invention relates to a pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B, C, D, E, F or G and one or more pharmaceutically acceptable carriers,

wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

15. The present invention relates to a pharmaceutical solid oral preparation having at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

16. The present invention relates to a pharmaceutical solid oral preparation obtained by wet granulating conventional Aripiprazole Anhydride Crystals, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again, and the pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

17. The present invention relates to a pharmaceutical solid oral preparation obtained by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising conventional Aripiprazole Anhydride Crystals and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C, and the pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected

from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

18. The present invention relates to a process for the preparation of granules, characterized by wet granulating conventional Aripiprazole Hydrate Crystals, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

19. The present invention relates to a process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising conventional Aripiprazole Hydrate Crystals and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

20. The present invention relates to a pharmaceutical solid oral preparation obtained by wet granulating conventional Aripiprazole Hydrate Crystals, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again, and the pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

21. The present invention relates to a pharmaceutical solid oral preparation obtained by drying a pharmaceutical solid oral preparation

comprising conventional Aripiprazole Hydrate Crystals and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C, and the pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

The Type C to F crystals of aripiprazole anhydride of the present invention correspond to the Type-III to VI crystals of aripiprazole anhydride disclosed in JP-2001-348276.

Type C crystals of aripiprazole anhydride

Type C crystals of aripiprazole anhydride of the present invention have the following physicochemical properties (1) to (5):

(1) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/ differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 8, more particularly, it has an endothermic peak around 150.2°C;

(2) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 9. Specifically, it has characteristic peaks at 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 (brt, J=4.6 Hz, 4H), 3.92 ppm (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.43 ppm (d, J=2.4Hz,

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) and 10.00 ppm (s, 1H);

(3) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 10. Specifically, it has characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 13.7°, 15.4°, 18.1°, 19.0°, 20.6°, 23.5° and 26.4°;

(4) an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 11. Specifically, it has clear infrared absorption bands at 2939, 2804, 1680, 1375 and 780 cm^{-1}; and

(5) a solid ^{13}C-NMR spectrum which is substantially identical to the solid ^{13}C-NMR spectrum shown in Figure 12, specifically, it has characteristic peaks at 32.8 ppm, 60.8 ppm, 74.9 ppm, 104.9 ppm, 152.2 ppm, 159.9 ppm and 175.2 ppm.

Preparation method of type C crystals of aripiprazole anhydride

Type C crystals of aripiprazole anhydride of the present invention is prepared, for example by heating an aripiprazole anhydride at a temperature of higher than 140°C and lower than 150°C.

Aripiprazole anhydride used as the raw material may be conventional aripiprazole anhydride crystals, for example, type-I crystals of aripiprazole anhydride, type-II crystals of aripiprazole anhydride

crystals and the like, and these anhydrides may be either purified products or crude materials. Alternatively, type B crystals of aripiprazole anhydride, type D crystals of aripiprazole anhydride, type E crystals of aripiprazole anhydride, type F crystals of aripiprazole anhydride, or type G crystals of aripiprazole anhydride being prepared in the present invention can be used as the raw material of aripiprazole anhydrides. These aripiprazole anhydrides can be used singly or in combination of at least 2 kinds thereof.

Heating temperature is generally higher than 140°C and lower than 150°C, preferably at 142 - 148°C, and heating time is generally for 15 minutes to 3 hours, preferably for 30 minutes to 1 hour.

When, an aripiprazole anhydride is heated at the above-mentioned temperature, then type C crystals of aripiprazole anhydride are formed.

Thus obtained type C crystals of aripiprazole anhydride can be isolated and purified by well-known methods. For example, after heating the aripiprazole anhydride at the above-mentioned temperature, and by cooling to a room temperature, then type C crystals of aripiprazole anhydride, having 100 % of purity can be obtained.

Type D crystals of aripiprazole anhydride

Type D crystals of aripiprazole anhydride of the present invention have the following

physicochemical properties (6) to (10):

(6) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 13; more particularly, it has an endothermic peak around 136.8 °C and 141.6 °C;

(7) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 14. Specifically, it has characteristic peaks at 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 (brt, J=4.6 Hz, 4H), 3.92 ppm (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.43 ppm (d, J=2.4Hz, 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) and 10.00 ppm (s, 1H);

(8) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 15. Specifically, it has characteristic peaks at 2θ = 8.7°, 11.6°, 16.3°, 17.7°, 18.6°, 20.3°, 23.4° and 25.0°;

(9) an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 16. Specifically, it has clear infrared absorption bands at 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 and 862 cm^{-1}; and

(10) a solid ^{13}C-NMR spectrum which is

substantially identical to the solid ^{13}C-NMR spectrum shown in Figure 17, specifically, it has characteristic peaks at 32.1 ppm, 62.2 ppm, 66.6 ppm, 104.1 ppm, 152.4 ppm, 158.4 ppm, and 174.1 ppm.

Preparation method of type D crystals of aripiprazole anhydride

Type D crystals of aripiprazole anhydride of the present invention is prepared, for example, by recrystallization of aripiprazole anhydride from toluene. Specifically, an aripiprazole anhydride is added to toluene, further heated and dissolved, then thus obtained solution is cooled. By such procedures, type D crystals of aripiprazole anhydride of the present invention is separated out as crystals in toluene.

Aripiprazole anhydride to be used as the raw materials may be conventional aripiprazole anhydride, for example type-I crystals of aripiprazole anhydride, type-II crystals of aripiprazole anhydride and the like, and these anhydrides may be either purified products or crude materials. Alternatively, type B crystals of aripiprazole anhydride, type C crystals of aripiprazole anhydride, type E crystals of aripiprazole anhydride, type F crystals of aripiprazole anhydride, or type G crystals of aripiprazole anhydride being prepared in the present invention can be used as the raw material for aripiprazole anhydrides. These

aripiprazole anhydrides can be used singly or in combination of at least 2 kinds thereof.

When the solution obtained by heating and dissolving is cooled, type D crystals of aripiprazole may be added as a seed crystal to said solution. Further, the seed crystal may be formed by cooling gradually said solution being obtained by heating and dissolving. In the presence of the seed crystal, type D crystals of aripiprazole anhydride may be separated out.

Thus separated out type D crystals of aripiprazole anhydride can be isolated and purified in accordance with well-known methods. By such procedures, type D crystals of aripiprazole anhydride, having the purity of 100 % can be obtained.

Type E crystals of aripiprazole anhydride

Type E crystals of aripiprazole anhydride of the present invention have the following physicochemical properties (11) to (14):

(11) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 18, specifically, it has an endothermic peak around 146.5°C;

(12) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 19. Specifically, it has characteristic peaks

at 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 (brt, J=4.6 Hz, 4H), 3.92 ppm (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.43 ppm (d, J=2.4Hz, 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) and 10.00 ppm (s, 1H);

(13) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 20. Specifically, it has characteristic peaks at 2θ = 8.0°, 13.7°, 14.6°, 17.6°, 22.5° and 24.0°; and

(14) an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 21. Specifically, it has clear infrared absorption bands at 2943, 2817,1686, 1377, 1202, 969 and 774 cm^{-1}.

Preparation method of type E crystals of aripiprazole anhydride

Type E crystals of aripiprazole anhydride of the present invention is prepared, for example by recrystallization of the aripiprazole anhydride from acetonitrile. Specifically, by adding a well-known aripiprazole anhydride to acetonitrile, heating and dissolving, then the solution thus obtained may be cooled. In accordance with such procedures, type E crystals of aripiprazole anhydride of the present invention are separated out in the acetonitrile.

When a conventional aripiprazole anhydride is added to acetonitrile, type-I crystals of aripiprazole anhydride, type-II crystals of aripiprazole anhydride and type D crystals of aripiprazole anhydride are separated out, other than type E crystals of aripiprazole anhydride. Plate crystals being separated out from the acetonitrile solution at 70°C are type-I crystals, type-II crystals and type D crystals, while type E crystals are precipitated out as needle crystals. When the acetonitrile solution after separated out of these crystals is heated again (for example, heated at over 75°C), the plate crystals (type-I crystals, type-II crystals and type D crystals) are quickly dissolved, on the contrary, the needle form crystals (type E crystals) do not dissolved. Additionally, when the acetonitrile solution is cooled again, then needle form crystals (type E crystals) are further separated out around the needle form crystals (type E crystals) previously precipitated as the seed crystals. Thus, type E crystals of aripiprazole anhydride can be precipitated in the acetonitrile solution.

Aripiprazole anhydrides used as the raw materials may be conventional aripiprazole anhydrides, for example any one of type-I crystals of aripiprazole anhydride and type-II crystals of aripiprazole anhydride and the like, and these anhydrides may be either purified products or crude materials.

Alternatively, type B crystals of aripiprazole anhydride, type C crystals of aripiprazole anhydride, type D crystals of aripiprazole anhydride, type F crystals of aripiprazole anhydride, or type G crystals of aripiprazole anhydride can be used as the raw materials for aripiprazole anhydrides. These aripiprazole anhydrides can be used singly or in combination of at least 2 kinds thereof.

When the acetonitrile solution obtained by heating (heating and dissolving) is cooled, the type E crystals of aripiprazole may be added as a seed crystal to said solution. Further, the seed crystal may be formed by cooling gradually said acetonitrile solution which was obtained by heating.

Thus separated out type E crystals of aripiprazole anhydride can be isolated and purified in accordance with well-known methods. By such procedures, type E crystals of aripiprazole anhydride, having the purity of 100 % can be obtained.

<u>Type F crystals of aripiprazole anhydride</u>

Type F crystals of aripiprazole anhydride of the present invention have the following physicochemical properties (15) to (18):

(15) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 22, specifically,

it has an endothermic peaks around 137.5°C and 149.8°C;

(16) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 23. Specifically, it has characteristic peaks at 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 (brt, J=4.6 Hz, 4H), 3.92 ppm (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.43 ppm (d, J=2.4Hz, 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) and 10.00 ppm (s, 1H);

(17) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 24. Specifically, it has characteristic peaks at 2θ = 11.3°, 13.3°, 15.4°, 22.8°, 25.2° and 26.9°, and

(18) Having an IR spectrum which is substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 25. Specifically, it has clear infrared absorption bands at 2940, 2815,1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 and 790 cm^{-1}.

<u>Preparation method of type F crystals of aripiprazole anhydride</u>

Type F crystals of aripiprazole anhydride of the present invention is prepared, for example by suspending an aripiprazole anhydride in acetone, and

thus obtained acetone suspension is heated.

Aripiprazole anhydrides used as the raw materials may be conventional aripiprazole anhydride, for example any one of type-I crystals of aripiprazole anhydride and type-II crystals of aripiprazole anhydride and the like, and these anhydrides may be either purified products or crude materials. Alternatively, type B crystals of aripiprazole anhydride, type C crystals of aripiprazole anhydride, type D crystals of aripiprazole anhydride, type E crystals of aripiprazole anhydride, or type G crystals of aripiprazole anhydride prepared in the present invention can be used as the raw materials for aripiprazole anhydrides. These aripiprazole anhydrides can be used singly or in combination of at least 2 kinds thereof.

Heating temperature of the acetone suspension may be generally about the boiling point of acetone, and heating time is generally 5 to 10 hours. When the acetone suspension is heated about the boiling point of acetone, then type F crystals of aripiprazole anhydride is formed, the crystals are isolated by filtration with heating. Isolation of the crystals may be carried out in accordance with well-known methods. By such procedures, type F crystals of aripiprazole anhydride, having the purity of 100 % can be obtained.

Type G crystals of aripiprazole anhydride

Type G crystals of aripiprazole anhydride of the present invention have the following physicochemical properties (19) to (22):

(19) an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 26, more particularly, it has an endothermic peak around 141.0°C and an exothermic peak around 122.7°C;

(20) an ^{1}H-NMR spectrum which is substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 27. Specifically, it has characteristic peaks at 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 (brt, 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), 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) and 10.00 ppm (s, 1H);

(21) a powder X-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 28. Specifically, it has characteristic peaks at 2θ = 10.1°, 12.8°, 15.2°, 17.0°, 17.5°, 19.1°, 20.1°, 21.2°, 22.4°, 23.3°, 24.5° and 25.8°; and

(22) an IR spectrum which is substantially

identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 29. Specifically, it has clear infrared absorption bands at 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 and 787 cm^{-1}.

Preparation method of type G crystals of aripiprazole anhydride

Type G crystals of aripiprazole anhydride of the present invention can be prepared, for example by putting glassy state of aripiprazole anhydride in a sealed vessel and leaving to stand it at room temperature for at least two weeks, preferably two weeks to six months. Further, glassy state of aripiprazole anhydride as starting material can be obtained by heating and melting aripiprazole anhydride at around 170°C, then cooling it to room temperature.

Aripiprazole anhydride used as the raw material may be well-known aripiprazole anhydride crystals, for example, any one of type-I crystals of aripiprazole anhydride and type-II crystals of aripiprazole anhydride and the like, and these anhydrides may be either purified products or crude materials. Alternatively, type B crystals of aripiprazole anhydride, type C crystals of aripiprazole anhydride, type D crystals of aripiprazole anhydride, type E crystals of aripiprazole anhydride, or type F crystals of aripiprazole anhydride being prepared in the present invention can be used as the raw material of aripiprazole anhydrides. These aripiprazole

anhydrides can be used singly or in combination of at least 2 kinds thereof.

Thus obtained type G crystals of aripiprazole anhydride can be isolated and purified by well-known methods. For example, glassy state of aripiprazole anhydride leave to stand according to the above-mentioned method, then type G crystals of aripiprazole anhydride, having 100% of purity can be obtained.

Type C crystals of aripiprazole anhydride, type D crystals of aripiprazole anhydride, type E crystals of aripiprazole anhydride, type F crystals of aripiprazole anhydride and type G crystals of aripiprazole anhydride of the present invention neither easily convert into hydrates thereof, nor substantially decrease the original solubility, even when they are stored for a long period of time.

In accordance with the present invention, methods for preparing aripiprazole anhydride crystals having high purity, which can apply in an industrial scale with a good repeatability is provided.

In accordance with the present invention, pharmaceutical compositions comprising aripiprazole anhydride crystals are provided, of which the solubility does not decrease, and of which the stability can keep excellent, even if they are stored for long time.

The aripiprazole anhydride crystals which are the raw material for preparing the Aripiprazole Anhydride Crystals B to G of the present invention are prepared for example by Method a or b below.

"Method a": Process for Preparing Crude Aripiprazole Crystals

Conventional Aripiprazole Anhydride crystals are prepared by well-known methods, as described in Example 1 of Japanese Unexamined Patent Publication No. 191256/1990.

A suspension of 47 g of 7-(4-bromobutoxy)-3,4-dihydrocarbostyril, 35 g of sodium iodide with 600 ml of acetonitrile was refluxed for 30 minutes. To this suspension was added 40 g of 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine and 33 ml of triethylamine and the whole mixture was further refluxed for 3 hours. After the solvent was removed by evaporation, the residue thus obtained was dissolved in chloroform, washed with water then dried with anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed by evaporation, and the residue thus obtained was recrystallized from ethanol twice, to yield 57.1 g of 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-3,4-dihydrocarbostyril.

Colorless flake crystals

Melting point: 139.0-139.5°C

"Method b": Process for Preparing Conventional Anhydride

The Method b is described in the Proceedings of the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (October 6-8, 1996).

Furthermore, the Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention are prepared for example by heating conventional aripiprazole hydrate at 90-125°C. The heating time is generally about 3-50 hours, but cannot be stated unconditionally since it differs depending on heating temperature. The heating time and heating temperature are inversely related, so that for example the heating time will be longer the lower the heating temperature, and shorter the higher the heating temperature. Specifically, if the heating temperature of the aripiprazole hydrate is 100°C, the heating time can be about 24 hours, while if the heating temperature is 120°C, the heating time can be about 3 hours.

The aripiprazole hydrate which is the raw material for preparing the Aripiprazole Anhydride Crystals B of the present invention is prepared for example by Method c below.

"Method c": Process for Preparing Conventional Hydrate

Aripiprazole hydrate is easily obtained by dissolving the aripiprazole anhydride crystals obtained by Method a above in a hydrous solvent, and heating and

then cooling the resulting solution. Using this method, aripiprazole hydrate is precipitated as crystals in the hydrous solvent.

An organic solvent containing water is usually used as the hydrous solvent. The organic solvent should be one which is miscible with water, such as for example an alcohol such as methanol, ethanol, propanol or isopropanol, a ketone such as acetone, an ether such as tetrahydrofuran, dimethylformamide, or a mixture thereof, with ethanol being particularly desirable. The amount of water in the hydrous solvent can be 10-25% by volume of the solvent, or preferably close to 20% by volume.

Medicinal Composition

A medicinal composition of the present invention will contain Aripiprazole Anhydride Crystals B, C, D, E, F and G in a pharmaceutically acceptable carrier or combination of carriers.

Carriers which are pharmaceutically acceptable include diluents and excipients generally used in pharmaceuticals, such as fillers, extenders, binders, moisturizers, disintegrators, surfactants, and lubricants.

The medicinal composition of the present invention may be formulated as an ordinary medicinal preparation, for example in the form of tablets, flashmelt tablets, pills, powder, liquid, suspension,

emulsion, granules, capsules, suppositories or as an injection (liquid, suspension, etc.).

When a tablet formulation is used, a wide variety of carriers that are known in the field can be used. Examples include lactose, saccharose, sodium chloride, glucose, xylitol, mannitol, erythritol, sorbitol, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystal cellulose, silic acid and other excipients; water, ethanol, propanol, simple syrup, glucose liquid, starch liquid, gelatin solution, carboxymethyl cellulose, shellac, methyl cellulose, potassium phosphate, polyvinyl pyrolidone and other binders; dried starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium bicarbonate, calcium carbonate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate, monoglyceride stearate, starch, lactose and other disintegrators; saccharose, stearin, cacao butter, hydrogenated oil and other disintegration inhibitors; quaternary ammonium salt, sodium lauryl sulfate and other absorption promoters; glycerine, starch and other moisture retainers; starch, lactose, kaolin, bentonite, colloidal silic acid and other adsorbents; and refined talc, stearate, boric acid powder, polyethylene glycol and other lubricants and the like. Tablets can also be formulated if necessary as tablets with ordinary coatings, such as sugar-coated tablets, gelatin-coated tablets, enteric coated tablets and film coated tablets, as well as double tablets and

multilayered tablets.

When a pill formulation is used, a wide variety of carriers that are known in the field can be used. Examples include glucose, lactose, starch, cacao butter, hardened vegetable oil, kaolin, talc and other excipients; gum arabic powder, traganth powder, gelatin, ethanol and other binders; and laminaran, agar and other disintegrators and the like.

When a suppository formulation is used, a wide variety of carriers that are known in the field can be used. Examples include polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohol, esters of higher alcohol, gelatin semi-synthetic glyceride and the like.

Capsules are prepared according to ordinary methods by mixing aripiprazole anhydride crystals with the various carriers described above and packing them in hard gelatin capsules, soft capsules, hydroxypropylmethyl cellulose capsules (HPMC capsules) and the like.

In addition, colorants, preservatives, perfumes, flavorings, sweeteners and the like as well as other drugs may be included in the medicinal composition.

In case of forming the pharmaceutical solid oral preparation in the form of granules, it can be prepared by wet granulating a mixed powder of granulating ingredients comprising, aripiprazole anhydride crystals (conventional aripiprazole anhydride

crystals or aripiprazole anhydride crystals selected from the group consisting of aripiprazole anhydride type B, C, D, E, F and G crystals) and various carriers which are heretofore well-known in this field, such as excipients, disintegrators, disintegration inhibitors, humectants, absorption accelerators, adsorbents, lubricants, colorants and the like (for the examples of these agents, those of previously mentioned can be referred to) by adding a liquid (generally, water or an aqueous solution containing binding agents). As for the wet granulation, there are various methods are included, for example, fluidized bed granulation, kneading granulation, extruding granulation, rotating granulation and the like can be mentioned. Among these methods, in case of conducting the fluidized bed granulation, the granulating ingredients containing various carriers are mixed with inlet air, then upon continued fluidizing the granulating ingredients and the liquid is sprayed to conduct granulation. In case of conducting the kneading granulation, the granulating ingredients containing various carriers are mixed by agitation, then upon continued agitating the granulating ingredients, granulation is conducted by adding the liquid. After the granulation, if necessary, the obtained granules are sized to make them to the desired size by use of a suitable sieve or a mill having suitable screen size. The granules thus obtained by such a method are dried again in addition

to usual drying being conducted when preparing the granules. As for the drying methods, various methods can be applied, for example, methods by use of a fluidized bed dryer, a fan dryer, a vacuum dryer and the like can be mentioned. Generally, drying methods can be conducted under conventional conditions, for example, in case of using the fluidized bed dryer, drying procedure is conducted with an air flow of 0.5 m^3/min to 50 m^3/min, an inlet air temperature at 70 to 100°C for 10 min to 1 hour. After dried, the granules are subjected to size, then further dried. In case of using the fluidized bed dryer or fan dryer or the like, the drying procedure is conducted under the conditions with an air flow of 0.5 m^3/min to 50 m^3/min, an inlet air temperature at 70 to 100°C for 1 to 6 hours. In case of using the vacuum dryer, the drying procedure is conducted under the conditions of reduced pressure of about at 0-10 torr of degree of vacuum at 70 to 100°C of jacket temperature for 1 to 6 hour.

The thus prepared granules may be used as they are for the pharmaceucal solid oral preparations, or if necessary, they may be shaped in the form of tablets. Further, the dried granules dried by usual manner are shaped in the form of tablets, then they may be dried again.

The thus prepared pharmaceutical solid oral preparation comprising aripiprazole anhydride crystals hardly changes to hydrates even if they are stored for

a long period of time, therefore the pharmaceutical solid oral preparation, of which dissolution rate does not hardly lowered (dissolution rate to maintain maximum drug concentration (Cmax): 60% or higher dissolution rate obtained after 30 minutes at pH 4.5, 70% or higher dissolution rate obtained after 60 minutes at pH 4.5, or 55% or higher dissolution rate obtained after 60 minutes at pH 5.0) can be provided.

Another pharamceutical solid oral preparation can be provided by granulating a conventional aripiprazole hydrate crystals by a method similar to that of mentioned above, and dried by usual manner under similar conditions, then dried again. Alternatively, the dried granules dried by usual manner are shaped to tablets form, then they are dried again, then pharmaceutical solid oral preparations of which dissolution rate does not lowered (dissolution rate to maintain maximum drug concentration (Cmax): 60% or higher dissolution rate obtained after 30 minutes at pH 4.5, 70% or higher dissolution rate obtained after 60 minutes at pH 4.5 or 55% or higher dissolution rate obtained after 60 minutes at pH 5.0) can be provided. These facts can be understood that, the conventional aripiprazole anhydride crystals or the aripiprazole hydrate crystals contained in the pharmaceutical solid oral preparation are changed to "B type crystals" of aripiprazole anhydride by drying twice.

The amount of Aripiprazole Anhydride Crystals

B, C, D, E, F and G that should be included in the medicinal composition of the present invention can be selected from a wide range suitable for the indication sought to be treated. Generally, the Aripiprazole Anhydride Crystals B should be present in about 1-70% by weight or particularly about 1-30% by weight based on the medicinal composition.

The method of administration of the medicinal composition of the present invention may be adjusted to suit, for example, the formulation of the drug product, the age, gender and other conditions (including the severity thereof) of the patient. In the case of tablets, pills, liquids, suspensions, emulsions, granules and capsules, for example, administration is oral. In the case of an injection, it is administered intravenously either by itself or mixed with an ordinary replenisher such as glucose or amino acids, or may also be administered by itself intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously or intraperitoneally, as necessary. In the case of a suppository, administration is intrarectal.

The dosage of the medicinal composition of the present invention is selected depending on the usage, the age, gender and other conditions of the patient, the severity of the condition and so forth, but ordinarily the amount of aripiprazole anhydride crystals can be about 0.1-10 mg per 1 kg of body weight per day. The preparation which is the unit of

administration should contain in the range of about 1-100 mg of Aripiprazole Anhydride Crystals B, more particularly 1-30 mg per unit dose.

The medicinal composition of the present invention is extremely stable, with substantially no decrease in solubility even when stored for long periods of time.

The medicinal composition of the present invention is effective in the prevention and treatment of central nervous system disorders such as schizophrenia and may also be effective in the treatment of intractable (drug-resistant, chronic) schizophrenia with cognitive impairment and intractable (drug-resistant, chronic) schizophrenia without cognitive impairment, anxiety including mild anxiety, mania including bipolar disorder acute mania and acute mania, bipolar disorder, depression including bipolar disorder depression, autism, Down's syndrome, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases, panic, obsessive compulsive disorder (OCD), sleep disorders, sexual dysfunction, alcohol and drug dependency, vomiting, motion sickness, obesity, miparticlee headache and cognitive impairment.

Analytical Methods

(1) The ^{1}H-NMR spectrum was measured in DMSO-d_6 using TMS as the standard.

(2) Powder X-ray Diffraction

Using a Rigaku Denki RAD-2B diffraction meter, the powder x-ray diffraction pattern was measured at room temperature using a Cu Ka filled tube (35 kV 20mA) as the x-ray source with a wide-angle goniometer, a 1° scattering slit, an 0.15 mm light-intercepting slit, a graphite secondary monochromator and a scintillation counter. Data collection was done in 2θ continuous scan mode at a scan speed of 5°/minute in scan steps of 0.02° in the range of 3° to 40°.

(3) The IR spectrum was measured by the KBr method.

(4) Thermogravimetric/Differential Thermal Analysis

Thermogravimetric/differential thermal analysis was performed using a Seiko SSC 5200 control unit and a TG/DTA 220 simultaneous differential thermal/thermogravimetric measurement unit. 5-10 mg samples were placed in open aluminum pans and heated from 20°C to 200°C in a dry nitrogen atmosphere at a heating rate of 5°C/minute. α-alumina was used as the standard substance.

(5) Differential Scanning Calorimetry

Thermogravimetric/differential thermal analysis was performed using a Seiko SSC 5200 control unit and a DSC 220C differential scanning calorimeter. 5-10 mg samples were placed in crimped aluminum pans and heated from 20°C to 200°C in a dry nitrogen

atmosphere at a heating rate of 5°C/minute. α-alumina was used as the standard substance.

(6) Particle Size Measurement

0.1 g of the particles to be measured were suspended in a 20 ml n-hexane solution of 0.5 g soy lecithin, and particle size was measured using a size distribution meter (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

(7) Hygroscopicity Test Method

One g of the sample was accurately weighed in a weighing bottle (diameter 5 cm), covered with kimwipes and left to rest in a 60°C/100% RH environment (water/dessicator). 24 hours later, the weighing bottle was removed, transferred to an environment of a room temperature and about 30% RH (magnesium chloride hexahydrate saturated water solution/dessicator) and left to rest for 24 hours and the water content of the sample was measured by the Karl Fischer method.

(8) Solid ^{13}C-NMR Spectrometry

Solid ^{13}C-NMR spectrum was measured under the conditions as follows.

Measuring apparatus: CMX-360 Solid State NMR Spectrometer (manufactured by Chemagnetic Inc.)

Computer: SPARC Station 2 (manufactured by SUN Microsystem, Inc.)

OS, Software: Solalis 1.1.1 Rev. B (Registered trademark: UNIX), Spinsight Ver. 2.5

Name of measured pulse: TOSS method (TOSS is a program name of the apparatus) among CP/MAS method.

Width of measured puls: 90° puls was used under the condition of CP.

Measuring sample tube: Test tube made of zirconia, having the outside diameter of 7.5 mm, and inside capacity of 0.8 ml

Revolution: 4250 Hz (Revolution per second

Contact time: 1 msec.

Waiting time: 20 sec.

Integrated times: 512 times

Measuring temperature: About 25°C temperature of outside of test tube)

External standard: Methyl group (δ 17.3) of hexamethylbenzene was used as the external standard.

The present invention is explained in more detail below using reference examples, examples, sample preparations and formulation examples.

Reference Example 1

19.4 g of 7-(4-chlorobutoxy)-3,4-dihydrocarbostyril and 16.2 g of 1-(2,3-dichlorophenyl) piperadine 1 hydrochloride were added to 8.39 g of potassium carbonate dissolved in 140 ml of water, and circulated for 3 hours under agitation. After reaction the mixture was cooled and the precipitated crystals filtered out. These crystals were dissolved in 350 ml of ethyl acetate, and about 210 ml of water/ethyl acetate azeotrope removed under reflux. The remaining

solution was cooled, and the precipitated crystals filtered out. The resulting crystals were dried for 14 hours at 60°C to produce 20.4 g (74.2%) of raw aripiprazole.

30 g of the raw aripiprazole obtained above was recrystallized from 450 ml of ethanol according to the methods described in Japanese Unexamined Patent Publication No. 191256/1990, and the resulting crystals dried for 40 hours at 80°C to obtain aripiprazole anhydride crystals. The yield was 29.4 g (98.0%).

The melting point (mp) of these aripiprazole anhydride crystals was 140°C, matching the melting point of the aripiprazole anhydride crystals described in Japanese Unexamined Patent Publication No. 191256/1990.

When these crystals were left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C, they exhibited hygroscopicity of 3.28% (see Table 1 below).

Reference Example 2

6930 g of the intermediate raw aripiprazole obtained in Reference Example 1 was heat dissolved in 138 liters of hydrous ethanol (water content 20%) according to the method presented at the 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, gradually (2-3 hours) cooled to room temperature, and then chilled to near 0°C. The precipitated crystals were

filtered out, producing about 7200 g of aripiprazole hydrate (wet state).

The wet-state aripiprazole hydrate crystals obtained above were dried for 30 hours at 80°C to obtain 6480 g (93.5%) of conventional aripiprazole anhydride crystals. The melting point (mp) of these crystals was 139.5°C. These crystals were confirmed by the Karl Fischer method to be anhydrous, with a moisture value of 0.03%.

When left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C, these crystals exhibited hygroscopicity of 1.78% (see Table 1 below).

Reference Example 3

820 g of the intermediate wet-state aripiprazole hydrate obtained in Reference Example 2 was dried for 2 hours at 50°C to obtain 780 g of aripiprazole hydrate crystals. These crystals had a moisture value of 3.82% according to the Karl Fischer method. As shown in Figure 6, thermogravimetric/ differential thermal analysis revealed endothermic peaks at 75.0, 123.5 and 140.5°C. Because dehydration began near 70°C, there was no clear melting point (mp).

As shown in Figure 7, the powder x-ray diffraction spectrum of aripiprazole hydrate obtained by this method exhibited characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 15.1°, 17.4°, 18.2°, 18.7°, 24.8° and 27.5°.

The powder x-ray diffraction spectrum of this

aripiprazole hydrate was identical to the powder x-ray diffraction spectrum of aripiprazole hydrate presented at the 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Isolation Technology.

Reference Example 4

Preparation of 15 mg tablets containing type I crystals of aripiprazole anhydride obtained in Reference Example 2.

Type-I crystals of aripiprazole anhydride (525 g), lactose (1,995 g), corn starch (350 g) and crystalline cellulose (350 g) were charged in a fluidized bed granulating dryer (Flow coater FLO-5, manufactured by FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), and these granulating ingredients were mixed by fluidizing for about 3 minutes with an inlet air temperature at 70°C and air flow rate of 3 m^3/min. Further, the granulating ingredients were upon continued fluidizing under the same condition and sprayed about 1,400 g of the aqueous solution to obtained wet granules. The wet granules were dried under inlet air at temperature at 80°C, for about 15 minutes. The obtained dried granules contained 4.3% of water. (Yield: 99%). The dried granules were subjected to sizing by passing to a sieve of 710 μm.

About 1% by weight of magnesium stearate was added to the sized granules and mixed, then the granules were supplied to a tablet machine (Rotary

single tablet press 12HUK: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), there were obtained tablets, each having 95 mg of weight.

Water content of the tablets was measured according to volumetric titration method (Karl-Fischer method) described in water content measuring method in Japanese Pharmacopoea or the electrical quantity titration method.

Water content measuring method:

Sample (0.1 to 0.5 g) (in case of a tablet, 1 tablet was used) was weighed precisely, and the water content was measured by use of a water content measuring equipment.

Volumetric titration:

Automated water content measuring equipment

Model: KF-06 (manufacture by MITSUBISHI CHEMICAL CORP.)

Electrical quantity titration method:

Automated micro-water content measuring equipment

Model: AQ-7F (manufactured by HIRANUMA SANGYO CO., LTD.)

Automated water vaporization equipment Model: LE-20S (manufactured by HIRANUMA SANGYO CO., LTD.)

Heating temperature: 165±10°C

Nitrogen gas flow rate: about 150 ml/min.

Reference Example 5

Preparation of 15 mg tablets containing type B crystals of aripiprazole anhydride

Type B crystals of aripipraole anhydride (4,500 g), lactose (17,100 g), corn starch (3,000 g) and crystalline cellulose (3,000 g) were charged in a fluidized bed granulating dryer (NEW-MARUMERIZER Model: NQ-500, manufactured by FUJI PAUDAL CO., LTD.), and these granulating ingredients were mixed by fluidizing for about 3 minutes with an inlet air temperature at 70°C, air flow rate of 10 to 15 m^3/min. Further, the granulating ingredients were upon continued fluidizing under the same condition, and sprayed about 12,000 g of 5% aqueous solution of hydroxypropyl celulose to obtained wet granules. The wet granules were dried under inlet air at temperature at 85°C, for about 28 minutes. The thus obtained dried granules contained 3.8% of water (measured by the method according to Reference Example 4). (Yield: 96%). The dried granules were subjected to sizing by passing to a sieve of 850 μm.

About 1% by weight of magnesium stearate was added to the sized granules and mixed, then the granules were supplied to a tablet machine (Rotary single tablet press 12HUK: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), there were obtained tablets, each having 95 mg of weight.

Example 1

500.3 g of the aripiprazole hydrate crystals obtained in Reference Example 3 were milled using a sample mill (small atomizer). The main axis rotation rate was set to 12,000 rpm and the feed rotation rate to 17 rpm, and a 1.0 mm herringbone screen was used. Milling was completed in 3 minutes, resulting in 474.6 g (94.9%) of Aripiprazole Hydrate A powder.

The Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained in this way had a mean particle size of 20-25 μm. The melting point (mp) was undetermined because dehydration was observed beginning near 70°C.

The Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained above exhibited an ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) spectrum which was substantially the same as the ^{1}H-NMR spectrum shown in Figure 2. Specifically, it had characteristic peaks at 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 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

The Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained above had a powder x-ray diffraction spectrum which was substantially the same as the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 3. Specifically, it had characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 15.4°, 17.3°, 18.0°,

18.6°, 22.5° and 24.8°. This pattern is different from the powder x-ray spectrum of unmilled aripiprazole hydrate shown in Figure 7.

The Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained above had infrared absorption bands at 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 and 784 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

As shown in Figure 1, the Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained above had a weak peak at 71.3°C in thermogravimetric/differential thermal analysis and a broad endothermic peak (weight loss observed corresponding to one water molecule) between 60-120°C--clearly different from the endothermic curve of unmilled aripiprazole hydrate (see Figure 6).

Example 2

450 g of the Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained in Example 1 was dried for 24 hours at 100°C using a hot air dryer to produce 427 g (yield 98.7%) of Aripiprazole Anhydride Crystals B.

These Aripiprazole Anhydride Crystals B had a melting point (mp) of 139.7°C.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained above had an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) which was substantially the same as the ^{1}H-NMR spectrum shown in Figure 4. Specifically, they had characteristic peaks at 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 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained above had a powder x-ray diffraction spectrum which was substantially the same as the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 5. Specifically, they had characteristic peaks at 2θ = 11.0°, 16.6°, 19.3°, 20.3° and 22.1°.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained above had remarkable infrared absorption bands at 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 and 779 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained above exhibited an endothermic peak near about 141.5°C in thermogravimetric/differential thermal analysis.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained above exhibited an endothermic peak near about 140.7°C in differential scanning calorimetry.

Even when the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained above were left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C, they did not exhibit hygroscopicity exceeding 0.4% (See Table 1 below).

Example 3

44.29 kg of the Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained in Example 1 was dry heated for 18 hours in a 100°C hot air dryer and then heated for 3 hours at 120°C to produce 42.46 kg (yield 99.3%) of Aripiprazole Anhydride Crystals B.

The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way did not exhibit hygroscopicity of more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Example 4

40.67 kg of the Aripiprazole Hydrate A (powder) obtained in Example 1 was dry heated for 18 hours in a 100°C hot air dryer and then heated for 3 hours at 120°C to produce 38.95 kg (yield 99.6%) of Aripiprazole Anhydride Crystals B.

The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way did not exhibit hygroscopicity of more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Examples 5-10 are useful for injectable or oral solution formulations but not solid dose formulations since they were made by heating Conventional Anhydride or Conventional Hydrate instead of Hydrate A.

Example 5

The hygroscopic aripiprazole anhydride crystals obtained in Reference Example 1 were heated for 50 hours at 100°C using the same methods as in Example 2. The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way did not exhibit hygroscopicity of more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Example 6

The hygroscopic aripiprazole anhydride

crystals obtained in Reference Example 1 were heated for 3 hours at 120°C using the same methods as in Example 2. The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way did not exhibit hygroscopicity of more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Example 7

The hygroscopic aripiprazole anhydride crystals obtained in Reference Example 2 were heated for 50 hours at 100°C using the same methods as in Example 2. The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way did not exhibit hygroscopicity of more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Example 8

The hygroscopic aripiprazole anhydride crystals obtained in Reference Example 2 were heated for 3 hours at 120°C using the same methods as in Example 2. The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way did not exhibit hygroscopicity of more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Example 9

The aripiprazole hydrate crystals obtained in Reference Example 3 were heated for 50 hours at 100°C using the same methods as in Example 2. The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way did not exhibit hygroscopicity of more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Example 10

The aripiprazole hydrate crystals obtained in Reference Example 3 were heated for 3 hours at 120°C using the same methods as in Example 2. The physicochemical properties of the resulting Aripiprazole Anhydride Crystals B were the same as the physicochemical properties of the Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in Example 2.

The Aripiprazole Anhydride Crystals B obtained in this way exhibited hygroscopicity of no more than 0.4% even when left for 24 hours in a dessicator set at humidity 100%, temperature 60°C (see Table 1 below).

Example 11 (Preparation of type C crystals of aripiprazole anhydride)

100 Miligrams of type-I crystals of aripiprazole anhydride obtained in Reference Example 2 were heated about 145°C (±3°C). In this occasion, there was observed the phenomena that the crystals were once melted, then again crystallized. After that, 100 mg (yield: 100%) of Type C crystals of aripiprazole anhydride were obtained. The melting point of the crystals was 150°C. The crystals were colorless prism form.

The type C crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an endothermic curve which was substantially identical to the endothermic curve of

thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) shown in Figure 8. Specifically, it showed the endothermic curve around 150.2°C.

The type C crystals of aripiprazole anhydride thus obtained exhibited an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) which was substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 9. Specifically, it had the characteristic peaks at 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 (brt, 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), and 10.00 ppm (s, 1H).

The type C crystals of aripiprazole anhydride obtained above had a powder X-ray diffraction spectrum which was substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 10. Specifically, it had the characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 13.7°, 15.4°, 18.1°, 19.0°, 20.6°, 23.5° and 26.4°.

The type C crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an IR spectrum which was substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 11. Specifically, it had the characteristic infrared absorption bands at 2939, 2804, 1680, 1375 and 780 cm^{-1}.

The type C crystals of aripiprazole anhydride obtained above exhibited a solid ^{13}C-NMR spectrum, which was substantially identical to the solid ^{13}C-NMR spectrum shown in Figure 12. Specifically, it had the characteristic peaks at 32.8 ppm, 60.8 ppm, 74.9 ppm, 104.9 ppm, 152.2 ppm, 159.9 ppm and 175.2 ppm.

According to the above-mentioned data on endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) and powder X-ray diffraction spectrum, the formation of the type C crystals of aripiprazole anhydride was confirmed.

When the type C crystals of aripiprazole anhydride crystals obtained above were left for 24 hours in a dessicator where the conditions were set at humidity 100%, and temperature 60°C, then the crystals did not exhibit hygroscopicity higher than 0.4% (see, Table 1 below).

Example 12 (Preparation of type D crystals of aripiprazole anhydride)

The type-I crystals of aripiprazole anhydride obtained in Reference Example 2 were added in 200 ml of toluene, and dissolved by heating at 74°C. After confirmed that it was dissolved completely, the toluene solution was cooled to 7°C, and the precipitated crystals were collected by filtration. The crystals were subjected to air-drying as they were so as to obtain 17.9 g (yield: 89.5%) of type D crystals of

aripiprazole anhydride.

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an endothermic curve substantially identical to the endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) shown in Figure 13. Specifically, it had the endothermic peaks at about 136.8°C and about 141.6°.

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above exhibited ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) which was substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 14. Specifically, they had the characteristic peaks at 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 (brt, 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), and 10.00 ppm (s, 1H).

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above had a powder X-ray diffraction spectrum which was substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 15. Specifically, it had the characteristic peaks at 2θ = 8.7°, 11.6°, 16.3°, 17.7°, 18.6°, 20.3°, 23.4° and 25.0°.

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an IR spectrum which was substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown

in Figure 16. Specifically, it had the characteristic infrared absorption bands at 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 and 862 cm^{-1}.

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above exhibited a solid ^{13}C-NMR spectrum which was substantially identical to the solid ^{13}C-NMR spectrum shown in Figure 17. Specifically, it had the characteristic peaks at 32.1 ppm, 62.2 ppm, 66.6 ppm, 104.1 ppm, 152.4 ppm, 158.5 ppm and 174.1 ppm.

According to the above-mentioned data on the endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) and powder X-ray diffraction spectrum, the formation of type D crystals of aripiprazole anhydride was confirmed.

When the type D crystals of aripiprazole anhydride crystals obtained above were left for 24 hours in a dessicator where the conditions were set at humidity 100%, and temperature 60°C, the crystals did not have hygroscopicity higher than 0.4% (see, Table 1 below).

Example 13 (Preparation of type D crystals of aripiprazole anhydride)

1,200 Grams of the type-I crystals of aripiprazole anhydride obtained in Reference Example 2 were dissolved in 18 liters of toluene, with heating. This toluene solution was cooled to 40°C, and 36 g of type-D crystals of aripiprazole anhydride obtained in

Example 12 were added as seed crystals, then the solution was cooled to 10°C and allowed to stand as it is. The precipitated crystals were collected by filtration, dried at 60°C for 18 hours to obtain 1,073 g (yield: 86.8%) of type D crystals of aripiprazole anhyride (purity: 100%). The crystals were colorless plate form.

The type D crystals of aripiprazole anhydride had an endothermic curve substantially identical to the endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) shown in Figure 13. Specifically, it had the endothermic peaks around about 136.8°C and about 141.6°.

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above exhibited an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) which was substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 14. Specifically, it had the characteristic peaks at 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 (brt, 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), and 10.00 ppm (s, 1H).

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above had a powder X-ray diffraction spectrum which was substantially identical to the powder X-ray

diffraction spectrum shown in Figure 15. Specifically, it had the characteristic peaks at 2θ = 8.7°, 11.6°, 16.3°, 17.7°, 18.6°, 20.3°, 23.4° and 25.0°.

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an IR spectrum which was substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 16. Specifically, it had characteristic infrared absorption bands at 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 and 862 cm^{-1}.

The type D crystals of aripiprazole anhydride obtained above had a solid ^{13}C-NMR spectrum which was substantially identical to the solid ^{13}C-NMR spectrum shown in Figure 17. Specifically, it had the characteristic peaks at 32.1 ppm, 62.2 ppm, 66.6 ppm, 104.1 ppm, 152.4 ppm, 158.5 ppm and 174.1 ppm.

According to the above-mentioned data on the endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) and powder X-ray diffraction spectrum, the formation of type D crystals of aripiprazole anhydride was confirmed.

When the type D crystals of aripiprazole anhydride crystals obtained above were left for 24 hours in a dessicator where the conditions were set at humidity 100%, and temperature 60°C, the crystals did not exhibit hygroscopicity higher than 0.4% (see, Table 1 below).

Example 14 (Preparation of type E crystals of aripiprazole anhydride)

40 Grams of type-I crystals of aripiprazole anhydride obtained in Reference Example 2 was dissolved in 1000 ml of acetonitrile with heating at 80°C. This acetonitrile solution was cooled to about 70°C by taking for about 10 minutes, and was kept at this temperature for about 30 minutes to precipitate the seed crystals. Next, the temperature of said solution was slowly risen to 75°C, and the crystals were grown up by keeping this temperature for 1 hour. Then, the solution was cooled to 10°C by taking about 4 hours, and the precipitated crystals were collected by filtration. Thus obtained crystals were subjected to air-drying overnight, there were obtained 37.28 g (yield: 93.2%) of type E crystals of aripiprazole anhydride (purity: 100%). The melting point of these crystals was 145°C, and the crystals were colorless needle form.

The type E crystals of aripiprazole anhydride had an endothermic curve substantially identical to the endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) shown in Figure 18. Specifically, it had endothermic peak at about 146.5°.

The type E crystals of aripiprazole anhydride obtained above exhibited an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) which was substantially identical to the ^{1}H-NMR

spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 19. Specifically, it had the characteristic peaks at 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 (brt, 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), and 10.00 ppm (s, 1H).

The type E crystals of aripiprazole anhydride obtained above had a powder X-ray diffraction spectrum which was substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 20. Specifically, it had the characteristic peaks at 2θ = 8.0°, 13.7°, 14.6°, 17.6°, 22.5° and 24.0°.

The type E crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an IR spectrum which was substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 21. Specifically, it had the characteristic infrared absorption bands at 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 and 774 cm^{-1}.

According to the data on the endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) and powder X-ray diffraction spectrum, the formation of type E crystals of aripiprazole anhydride was confirmed.

When the type E crystals of aripiprazole anhydride obtained above were left for 24 hours in a

dessicator where the conditions were set at humidity 100%, and temperature 60°C, the crystals did not exhibit hygroscopicity higher than 0.4% (see, Table 1 below).

Example 15 (Preparation of type F crystals of aripiprazole anhydride)

140 Grams of type-I crystals of aripiprazole anhydride obtained in Reference Example 2 were suspended in 980 ml of acetone and continued to reflux for 7.5 hours with stirring. Next, the suspension was filtered in hot condition, and crystals separated out were subjected to air-drying for 16 hours at room temperature, there was obtained 86.19 g (yield: 61.6%) of type F crystals of aripiprazole anhydride (purity: 100%). The crystals were colorless prism form.

The type F crystals of aripiprazole anhydride had an endothermic curve substantially identical to the endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) shown in Figure 22. Specifically, it had the exothermic peaks at about 137.5°C and about 149.8°C.

The type F crystals of aripiprazole anhydride obtained above exhibited an ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) which was substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 23. Specifically, it had the characteristic peaks at 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 (brt, 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), and 10.00 ppm (s, 1H).

The type F crystals of aripiprazole anhydride obtained above had a powder X-ray diffraction spectrum which was substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 24. Specifically, it had the characteristic peaks at 2θ = 11.3°, 13.3°, 15.4°, 22.8°, 25.2° and 26.9°.

The type F crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an IR spectrum which was substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 25. Specifically, it had the characteristic infrared absorption bands at 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 and 790 cm^{-1}

According to the data on endothermic curve of thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/minute) and powder X-ray diffraction spectrum, the formation of type F crystals of aripiprazole anhydride was confirmed.

When the type F crystals of aripiprazole anhydride crystals obtained above were left for 24 hours in a dessicator where the conditions were set at humidity 100%, and temperature 60°C, the crystals did

not exhibit hygroscopicity higher than 0.4% (see, Table 1 below).

Table 1

Sample	Initial Moisture Content (%)	Moisture Content After 24 hrs (%)
Reference Example 1	0.04	3.28
Reference Example 2	0.04	1.78
Example 2	0.04	0.04
Example 3	0.02	0.02
Example 4	0.02	0.02
Example 5	0.04	0.04
Example 6	0.04	0.04
Example 7	0.04	0.03
Example 8	0.04	0.03
Example 9	0.03	0.01
Example 10	0.05	0.05
Example 11	0.03	0.03
Example 12	0.04	0.03
Example 13	0.04	0.03
Example 14	0.06	0.09
Example 15	0.04	0.04

Example 16

a) Type I crystals of aripiprazole anhydride (10 g) obtained in Reference Example 2 was charged in a stainless steel round tray (diameter: 80 mm), and heated to about 170°C so as to melted completely. When this melted liquid was cooled, then it solidified

clarity with pale brawn in color, the solid was peeled off from the stainless steel round tray, there was obtained 9.8 g (yield: 98%) of glassy state of aripiprazole anhydride. The obtained glassy state product was characterized by having no significant peak observed in a powder X-ray determination. (cf. Figure 31).

According to the thermogravimetric/differental thermal analysis (heating rate: 5°C/minute), as shown in Figure 30, an exothermic peak of type B crystals of aripiprazole anhydride was observed at around 86.5°C. While, an endothermic peak of type B crystals of aripiprazole anhydride owing to melting was observed at around 140.1°C.

b) When the glassy state of aripiprazole anhydride obtained in Example 16-a) were charged in a sealed vessel and left to stand at room temperature for about 6 months, then type G crystals of aripiprazole anhydride having white in color was obtained by changing the color from pale brown (25 g, yield: 100%). Melting point: 138 to 139°C.

The type G crystals of aripiprazole anhydride had an endothermic curve which was substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate: 5°C/min.) endothermic curve shown in Figure 26, more particulaly, it has an endothermic peak around 141.0°C and an exothermic peak around 122.7°C.

The type G crystals of aripiprazole anhydride obtained as above exhibited an ^{1}H-NMR spectrum which was substantially identical to the ^{1}H-NMR spectrum (DMSO-d_6, TMS) shown in Figure 27. Specifically, it has characteristic peaks at 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 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

The type G crystals of aripiprazole anhydride obtained as above had a powder X-ray diffraction spectrum which was substantially identical to the powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 28. Specifically, it has characteristic peak at 2θ = 10.1°, 12.8°, 15.2°, 17.0°, 17.5°, 19.1°, 20.1°, 21.2°, 22.4°, 23.3°, 24.5° and 25.8°.

The type G crystals of aripiprazole anhydride obtained above had an IR spectrum which was substantially identical to the IR (KBr) spectrum shown in Figure 29. Specifically, it has clear infrared absorption bands at 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 and 787 cm^{-1}.

Example 17

a) Preparation of granules of 30 mg tablets containing

type B crystals of aripiprazole anhydride for additional drying

Type B crystals of aripiprazole anhydride (1,500 g), lactose (5,700 g), corn starch (1,000 g) and crystalline cellulose (1,000 g) were charged in a fluidized bed granulating dryer (Flow Coater Model FLO-5M; manufactured by FROINT SANGYO KABUSHIKI KAISHA), and these granulating ingredients were mixed by fluidizing for about 3 minutes with an inlet air temperature at 60°C, air flow rate of 3 to 4 m^3/min. Further, the granulating ingredients were continued fluidizing under the same condition, and sprayed with about 4,000 g of 5% aqueous solution of hydroxypropyl celulose to obtain wet granules. The wet granules were dried under an inlet air temperature at 85°C, for about 20 minutes. The obtained dried granules contained 3.8% of water (measured by the method according to Reference Example 4).

b) The dried granules (4 kg) obtained in Example 17-a) were sized by use of a mill (FIORE F-0: manufactured by TOKUJU CORPORATION).

The sized granules (3 kg) were charged in a fluidized bed granulating dryer (Flow Coater Model FLO-5M; manufactured by FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), and these granulating ingredients were dried under an inlet air temperature at 85°C, and air flow rate of 2 m^3/min for 2 hours. The obtained dried granules contained 3.6% of water (measured by the method according to

Reference Example 4).

About 1% by weight of of magnesium stearate was added to the sized granules and mixed, then the granules were supplied to a tabletting machine (a Rotary single tablet press, Model VIRGO: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), and there were obtained tablets, each having 190 mg of weight.

c) The dried granules (3 kg) obtained in Example 17-a) were charged in a vacuum dryer (vacuum granulating dryer model; VG-50: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), and dried at 70°C of a jacket temperature, under a reduced pressure at 5 torr of degree of vacumm for 1 hour. The thus obtained dried granules contained 3.1% of water (measured by the method according to Reference Example 4). The dried granules were subjected to sizing by passing to a sieve of 850 μm.

About 1% by weight of magnesium stearate was added to the sized granules and mixed, then the granules were supplied to a tablet machine (Rotary single tablet press, Model VIRGO: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), and there were obtained tablets, each having 190 mg of weight.

Example 18

a) Preparation of 30 mg tablets containing type B crystals of aripiprazole anhydride

Aripiprazole anhydride (type B crystals)

(4,500 g), lactose (17,100 g), corn starch (3,000 g) and crystalline cellulose (3,000 g) were charged in a fluidized bed granulating dryer (NEW-MARUMERIZER Model: NQ-500, manufactured by FUJI PAUDAL CO., LTD.), and these granulating ingredients were mixed by fluidizing for about 3 minutes with an inlet air temperature at 70°C, air flow rate of 10 - 15 m^3/min. Further, the granulating ingredients were continued fluidizing under the same condition, and were sprayed with about 12,000 g of 5% aqueous solution of hydroxypropyl celulose to obtain wet granules. The wet granules were dried under inlet air at temperature of 85°C, for about 30 minutes. The obtained dried granules contained 3.6% of water (measured by the method according to Reference Example 4). (Yield: 96%). The dried granules were sized by passing to a mill (FIOLE F-0: manufactured by TOKUJU CORPORATION).

About 1% by weight of magnesium stearate was added to the sized granules and mixed, then the granules were supplied to a tablet machine (a Rotary single tablet press, VIRGO: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), and there were obtained tablets, each having 190 mg of weight.

b) The tablets (5 kg) obtained in Example 18-a) were charged in a fan dryer (AQUA COATER AQC-48T, manufactured by FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), and dried under inlet air at temperature of 90°C, air flow rate of 2 m^3/min for 6 hours. The obtained dried granules

contained 3.3% of water (measured by the method according to Reference Example 4).

c) The dreid tablets (3 kg) obtained in Example 18-a) were charged in a vacuum dryer (vacuum granulating dryer, VG-50: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), and dried at 80°C of a jacket temperature, under reduced pressure of 5 torr of degree of vacumm for 4 hours. The obtained dried tablets contained 2.7% of water (measured by the method according to Reference Example 4).

Example 19

a) By the procedures similar to those of Example 18-a), there were obtained tablets (containing type I crystals of aripiprazole anhydride obtained in Reference Example 2), each having 190 mg of weight,

b) The tablets were dried by the procedures similar to those of Example 18-b), except that air inlet temperature was 100°C and dried for 1 hour.

c) The tablets were dried by the procedures similar to those of Example 18-b), except that inlet air temperature was 100°C and dried for 3 hours.

Example 20

By the procedures similar to those of Example 18-a), there were obtained tablets, each having 190 mg of weight, containing type C crystals of aripiprazole anhydride.

Example 21

By the procedures similar to those of Example 18-a), there were obtained tablets, each having 190 mg of weight, containing type D crystals of aripiprazole anhydride.

Example 22

a) Aripiprzole hydrate crystals (156 g) obtained in Reference Example 3, lactose (570 g), corn starch (100 g) and crystalline cellulose (100 g) were charged in a fluidized bed granulating dryer (NEW-MARUMERIZER, NQ-160: manufactured by FUJI POWDAL CO., LTD.), and these granulating ingredients were mixed under fluidizing for about 3 minutes with an inlet air temperature at 60°C, air flow rate of 1.0 to 1.5 m^3/min, and rotating disc with rotary speed of 400 rpm. Further, the granulating ingredients were continued fluidizing under the same condition, and sprayed about 500 g of 4% aqueous solution of hydroxypropyl celulose to obtain wet granules. The inlet air temperature was elevated up to 85°C, and dried until the temperature of the product was reatched to 46°C. The obtained dried granules were sized by passing to a sieve of 850 μm. The dried granules contained 4.37% of water (measured by the method according to Reference Example 4).

b) The dried granules (200 g) obtained in Example 22-a) were charged in a fluidized bed dryer (multiplex, MP-01: manufactured by POWREX CORPORATION),

and dried at 85°C of inlet air temperature, air flow rate of 0.5 m^3/min for 2 hours. The dried granules contained 3.50% of water (measured by the method according to Reference Example 4).

c) The dried granules (100 g) obtained in Example 22-a) were charged in a vacuum dryer (vacuum granulating dryer LCV-232: manufactured by TABAI CO., LTD.), and dried 80°C of tray temperature, about 760 mmHg of degree of vacuum for 2 hours. The dried granules were further dried similarly for 6 hours. The dried granules contained 3.17% of water (the product being dried for 2 hours: measured by the method according to Reference Example 4). The further dried granules contained 2.88% of water (the product being dried for 6 hours: measured by the method according to Reference Example 4).

d) About 1% by weight of magnesium stearate was added to the sized granules being obtained in Example 22-b) and mixed, then the mixed granules were supplied to a tablet machine (Single type Tablet machine No. 2B: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), and tabletted with punch, there were obtained tablets, each having 191 mg of weight.

e) About 1% by weight of magnesium stearate was added to the sized granules being obtained in Example 22-c) and mixed, then the mixed granules were supplied to a tablet machine (Single type Tablet machine No. 2B: manufactured by KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), and

tabletted with punch, there were obtained tablets, each having 191 mg of weight.

Dissolution Test

Each tablets of the pharmaceutical solid oral preparations obtained previously was kept, repectively under the open at 25°C/60% RH for 6 months, and at 40°C/75% RH for 1 week, then their dissolution rates were measured by the following methods. The dissolution rates obtained from 60 minutes after the exposure are shown in Tables 2 and 3. The dissolution rates after 60 minutes, using the tablets kept under the open at 40°C/75% RH for 2 weeks, are shown in Tables 4 and 5. The dissolution rates after 60 minutes, using the tablets kept under the open condition at 40°C/75% RH for 1 week, are shown in Table 6.

Dissolution test equipment: USP

Model: NTR-6100 (manufactured by TOYAMA SANGYO CO., LTD.)

Model: DT-610(manufactured by JASCO CORPORATION)

a) Method of dissolution test of the 15 mg tablet

One tablet (containing 15 mg each of aripiprazole anhydride or hydrate) was tested by using 900 ml of acetic acid buffer solution (pH 5.0) (Note: 1) as the test solution, and by rotating a paddle at 100 rpm according to the method of USP (United States Pharmacopoea) (Note: 2).

The test solutions obtained respectively from 10 minutes, 20 minutes, 30 minutes, 45 minutes and 60 minutes after the start of test are named as T10, T20, T30, T45 and T60.

On the other hand, about 0.05 g of standard sample of aripiprazole was weighed accurately, dissolved in ethanol (95%) so as to make exactly 50 ml of ethanol solution. Twenty (20) ml of this ethanol solution was taken accurately, and to prepared exactly 1000 ml of the standard solution by adding 0.01 mol/liter of hydrochloric acid reagent solution (Note: 3).

The test solutions and the standard solution were subjected to filtration, respectively by using a filter having micropores of 10 to 20 μm in diameters, then each of the filtrates were introduced to a spectrophotometer installed with flow cell (cell length: 10 mm), and to measure the absorbance of wave length at 249 nm and absorbance of wave length at 325 nm and determined the differences between absorbances to named as At10, At20, At30, At45, At60 and As, respectively.

After the measurements, the test solutions of T10, T20, T30 and T45 were put back to the test vessels respectively. Further, similar procedures were conducted to other 5 samples of the test solutions.

Dissolution rate (%) relating to the indicated amount of aripiprazole =

Amount of the standard sample of aripiprazole (mg) × At × As × 9/5 × 20/C

wherein, At: At10, At20, At30, At45 or At60

As: standard solution

C: Indicated amount of aripiprazole (mg)

(Note:1) Water was added to 1.97 g of acetic acid (100) and 9.15 g of sodium acetate·trihydrate to make 1000 ml of solution (0.1 mol/l).

(Note:2) Paddle method

(Note:3) Water was added to 100 ml of 0.1 mol/l hydrochloric acid (Note:4) to make 1000 ml of solution.

(Note:4) Water was added to 0.9 ml of hydrochloric acid to make 1000 ml of solution.

b) Method of dissolution test of the 30 mg tablet

One tablet each of the pharmaceutical solid oral preparations (containing 30 mg each of aripiprazole anhydride or hydrate) was tested by using 900 ml of acetic acid buffer solution (pH 4.5) (Note: 5) as the test solution, and to conduct the test by rotating a paddle at 75 rpm in accordance with the method of USP (United States Pharmacopoea)(Note: 6).

The test solutions obtained respectively from 10 minutes, 20 minutes, 30 minutes 45 minutes and 60 minutes after the start of test, were named as T10, T20, T30, T45 and T60.

On the other hand, about 0.05 g of the

standard sample of aripiprazole was weighed accurately, and dissolved in ethanol (95%) so as to made exactly 50 ml of the ethanol solution. Twenty (20) ml of the ethanol solution was taken accurately, and prepared exactly 1000 ml of the standard solution by adding 0.01 mol/liter of hydrochloric acid reagent solution (Note: 7).

The test solutions and standard solution were subjected to filtration, respectively by using a filter having micropores of 10 to 20 μm in diameters, then each of the filtrates were introduced to a spectrophotometer in which a flow cell (cell length: 10 mm) was installed, and measured the absorbance of wave length at 249 nm and absorbance of wave length at 325 nm, and the difference between these absorbances were named as At10, At20, At30, At45, At60 and As, respectively.

After the measurements, the test solutions of T10, T20, T30 and T45 were put back respectively to the test vessels. Further, similar procedures were conducted to other 5 samples of the test solutions.

Dissolution rate (%) relating to the indicated amount of aripiprazole =

Amount of the standard sample of aripiprazole (mg) × At × As × 9/5 × 20/C

wherein, At: At10, At20, At30, At45 or At60

As: standard solution

C: Indicated amount of aripiprazole (mg)

(Note:5) Water was added to 1.91 g of acetic acid (100) and 2.99 g of sodium acetate·trihydrate to made 1000 ml of solution (0.05 mol/l).

(Note:6) Paddle method

(Note:7) Water is added to 100 ml of 0.1 mol/l hydrochloric acid (Note:8) to made 1000 ml of solution.

(Note:8) Water was added to 0.9 ml of hydrochloric acid to make 1000 ml of solution.

Table 2

Samples used	Open at 25°C/60% RH		Open at 40°C/75% RH	
	Initial	After 6 months	Initial	After 1 week
Tablet(15 mg) of Reference Example 4	83.4%	44.3%	83.4%	44.1%
Tablet(15 mg) of Reference Example 5	90.1%	61.9%	90.1%	65.2%

Table 3

Samples used	Open at 25°C/60% RH		Open at 40°C/75% RH	
	Initial	After 6 months	Initial	After 1 week
Tablet (30 mg) of Example 18-a)	96.7%	77.1%	96.7%	75.9%
Tablet (30 mg) of Example 17-b)	96.5%	93.6%	95.0%	92.2%
Tablet(30 mg) of Example 17-c)	97.0%	96.3%	94.7%	94.8%
Tablet (30 mg) of Reference Example 18-b)	97.2%	95.3%	97.2%	97.8%
Tablet(30 mg) of Reference Example 18-c)	97.8%	96.3%	97.8%	96.9%

Table 4

Samples used	Initial	After 2 weeks
Samples used Tablet (30 mg) of Example 19-a)	89.8%	66.9%
Tablet (30 mg) of Example 19-b)	-	79.8%
Tablet (30 mg) of Example 19-c)	-	85.9%

Table 5

Samples used	Initial	After 2 weeks
Tablet (30 of Example 18-a)	94.8%	94.7%
Tablet (30 mg) of Example 20	93.7%	93.1%
Tablet (30 mg) of Example 21	94.8%	90.9%

Table 6

Samples used	Initial	After 1 weeks
Tablet (30 mg) of Example 22-d)	96.5%	84.5%
Tablet (30 mg) of Example 22-e) (dreid for 2 hours)	92.5%	74.4%
Tablet (30 mg) of Example 22-e) (dreid for 6 hours)	96.2%	83.4%

(Note: Dissolution tests in Table 5 were conducted similarly to the procedures in the above-mentioned "b) Method of dissolution test of the 30 mg tablet" except that by using 900 ml of acetic acid buffer solution (pH 4.0) as the test solution, and by rotating a paddle at 50 rpm.

As can be seen clearly from the data shown in Table 2, in comparison with the 15 mg tablet containing conventional aripiprazole anhydride crystals (Reference Example 4), the 15 mg tablet containing type B crystals of aripiprazole anhydride (Reference Example 5) had the dissolution rate to maintain maximum drug concentration (Cmax), at pH 5.0 after 60 minutes, even though such tablet was kept under the open at 25°C/60%RH for 6 months and under the open at 40°C/75%RH for 1 week.

As can be seen clearly from the data shown in Table 3, even though 30 mg tablets (Examples 17-b) and 17-c)) prepared from twice dried granules of type B crystals of aripiprazole anhydride, and 30 mg tablets (Examples 18-b) and 18-c)) prepared from further dried pharmaceutical solid oral preparation containing type B crystals of aripiprazole anhydride were subjected to keep under the open at 25°C/60%RH for 6 months or 40°C/75%RH for 1 week, the dissolution rates of these tablets obtained 60 minutes after the test at pH 4.5 were not substantially lowered.

As can be seen clearly from the data shown in Table 4, when 30 mg tablets (Examples 19-a), 19-b) and 19-c)) containing conventional aripiprazole anhydride crystals were further dried and subjected to keep under open at 40°C/75%RH for 2 weeks, then the dissolution rates of the tablets obtained 60 minutes after the test at pH 4.5 were the dissolution rates to maintain

maximum drug concentration (Cmax).

As can be seen clearly from the data shown in Table 5, when 30 mg tablet (Example 18-a)) containing type B crystals of aripiprazole anhydride, 30 mg tablet (Example 20) containing type C crystals of aripiprazole anhydride and 30 mg tablet (Example 21) containing type D crystals of aripirazole anhydride were subjected to keep under open at 40°C/75%RH for 2 weeks, then the dissolution rates of the tablets obtained 60 minutes after the test at pH 4.0 were not substantially lowered.

As can be seen clearly from the data shown in Table 6, when 30 mg tablets (Examples 22-d) and 22-e)) prepared from granules of conventional aripiprazole hydrate being twice dried, and subjected to keep under open at 40°C/75%RH for 1 week, then the dissolution rates of the tablets obtained 60 minutes after the test at pH 4.5 were the dissolution rates to maintain maximum drug concentration (Cmax).

Sample Preparation 1

Aripiprazole anhydride crystals B	5 mg
Starch	131 mg
Magnesium stearate	4 mg
Lactose	60 mg
Total	200 mg

Tablets containing the above ingredients in each tablet were prepared by formulation methods known to one skilled in the art of pharmaceutical formulation.

Sample Preparation 2

Type C crystals of aripiprazole anhydride	5 mg
Starch	131 mg
Magnesium stearate	4 mg
Lactose	60 mg
Total	200 mg

In accordance with an ordinary method, tablet preparation, containing the above-mentioned ingredients per 1 tablet was prepared.

Sample Preparation 3

Type D crystals of aripiprazole anhydride	5 mg
Starch	131 mg
Magnesium stearate	4 mg
Lactose	60 mg
Total	200 mg

In accordance with an ordinary method, tablet preparation, containing the above-mentioned ingredients per 1 tablet was prepared.

Sample Preparation 4

Type E crystals of aripiprazole anhydride	5 mg
Starch	131 mg
Magnesium stearate	4 mg
Lactose	60 mg
Total	200 mg

In accordance with an ordinary method, tablet preparation, containing the above-mentioned ingredients per 1 tablet was prepared.

Sample Preparation 5

Type F crystals of aripiprazole anhydride	5 mg
Starch	131 mg
Magnesium stearate	4 mg
Lactose	60 mg
Total	200 mg

In accordance with an ordinary method, tablet preparation, containing the above-mentioned ingredients per 1 tablet was prepared.

Sample Preparation 6

Type G crystals of aripiprazole anhydride	5 mg
Starch	131 mg
Magnesium stearate	4 mg
Lactose	60 mg
Total	200 mg

In accordance with an ordinary method, tablet preparation, containing the above-mentioned ingredients per 1 tablet was prepared.

Formulation Example

The following examples used aripiprazole drug substance made by first milling or pulverizing the conventional hydrate of aripiprazole and then heating it to form the anhydrous form (anhydride B).

Formulation Example 1

Flash-melt tablets were prepared as follows:

Intragranulation:

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Calcium Silicate	43.35	86.7
Crospovidone	3	6
Amorphous silica	2	4
Aspartame	2	4
Wild cherry flavor	0.15	0.3
Tartaric acid	2	4
Acesulfame K	2	4
Magnesium stearate	0.25	0.5
Total weight	92.75	185.5

The ingredients except for the magnesium stearate were blended in a commercial V-blender in geometric proportions for 5 minutes each until all were added. The magnesium stearate was then added and the mixture blended for an additional three minutes. The blended formulation was compacted at a pressure of 30-35 kgF/cm^2 in a commercial compactor equipped with an orifice such that the compacts therefrom are in the form of ribbons. The ribbons were passed through a 30 mesh (600 microns) screen to form stable granules of about 150 to 400 microns.

Extragranulation Ingredients:

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Intragranulation	92.75	185.5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidone	4	8
Magnesium stearate	0.25	0.5
Total weight	100	200

The intragranulation was placed in the blender and the Avicel® PH 200 and crospovidone added thereto and blended for five minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended for an additional three minutes to form the final blend. Tablets compressed therefrom had a breaking force of 2.3 kP (3.5 SCU) and disintegrated in 10 seconds in 5

ml of water. The final blend formulation demonstrated excellent flow and was free of other problems such as chipping, capping and sticking. It has been found that utilizing Avicel® PH 102 for the intragranulation and Avicel® PH 200 for the extragranulation ingredient enhanced the quality of the resultant tablets.

Formulation Example 2

Flash-melt tablets containing a combination of two grades of calcium silicate were prepared as follows:

Intragranulation:

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Xylitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Calcium Silicate (crystalline, alpha triclinic)	33.35	66.7
Hubersorb 600 NF (amorphous calcium silicate)	10	20
Crospovidone	3	6
Amorphous silica	2	4
Aspartame	2	4
Wild cherry flavor	0.15	0.3
Tartaric acid	2	4
Acesulfame K	2	4
Magnesium stearate	0.25	0.5
Total weight	92.75	185.5

The ingredients except for the magnesium stearate were blended in a commercial V-blender in geometric proportions for 5 minutes each until all were added. The magnesium stearate was added and the mixture blended for an additional three minutes. The blended formulation was compacted, and screened to form stable granules in accordance with the procedure of Formulation Example 1.

Extragranulation Ingredients:

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Intragranulation	92.75	185.5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidone	4	8
Magnesium stearate	0.25	0.5
Total weight	100	200

The intragranulation was placed in the blender and the Avicel® PH 200 and crospovidone added thereto and blended for five minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended for an additional three minutes to form the final blend. Tablets compressed therefrom had a breaking force of 2.0 kP (3.1 SCU) and disintegrated in 10 seconds in 5 ml of water.

Formulation Example 3

Flash-melt tablets containing aripiprazole, an antischizophrenic drug, were prepared as follows:

Intragranulation

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Aripiprazole	15	30
Xylitol (300) Xylisorb	25	50
Avicel® PH 102	6	12
Calcium Silicate	37	74
Crospovidone	3	6
Amorphous silica	2	4
Aspartame	2	4
Wild cherry flavor	0.15	0.3
Tartaric acid	2	4
Acesulfame K	2	4
Magnesium stearate	0.25	0.5
Total weight	94.4	188.8

The ingredients except for the magnesium stearate were blended in a commercial V-blender in geometric proportions for 5 minutes each until all were added. The magnesium stearate was added and the mixture blended for an additional three minutes. The blended formulation was compacted, and screened to form stable granules in accordance with the procedure of Formulation Example 1.

Extragranulation Ingredients:

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Intragranulation	94.4	188.8
Avicel® PH 200	1.1	2.2
Crospovidone	4	8
Magnesium stearate	0.5	1
Total weight	100	200

The intragranulation was placed in the blender and the Avicel® PH 200 and crospovidone added thereto and blended for five minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended for an additional three minutes to form the final blend. Tablets compressed therefrom had a breaking force of 2.0 kP (3.1 SCU) and disintegrated in 10 seconds in 5 ml of water.

Formulation Example 4

Flash-melt tablets containing aripiprazole were prepared as follows:

Intragranulation:

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Aripiprazole	0.5	1
Xylitol (300) Xylisorb	27	54
Avicel® PH 102	12	24
Calcium Silicate	42	84
Crospovidone	3	6
Amorphous silica	2	4
Aspartame	2	4
Wild cherry flavor	0.15	0.3
Tartaric acid	2	4
Acesulfame K	2	4
Magnesium stearate	0.25	0.5
Total weight	92.9	185.8

The ingredients except for the magnesium stearate were blended in a commercial V-blender in geometric proportions for 5 minutes each until all were added. The magnesium stearate was added and the mixture blended for an additional three minutes. The blended formulation was compacted, and screened to form stable granules in accordance with the procedure of Formulation Example 1.

Extragranulation Ingredients:

Ingredient	Percent w/w	Mg. per tablet
Intragranulation	92.9	185.8
Avicel® PH 200	2.6	5.2
Crospovidone	4	8
Magnesium stearate	0.5	1
Total weight	100	200

The intragranulation was placed in the blender and the Avicel® PH 200 and crospovidone added thereto and blended for five minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended for an additional three minutes to form the final blend. Tablets compressed therefrom had a breaking force of 2.3 kP (3.5 SCU) and disintegrated in 10 seconds in 5 ml of water.

CLAIMS

1. Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially the same as the following powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 3.

2. Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has powder x-ray diffraction characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 15.4°, 17.3°, 18.0°, 18.6°, 22.5° and 24.8°.

3. Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has particular infrared absorption bands at 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 and 784 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

4. Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has an endothermic curve which is substantially the same as the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min) endothermic curve shown below shown in Figure 1.

5. Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size of 50 μm or less.

6. Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has a mean particle size range of 36 to 14 μm.

7. Hydrate A of aripiprazole wherein said Hydrate has

a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially the same as the following powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 3;

particular infrared absorption bands at 2951,

2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 and 784 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum;

an endothermic curve which is substantially the same as the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min) endothermic curve shown below shown in Figure 1; and

a mean particle size of 50 µm or less.

8. A process for the preparation of Hydrate A wherein said process comprises milling Conventional Hydrate to a mean particle size of 50 µm or less.

9. A process according to claim 8, wherein said milling is performed by an atomizer using a rotational speed of 5000-15000 rpm for the main axis, a feed rotation of 10-30 rpm and a screen hole size of 1-5 mm.

10. The Hydrate A according to claim 8 made by a process comprising milling Conventional Hydrate to a mean particle size of 50 µm or less.

11. The Hydrate A according to claim 8 made by a process comprising milling Conventional Hydrate to a mean particle size of 50 µm or less wherein said milling is performed by an atomizer using a rotational speed of 5000-15000 rpm for the main axis, a feed rotation of 10-30 rpm and a screen hole size of 1-5 mm.

12. Aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.40% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

13. Aripiprazole Anhydride Crystals B having low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.40% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

14. Aripiprazole drug substance of low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.10% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

15. Aripiprazole Anhydride Crystals B having low hygroscopicity wherein said low hygroscopicity is a moisture content of 0.10% or less after placing said drug substance for 24 hours in a dessicator maintained at a temperature of 60°C and a humidity level of 100%.

16. Aripiprazole Anhydride Crystals B having a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially the same as the following powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 5.

17. Aripiprazole Anhydride Crystals B having a powder x-ray diffraction spectrum having characteristic peaks at 2θ = 11.0°, 16.6°, 19.3°, 20.3° and 22.1°.

18. Aripiprazole Anhydride Crystals B having a particular infrared absorption bands at 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 and 779 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

19. Aripiprazole Anhydride Crystals B exhibiting an endothermic peak near about 141.5°C in

thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

20. Aripiprazole Anhydride Crystals B exhibiting an endothermic peak near about 140.7°C in differential scanning calorimetry (heating rate 5°C/min).

21. Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said Crystals will not substantially convert to a hydrous form of aripiprazole when properly stored under a relative humidity (RH) of 60 % and at a temperature of 25°C, even for an extended period being not less than 4 years.

22. Aripiprazole Anhydride Crystal B wherein said crystals has a mean particle size of 50 μm or less.

23. Aripiprazole Anhydride Crystal B wherein said crystals has a mean particle size of 30 μm or less.

24. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 16 and 18 to 22.

25. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 17 to 22.

26. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 13, 16, 18 to 20 and 22.

27. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 15, 16, 18 to 20 and 22.

28. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 13, 17 to

20 and 22.

29. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 15, 17 to 20 and 22.

30. A process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A.

31. A process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 90-125°C for about 3-50 hours.

32. A process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 100°C for about 18 hours.

33. A process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 100°C for about 24 hours.

34. A process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A at 120°C for about 3 hours.

35. A process for the preparation of Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A for about 18 hours at 100°C followed by additional heating for about 3 hours at 120°C.

36. The Aripiprazole Anhydride Crystals B according to any one of claims 24-29 made by a process comprising heating Aripiprazole Hydrate A for about 18 hours at 100°C followed by additional heating for about 3 hours at 120°C.

37. The Aripiprazole Anhydride Crystals B according to any one of claims 24-29 formulated with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

38. The Aripiprazole Anhydride Crystals B according to any one of claims 24-29 formulated with one or more pharmaceutically acceptable carriers to form a solid oral tablet.

39. The Aripiprazole Anhydride Crystals B according to any one of claims 24-29 formulated with one or more pharmaceutically acceptable carriers to form an oral flashmelt tablet.

40. A process for the pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 26 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7.

41. A process for the pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 26 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7 at 90-125°C for about 3-50 hours.

42. A process for the pharmaceutical solid oral

preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 27 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7.

43. A process for the pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 27 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7 at 90-125°C for about 3-50 hours.

44. A process for the pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 28 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7.

45. A process for the pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 28 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7 at 90-125°C for about 3-50 hours.

46. A process for the pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 29 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7.

47. A process for the pharmaceutical solid oral preparation comprising Aripiprazole Anhydride Crystals

B defined in claim 29 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said process comprises heating Aripiprazole Hydrate A defined in claim 7 at 90-125°C for about 3-50 hours.

48. Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said Crystals will not substantially convert to a hydrous form of aripiprazole when properly stored under a relative humidity (RH) of 60 % and at a temperature of 25°C, even for an extended period being not less than 1 year.

49. Aripiprazole Anhydride Crystals B wherein said Crystals will not substantially convert to a hydrous form of aripiprazole when properly stored under a relative humidity (RH) of 75 % and at a temperature of 40°C, even for an extended period being not less than 0.5 year.

50. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 16, 18 to 20, 22 and 48.

51. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 17 to 20, 22 and 48.

52. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 16, 18 to 20, 22 and 49.

53. Aripiprazole Anhydride Crystals B having all physicochemical properties defined in claims 17 to 20, 22 and 49.

54. The Aripiprazole Anhydride Crystals B according to any one of claims 50-53 formulated with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

55. The Aripiprazole Anhydride Crystals B according to any one of claims 50-53 formulated with one or more pharmaceutically acceptable carriers to form a solid oral tablet.

56. The Aripiprazole Anhydride Crystals B according to any one of claims 50-53 formulated with one or more pharmaceutically acceptable carriers to form an oral flashmelt tablet.

57. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of central system disorder.

58. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of schizophrenia.

59. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of bipolar disorder.

60. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of intractable (drug-resistent, chronic) schizophrenia with cognitive impairment or intractable (drug-resistant, chronic) schizophrenia without cognitive impairment.

61. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of autism, Down's syndrome or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

62. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease or other neurodegenerative diseases.

63. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of panic, obsessive compulsive disorder (OCD), sleep disorders, sexual dysfunction, alcohol and drug dependency, vomiting, motion sickness, obesity, miparticlee headache or cognitive impairment.

64. The use of aripiprazole anhydride crystals B for the treatment of anxiety, depression or mania.

65. The use of aripiprazole anhydride crystals B to prepare a medicament to treat or prevent schizophrenia and the symptoms associated with schizophrenia.

66. A drug for treating schizophrenia or symptoms associated with schizophrenia, which comprises aripiprazole anhydride crystals B in an amount effective to treat schizophrenia or the symptoms thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent.

67. The drug as claimed in claim 66, which is contained in a commercial package carrying instructions that the drug should be used for treating schizophrenia, or symptoms thereof.

68. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 26, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

69. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole

Anhydride Crystals B defined in claim 27, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

70. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 28, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

71. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 29, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

72. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 26 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

73. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 27 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

74. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole

Anhydride Crystals B defined in claim 28 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

75. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 29 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

76. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 26 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

77. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 27 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

78. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 28 and one or more pharmaceutically

acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

79. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals B defined in claim 29 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

80. Aripiprazole Anhydride Crystals C having a powder X-ray diffraction spectrum shown in Figure 10.

81. Aripiprazole Anhydride Crystals C having a powder X-ray diffraction spectrum having characteristics peaks at 2θ = 12.6°, 13.7°, 15.4°, 18.1°, 19.0°, 20.6°, 23.5° and 26.4°.

82. Aripiprazole Anhydride crystals C having a particular infrared absorption bands at 2939, 2804, 1680, 1375 and 780 cm^{-1} on the IR (Kbr) spectrum.

83. Aripiprazole Anhydride crystals C exhibitng an endothermic peak near about 150.2°C in thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

84. Aripiprazole Anhydride crystals C having a solid ^{13}C-NMR spectrum having characteristic peaks at

32.8 ppm, 60.8 ppm, 74.9 ppm, 104.9 ppm, 152.2 ppm and 175.2 ppm.

85. Aripiprazole Anhydride crystals C having all physicochemical properties defined in claims 80, 82 to 84.

86. Aripiprazole Anhydride crystals C having all physicochemical properties defined in claims 81 to 84.

87. Aripiprazole Anhydride crystals D having a powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 15.

88. Aripiprazole Anhydride crystals D having a powder x-ray diffraction spectrum having characteristic peaks at 2θ = 8.7°, 11.6°, 16.3°, 17.7°, 18.6°, 20.3°, 23.4° and 25.0°.

89. Aripiprazole Anhydride crystals D having a particular infrared absorption bands at 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 and 862 cm^{-1} on the IR (Kbr) spectrum.

90. Aripiprazole Anhydride crystals D exhibiting an endothermic peak near about 136.8°C and 141.6°C in thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

91. Aripiprazole Anhydride crystals D having a solid ^{13}C-NMR spectrum having characteristic peaks at 32.1 ppm, 62.2 ppm, 66.6 ppm, 104.1 ppm, 152.4 ppm, 158.4 ppm, and 174.1 ppm.

92. Aripiprazole Anhydride crystals D having all physicochemical properties defined in claims 87, 89 to 91.

93. Aripiprazole Anhydride crystals D having all

physicochemical properties defined in claims 88 to 91.

94. Aripiprazole Anhydride crystals E having a powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 20.

95. Aripiprazole Anhydride crystals E having a powder x-ray diffraction spectrum having characteristic peaks at 2θ = 8.0°, 13.7°, 14.6°, 17.6°, 22.5° and 24.0°.

96. Aripiprazole Anhydride crystals E having a particular infrared absorption bands at 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 and 774 cm^{-1} on the IR (Kbr) spectrum.

97. Aripiprazole Anhydride crystals E exhibiting an endothermic peak near about 146.5°C in thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

98. Aripiprazole Anhydride crystals E having all physicochemical properties defined in claims 94, 96 to 97.

99. Aripiprazole Anhydride crystals E having all physicochemical properties defined in claims 95 to 97.

100. Aripiprazole Anhydride crystals F having a powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 24.

101. Aripiprazole Anhydride crystals F having a powder x-ray diffraction spectrum having characteristic peaks at 2θ = 11.3°, 13.3°, 15.4°, 22.8°, 25.2° and 26.9°.

102. Aripiprazole Anhydride crystals F having a particular infrared absorption bands at 2940, 2815,

1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 and 790 cm^{-1} on the IR (Kbr) spectrum.

103. Aripiprazole Anhydride crystals F exhibiting an endothermic peak near about 137.5°C and 149.8°C in thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

104. Aripiprazole Anhydride crystals F having all physicochemical properties defined in claims 100, 102 to 103.

105. Aripiprazole Anhydride crystals F having all physicochemical properties defined in claims 101 to 103.

106. Aripiprazole Anhydride crystals G having a powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 28.

107. Aripiprazole Anhydride crystals G having a powder x-ray diffraction spectrum having characteristic peaks at 2θ = 10.1°, 12.8°, 15.2°, 17.0°, 17.5°, 19.1°, 20.1°, 21.2°, 22.4°, 23.3°, 24.5° and 25.8°.

108. Aripiprazole Anhydride crystals G having a particular infrared absorption bands at 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 and 787 cm^{-1} on the IR (Kbr) spectrum.

109. Aripiprazole Anhydride crystals G exhibiting an endothermic peak near about 141.0°C and an exothermic peak around 122.7°C in thermogravimetric/ differential thermal analysis (heating rate 5°C/min).

110. Aripiprazole Anhydride crystals G having all physicochemical properties defined in claims 106, 108

to 109.

111. Aripiprazole Anhydride crystals G having all physicochemical properties defined in claims 107 to 109.

112. A process for preparing aripiprazole anhydride crystals C according to claim 85 or 86, characterized by heating aripiprazole anhydride crystals at a temperature higher than 140°C and lower than 150°C.

113. A process for preparing aripiprazole anhydride crystals D according to claim 92 or 93, characterized by recrystallizing it from toluene.

114. A process for preparing aripiprazole anhydride crystals E according to claim 98 or 99, characterized by heating and dissolving aripiprazole anhydride crystals in acetonitrile, then cooling it.

115. A process for preparing aripiprazole anhydride crystals F according to claim 104 or 105, characterized by heating a suspension of aripiprazole anhydride in acetone.

116. A process for preparing aripiprazole anhydride crystals G according to claim 110 or 111, characterized by leaving to stand aripiprazole anhydride glassy state in a sealed vessel at room temperature for at least 2 weeks.

117. A pharmaceutical composition comprising at least one aripiprazole anhydride crystals selected from the group consisting of the aripiprazole anhydride

crystals C according to claim 85, the aripiprazole anhydride crystals D according to Claim 92, the aripiprazole anhydride crystals E according to Claim 98, the aripiprazole anhydride crystals F according to Claim 104 and the aripiprazole anhydride crystals G according to Claim 110, together with pharmaceutically acceptable carriers.

118. A pharmaceutical composition comprising at least one aripiprazole anhydride crystals selected from the aripiprazole anhydride crystals C according to claim 86, the aripiprazole anhydride crystals D according to claim 93, the aripiprazole anhydride crystals E according to claim 99, the aripiprazole anhydride crystals F according to Claim 105, and the aripiprazole anhydride crystals G according to Claim 111, together with pharmaceutically acceptable carriers.

119. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals C defined in claim 85, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

120. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals C defined in claim 86, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

121. A process for the preparation of granules,

characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals D defined in claim 92, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

122. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals D defined in claim 93, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

123. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals E defined in claim 98, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

124. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals E defined in claim 99, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

125. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals F defined in claim 104, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

126. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals F defined in claim 105, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then

drying the sized granules at 70 to 100°C again.

127. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals G defined in claim 110, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

128. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating the Aripiprazole Anhydride Crystals G defined in claim 111, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

129. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals C defined in claim 85 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

130. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals C defined in claim 86 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

131. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals D defined in claim 92 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to

100°C.

132. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals D defined in claim 93 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

133. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals E defined in claim 98 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

134. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals E defined in claim 99 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

135. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals F defined in claim 104 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

136. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole

Anhydride Crystals F defined in claim 105 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

137. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals G defined in claim 110 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

138. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals G defined in claim 111 and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

139. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating conventional Aripiprazole Anhydride Crystals, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

140. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising conventional Aripiprazole Anhydride Crystals and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

141. A pharmaceutical solid oral preparation having at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30

minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

142. The pharmaceutical solid oral preparation prepared by the process of claim 139, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

143. The pharmaceutical solid oral preparation prepared by the process of claim 140, wherein said pharmaceutical solid oral preparation having at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

144. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals C defined in claim 85 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

145. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals C defined in claim 86 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid

oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

146. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals D defined in claim 92 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

147. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals D defined in claim 93 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

148. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals E defined in claim 98 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

149. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals E defined in claim 99 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

150. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals F defined in claim 104 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

151. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals F defined in claim 105 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

152. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals G defined in claim 110 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid

oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

153. The pharmaceutical solid oral preparation comprising the Aripiprazole Anhydride Crystals G defined in claim 111 and one or more pharmaceutically acceptable carriers, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

154. A process for the preparation of granules, characterized by wet granulating conventional Aripiprazole Hydrate Crystals, drying the obtained granules at 70 to 100°C and sizing it, then drying the sized granules at 70 to 100°C again.

155. A process for the pharmaceutical solid oral preparation, characterized by drying a pharmaceutical solid oral preparation comprising conventional Aripiprazole Hydrate Crystals and one or more pharmaceutically acceptable carriers at 70 to 100°C.

156. The pharmaceutical solid oral preparation prepared by the process of claim 154, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after

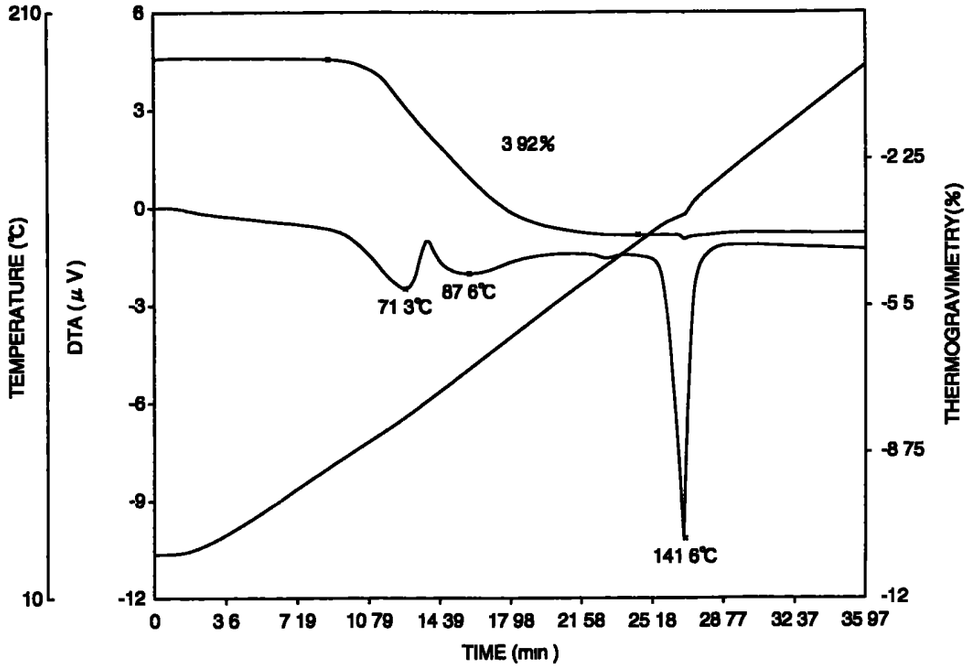
60 minutes.

157. The pharmaceutical solid oral preparation prepared by the process of claim 155, wherein said pharmaceutical solid oral preparation has at least one dissolution rate selected from the group consisting 60% or more at pH 4.5 after 30 minutes, 70% or more at pH 4.5 after 60 minutes, and 55% or more at pH 5.0 after 60 minutes.

ABSTRACT

The present invention provides low hygroscopic forms of aripiprazole and processes for the preparation thereof which will not convert to a hydrate or lose their original solubility even when a medicinal preparation containing the aripiprazole anhydride crystals is stored for an extended period.

FIG.1


TEMPERATURE (℃)
DTA (μV)
THERMOGRAVIMETRY(%)
TIME (min)
210
10
6
3
0
-3
-6
-9
-12
-2 25
-5 5
-8 75
-12
0
3 6
7 19
10 79
14 39
17 98
21 58
25 18
28 77
32 37
35 97
3 92%
71 3℃
87 6℃
141 6℃

W 0643

FIG.2

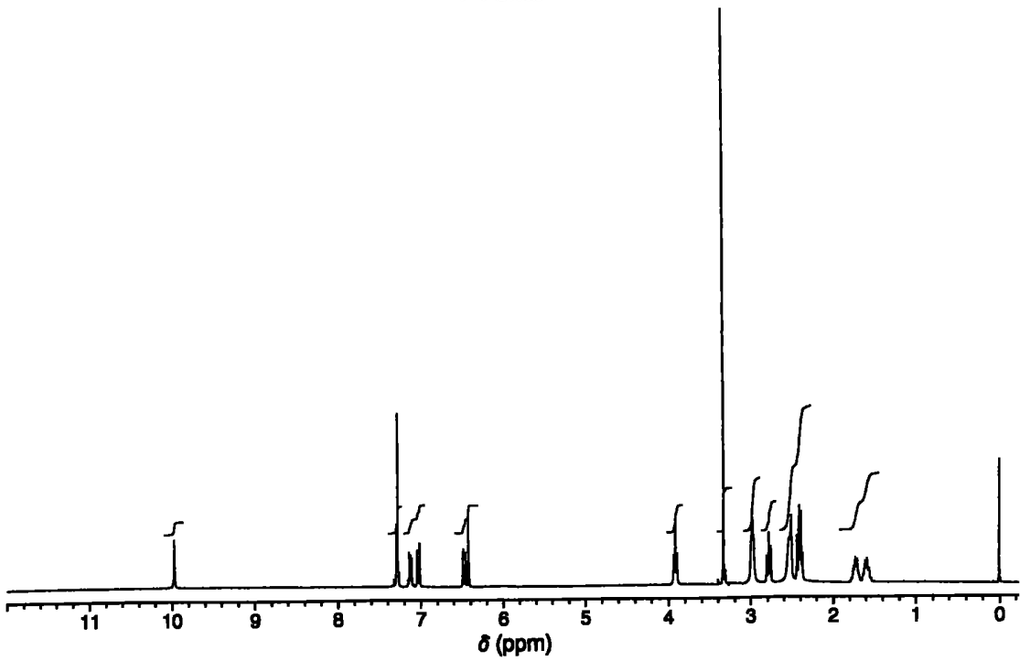


FIG.3

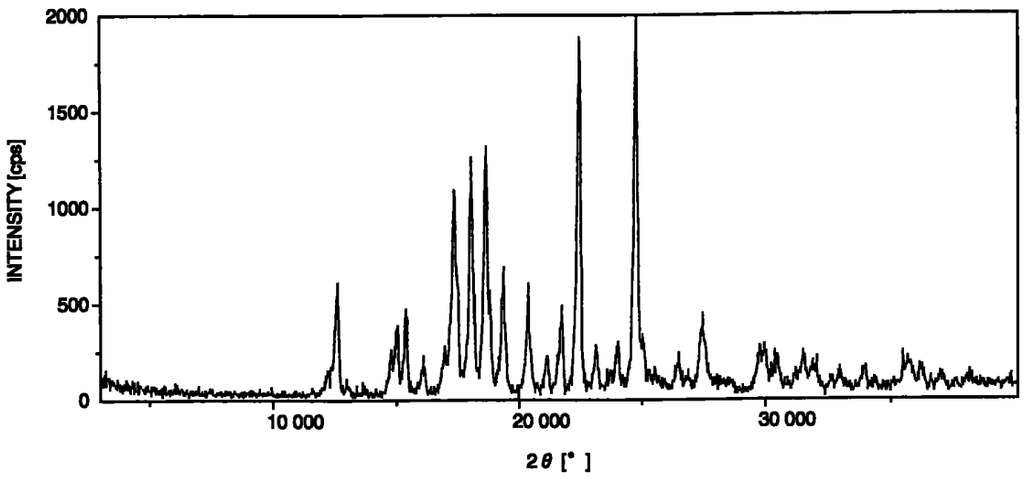


FIG.4

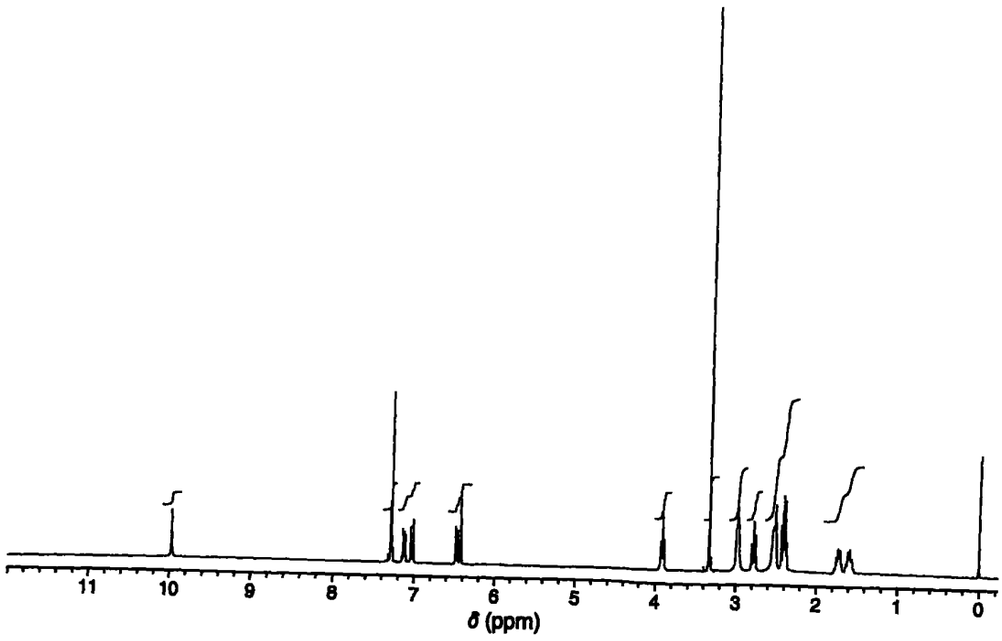


FIG.5

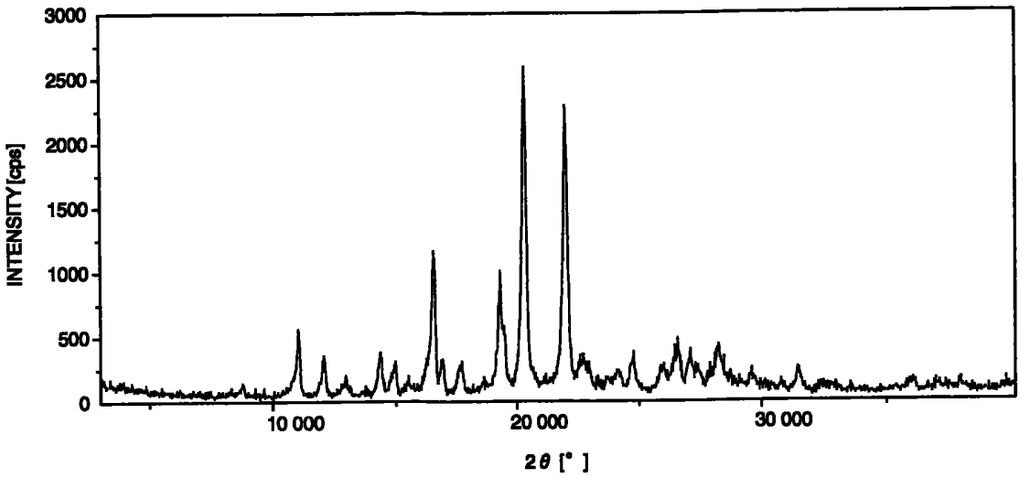

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
INTENSITY [cps]
10 000
20 000
30 000
2θ [°]

FIG.6

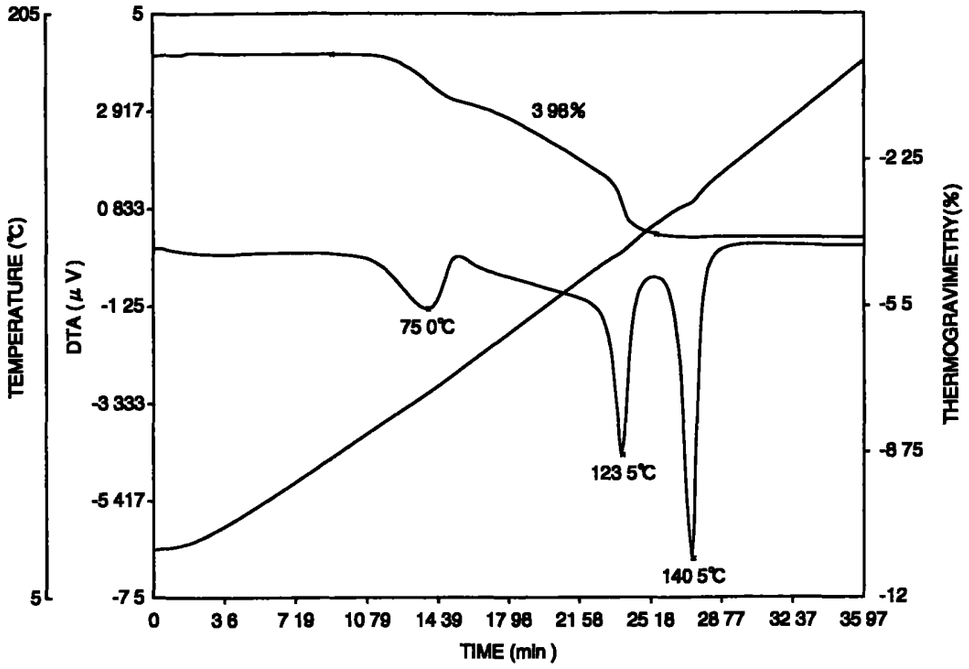

205
5
TEMPERATURE (℃)
5
2 917
0 833
-1 25
-3 333
-5 417
-7 5
DTA (μ V)
3 98%
75 0℃
123 5℃
140 5℃
-2 25
-5 5
-8 75
-12
THERMOGRAVIMETRY(%)
0
3 6
7 19
10 79
14 39
17 98
21 58
25 18
28 77
32 37
35 97
TIME (min)

FIG.7

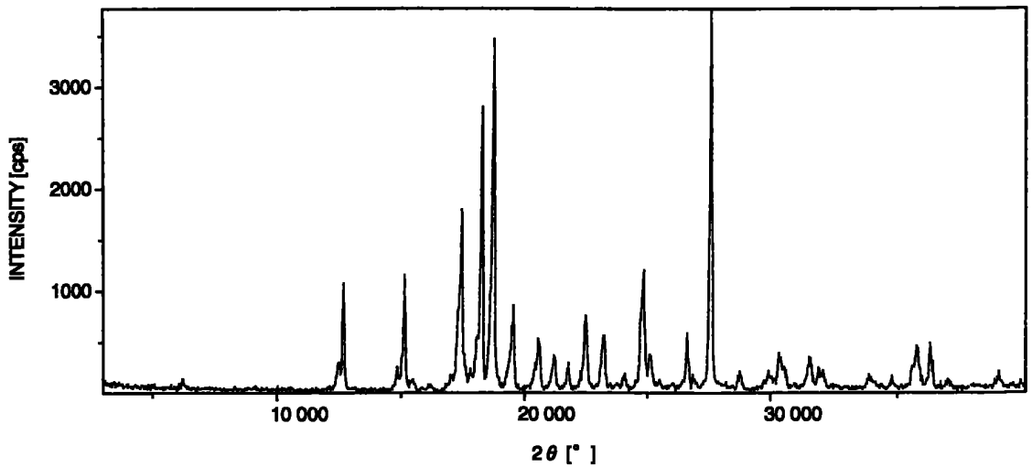


FIG.8

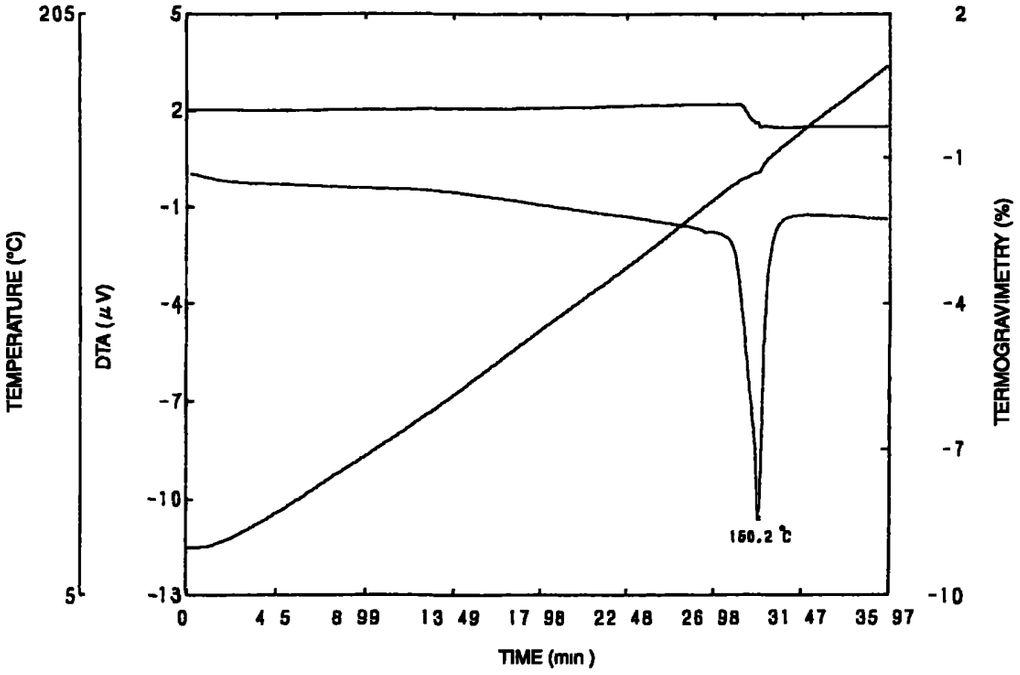
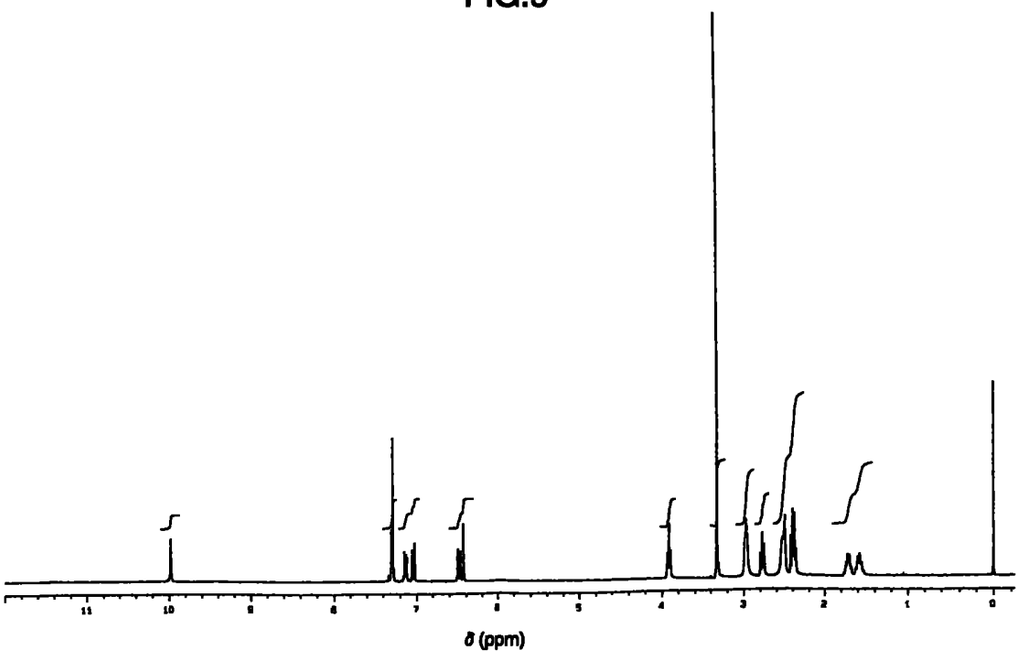

205
5
TEMPERATURE (°C)
DTA (μV)
5
2
-1
-4
-7
-10
-13
2
-1
-4
-7
-10
TERMOGRAVIMETRY (%)
160.2 °C
0
4 5
8 99
13 49
17 98
22 48
26 98
31 47
35 97
TIME (min)

FIG.9



162

FIG.10

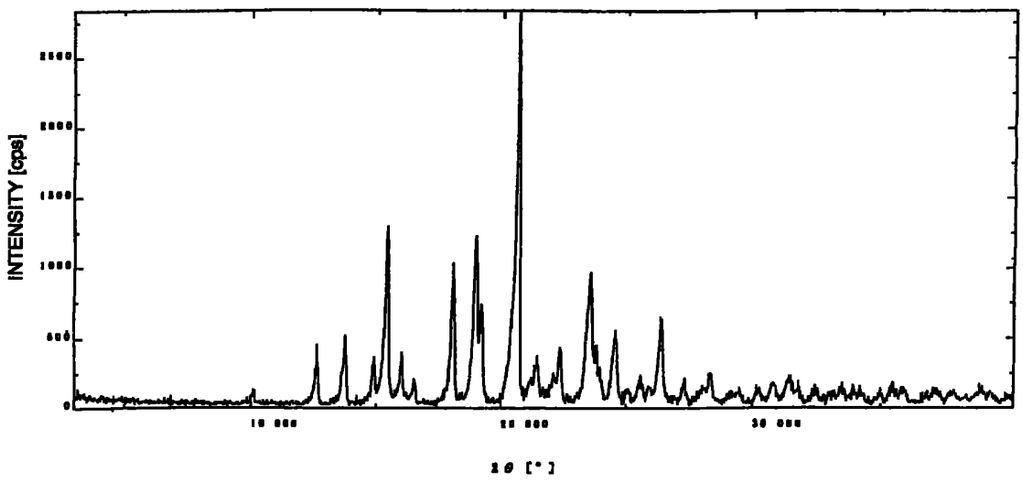


FIG.11

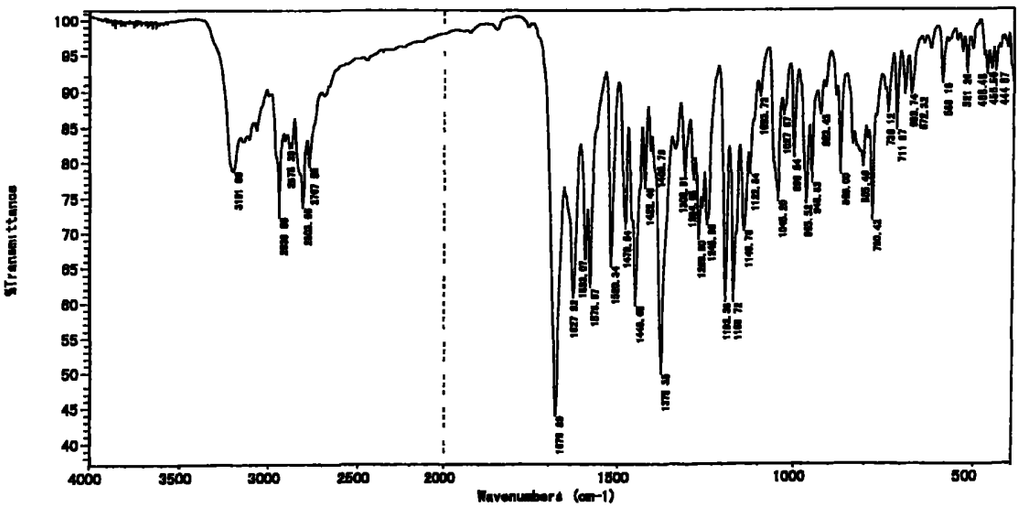

%Transmittance
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers (cm-1)

FIG.12

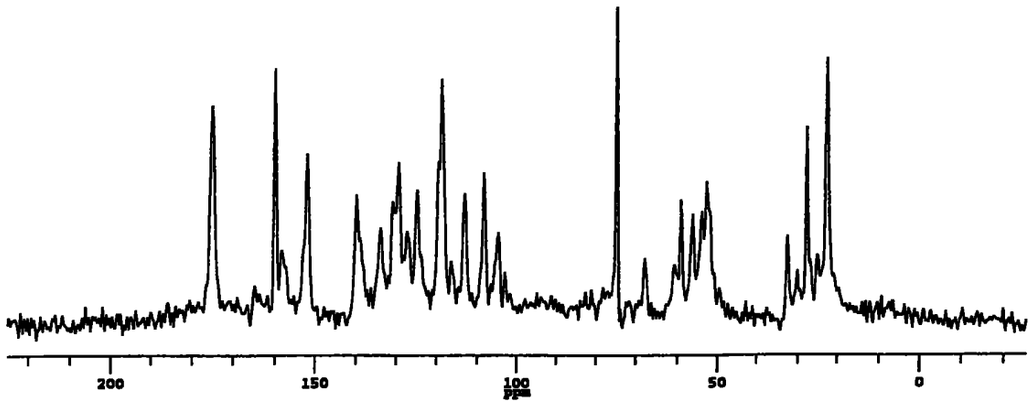


FIG.13

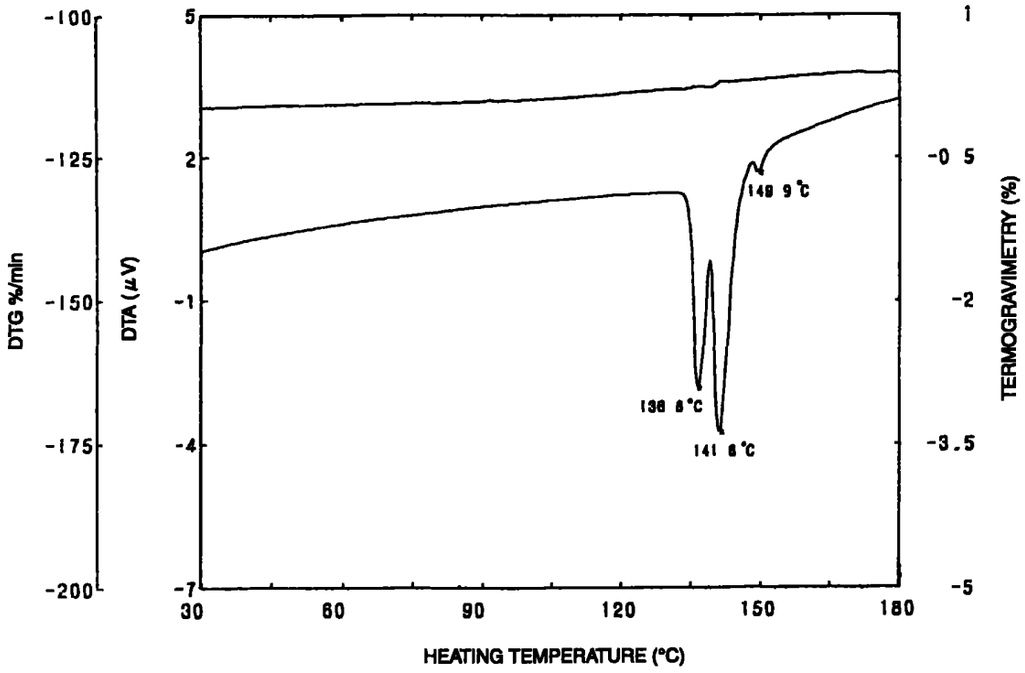

-100
-125
-150
-175
-200
DTG %/min
5
2
-1
-4
-7
DTA (μV)
1
-0 5
-2
-3.5
-5
TERMOGRAVIMETRY (%)
148 9°C
138 8°C
141 8°C
30
60
90
120
150
180
HEATING TEMPERATURE (°C)

FIG.14

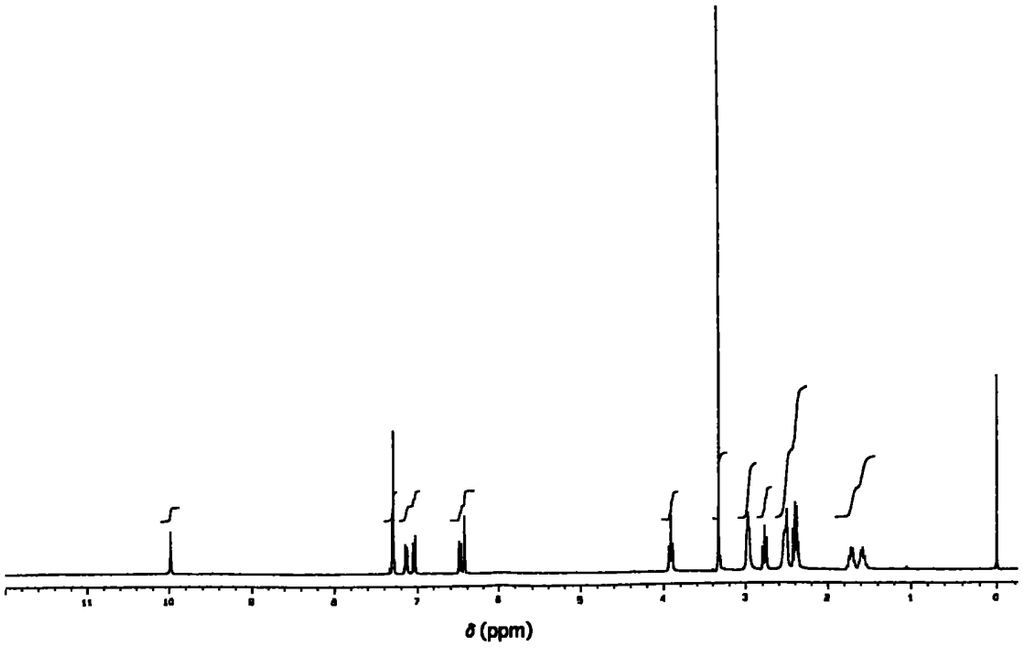


FIG.15

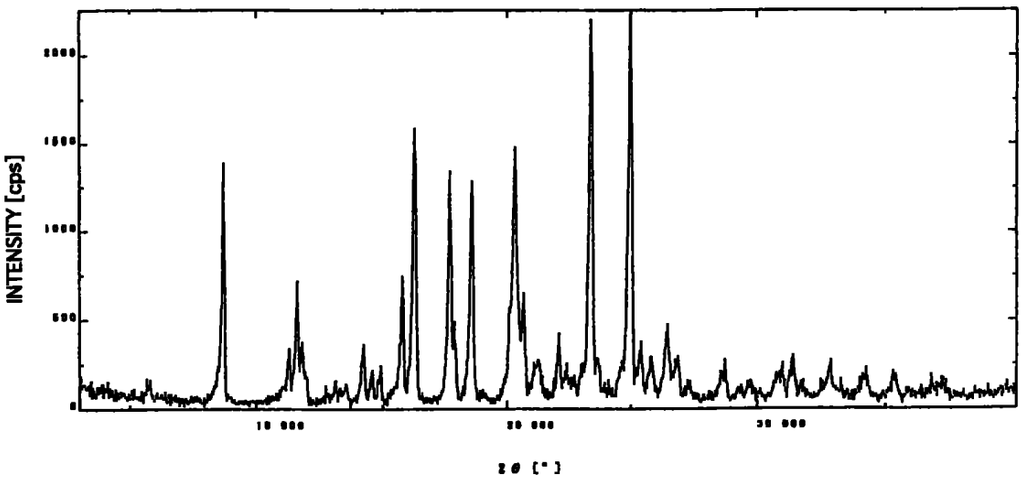


FIG.16

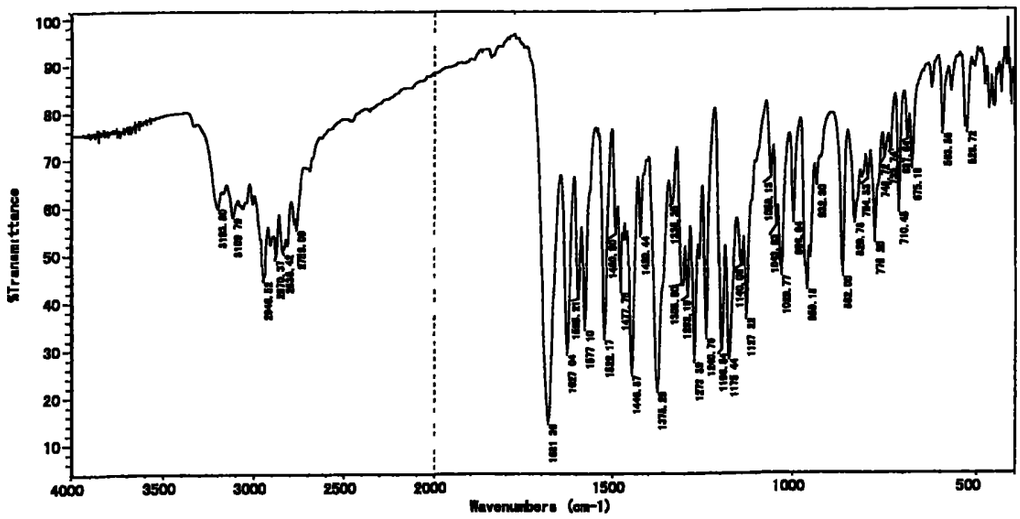

%Transmittance
Wavenumbers (cm-1)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

FIG.17

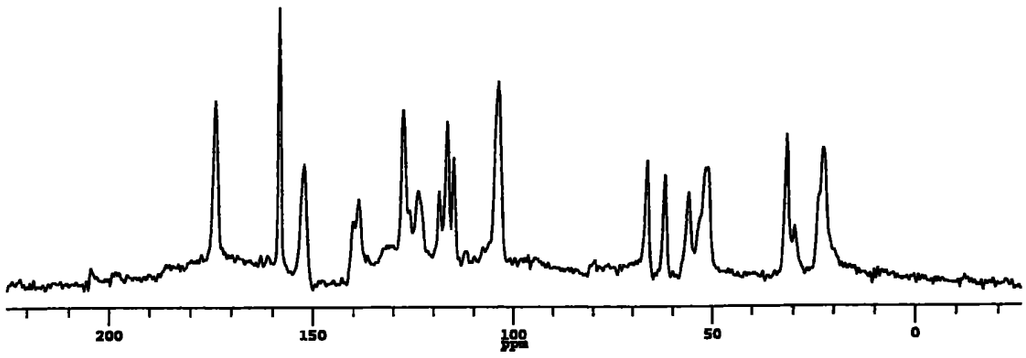


FIG.18

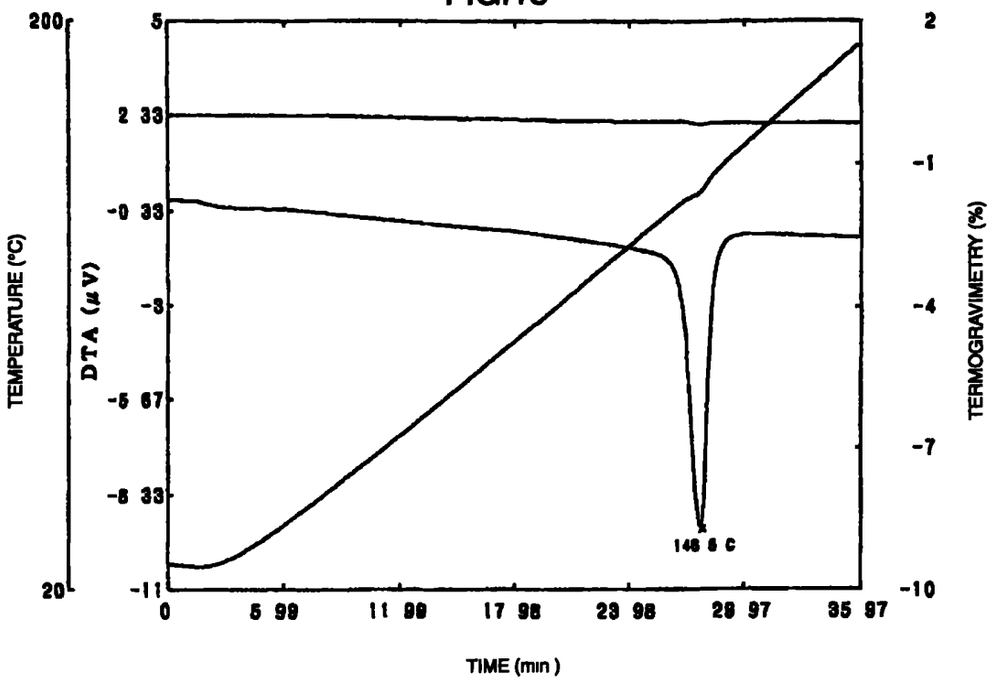

200
20
TEMPERATURE (°C)
5
2 33
-0 33
-3
-5 67
-8 33
-11
DTA (μV)
2
-1
-4
-7
-10
TERMOGRAVIMETRY (%)
146 8 C
0
5 99
11 99
17 98
23 98
29 97
35 97
TIME (min)

FIG.19

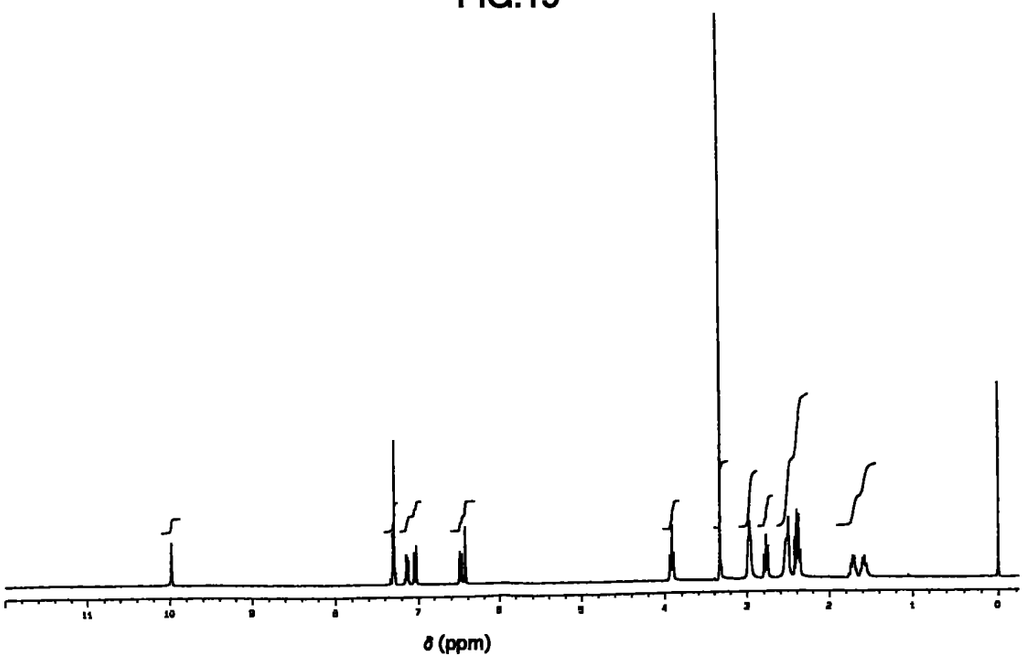


FIG.20

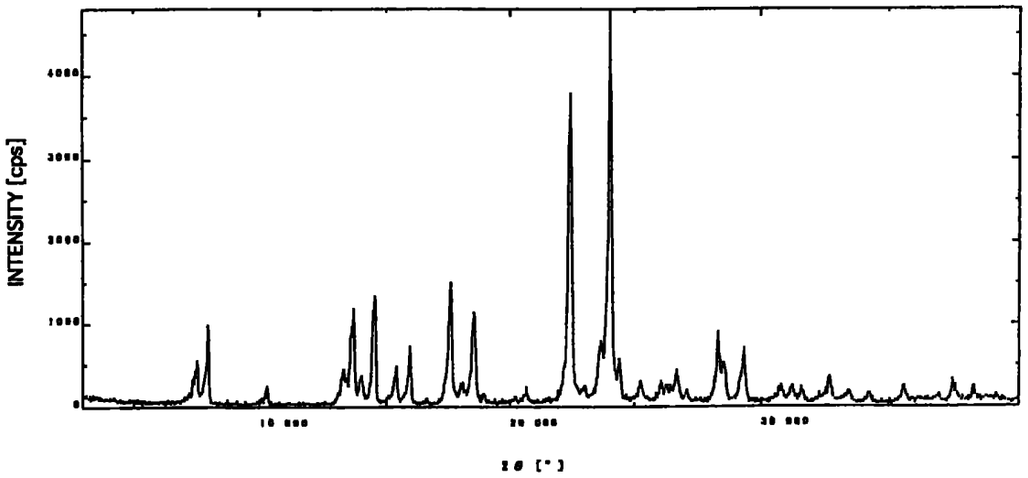


FIG.21

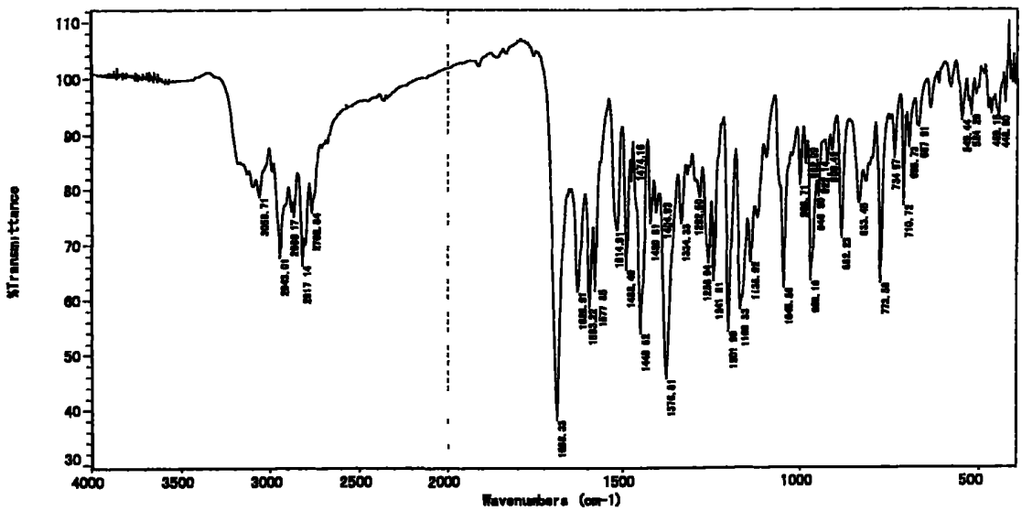

%Transmittance
Wavenumbers (cm-1)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

FIG.22

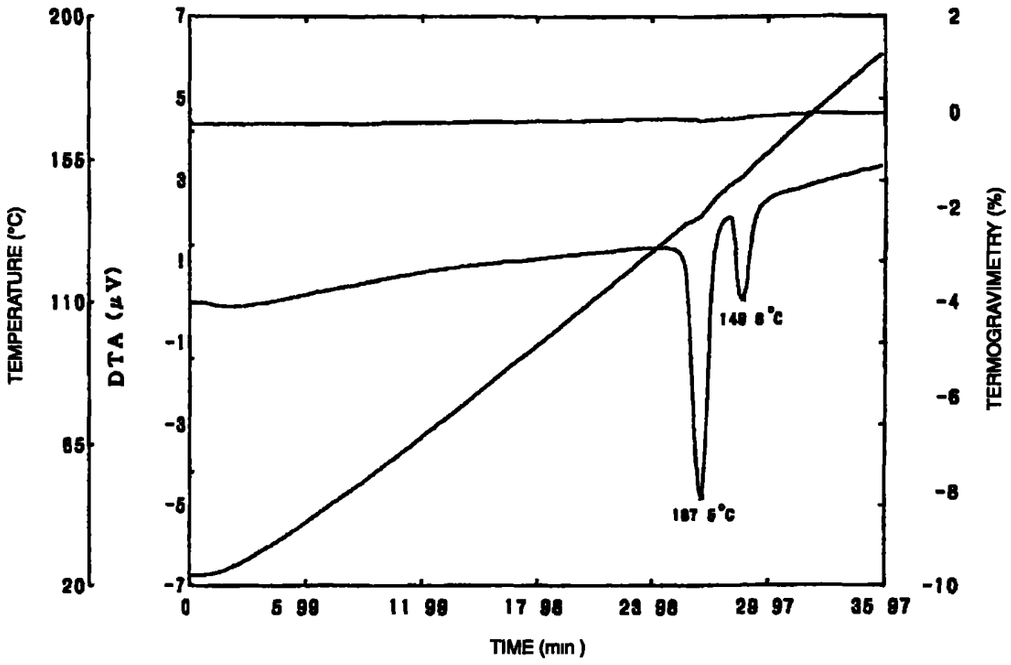

TEMPERATURE (°C)
200
155
110
65
20
DTA (μV)
7
5
3
1
-1
-3
-5
-7
TERMOGRAVIMETRY (%)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
149.8°C
187.5°C
0
5 99
11 99
17 98
23 98
29 97
35 97
TIME (min)

FIG.23

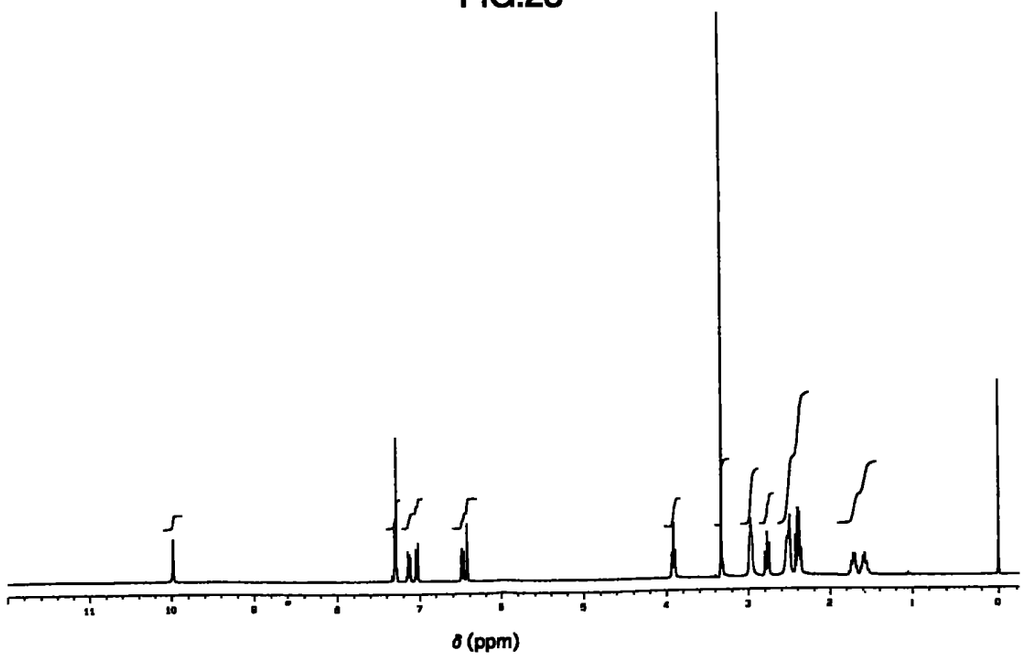


FIG.24

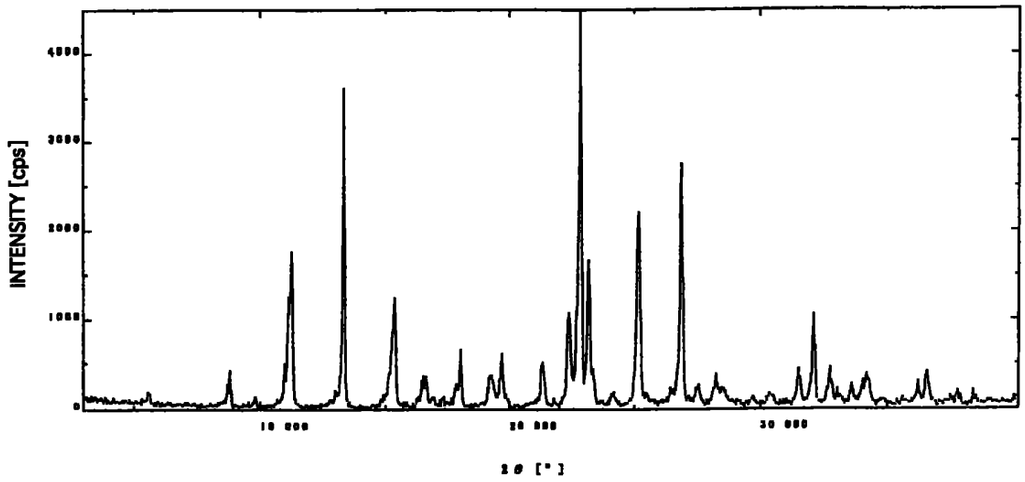


FIG.25

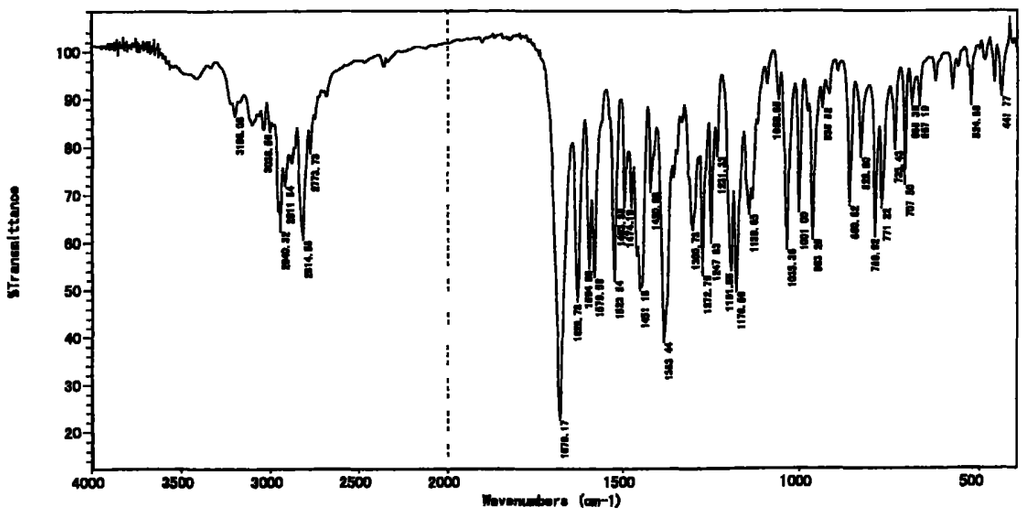

%Transmittance
100
90
80
70
60
50
40
30
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers (cm-1)

FIG.26

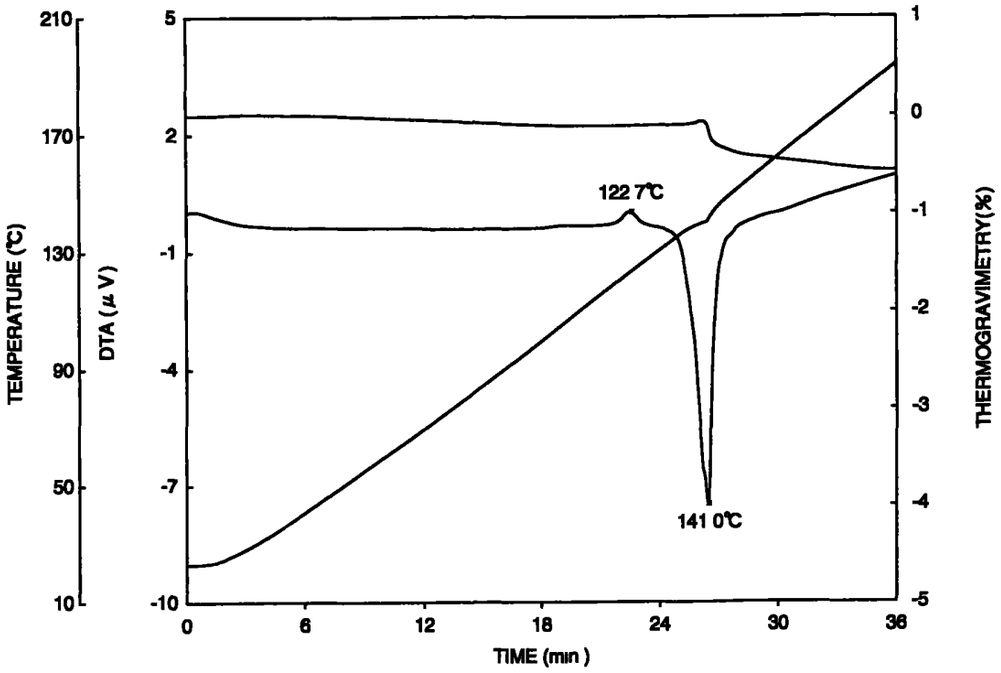

TEMPERATURE (℃)
210
170
130
90
50
10
DTA (μ V)
5
2
-1
-4
-7
-10
THERMOGRAVIMETRY(%)
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
122.7℃
141.0℃
0
6
12
18
24
30
36
TIME (min)

FIG.27

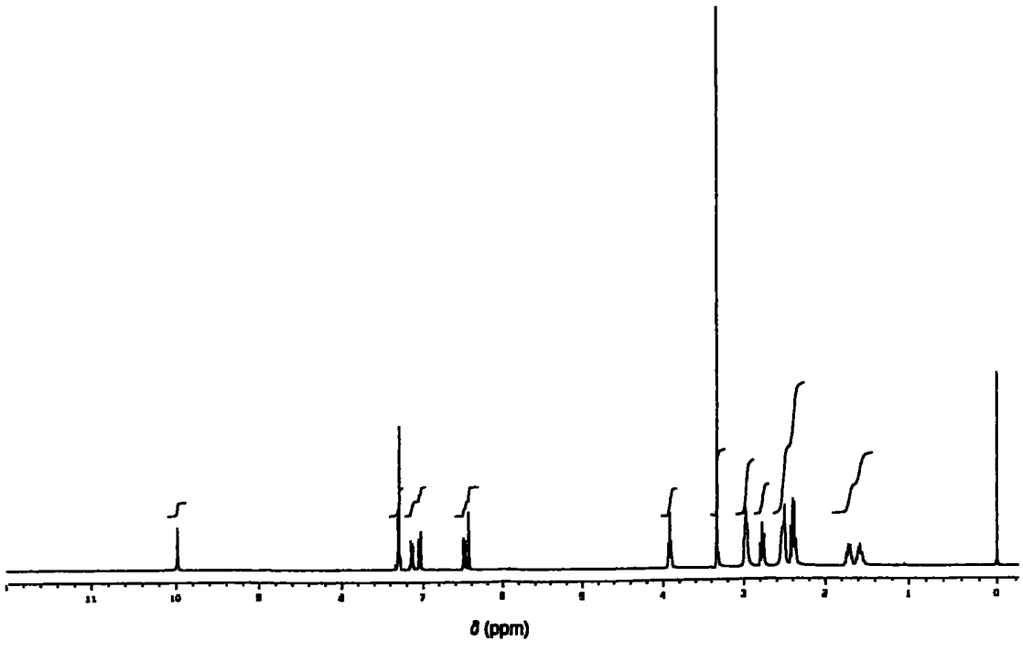


FIG.28

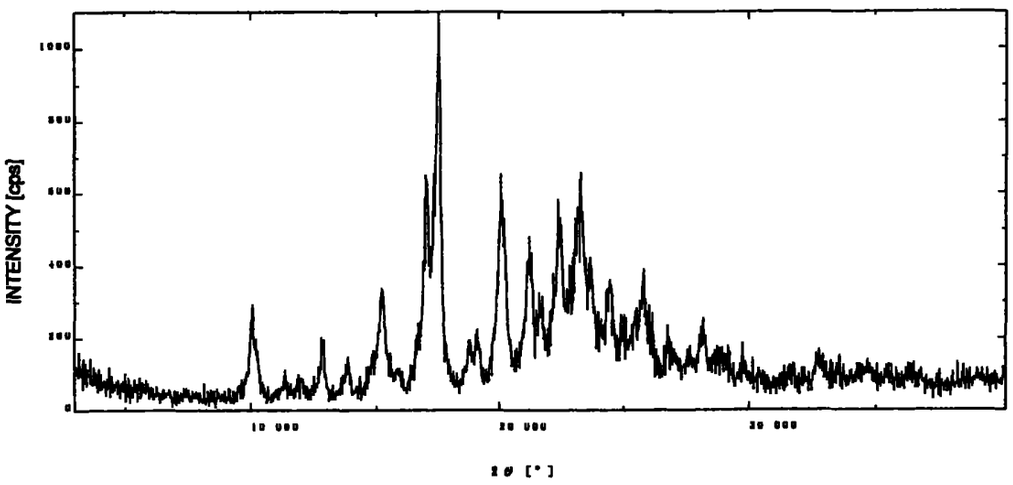
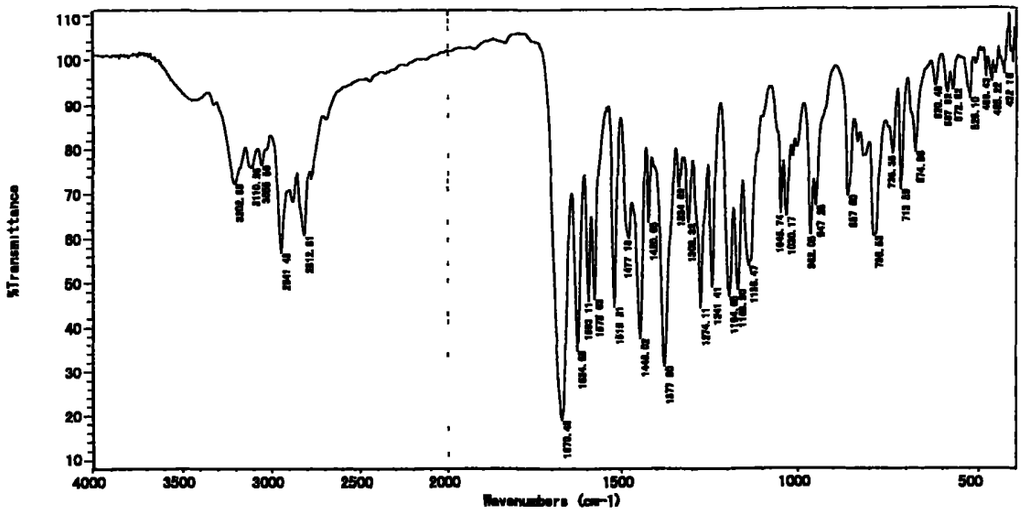


FIG.29


%Transmittance
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers (cm-1)

182

FIG.30

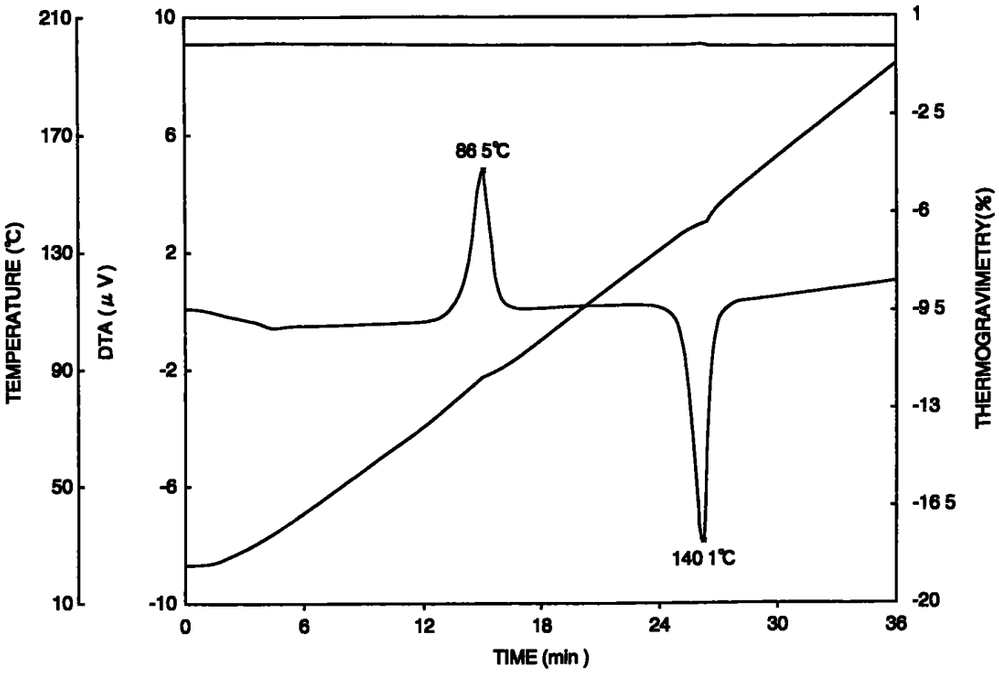
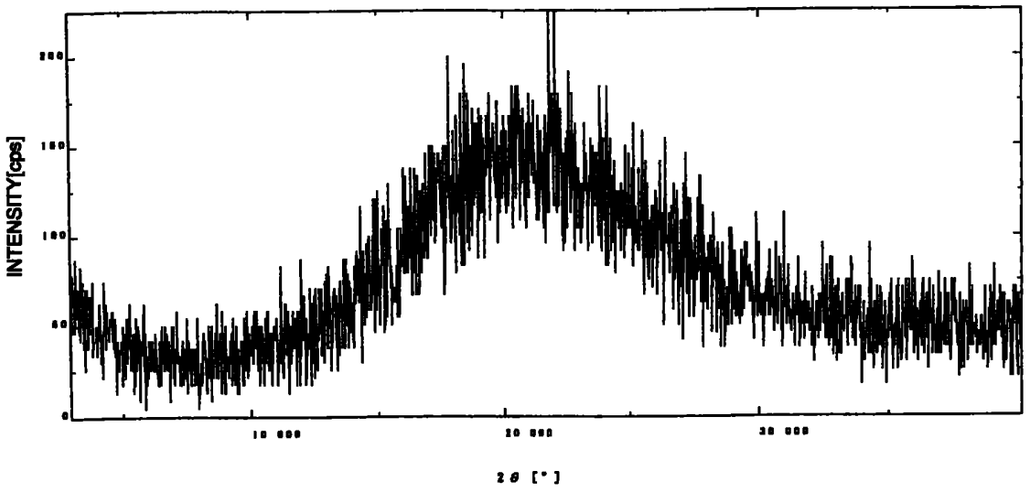

210
170
130
90
50
10
TEMPERATURE (℃)
10
6
2
-2
-6
-10
DTA (μV)
86.5℃
140.1℃
1
-2.5
-6
-9.5
-13
-16.5
-20
THERMOGRAVIMETRY(%)
0
6
12
18
24
30
36
TIME (min)

FIG.31



SOLICITUD PCT

Original (Para Presentación) – Impreso el 09.09.2002 10:34:14 AM

0 0-1	**Para uso de la Oficina receptora solamente.** Solicitud Internacional No.	**SELLED BY PCT**
0-2	Fecha de presentación Internacional	**25.9.02**
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	

0-4 0-4-1	**Solicitud PCT** **Formato – PCT/RO/101** Preparado utilizando	PCT-EASY Versión– PCT 2.92 (actualizada 01.06.2002)
0-5	**Petición** El suscrito solicita que la presente solicitud internacional sea tramitada de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes.	
0-6	**Oficina Receptora (especificada por el solicitante)**	Oficina de Patentes del Japón (RO/JP)
0-7	**Referencia de radicación del solicitante o agentes**	WO643-00
I	**Título del Invento**	SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPRAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACION DE LA MISMA

II	**Solicitante**	
II-1	Esta persona actúa como:	Solicitante solamente.
II-2	Solicitante para:	Todos los Estados designados exceptuando US.
II-4	Nombre:	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5	Dirección:	9, Kanda - Tsukasacho 2-chome, Chiyoda – ku, Tokio 101 – 8535 Japón
II-6	Estado de Nacionalidad	Japón
II-7	Estado de Residencia	Japón
III-1	**Solicitante y/o Inventor**	
III-1-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-1-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Primer Nombre):	BANDO, Takuji
III-1-5	Dirección:	31-3, Minami-shomachi 2-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0045 Japón
III-1-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-1-7	Estado de Residencia:	Japón
III-2	**Solicitante y/o Inventor**	
III-2-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-2-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Primer Nombre):	AOKI, Satoshi
III-2-5	Dirección:	132-6, Muyachokurosaki Miyazu, Naruto-shi, Tokushima 772-0001 Japón
III-2-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-2-7	Estado de Residencia:	Japón

III-3	**Solicitante y/o inventor**	
III-3-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-3-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	KAWASAKI, Junichi
III-3-5	Dirección:	112-2, Tainohama Aza Kaya, Kitajimacho, Itano-gun, Tokushima 771-0204 Japón
III-3-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-3-7	Estado de Residencia:	Japón
III-4	**Solicitante y/o inventor**	
III-4-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-4-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	ISHIGAMI, Makoto
III-4-5	Dirección:	61-3, Shozui Higashikatsuchi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1273 Japón
III-4-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-4-7	Estado de Residencia:	Japón
III-5	**Solicitante y/o inventor**	
III-5-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-5-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-5-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TANIGUCHI, Youichi
III-5-5	Dirección:	5-70-701, Sumiyoshi 4-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0861 Japón
III-5-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-5-7	Estado de Residencia:	Japón

III-6	**Solicitante y/o inventor**	
III-6-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-6-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-6-4	Nombre	
III-6-5	(APELLIDO, Primer Nombre):	YABUUCHI, Tsuyoshi
	Dirección:	900-25, Kawauchicho Omatsu, Tokushima-shi, Tokushima 771-
III-6-6		0131 Japón
III-6-7	Estado de Nacionalidad:	Japón
	Estado de Residencia:	Japón
III-7	**Solicitante y/o inventor**	
III-7-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-7-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-7-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	FIJIMOTO, Kiyoshi
III-7-5	Dirección:	43-74, Otsuchoyagura Aza Rokunokoshi, Naturo-shi, Tokushima 772-0035 Japón
III-7-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-7-7	Estado de Residencia:	Japón
III-8	**Solicitante y/o inventor**	
III-8-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-8-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-8-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	NISHIOKA, Yoshihiro
III-8-5	Dirección:	5-3, Nakagirai Aza Ushikainohigashinokoshi, Matsushigecho, Itano-gun,
III-8-6	Estado de Nacionalidad:	Tokushima 771-0212 Japón
III-8-7	Estado de Residencia:	Japón
		Japón

III-9	**Solicitante y/o inventor**	
III-9-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-9-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-9-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	KOBAYASHI, Noriyuki
III-9-5	Dirección:	21-5, Nakashowacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0944 Japón
III-9-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-9-7	Estado de Residencia:	Japón
III-10	**Solicitante y/o inventor**	
III-10-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-10-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-10-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	FUJIMURA, Tsutomu
III-10-5	Dirección:	71, Otsuchoyagura Aza Kita, Naturo-shi, Tokushima 772-0035 Japón
III-10-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-10-7	Estado de Residencia:	Japón
III-11	**Solicitante y/o inventor**	
III-11-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-11-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-11-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TAKAHASHI, Masanori
III-11-5	Dirección:	7-1, Sangenyachosoto, Tokushima-shi, Tokushima 770-8025 Japón
III-11-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-11-7	Estado de Residencia:	Japón

III-12	**Solicitante y/o inventor**	
III-12-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-12-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-12-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	ABE, Kaoru
III-12-5	Dirección:	2-23-808, Suehiro 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0866 Japón
III-12-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-12-7	Estado de Residencia:	Japón
III-13	**Solicitante y/o inventor**	
III-13-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-13-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-13-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	NAKAGAWA, Tomonori
III-13-5	Dirección:	Grace 78-205, 78, Sasagino Aza Hachiyamakaitaku, Matsushigecho, Itano-gun, Tokushima 771-0219 Japón
III-13-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-13-7	Estado de Residencia:	Japón
III-14	**Solicitante y/o inventor**	
III-14-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-14-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-14-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	SHINHAMA, Koichi
III-14-5	Dirección:	9-15, Kitajosanjimacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0812 Japón
III-14-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-14-7	Estado de Residencia:	Japón

III-15	**Solicitante y/o inventor**	
III-15-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-15-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-15-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	UTSUMI, Naoto
III-15-5	Dirección:	B202, Muyacho Benzaiten Aza Mitsuicho, Naruto-shi, Tokushima 772-0014 Japón
III-15-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-15-7	Estado de Residencia:	Japón
III-16	**Solicitante y/o inventor**	
III-16-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-16-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-16-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TOMINAGA, Michiaki
III-16-5	Dirección:	310-6, Takaiso, Kamiitacho, Itano-gun, Tokushima 771-1346 Japón
III-16-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-16-7	Estado de Residencia:	Japón
III-17	**Solicitante y/o inventor**	
III-17-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-17-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-17-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	OI, Yoshihiro
III-17-5	Dirección:	8-33, Kitatamiya 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0003 Japón
III-17-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-17-7	Estado de Residencia:	Japón

III-18	**Solicitante y/o inventor**	
III-18-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-18-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-18-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	YAMADA, Shohei
III-18-5	Dirección:	5-11, Tomiyoshi, Aza Toyoyoshi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1231 Japón
III-18-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-18-7	Estado de Residencia:	Japón
III-19	**Solicitante y/o inventor**	
III-19-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-19-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-19-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TOMIKAWA, Kenji
III-19-5	Dirección:	31-11, Kokufuchoido Aza Maeno, Tokushima-shi, Tokushima 779-3118 Japón
III-19-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-19-7	Estado de Residencia:	Japón
IV-1	**Agente o Representante común, o dirección para envío de correspondencia** La persona identificada a continuación ha sido nombrada en representación del solicitante o solicitantes ante las autoridades internacionales competentes en calidad de:	Agente
IV-1-1	Nombre:	
IV-1-2	(APELLIDO, Primer Nombre):	ASAMURA, Kiyoshi
	Dirección:	Room 331, New Ohtemachi
	Chiyoda-ku, Tokio 100-0004Japon	Bldg., 2-1, Ohtemachi 2-chome,

IV-2	**Agentes Adicionales:**	Agente o agentes adicionales con la misma dirección del agente cuyo nombre aparece en primer lugar.
IV-2-1	Nombre(s):	ASAMURA, Hajime; KAMON, Shoji; IREDA, Yukihiro
V	**Designación de Estados**	
V-1	Patente regional (Otros tipos de protección o tratamientos, si los hubiere, se especificaran entre paréntesis después de la designación o designaciones en cuestión)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW y cualquier otro Estado que sea un Estado parte del protocolo de Harare y del PCT. EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro Estado que sea parte de la Convención Eurasiática de Patentes y del PCT. EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR y cualquier otro Estado que sea parte de la Convención Europea de Patentes y del PCT. OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro Estado que sea Miembro de OAPI y Estado contratante del PCT.
V-2	Patente Nacional (Otros tipos de protección o tratamientos, si los hubiere, se especificaran entre paréntesis después de la designación o	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS KE KG KR KZ LC LK

	designaciones en cuestión)	LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	**Declaración Precautelativa de Designación** Además de las designaciones que aparecen bajo los ítems V-1, V-2 y V-3, el solicitante igualmente establece de acuerdo con la norma 4.9(b) todas las designaciones que podrían permitirse de acuerdo con PCT, exceptuando la designación o designaciones del Estado o Estados indicados en el ítem V-6 a continuación. El solicitante declara que las designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se encuentre confirmada antes del vencimiento de 15 meses desde la fecha de prioridad deberá considerarse como retiradas por el solicitante por el vencimiento de dicho plazo.	
V-6	**Exclusión o exclusiones de las designaciones precautelativas**	NINGUNA

VI-1	**Reivindicación prioritaria de solicitud nacional anterior**	
VI-1-1	Fecha de radicación:	25 de Septiembre de 2001 (25.09.2001)
VI-1-2	Numero:	Solicitud de Patente No. 2001-290645
VI-1-3	País:	Japón
VI-2	**Reivindicación prioritaria de solicitud nacional anterior**	
VI-2-1	Fecha de radicación:	14 de Noviembre de 2001 (14.11.2001)
VI-2-2	Numero:	Solicitud de Patente No. 2001-348276
VI-2-3	País:	Japón
VI-3	**Reivindicación prioritaria de solicitud nacional anterior**	
VI-3-1	Fecha de radicación:	27 de Marzo de 2002 (27.03.2002)
VI-3-2	Numero:	2,378,005
VI-3-3	País:	CA
VII-1	**Autoridad escogida para investigación internacional**	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/EP)

VIII	Declaraciones	Numero de Declaraciones	
VIII-1	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	_	
VIII-2	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de radicación internacional, para solicitar y recibir otorgamiento de patente	_	
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de radicación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud inicial	_	
VIII-4	Declaración de invención (solo para propósitos de la designación de los Estados Unidos de América	_	
VIII-5	Declaración en cuanto a divulgaciones o excepciones no prejudiciales de falta de novedad	_	
IX	Listado de revisión	Numero de hojas	Archivo o archivos electrónicos adjuntos
IX-1	Solicitud (incluyendo hojas de declaración)	9	_
IX-2	Descripción	111	_
IX-3	Reivindicaciones	27	_
IX-4	Resumen	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dibujos	31	_
IX-7	TOTAL	179	

	Items adjuntos	Documento(s) en papel adjuntos	Archivo o archivos electrónicos adjuntos
IX-8	Hoja de calculo de Derechos	√	_
IX-17	Diskette PCT-EASY	_	Diskette
IX-18	Otros (especificar)	Sellos de ingresos por concepto de derechos de transmisión para la oficina receptora	
IX-18	Otros (especificar)	Certificado de pago de derechos básicos y designación para la oficina internacional	
IX-18	Otros (especificar)	Certificado de pago de derechos de búsqueda para EPO	
IX-19	Numero de los dibujos que deben acompañar el resumen	1	
IX-20	Idioma de radicación de la solicitud internacional	Ingles	
X-1	Firma del solicitante, agente o representante común		
X-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ASAMURA, Kiyoshi	

X-2	Firma del solicitante, agente o representante común	
X-2-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ASAMURA, Hajime
X-3	Firma del solicitante, agente o representante común	
X-3-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	KAMON, Shoji
X-4	Firma del solicitante, agente o representante común	
X-4-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	IKEDA, Yukihiro

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA RECEPTORA

10-1	**Fecha de recibo de la solicitud internacional sustentada**	
10-2 10-2-1 10-2-2	**Dibujos:** Recibido No Recibido	
10-3	**Fecha corregida del recibo real debido a documentos o dibujos recibidos con posterioridad pero de manera oportuna, para completar la solicitud internacional sustentada**	
10-4	**Fecha de recibo oportuno de las correcciones requeridas de acuerdo con PCT Artículo 11(2)**	
10-5	**Oficina Internacional de Búsqueda**	**ISA/EP**
10-6	**Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta el momento en que se paguen los respectivos derechos**	

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	**Fecha de recibo de la copia de registro por parte de la Oficina Internacional**	

SOLICITUD PCT

Original (Para **Presentación**) – Impreso el 09.09.2002 10:34:14 AM

0 0-1	**Para uso de la Oficina receptora solamente.** Solicitud Internacional No.	**SELLED BY PCT**
0-2	Fecha de presentación internacional	**25.9.02**
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	

0-4 0-4-1	**Solicitud PCT** **Formato – PCT/RO/101** Preparado utilizando	PCT-EASY Versión– PCT 2.92 (actualizada 01.06.2002)
0-5	**Petición** El suscrito solicita que la presente solicitud internacional sea tramitada de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes.	
0-6	**Oficina Receptora (especificada por el solicitante)**	Oficina de Patentes del Japón (RO/JP)
0-7	**Referencia de radicación del solicitante o agentes**	WO643-00
I	**Título del Invento**	SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPRAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACION DE LA MISMA

II	**Solicitante**	
II-1	Esta persona actúa como:	Solicitante solamente.
II-2	Solicitante para:	Todos los Estados designados exceptuando US.
II-4	Nombre:	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5	Dirección:	9, Kanda - Tsukasacho 2-chome, Chiyoda – ku, Tokio 101 – 8535 Japón
II-6	Estado de Nacionalidad	Japón
II-7	Estado de Residencia	Japón
III-1	**Solicitante y/o Inventor**	
III-1-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-1-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Primer Nombre):	BANDO, Takuji
III-1-5	Dirección:	31-3, Minami shomachi 2-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0045 Japón
III-1-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-1-7	Estado de Residencia:	Japón
III-2	**Solicitante y/o Inventor**	
III-2-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-2-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Primer Nombre):	AOKI, Satoshi
III-2-5	Dirección:	132-6, Muyachokurosaki Miyazu, Naruto-shi, Tokushima 772-0001 Japón
III-2-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-2-7	Estado de Residencia:	Japón

III-3	**Solicitante y/o inventor**	
III-3-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-3-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	KAWASAKI, Junichi
III-3-5	Dirección:	112-2, Tainohama Aza Kaya, Kitajimacho, Itano-gun, Tokushima 771-0204 Japón
III-3-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-3-7	Estado de Residencia:	Japón
III-4	**Solicitante y/o inventor**	
III-4-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-4-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	ISHIGAMI, Makoto
III-4-5	Dirección:	61-3, Shozui Higashikatsuchi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1273 Japón
III-4-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-4-7	Estado de Residencia:	Japón
III-5	**Solicitante y/o inventor**	
III-5-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e inventor
III-5-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-5-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TANIGUCHI, Youichi
III-5-5	Dirección:	5-70-701, Sumiyoshi 4-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0861 Japón
III-5-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-5-7	Estado de Residencia:	Japón

III-6	**Solicitante y/o inventor**	
III-6-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-6-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-6-4	Nombre	
III-6-5	(APELLIDO, Primer Nombre):	YABUUCHI, Tsuyoshi
	Dirección:	900-25, Kawauchicho Omatsu, Tokushima-shi, Tokushima 771-0131 Japón
III-6-6		
III-6-7	Estado de Nacionalidad:	Japón
	Estado de Residencia:	Japón
III-7	**Solicitante y/o inventor**	
III-7-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-7-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-7-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	FIJIMOTO, Kiyoshi
III-7-5	Dirección:	43-74, Otsuchoyagura Aza Rokunokoshi, Naturo-shi, Tokushima 772-0035 Japón
III-7-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-7-7	Estado de Residencia:	Japón
III-8	**Solicitante y/o inventor**	
III-8-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-8-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-8-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	NISHIOKA, Yoshihiro
III-8-5	Dirección:	5-3, Nakagirai Aza Ushikainohigashinokoshi, Matsushigecho, Itano-gun, Tokushima 771-0212 Japón
III-8-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-8-7	Estado de Residencia:	Japón

III-9	**Solicitante y/o Inventor**	
III-9-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-9-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-9-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	KOBAYASHI, Noriyuki
III-9-5	Dirección:	21-5, Nakashowacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0944 Japón
III-9-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-9-7	Estado de Residencia:	Japón
III-10	**Solicitante y/o Inventor**	
III-10-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-10-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-10-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	FUJIMURA, Tsutomu
III-10-5	Dirección:	71, Otsuchoyagura Aza Kita, Naturo-shi, Tokushima 772-0035 Japón
III-10-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-10-7	Estado de Residencia:	Japón
III-11	**Solicitante y/o Inventor**	
III-11-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-11-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-11-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TAKAHASHI, Masanori
III-11-5	Dirección:	7-1, Sangenyachosoto, Tokushima-shi, Tokushima 770-8025 Japón
III-11-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-11-7	Estado de Residencia:	Japón

III-12	**Solicitante y/o Inventor**	
III-12-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-12-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-12-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	ABE, Kaoru
III-12-5	Dirección:	2-23-808, Suehiro 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0866 Japón
III-12-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-12-7	Estado de Residencia:	Japón
III-13	**Solicitante y/o Inventor**	
III-13-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-13-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-13-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	NAKAGAWA, Tomonori
III-13-5	Dirección:	Grace 78-205, 78, Sasagino Aza Hachiyamakaitaku, Matsushigecho, Itano-gun, Tokushima 771-0219 Japón
III-13-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-13-7	Estado de Residencia:	Japón
III-14	**Solicitante y/o Inventor**	
III-14-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-14-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-14-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	SHINHAMA, Koichi
III-14-5	Dirección:	9-15, Kitajosanjimacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0812 Japón
III-14-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-14-7	Estado de Residencia:	Japón

III-15	**Solicitante y/o inventor**	
III-15-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-15-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-15-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	UTSUMI, Naoto
III-15-5	Dirección:	B202, Muyacho Benzaiten Aza Mitsuicho, Naruto-shi, Tokushima 772-0014 Japón
III-15-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-15-7	Estado de Residencia:	Japón
III-16	**Solicitante y/o inventor**	
III-16-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-16-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-16-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TOMINAGA, Michiaki
III-16-5	Dirección:	310-6, Takaiso, Kamiitacho, Itano-gun, Tokushima 771-1346 Japón
III-16-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-16-7	Estado de Residencia:	Japón
III-17	**Solicitante y/o inventor**	
III-17-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-17-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-17-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	OI, Yoshihiro
III-17-5	Dirección:	8-33, Kitatamiya 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0003 Japón
III-17-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-17-7	Estado de Residencia:	Japón

III-18	**Solicitante y/o inventor**	
III-18-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-18-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-18-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	YAMADA, Shohei
III-18-5	Dirección:	5-11, Tomiyoshi, Aza Toyoyoshi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1231 Japón
III-18-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-18-7	Estado de Residencia:	Japón
III-19	**Solicitante y/o inventor**	
III-19-1	Esta persona actúa como:	Solicitante e Inventor
III-19-2	Solicitante para:	Estados Unidos solamente.
III-19-4	Nombre	
	(APELLIDO, Primer Nombre):	TOMIKAWA, Kenji
III-19-5	Dirección:	31-11, Kokufuchoido Aza Maeno, Tokushima-shi, Tokushima 779-3118 Japón
III-19-6	Estado de Nacionalidad:	Japón
III-19-7	Estado de Residencia:	Japón
IV-1	**Agente o Representante común, o dirección para envío de correspondencia** La persona identificada a continuación ha sido nombrada en representación del solicitante o solicitantes ante las autoridades internacionales competentes en calidad de:	Agente
IV-1-1	Nombre:	
IV-1-2	(APELLIDO, Primer Nombre):	ASAMURA, Kiyoshi
	Dirección:	Room 331, New Ohtemachi
	Chiyoda-ku, Tokio 100-0004Japon	Bldg., 2-1, Ohtemachi 2-chome,

IV-2	**Agentes Adicionales:**	Agente o agentes adicionales con la misma dirección del agente cuyo nombre aparece en primer lugar.
IV-2-1	Nombre(s):	ASAMURA, Hajime; KAMON, Shoji; IREDA, Yukihiro
V	**Designación de Estados**	
V-1	Patente regional (Otros tipos de protección o tratamientos, si los hubiere, se especificaran entre paréntesis después de la designación o designaciones en cuestión)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW y cualquier otro Estado que sea un Estado parte del protocolo de Harare y del PCT. EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro Estado que sea parte de la Convención Eurasiática de Patentes y del PCT. EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR y cualquier otro Estado que sea parte de la Convención Europea de Patentes y del PCT. OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro Estado que sea Miembro de OAPI y Estado contratante del PCT.
V-2	Patente Nacional (Otros tipos de protección o tratamientos, si los hubiere, se especificaran entre paréntesis después de la designación o	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS KE KG KR KZ LC LK

	designaciones en cuestión)	LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	**Declaración Precautelativa de Designación** Además de las designaciones que aparecen bajo los ítems V-1, V-2 y V-3, el solicitante igualmente establece de acuerdo con la norma 4.9(b) todas las designaciones que podrían permitirse de acuerdo con PCT, exceptuando la designación o designaciones del Estado o Estados indicados en el ítem V-6 a continuación. El solicitante declara que las designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se encuentre confirmada antes del vencimiento de 15 meses desde la fecha de prioridad deberá considerarse como retiradas por el solicitante por el vencimiento de dicho plazo.	
V-6	**Exclusión o exclusiones de las designaciones precautelativas**	NINGUNA

VI-1	**Reivindicación prioritaria de solicitud nacional anterior**	
VI-1-1	Fecha de radicación:	25 de Septiembre de 2001 (25.09.2001)
VI-1-2	Numero:	Solicitud de Patente No. 2001-290645
VI-1-3	País:	Japón
VI-2	**Reivindicación prioritaria de solicitud nacional anterior**	
VI-2-1	Fecha de radicación:	14 de Noviembre de 2001 (14.11.2001)
VI-2-2	Numero:	Solicitud de Patente No. 2001-348276
VI-2-3	País:	Japón
VI-3	**Reivindicación prioritaria de solicitud nacional anterior**	
VI-3-1	Fecha de radicación:	27 de Marzo de 2002 (27.03.2002)
VI-3-2	Numero:	2,379,005
VI-3-3	País:	CA
VII-1	**Autoridad escogida para investigación internacional**	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/EP)

VIII	Declaraciones	Numero de Declaraciones	
VIII-1	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	_	
VIII-2	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de radicación internacional, para solicitar y recibir otorgamiento de patente	_	
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, a la fecha de radicación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud inicial	_	
VIII-4	Declaración de invención (solo para propósitos de la designación de los Estados Unidos de América	_	
VIII-5	Declaración en cuanto a divulgaciones o excepciones no prejudiciales de falta de novedad	_	
IX	Listado de revisión	Numero de hojas	Archivo o archivos electrónicos adjuntos
IX-1	Solicitud (incluyendo hojas de declaración)	9	_
IX-2	Descripción	111	_
IX-3	Reivindicaciones	27	_
IX-4	Resumen	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dibujos	31	_
IX-7	TOTAL	179	

	Items adjuntos	Documento(s) en papel adjuntos	Archivo o archivos electrónicos adjuntos
IX-8	Hoja de calculo de Derechos	√	_
IX-17	Diskette PCT-EASY	_	Diskette
IX-18	Otros (especificar)	Sellos de ingresos por concepto de derechos de transmisión para la oficina receptora	
IX-18	Otros (especificar)	Certificado de pago de derechos básicos y designación para la oficina internacional	
IX-18	Otros (especificar)	Certificado de pago de derechos de búsqueda para EPO	
IX-19	Numero de los dibujos que deben acompañar el resumen	1	
IX-20	Idioma de radicación de la solicitud internacional	Ingles	
X-1	Firma del solicitante, agente o representante común		
X-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ASAMURA, Kiyoshi	

X-2 X-2-1	Firma del solicitante, agente o representante común Nombre (APELLIDO, Nombre)	 ASAMURA, Hajime
X-3 X-3-1	Firma del solicitante, agente o representante común Nombre (APELLIDO, Nombre)	 KAMON, Shoji
X-4 X-4-1	Firma del solicitante, agente o representante común Nombre (APELLIDO, Nombre)	 IKEDA, Yukihiro

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA RECEPTORA

10-1	**Fecha de recibo de la solicitud internacional sustentada**	
10-2 10-2-1 10-2-2	**Dibujos:** Recibido No Recibido	
10-3	**Fecha corregida del recibo real debido a documentos o dibujos recibidos con posterioridad pero de manera oportuna, para completar la solicitud internacional sustentada**	
10-4	**Fecha de recibo oportuno de las correcciones requeridas de acuerdo con PCT Artículo 11(2)**	
10-5	**Oficina Internacional de Búsqueda**	**ISA/EP**
10-6	**Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta el momento en que se paguen los respectivos derechos**	

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	**Fecha de recibo de la copia de registro por parte de la Oficina Internacional**	

109216

Descripción

Sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad y proceso para la preparación de la misma

Descripción detallada de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma mejorada de aripiprazol que tiene una higroscopicidad reducida y a procesos para preparar esta forma mejorada.

Antecedentes de la invención

El aripiprazol, 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo o 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, es un agente antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia (patente de los Estados Unidos de Norteamérica Nº 4.734.416 y patente de los Estados Unidos de Norteamérica Nº 5.006.528). La esquizofrenia es un tipo común de psicosis caracterizada por delirios, alucinaciones y una marcada enajenación. El

comienzo de la esquizofrenia ocurre normalmente a la edad de 16 a 25 años y afecta a 1 de 100 individuos a nivel mundial. Prevalece aún más que el mal de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la diabetes dependiente de la insulina y la distrofia muscular. Una diagnosis temprana y un tratamiento pueden llevar a una recuperación y un resultado significativamente mejorados. Por otra parte, una intervención terapéutica temprana puede prevenir una costosa hospitalización.

De acuerdo con el ejemplo 1 de la publicación de patente japonesa no examinada N° 191256/1990, se preparan cristales de anhídrido de aripiprazol, por ejemplo, haciendo reaccionar 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo con 1-(2,3-diclorofenil)piperadina y recristalizando el anhídrido de aripiprazol resultante cruso con etanol. Por lo tanto, de acuerdo con los procedimientos del 4° simposio japonés-coreano sobre tecnología de separación (6-8 de octubre de 1996), se preparan cristales de anhídrido de aripiprazol calentando hidrato de aripiprazol a 80° C. Sin embargo, los cristales de anhídrido de aripiprazol obtenidos mediante los métodos anteriormente mencionados tienen la desventaja de ser significativamente higroscópicos.

La higroscopicidad de estos cristales hace que sean difíciles de manipular, dado que deben tomarse medidas costosas a fin de asegurar que no estén expuestos a humedad durante el proceso y la formulación. Expuesta a humedad, la forma anhidra puede absorber el agua y convertirse en una forma hidratada. Esto presenta numerosas desventajas. En primer lugar, las formas hidratadas de aripiprazol tienen la desventaja de ser menos biodisponibles y menos solubles que las formas anhidras de aripiprazol. En segundo lugar, la variación en la cantidad de la droga de aripiprazol hidratada versus anhidra de lote a lote podría fracasar al satisfacer las especificaciones impuestas por las agencias que regulan las drogas. En tercer lugar, la trituración puede provocar que la sustancia medicinal, el anhídrido convencional, se adhiera al equipo de fabricación que podría dar como resultado una demora de procesamiento, una mayor participación del operador, mayores costos, un mayor mantenimiento y un menor rendimiento productivo. En cuarto lugar, además de los problemas causados por la introducción de humedad durante el procesamiento de estos anhídridos higroscópicos, el potencial de absorbancia de la humedad durante el almacenamiento y el manejo afectaría adversamente la solubilidad de la sustancia medicinal de aripiprazol. De esta manera, la estabilidad del producto podría verse significativamente reducida y/o los costos de envasado podrían ser significativamente elevados. Se

desearía descubrir una forma de aripiprazol que poseyera baja higroscopicidad, facilitando de esta manera el procesamiento farmacéutico y las operaciones de formulación requeridas para producir unidades de dosis de un producto medicinal de aripiprazol que tenga una estabilidad mejorada, una solubilidad apropiada y una biodisponibilidad adecuada.

De esta manera, los procedimientos del 4° simposio japonés-coreano sobre tecnología de separación (6-8 de octubre de 1996) establecen que los cristales de anhídrido de aripiprazol existen como cristales de tipo I y cristales de tipo II; los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I pueden prepararse por recristalización a partir de una solución etanólica de aripiprazol, o por calentamiento de hidrato de aripiprazol a 80° C; y los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo II pueden prepararse por calentamiento de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I a 130 - 140° C durante 15 horas.

Por medio de los métodos antes mencionados, los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo II que tienen alta pureza no pueden prepararse fácilmente a escala industrial con una buena posibilidad de repetición.

Resumen de la invención

Así, de acuerdo con la presente invención, se provee una forma de aripiprazol que tiene una higroscopicidad reducida y que es más dócil para el procesamiento farmacéutico y la formulación. Los inventores de la presente invención descubrieron que esta forma de aripiprazol de higroscopicidad reducida es una sustancia cristalina definida en la presente como anhídrido B. También se descubrió un proceso particular para preparar esta sustancia cristalina anhidra y comprende otro aspecto de la presente invención. En particular, se descubrió como parte de la presente invención que, a fin de producir el anhídrido B que tiene las propiedades farmacéuticas deseadas, y utilizando el proceso más eficaz, el hidrato A tal como se define en la presente tendría que servir como intermediario. También se descubrió que debe implementarse una secuencia particular de procesamiento para formar el hidrato A. Se descubrió que la preparación del hidrato A requiere de una trituración, el cual se define en la presente como hidrato convencional. Luego, el hidrato A puede transformare en anhídrido B por medio de un calentamiento apropiado, tal como se define en la presente. Sorprendentemente, si el hidrato convencional se calienta primero y luego se tritura, se produce una seria aglomeración que torna el procesamiento comercialmente inapropiado.

Un objeto de la presente invención consiste en proveer nuevos cristales de anhídrido de aripiprazol.

Además, otro objeto de la presente invención consiste en proveer cristales de anhídrido de aripiprazol que no se conviertan fácilmente en hidratos, ni reduzcan sustancialmente la solubilidad original, incluso cuando una composición farmacéutica que contiene anhídrido de aripiprazol se almacene durante un período prolongado.

Otro objeto de la presente invención consiste en proveer métodos de preparación, a fin de obtener cristales de anhídrido de aripiprazol que tengan gran pureza a escala industrial con una buena posibilidad de repetición.

Los presentes inventores realizaron trabajos de investigación para lograr los objetos mencionados. En el curso de la investigación, hallaron que los cristales de anhídrido de aripiprazol deseados pueden obtenerse cuando se calienta el anhídrido de aripiprazol ya conocido a la temperatura específica. Por otra parte, los presentes inventores hallaron que los cristales de anhídrido de aripiprazol deseados pueden obtenerse a partir de recristalización de un anhídrido de aripiprazol ya conocido, usando los solventes específicos. Por otra parte,

los presentes inventores hallaron que los cristales de anhídrido de aripiprazol deseados pueden obtenerse suspendiendo un anhídrido de aripiprazol ya conocido en el solvente específico y calentando la suspensión obtenida de esa manera.

La presente invención se completó de esta forma sobre la base de estos hallazgos y conocimientos.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un termograma diferencial / termogravimétrico de hidrato de aripiprazol A obtenido en el ejemplo 1.

La figura 2 muestra el espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) del hidrato de aripiprazol A obtenido en el ejemplo 1.

La figura 3 es un diagrama de difracción de rayos X en polvos del hidrato de aripiprazol A obtenido en el ejemplo 1.

La figura 4 muestra el espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) de los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

La figura 5 es un diagrama de difracción de rayos X en polvos de los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

La figura 6 es un termograma diferencial / termogravimétrico del hidrato de aripiprazol obtenido en el ejemplo de referencia 3.

La figura 7 es un diagrama de difracción de rayos X en polvos del hidrato de aripiprazol obtenido en el ejemplo de referencia 3.

La figura 8 muestra una curva endotérmica de análisis térmico diferencial / termogravimétrico de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos en el ejemplo 11.

La figura 9 muestra un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos en el ejemplo 11.

La figura 10 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvos de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos en el ejemplo 11.

La figura 11 muestra un espectro IR de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos en el ejemplo 11.

La figura 12 muestra un espectro de ^{13}C-NMR sólido de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos en el ejemplo 11.

La figura 13 muestra una curva endotérmica de análisis térmico diferencial / termogravimétrico de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos en el ejemplo 12 ó 13.

La figura 14 muestra un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos en el ejemplo 12 ó 13.

La figura 15 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvos de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos en el ejemplo 12 ó 13.

La figura 16 muestra un espectro IR de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos en el ejemplo 12 ó 13.

La figura 17 muestra un espectro de ^{13}C-NMR sólido de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos en el ejemplo 12 ó 13.

La figura 18 muestra una curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos en el ejemplo 14.

La figura 19 muestra un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos en el ejemplo 14.

La figura 20 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvos de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos en el ejemplo 14.

La figura 21 muestra un espectro IR de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos en el ejemplo 14.

La figura 22 muestra una curva endotérmica de análisis térmico diferencial / termogravimétrico de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F obtenidos en el ejemplo 15.

La figura 23 muestra un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F obtenidos en el ejemplo 15.

La figura 24 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvos de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F obtenidos en el ejemplo 15.

La figura 25 muestra un espectro IR de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F obtenidos en el ejemplo 15.

La figura 26 muestra una curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G obtenidos en el ejemplo 16-b).

La figura 27 muestra un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G obtenidos en el ejemplo 16-b).

La figura 28 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvos de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G obtenidos en el ejemplo 16-b).

La figura 29 muestra un espectro IR de los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo G obtenidos en el ejemplo 16-b).

La figura 30 muestra una curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico de la forma cristalina del anhidrido de aripiprazol obtenido en el ejemplo 16-a).

La figura 31 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvos del estado cristalino del anhidrido de aripiprazol obtenido en el ejemplo 16-a).

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con una primera forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 3.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene picos

característicos de difracción de rayos X en polvos en 2 θ = 12,6°, 15,4°, 17,3°, 18,0°, 18,6°, 22,5° y 24,8°.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente el mismo que el espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 2.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que tiene picos característicos en 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 (brt, 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).

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene una curva endotérmica que es sustancialmente la misma que la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento de 5° C/min) indicada en la figura 1.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un tamaño de partícula medio de 50 µm o menos.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un tamaño de partícula medio de 40 µm o menos.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un tamaño de partícula medio de 35 µm o menos.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un tamaño de partícula medio de 30 µm o menos.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un tamaño de partícula medio de 25 µm o menos.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un tamaño de partícula medio de 20 µm o menos.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un rango de tamaño de partícula medio de 40 a 10 µm.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A del aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un rango de tamaño de partícula medio de 36 a 14 µm.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar hidrato A, donde dicho proceso comprende los pasos de trituración del hidrato convencional.

De acuerdo con una primera forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar hidrato A que comprende los pasos de trituración del hidrato convencional, donde dicha trituración se lleva a cabo por medio de una máquina trituradora.

De acuerdo con otra forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar hidrato A que comprende los pasos de trituración del hidrato convencional, donde dicha máquina trituradora es un atomizador, un molino de agujas, un molino a chorro o un molino de bolas.

De acuerdo con otra forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar hidrato A que comprende los pasos de trituración del hidrato convencional, donde dicha máquina trituradora es un atomizador.

De acuerdo con otra forma de realización del segundo aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar hidrato A que comprende los pasos de trituración del hidrato convencional, donde dicha máquina trituradora es un atomizador que usa una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, una rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio de criba de 1-5 mm.

De acuerdo con varias formas de realización de un tercer aspecto de la presente invención, se provee el hidrato A definido de acuerdo con una o más de las formas de realización descriptas en la presente, donde dicho hidrato se prepara con un proceso tal como se describe en la presente.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad.

De acuerdo con una primera forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,5 % o menos luego de colocar dicha sustancia

medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

De acuerdo con una primera forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,4 % o menos luego de colocar la sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,25 % o menos luego de colocar la sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,15 % o menos luego de colocar la sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,10 % o menos luego de colocar la sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,05 % o menos luego de colocar la sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,04 % o menos luego de colocar la sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal son cristales de anhidrido de aripiprazol B tal como se definen en la presente.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 5.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en 2 θ = 11,0°, 16,6°, 19,3°, 20,3° y 22,1°.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene bandas de absorción

infrarroja particulares en 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente el mismo que el espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 4.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que tiene picos característicos en 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 (brt, 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).

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde

dicha sustancia medicinal exhibe un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 141,5° C en un análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal exhibe un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 140,7° C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de calentamiento: 5° C/min).

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal son cristales de anhídrido de aripiprazol B y no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada de aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente, incluso durante un período prolongado. Por ejemplo, dichos cristales de anhídrido de aripiprazol B pueden almacenarse a una humedad relativa (HR) del 60 % y a una temperatura de 25° C, aun durante un período no inferior a un año.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal son cristales de anhidrido de aripiprazol B y no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada de aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente, incluso durante un período prolongado. Por ejemplo, dichos cristales de anhidrido de aripiprazol B pueden almacenarse a una humedad relativa (HR) del 60 % y a una temperatura de 25° C, incluso durante un periodo no inferior a 4 años.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal son cristales de anhidrido de aripiprazol B y no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada de aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente, incluso durante un período no inferior a medio año a una humedad relativa (HR) del 75 % y a una temperatura de 40° C.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene un tamaño promedio de 50 µm

o menos cuando se requiera un tamaño pequeño de partícula para la formulación, como comprimidos, y otras formulaciones de dosis sólidas que incluyen, por ejemplo, formulaciones de disolución instantánea.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene un tamaño promedio de 40 µm o menos cuando se requiera un tamaño pequeño de partícula para la formulación, como comprimidos, y otras formulaciones de dosis sólidas que incluyen, por ejemplo, formulaciones de disolución instantánea.

De acuerdo con otra forma de realización del cuarto aspecto de la presente invención, se provee una sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha sustancia medicinal tiene un tamaño promedio de 30 µm o menos cuando se requiera un tamaño pequeño de partícula para la formulación, como comprimidos, y otras formulaciones de dosis sólidas que incluyen, por ejemplo, formulaciones de disolución instantánea.

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B.

De acuerdo con una primera forma de realización del quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento de hidrato de aripiprazol A.

De acuerdo con una primera forma de realización del quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento de hidrato de aripiprazol A a 90-125° C durante aproximadamente 3 - 50 horas.

De acuerdo con otra forma de realización del quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A a 100° C durante aproximadamente 18 horas.

De acuerdo con otra forma de realización del quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A a 100° C durante aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con otra forma de realización del quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A a 120° C durante aproximadamente 3 horas.

De acuerdo con otra forma de realización del quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A durante aproximadamente 18 horas a 100° C seguido de un calentamiento adicional durante aproximadamente 3 horas a 120° C.

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proveen cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos de acuerdo con una o más de las formas de realización descriptas en la presente, y preparados por medio de un proceso tal como se proveyó en la presente.

De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se proveen cristales de anhídrido de aripiprazol B formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Otras formas de realización de la presente invención pueden comprender combinaciones apropiadas de dos o más de las formas de realización y/o aspectos revelados en la presente.

Otras formas de realización y aspectos de la invención se manifestarán de acuerdo con la descripción provista más abajo.

Otro aspecto de la presente invención comprendido, que revela que, cuando se tritura hidrato de aripiprazol (hidrato convencional tal como se define en la presente), se convierte en un hidrato de aripiprazol (hidrato A tal como se definió en la presente) con un espectro de difracción de rayos X en polvos diferente con intensidades de pico distintas. Más aún, se halló que el hidrato A pierde el pico endotérmico de deshidratación definido de 123,5° C que caracteriza al hidrato convencional no triturado en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico. De esta manera, el hidrato convencional se transforma en el hidrato A tras moler el hidrato convencional y exhibe un pico endotérmico de deshidratación gradual de entre aproximadamente 60° C y 120° C con un pico débil a aproximadamente 71° C.

Otro aspecto de la invención comprendido que revela que, cuando se calienta a una temperatura específica de 90 - 125° C durante 3 - 50 hs., este nuevo hidrato de aripiprazol se deshidrata gradualmente, evitando el fenómeno de agregación que se piensa que es causado en el hidrato de aripiprazol convencional por una deshidratación rápida, y que los cristales de anhídrido de aripiprazol obtenidos por calentamiento del nuevo hidrato de aripiprazol a una temperatura específica, son los cristales de anhídrido de aripiprazol con las propiedades deseadas.

Caracterización del hidrato A

Las partículas de "hidrato A" tal como se usan en la presente tienen las propiedades fisicoquímicas indicadas en los puntos (1)-(5) que figuran más abajo:

(1) Tiene una curva endotérmica que es sustancialmente la misma que la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min) indicada en la figura 1. Específicamente, se caracteriza por el aspecto de un pequeño pico a aproximadamente 71° C y un pico endotérmico gradual a aproximadamente 60° C - 120° C.

(2) Tiene un especto de ^{1}H-NMR que es sustancialmente el mismo que el espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 2. Específicamente, tiene picos característicos en 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 (brt, 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 en polvos que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 3. Específicamente, tiene picos característicos en 2 θ = 12,6°, 15,4°, 17,3°, 18,0°, 18,6°, 22,5° y 24,8°.

(4) Tiene claras bandas de absorción infrarroja en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

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

Proceso para preparar hidrato A

El hidrato A se prepara triturando el hidrato convencional. Pueden usarse métodos de trituración convencional para triturar el hidrato convencional. Por ejemplo, el hidrato convencional puede ser triturado en una máquina trituradora. Puede emplearse una máquina trituradora de uso amplio, tales como un atomizador, un molino de agujas, un molino a chorro o un molino de bolas. De éstos, se prefiere el atomizador.

En cuanto a las condiciones específicas de trituración cuando se usa un atomizador, puede aplicarse una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, por ejemplo, con una rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio de criba de 1-5 mm.

El tamaño de partícula medio del hidrato de aripiprazol A obtenido por trituración debería ser normalmente de 50 µm o menos, preferentemente, 30 µm o menos. El tamaño de partícula medio puede averiguarse por medio del método de medición del tamaño de partícula descripto en la presente.

Caracterización de los cristales de anhidrido de aripiprazol B

Los "cristales de anhídrido de aripiprazol B" de la presente invención tal como se usan en la misma tienen las propiedades fisicoquímicas indicadas en los puntos (6)-(12) que figuran a continuación.

(6) Tienen un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente el mismo que el espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 4. Específicamente, tienen picos característicos en 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 (brt, 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).

(7) Tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 5. Específicamente, 2 θ = 11,0°, 16,6°, 19,3°, 20,3° y 22,1°.

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

(9) Exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 141,5° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

(10) Exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 140,7° C en calorimetría diferencial de barrido (velocidad de calentamiento 5° C/min).

(11) Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de la presente invención tienen baja higroscopicidad. Por ejemplo, los cristales de anhídrido de aripiprazol B de la presente invención mantienen un contenido de agua del 0,4 % o menos luego de estar 24 horas dentro de un secador colocado a una temperatura de 60° C y una humedad del 100 %. Pueden emplearse método conocidos para medir el contenido de agua siempre que sean métodos usados comúnmente para medir el contenido de agua de los cristales. Por ejemplo, puede emplearse un método como el método de Karl Fischer.

(12) Cuando se requiere el tamaño de partícula pequeño para la formulación como un comprimido y otras formulaciones de dosis sólidas incluyendo, por ejemplo, las formulaciones de disolución instantánea, el tamaño de partícula medio es, preferentemente, de 50 µm o menos.

Proceso para preparar el anhídrido B

En el caso de la formulación para la cual se requiere un tamaño de partícula pequeño (menos de 50 μm), se necesita una trituración para la preparación. Sin embargo, cuando se tritura una gran cantidad de anhídrido de aripiprazol convencional o cristales de anhídrido B que tengan un tamaño de partícula grande, las sustancias trituradas se adhieren con las otras a la máquina trituradora. De acuerdo con ello, existe la desventaja de que es difícil para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B a escala industrial que tengan un tamaño de partícula pequeño.

En estas circunstancias, los inventores de la presente invención hallaron que el hidrato convencional puede triturarse fácilmente, y puede obtenerse anhídrido de aripiprazol B que tenga un tamaño de partícula pequeño con un gran rendimiento y buena operabilidad, calentando el hidrato A triturado de esta manera. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de la presente invención se preparan, por ejemplo, calentando el hidrato de aripiprazol A antes mencionado a 90-125° C. El tiempo de calentamiento es, en general, de aproximadamente 3-50 horas, pero no puede establecerse sin condiciones dado que difiere según

la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento son inversamente proporcionales, de modo que, por ejemplo, el tiempo de calentamiento será mayor cuando más baja sea la temperatura de calentamiento, y será menor cuanto más alta sea la temperatura de calentamiento. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol A es 100° C, el tiempo de calentamiento sería normalmente de 18 horas o más o, preferentemente, de aproximadamente 24 horas. Por otro lado, si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol A es de 120° C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas. Los cristales de anhidrido de aripiprazol B de la presente invención pueden prepararse con certeza calentando el hidrato de aripiprazol A durante aproximadamente 18 horas a 100° C, y luego calentándolo durante aproximadamente 3 horas a 120° C. Los cristales de anhidrido de aripiprazol B de la presente invención pueden obtenerse también si el tiempo de calentamiento se extiende más, pero no sería económico.

Cuando no se requiere un tamaño de partícula pequeño para la formulación, por ejemplo, cuando la sustancia medicinal es preparada para fines inyectables o formulaciones de solución oral, también puede obtenerse el

cristal de anhídrido de aripiprazol B por medio del siguiente proceso.

Los inventores también descubrieron que es posible obtener los cristales de anhídrido de aripiprazol calentado el hidrato de aripiprazol convencional o los cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales hasta una temperatura específica, pero este proceso no logra una sustancia cristalina de anhídrido B apropiada para un uso comercial en la formulación de formulaciones de dosis sólidas.

Por otra parte, los cristales de anhídrido de aripiprazol B de la presente invención se preparan, por ejemplo, calentando los cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales a 90-125° C. El tiempo de calentamiento es, en general, de aproximadamente 3-50 horas, pero no puede establecerse sin condiciones, dado que difiere según la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento son inversamente proporcionales, de modo que, por ejemplo, el tiempo de calentamiento será más largo cuanto más baja sea la temperatura de calentamiento, y será más corto cuando más elevada sea la temperatura de calentamiento.

Específicamente, si la temperatura de calentamiento de los cristales de anhídrido de aripiprazol es de 100° C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 4 horas, y si la temperatura de calentamiento es de 120° C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

Además del hidrato de aripiprazol A y los cristales de anhídrido de aripiprazol B mencionados con anterioridad, la presente invención provee cristales de anhídrido de aripiprazol C a G de la siguiente manera.

1. La presente invención se refiere a los cristales de anhídrido de aripiprazol (de ahora en más, denominados "cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C") que tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (1) a (5):

(1) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 8;

(2) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 9;

(3) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 10;

(4) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al IR (KBr) indicado en la figura 11; y

(5) un espectro de ^{13}C-NMR sólido que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{13}C-NMR sólido indicado en la figura 12.

2. La presente invención se refiere a los cristales de anhídrido de aripiprazol (de ahora en adelante denominados "cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D") que tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (6) a (10):

(6) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 13;

(7) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 14;

(8) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 15;

(9) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al IR (KBr) indicado en la figura 16; y

(10) un espectro de ^{13}C-NMR sólido que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{13}C-NMR indicado en la figura 17.

3. La presente invención se refiere a los cristales de anhídrido de aripiprazol (de ahora en más, denominados "cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E") que tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (11) a (14):

(11) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 18;

(12) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 19;

(13) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 20; y

(14) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al IR (KBr) indicado en la figura 21.

4. La presente invención se refiere a los cristales de anhídrido de aripiprazol (de ahora en más, denominados "cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F") que tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (15) a (18):

(15) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 22;

(16) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 23;

(17) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 24; y

(18) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al IR (KBr) indicado en la figura 25.

5. La presente invención se refiere a un proceso para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol establecidos en el ítem 1 anterior, caracterizado porque se calientan los cristales de anhídrido de aripiprazol a una temperatura que es superior a 140° C e inferior a 150° C.

6. La presente invención se refiere a un proceso para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol establecidos en el ítem 2 antes mencionado, caracterizado por la recristalización a partir de tolueno.

7. La presente invención se refiere a un proceso para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol establecidos en el ítem 3 antes mencionado, caracterizado por calentar y disolver los cristales de anhídrido de aripiprazol en acetonitrilo, y por enfriarlos.

8. La presente invención se refiere a un proceso para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol establecidos en el ítem 4 antes mencionado, caracterizado por calentar una suspensión de cristales de anhídrido de aripiprazol en acetona.

9. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un cristal de anhidrido de aripiprazol seleccionado del grupo que consiste en los cristales de anhidrido de aripiprazol establecidos en el ítem 1 antes mencionado, los cristales de anhidrido de aripiprazol establecidos en el ítem 2 antes mencionado, los cristales de anhidrido de aripiprazol establecidos en el ítem 3 antes mencionado, los cristales de anhidrido de aripiprazol establecidos en el ítem 4 antes mencionado, y los cristales de anhidrido de aripiprazol establecidos en el ítem 10 antes mencionado, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

10. La presente invención se refiere a los cristales de anhidrido de aripiprazol (de ahora en más, mencionados como "cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo G") que tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (19) a (22):

(19) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 26.

(20) Un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 27.

(21) Un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 28; y

(22) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al IR (Kbr) indicado en la figura 29.

11. La presente invención se refiere a un proceso para preparar los cristales de anhidrido de aripiprazol establecido en el ítem 10 antes mencionado, caracterizado por colocar anhidrido de aripiprazol en estado cristalino en un recipiente sellado y mantenerlo a temperatura ambiente durante al menos 2 semanas.

12. La presente invención se refiere a un proceso para preparar gránulos, caracterizado por granular en húmedo los cristales de anhidrido de aripiprazol convencional o los cristales de anhidrido de aripiprazol B, C, D, E, F o G, secar los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y clasificarlos según su tamaño, luego secar nuevamente los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

13. La presente invención se refiere a un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por secar una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhídrido de aripiprazol convencional o cristales de anhídrido de aripiprazol B, C, D, E, F o G, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

14. La presente invención se refiere a una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhídrido de aripiprazol B, C, D, E, F o G y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

15. La presente invención se refiere a una preparación oral sólida farmacéutica que tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

16. La presente invención se refiere a una preparación oral sólida farmacéutica obtenida por medio de granulación húmeda de cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales, secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y clasificación según su tamaño, luego nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C, y la preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

17. La presente invención se refiere a una preparación oral sólida farmacéutica obtenida secando una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C, y la preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

18. La presente invención se refiere a un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por granular en húmedo los cristales de hidrato de aripiprazol

convencionales, secar los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y clasificarlos según su tamaño, luego volver a secar los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

19. La presente invención se refiere a un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por secar una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de hidrato de aripiprazol convencionales y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

20. La presente invención se refiere a una preparación oral sólida farmacéutica obtenida granulando en húmedo cristales de hidrato de aripiprazol convencionales, secando los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y clasificándolos según su tamaño, luego volviendo a secar los gránulos clasificados a 70 - 100° C, y la preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste de 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

21. La presente invención se refiere a una preparación oral sólida farmacéutica obtenida secando una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de hidrato

de aripiprazol convencionales y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C, y la preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C a F de la presente invención corresponden a los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo III a VI revelados en la JP-2001-348276.

Cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C de la presente invención tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (1) a (5):

(1) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 8, más particularmente, tiene un pico endotérmico de aproximadamente 150,2° C;

(2) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 9. Específicamente, tiene picos característicos en 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 (brt, 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) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X indicado en la figura 10. Específicamente, tiene picos característicos en 2 θ = 12,6°, 13,7°, 15,4°, 18,1°, 19,0°, 20,6°, 23,5° y 26,4°;

(4) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 11. Específicamente, tiene claras bandas de absorción infrarroja en 2939, 2804, 1680, 1375 y 780 cm^{-1}; y

(5) un espectro de ^{13}C-NMR sólido que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{13}C-NMR sólido indicado en la figura 12, específicamente, tiene picos

característicos en 32,8 ppm, 60,8 ppm, 74,9 ppm, 104,9 ppm, 152,2 ppm, 159,9 ppm y 175,2 ppm.

Método de preparación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C

Se preparan los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C de la presente invención, por ejemplo, calentando un anhídrido de aripiprazol a una temperatura superior a los 140° C e inferior a los 150° C.

El anhídrido de aripiprazol usado como materia prima pueden ser cristales de anhídrido de aripiprazol convencional, por ejemplo, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo II y similares, y estos anhídridos pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden usarse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F o cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G que se preparan en la presente invención como materias primas de anhídridos de aripiprazol. Estos anhídridos de aripiprazol pueden usarse

en forma individual o en combinación de al menos 2 tipos de ellos.

La temperatura de calentamiento es, en general, superior a los 140° C e inferior a los 150° C, preferentemente, de 142 - 148°C, y el tiempo de calentamiento es, en general, de 15 minutos a 3 horas, preferentemente, de 30 minutos a 1 hora.

Cuando se calienta un anhídrido de aripiprazol a la temperatura anteriormente mencionada, se forman los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos de esta manera pueden aislarse y purificarse por medio de métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, luego de calentar el anhídrido de aripiprazol a la temperatura anteriormente mencionada, y enfriándolo a la temperatura ambiente, pueden obtenerse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C, con un 100 % de pureza.

Cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de la presente invención tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (6) a (10):

(6) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 13; más particularmente, tiene un pico endotérmico cercano a los 136,8 °C y 141,6 °C;

(7) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 14. Específicamente, tiene picos característicos en 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 (brt, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,43 ppm (d, J = 2,4Hz, 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);

(8) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 15. Específicamente, tiene picos característicos en 2 θ = 8,7°, 11,6°, 16,3°, 17,7°, 18,6°, 20,3°, 23,4° y 25,0°;

(9) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 16.

Específicamente, tiene claras bandas de absorción infrarroja en 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1}; y

(10) un espectro de ^{13}C-NMR sólido que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{13}C-NMR sólido indicado en la figura 17; específicamente, tiene picos característicos en 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,4 ppm, y 174,1 ppm.

Método de preparación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D

Se preparan cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D de la presente invención, por ejemplo, por recristalización del anhídrido de aripiprazol a partir del tolueno. Específicamente, se agrega un anhídrido de aripiprazol al tolueno, luego se calienta y se disuelve, más tarde se enfría esta solución obtenida de este modo. Por medio de estos procedimientos, se separan los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D de la presente invención como cristales en tolueno.

El anhídrido de aripiprazol a usar como materia prima puede ser anhídrido de aripiprazol convencional, por ejemplo, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo II y

similares, y estos anhídridos pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden usarse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F, o cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G preparados en la presente invención como la materia prima para los anhídridos de aripiprazol. Estos anhídridos de aripiprazol pueden emplearse en forma individual o en combinación de al menos 2 tipos de ellos.

Cuando se enfría la solución obtenida por calentamiento y disolución, pueden agregarse los cristales de aripiprazol de tipo D como un cristal semilla a dicha solución. Además, el cristal semilla puede formarse enfriando gradualmente dicha solución obtenida por calentamiento y disolución. En presencia del cristal semilla, pueden separarse los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D.

Estos cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D separados de este modo pueden aislarse y purificarse de acuerdo con métodos conocidos en el arte. Mediante estos procedimientos, pueden obtenerse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D, con una pureza del 100 %.

Cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E de la presente invención tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (11) a (14):

(11) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 18, específicamente, tiene un pico endotérmico de aproximadamente 146,5° C;

(12) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 19. Específicamente, tiene picos característicos en 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 (brt, 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);

(13) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción

de rayos X en polvos indicado en la figura 20. Específicamente, tiene picos característicos en 2 θ = 8,0°, 13,7°, 14,6°, 17,6°, 22,5° y 24,0°; y

(14) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 21. Específicamente, tiene claras bandas de absorción infrarroja en 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm^{-1}.

Método de preparación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E

Se preparan cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E de la presente invención, por ejemplo, por recristalización del anhídrido de aripiprazol a partir del acetonitrilo. Específicamente, agregando un anhídrido de aripiprazol al acetonitrilo ya conocido en el arte, calentando y disolviendo, puede enfriarse la solución obtenida de esta manera. De acuerdo con estos procedimientos, se separan los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E de la presente invención en el acetonitrilo.

Cuando se agrega un anhídrido de aripiprazol convencional al acetonitrilo, se separan cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I, cristales de anhídrido

de aripiprazol de tipo II y cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D, diferentes de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E. Los cristales en forma de placas que fueron separados de la solución de acetonitrilo a 70° C son cristales de tipo I, cristales de tipo II y cristales de tipo D, mientras que los cristales de tipo E se precipitan como cristales en forma de agujas. Cuando la solución de acetonitrilo luego de separar estos cristales se calienta nuevamente (por ejemplo, a más de 75° C), los cristales en placas (cristales de tipo I, cristales de tipo II y cristales de tipo D) se disuelven rápidamente, por el contrario, los cristales en forma de agujas (cristales de tipo E) no se disuelven. Adicionalmente, cuando la solución de acetonitrilo se vuelve a enfriar, los cristales en forma de aguja (cristales de tipo E) se separan además casi en cristales en forma de aguja (cristales de tipo E) precipitados previamente como cristales semilla. De este modo, los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E pueden precipitarse en la solución de acetonitrilo.

Los anhídridos de aripiprazol usados como las materias primas pueden ser anhídridos de aripiprazol convencionales, por ejemplo, cualquiera de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I y cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo II y similares, y estos anhídridos

pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden emplearse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F, o cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G como materias primas para anhídridos de aripiprazol. Estos anhídridos de aripiprazol pueden usarse en forma individual o en combinación de al menos 2 tipos de ellos.

Cuando se enfría la solución de acetonitrilo obtenida por calentamiento (calentamiento y disolución), los cristales de aripiprazol de tipo E pueden agregarse como un cristal semilla a dicha solución. Además, el cristal semilla puede formarse enfriando gradualmente dicha solución de acetonitrilo que se obtuvo por calentamiento.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E separados de esta manera pueden aislarse y purificarse de acuerdo con métodos conocidos en el arte. Mediante estos procedimientos, pueden obtenerse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E, con una pureza del 100 %.

Cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F

Los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo F de la presente invención tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (15) a (18):

(15) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a una curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 22, específicamente, tiene picos endotérmicos de aproximadamente 137,5°C y 149,8° C;

(16) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 23. Específicamente, tiene picos característicos en 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 (brt, 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);

(17) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 24.

Específicamente, tiene picos característicos en 2 θ = 11,3°, 13,3°, 15,4°, 22,8°, 25,2° y 26,9°, y

(18) tienen un espectro IR que es sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 25. Específicamente, tiene claras bandas de absorción infrarroja en 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 y 790 cm^{-1}.

Método de preparación de los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo F

Los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo F de la presente invención se preparan, por ejemplo, suspendiendo un anhidrido de aripiprazol en acetona, y esta suspensión de acetona obtenida se calienta.

Los anhidridos de aripiprazol usados como materias primas pueden ser anhidrido de aripiprazol convencional, por ejemplo, cualquiera de los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo I y cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo II y similares, y estos anhidridos pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden usarse cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo B, cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo C, cristales de anhidrido de

aripiprazol de tipo D, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E, o cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G preparados en la presente invención como materias primas para los anhídridos de aripiprazol. Estos anhídridos de aripiprazol en forma individual o en combinación de al menos 2 tipos de ellos.

La temperatura de calentamiento de la suspensión de acetona puede ser, en general, de aproximadamente el punto de ebullición de la acetona, y el tiempo de calentamiento es, en general, de 5 a 10 horas. Cuando la suspensión de acetona se calienta a aproximadamente el punto de ebullición de la acetona, se forman cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F, los cristales se aíslan por filtración con calentamiento. La aislación de los cristales puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos en el arte. Por medio de estos procedimientos, pueden obtenerse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F con una pureza del 100 %.

Cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G de la presente invención tienen las siguientes propiedades fisicoquímicas (19) a (22):

(19) una curva endotérmica que es sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 26, más particularmente, tiene un pico endotérmico de aproximadamente 141,0° C y un pico exotérmico de aproximadamente 122,7° C;

(20) un espectro de ^{1}H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 27. Específicamente, tiene picos característicos en 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 (brt, 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 = 8,9 Hz, 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);

(21) un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 28. Específicamente, tiene picos característicos en 2 θ = 10,1°, 12,8°, 15,2°, 17,0°, 17,5°, 19,1°, 20,1°, 21,2°, 22,4°, 23,3°, 24,5° y 25,8°; y

(22) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 29. Específicamente, tiene claras bandas de absorción infrarroja en 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 y 787 cm^{-1}.

Método de preparación de cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo G

Los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo G de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, colocando en estado cristalino el anhidrido de aripiprazol en un recipiente sellado y dejándolo reposar a temperatura ambiente durante al menos dos semanas, preferentemente, dos semanas a seis meses. Luego, puede obtenerse el estado cristalino del anhidrido de aripiprazol como material de partida calentando y fundiendo el anhidrido de aripiprazol a aproximadamente los 170° C, luego enfriándolo a temperatura ambiente.

El anhidrido de aripiprazol usado como materia prima pueden ser cristales de anhidrido de aripiprazol conocidos en el arte, por ejemplo, cualquiera de los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo I y cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo II y similares, y estos anhidridos

pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden utilizarse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D, cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E, o cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F preparados en la presente invención como materia prima de los anhídridos de aripiprazol. Estos anhídridos de aripiprazol pueden usarse en forma individual o en combinación de al menos 2 tipos de ellos.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G obtenidos de esta manera pueden aislarse y purificarse por medio de métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, puede obtenerse un estado cristalino del anhídrido de aripiprazol dejándolo reposar de acuerdo con el método anteriormente mencionado, luego pueden obtenerse cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G con una pureza del 100 %.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C, los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D, los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E, los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F y los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G de la presente invención no se convierten fácilmente en hidratos de los mismos, ni disminuye sustancialmente la solubilidad

original, aun cuando estén almacenados durante un período prolongado.

De acuerdo con la presente invención, se proveen métodos para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol con alta pureza, los cuales se pueden aplicar a escala industrial con una buena capacidad de repetición.

De acuerdo con la presente invención, se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden cristales de anhídrido de aripiprazol, cuya solubilidad no decrece, y cuya estabilidad puede permanecer siendo excelente, aun cuando se almacenen durante un período prolongado.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol que son materia prima para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol B a G de la presente invención se preparan, por ejemplo, por medio del método a o b que figuran a continuación.

"Método a": Proceso para preparar cristales de aripiprazol crudos

Los cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales se preparan por medio de métodos conocidos en el arte, tal como se describe en el ejemplo 1 de la

publicación de patente japonesa no examinada N° 191256/1990.

Una suspensión de 47 g de 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo, 35 g de yoduro de sodio con 600 ml de acetonitrilo se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. A esta suspensión se agregaron 40 g de 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y 33 ml de trietilamina y toda la mezcla se mantuvo después a reflujo durante 3 horas. Luego de eliminar el solvente por evaporación, el residuo obtenido de esta manera se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, luego se secó con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó por evaporación, y el residuo obtenido de esta manera se recristalizó a partir de etanol dos veces, para obtener 57,1 g de 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo.

Cristales en copos incoloros

Punto de fusión: 139,0-139,5° C

"Método b": Proceso para preparar anhídrido convencional

El método b se describe en los procedimientos del 4° simposio japonés-coreano de tecnología de separación (6-8 de octubre de 1996).

Además, los cristales de anhídrido de aripiprazol B de la presente invención se preparan, por ejemplo, calentando el hidrato de aripiprazol convencional a 90-125° C. El tiempo de calentamiento es, en general, de aproximadamente 3-50 horas, pero no puede establecerse sin condiciones, dado que difiere según la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento son inversamente proporcionales, de modo que, por ejemplo, el tiempo de calentamiento será más largo cuando más baja sea la temperatura de calentamiento, y será más corto cuanto más alta sea la temperatura de calentamiento. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol es de 100° C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 24 horas, mientras que, si la temperatura de calentamiento es de 120° C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

El hidrato de aripiprazol que la materia prima para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B de la presente invención se prepara, por ejemplo, mediante el método c que figura a continuación.

"Método c": Proceso para preparar hidrato convencional

El hidrato de aripiprazol se obtiene fácilmente disolviendo los cristales de anhídrido de aripiprazol obtenidos por medio del método a anterior en un solvente hídrico, y calentando y luego enfriando la solución resultante. Usando este método, el hidrato de aripiprazol se precipita como cristales en el solvente hídrico.

Se emplea un solvente orgánico con contenido de agua como el solvente hídrico. El solvente orgánico debería ser uno que sea miscible con agua, como, por ejemplo, un alcohol como metanol, etanol, propanol o isopropanol, una cetona como acetona, un éter como tetrahidrofurano, dimetilformamida, o una mezcla de ellos, siendo particularmente deseable el etanol. La cantidad de agua en el solvente hídrico puede ser del 10-25 % en volumen de solvente o, preferentemente, cercano al 20 % en volumen.

Composición medicinal

Una composición medicinal de la presente invención contendrá cristales de anhídrido de aripiprazol B, C, D, E, F y G en un portador farmacéuticamente aceptable o una combinación de portadores.

Los portadores que son farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes y excipientes en general, usados en

productos farmacéuticos como rellenos, dilatantes, aglutinantes, humectantes, desintegrantes, surfactantes y lubricantes.

La composición medicinal de la presente invención puede formularse como una preparación medicinal común, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos de disolución instantánea, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios o una inyección (líquido, suspensión, etc.).

Cuando se usa una formulación en comprimido, puede usarse una gran variedad de portadores que son conocidos en el arte. Los ejemplos incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, xilitol, manitol, eritritol, sorbitol, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silílico y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, líquido de glucosa, líquido de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, ágar en polvo, laminarano en polvo, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, sulfato laurilsódico, estearato de monoglicéridos, almidón, lactosa y otros desintegrantes; sacarosa, estearina, manteca de

cacao, aceite hidrogenado y otros inhibidores de la desintegración; sal de amonio cuaternario, lauril sulfato sódico y otros promotores de la absorción; glicerina, almidón y otros humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; y talco refinado, estearato, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y otros lubricantes y similares. Los comprimidos también pueden formularse, de ser necesario, como comprimidos con cubiertas comunes como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos entéricos y comprimidos recubiertos entéricos, así como comprimidos dobles y comprimidos multicapa.

Cuando se usa una formulación en píldora, pueden emplearse una gran variedad de portadores que se conocen en el arte. Los ejemplos incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, talco y otros excipientes; goma arábiga en polvo, polvo tragacanto, gelatina, etanol y otros aglutinantes; y laminarano, ágar y otros desintegrantes y similares.

Cuando se usa una formulación en supositorio, puede emplearse una gran variedad de portadores conocidos en el arte. Los ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de

cacao, alcohol superior, ésteres de alcohol superior, gelatina, glicéridos semisintéticos y similares.

Las cápsulas se preparan de acuerdo con métodos comunes, mezclando los cristales de anhidrido de aripiprazol con los diferentes portadores descriptos con anterioridad y envasándolos en cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (cápsulas de HPMC) y similares.

Además, pueden incluirse en la composición medicinal los colorantes, conservantes, perfumes, saborizantes, endulzantes y similares, así como otras drogas.

En el caso de formar la preparación oral sólida farmacéutica en forma de gránulos, pueden prepararse por granulación húmeda de un polvo mixto de ingredientes granulados que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol (los cristales de anhidrido de aripiprazol convencionales o los cristales de anhidrido de aripiprazol seleccionados del grupo que consiste en cristales de anhidrido de aripiprazol de tipos B, C, D, E, F y G) y varios portadores que se conocen bien en el arte, como excipientes, desintegrantes, inhibidores de la desintegración, humectantes, aceleradores de la absorción, adsorbentes, lubricantes, colorantes y similares (en los

ejemplos de estos agentes, puede hacerse referencia a aquellos mencionados previamente), adicionando un líquido (en general, agua o una solución acuosa que contenga aglutinantes). Para la granulación húmeda pueden mencionarse varios métodos, por ejemplo, granulación de lecho fluidizado, granulación por amasado, granulación por extrusión, granulación por rotación y similares. Entre estos métodos, en el caso de realizar la granulación en lecho fluidizado, los ingredientes de granulación que contienen varios portadores se mezclan con aire de entrada, se sigue fluidizando los ingredientes de granulación y el líquido se pulveriza para realizar la granulación. En el caso de efectuar la granulación por amasado, los ingredientes de granulación que contiene varios portadores se mezclan por agitación, luego se continúa agitando los ingredientes de granulación, la granulación se lleva a cabo adicionando el líquido. Tras granular, de ser necesario, se miden los gránulos obtenidos para darles el tamaño deseado, usando un tamiz apropiado o un molino que tenga el tamaño de criba apropiado. Los gránulos obtenidos de esta manera por este método se secan nuevamente además del secado que se lleva a cabo cuando se preparan los gránulos. Como métodos de secado, pueden aplicarse varios métodos, por ejemplo, métodos que usan un secador de lecho fluidizado, un secador con ventilador, un secador al vacío y similares. En general, los métodos de secado pueden llevarse a cabo en

condiciones convencionales, por ejemplo, en el caso de usar el secador de lecho fluidizado, el procedimiento de secado se efectúa con una corriente de aire de 0,5 m^3/min a 50 m^3/min, una temperatura del aire de entrada de 70 - 100° C durante 10 min a 1 hora. Luego del secado, los gránulos se someten a medición, luego a un nuevo secado. En el caso de usar el secador de lecho fluidizado o el secador con ventilador o similares, el procedimiento de secado se lleva a cabo en condiciones con una corriente de aire de 0,5 m^3/min a 50 m^3/min, una temperatura de aire de entrada de 70 - 100° C durante 1 a 6 horas. En el caso de usar el secador al vacío, el procedimiento de secado se lleva a cabo en las condiciones de presión reducida de aproximadamente 0-10 torr de grado de vacío a 70 - 100° C de la temperatura de la camisa durante 1 a 6 horas.

Los gránulos preparados de esta manera pueden usarse tal como son para las preparaciones orales sólidas farmacéuticas o, de ser necesario, se les puede dar la forma de comprimidos. Por otra parte, los gránulos secos por el método usual se forman en comprimidos, luego se vuelven a secar.

La preparación oral sólida farmacéutica obtenida de esta manera que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol prácticamente cambia a hidrato, aun si están

almacenados durante un periodo prolongado, en consecuencia, puede proveerse la preparación oral sólida farmacéutica, cuya velocidad de disolución casi no se reduce (velocidad de disolución para mantener la concentración máxima de la droga ($C_{máx}$): 60 % o mayor velocidad de disolución obtenida luego de 30 minutos con un pH 4,5, el 70 % o mayor velocidad de disolución obtenida luego de 60 minutos con un pH 4,5, o 55 % o mayor velocidad de disolución obtenida luego de 60 minutos con un pH 5,0).

Puede proveerse otra preparación oral sólida farmacéutica granulando cristales de hidrato de aripiprazol convencionales con un método similar al mencionado con anterioridad, y secando de una manera usual en condiciones similares, y después volviendo a secar. Alternativamente, a los gránulos secos de una manera usual se les da forma de comprimidos, luego se vuelven a secar, después pueden proveerse preparaciones orales sólidas farmacéuticas cuya velocidad de disolución no se ve reducida (velocidad de disolución para mantener la concentración máxima de la droga ($C_{máx}$): 60 % o mayor velocidad de disolución obtenida luego de 30 minutos con un pH 4,5, el 70 % o mayor velocidad de disolución obtenida luego de 60 minutos con un pH 4,5 o 55 % o mayor velocidad de disolución obtenida luego de 60 minutos con un pH 5,0). Estos hechos pueden como que los cristales de anhidrido de aripiprazol

convencionales o los cristales de hidrato de aripiprazol contenidos en la preparación oral sólida farmacéutica cambian a "cristales de tipo B" del anhidrido de aripiprazol mediante un doble secado.

La cantidad de cristales de anhidrido de aripiprazol B, C, D, E, F y G que debería incluirse en la composición medicinal de la presente invención puede seleccionarse de una amplia gama apropiada para la indicación que se pretende tratar. En general, los cristales de anhidrido de aripiprazol B deberían estar presentes en aproximadamente el 1-70 % en peso o, en particular, aproximadamente el 1-30 % en peso en base a la composición medicinal.

El método de administración de la composición medicinal de la presente invención puede ajustarse para adecuarse, por ejemplo, a la formulación del producto de la droga, la edad, el sexo y otras condiciones (incluyendo la gravedad de las mismas) del paciente. En el caso de comprimidos, píldoras, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas, por ejemplo, la administración se realiza por vía. En el caso de una inyección, se administra por vía intravenosa sola o en mezcla con un relleno como la glucosa o aminoácidos, o también puede administrarse sola por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o

intraperitoneal, de ser necesaria. En el caso de un supositorio, la administración es por vía intrarrectal.

La dosis de la composición medicinal de la presente invención se selecciona según el uso, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente, la gravedad de la condición, etc., pero comúnmente, la cantidad de los cristales de anhídrido de aripiprazol puede ser de aproximadamente 0,1-10 mg por 1 kg de peso corporal por día. La preparación que es la unidad de administración debería contener dentro del rango de aproximadamente 1-100 mg de cristales de anhídrido de aripiprazol B, más particularmente, 1-30 mg por unidad de dosis.

La composición medicinal de la presente invención es extremadamente estable, sin disminuir sustancialmente la solubilidad, aún cuando se almacene durante períodos prolongados.

La composición medicinal de la presente invención es efectiva en la prevención y el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central como la esquizofrenia y también puede ser efectiva en el tratamiento de esquizofrenia no tratable (resistente a las drogas, crónica) con deterioro cognitivo y esquizofrenia no tratable (resistente a las drogas, crónica) sin deterioro

cognitivo, ansiedad incluyendo ansiedad moderada, manías incluyendo manía aguda con trastorno bipolar y manía aguda, trastorno bipolar, depresión incluyendo la depresión por trastorno bipolar, autismo, síndrome de Down, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD), mal de Alzheimer, mal de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, pánico, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), trastornos del sueño, disfunción sexual, dependencia del alcohol y las drogas, vómitos, enfermedad de la movilidad, obesidad, cefalea agrupada y deterioro cognitivo.

Métodos analíticos

(1) El espectro de ^{1}H-NMR se midió en DMSO-d_6, utilizando TMS como el estándar.

(2) Difracción por rayos X de polvos

Usando un difractómetro Rigaku Denki RAD-2B, se midió el modelo de difracción de rayos X en polvos a temperatura ambiente, empleando un tubo relleno de Cu Ka (35 kV 20 mA) como fuente de rayos X con un goniómetro gran-angular, una ranura de dispersión de 1°, una ranura para intercepción de la luz de 0,15 mm, un espectroscopio monocromático secundario de grafito y un contador de centelleos. Se

recolectaron los datos en un modo de exploración continuo 2 θ a una velocidad de exploración de 5°/minuto en pasos de exploración de 0,02° en un rango de entre 3° y 40°.

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

(4) Análisis térmico diferencial / termogravimétrico

El análisis térmico diferencial / termogravimétrico se llevó a cabo empleando una unidad de control Seiko SSC 5200 y una unidad de medición TG/DTA 220 simultánea diferencial térmica/termogravimétrica. Se colocaron muestras de 5-10 mg en crisoles de aluminio abiertos y se calentaron de 20° C a 200° C en una atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 5° C/minuto. Se utilizó α-alúmina como sustancia estándar.

(5) Calorimetría de barrido diferencial

Se realizó el análisis térmico diferencial / termogravimétrico empleando una unidad de control Seiko SSC 5200 y un calorímetro de barrido diferencial DSC 220C. Se colocaron muestras de 5-10 mg en crisoles de aluminio corrugado y se calentaron de 20° C a 200° C en una atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de

calentamiento de 5° C/minuto. Se usó α-alúmina como sustancia estándar.

(6) Medición del tamaño de partícula

Se suspendieron 0,1 g de las partículas a ser medidas en 20 ml de solución de n-hexano de 0,5 g de lecitina de soja, y se midió el tamaño de partícula empleando un medidor de la distribución del tamaño (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

(7) Método de ensayo de la higroscopicidad

Un gramo de la muestra se pesó en forma precisa en un frasco de medición (5 cm de diámetro), se cubrió con "*kimwipes*" y se dejó reposar en un ambiente a 60° C/100 % de HR (agua/secador). 24 horas más tarde se retiró el frasco de medición, se transfirió a un ambiente a temperatura ambiente y aproximadamente 30 % de HR (solución acuosa saturada de hexahidrato de cloruro de magnesio/secador) y se dejó reposar durante 24 horas y se midió el contenido de agua de la muestra por medio del método de Karl Fischer.

(8) Espectrometría de ^{13}C-NMR sólido

Se midió el espectro de ^{13}C-NMR sólido en las siguientes condiciones.

Equipo de medición: espectrómetro de NMR de estado sólido CMX-360 (fabricado por Chemagnetic Inc.)

Computadora: SPARC Station 2 (fabricado por SUN Microsystem, Inc.)

OS, software: Solalis 1,1,1 Rev. B (marca registrada: UNIX), Spinsight Ver. 2,5

Nombre del pulso medido: método TOSS (TOSS es el nombre de un programa del equipo) en el método CP/MAS.

Ancho del pulso medido: pulso de 90° se usó en condiciones de CP.

Tubo de muestra de medición: tubo de ensayo de circonio, que tiene un diámetro exterior de 7,5 mm, y una capacidad interior de 0,8 ml

Revolución: 4250 Hz (revolución por segundo de tiempo de contacto: 1 mseg.

Tiempo de espera: 20 seg.

Tiempos integrados: 512 veces

Temperatura de medición: aproximadamente 25° C la temperatura de la parte exterior del tubo de ensayo)

Estándar externo: sen usó grupo metilo (δ 17,3) de hexametilbenceno como estándar externo.

La presente invención se comenta con mayor detalle a continuación empleando ejemplos de referencia, ejemplos, preparaciones de muestra y ejemplos de formulación.

Ejemplo de referencia 1

Se agregaron 19,4 g de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo y 16,2 g de clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)piperadina 1 a 8,39 g de carbonato de potasio disuelto en 140 ml de agua, y se hizo circular durante 3 horas con agitación. Luego de reaccionar, la mezcla se enfrió y los cristales precipitados se filtraron. Estos cristales se disolvieron en 350 ml de acetato de etilo, y se eliminaron aproximadamente 210 ml de agua/acetato de etilo azeotrópico a reflujo. La solución restante se enfrió, y los cristales precipitados se filtraron. Los

cristales resultantes se secaron durante 14 horas a 60° C para producir 20,4 g (74,2 %) de aripiprazol crudo.

30 g del aripiprazol crudo obtenido con anterioridad se recristalizaron a partir de 450 ml de etanol de acuerdo con los métodos descriptos en la publicación de patente japonesa no examinada N° 191256/1990, y los cristales resultantes se secaron durante 40 horas a 80° C para obtener cristales de anhídrido de aripiprazol. El resultado fue de 29,4 g (98,0 %).

El punto de fusión (p. f.) de estos cristales de anhídrido de aripiprazol era de 140° C, correspondiendo al punto de fusión de los cristales de anhídrido de aripiprazol descripto en la publicación de patente japonesa no examinada N° 191256/1990.

Al dejar estos cristales durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C, exhibieron una higroscopicidad del 3,28 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo de referencia 2

6930 g del aripiprazol crudo intermediario obtenido en el ejemplo de referencia 1 se disolvió en caliente en 138

litros de etanol acuoso (contenido de agua del 20 %) de acuerdo con te método presentado en el 4° simposio Japonés-coreano sobre tecnología de separación, se enfrió en forma gradual (2-3 horas) hasta temperatura ambiente, y luego se templó hasta cerca de 0° C. Los cristales precipitados se filtraron, produciéndose aproximadamente 7200 g de hidrato de aripiprazol (estado húmedo).

Los cristales de hidrato de aripiprazol en estado húmedo obtenidos con anterioridad se secaron durante 30 horas a 80° C para obtener 6480 g (93,5 %) de cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales. El punto de fusión (p. f.) de estos cristales era de 139,5° C. Se confirmó que estos cristales eran anhidros por medio del método de Karl Fischer, con un valor de humedad del 0,03 %.

Al dejarlos durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C, estos cristales exhibieron una higroscopicidad del 1,78 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo de referencia 3

820 g del hidrato de aripiprazol intermediario en estado húmedo obtenido en el ejemplo de referencia 2 se secaron durante 2 horas a 50° C para obtener 780 g de

cristales de hidrato de aripiprazol. Estos cristales tenían un valor de humedad del 3,82 % de acuerdo con el método de Karl Fischer. Tal como se indicó en la figura 6, el análisis térmico diferencial / termogravimétrico reveló picos endotérmicos en 75,0, 123,5 y 140,5°C. Como la deshidratación comenzó cerca de los 70° C, no hubo un punto de fusión (p. f.) claro.

Tal como se indicó en la figura 7, el espectro de difracción de rayos X en polvos del hidrato de aripiprazol obtenido por medio de este método exhibió picos característicos en 2 θ = 12,6°, 15,1°, 17,4°, 18,2°, 18,7°, 24,8° y 27,5°.

El espectro de difracción de rayos X en polvos de ese hidrato de aripiprazol fue idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos del hidrato de aripiprazol presentado en el 4° simposio japonés-coreano sobre tecnología de aislación.

Ejemplo de referencia 4

Preparación de comprimidos de 15 mg que contienen cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I obtenidos en el ejemplo de referencia 2.

Se cargaron cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I (525 g), lactosa (1,995 g), almidón de maíz (350 g) y celulosa cristalina (350 g) en un secador de granulación de lecho fluidizado (Flow coater FLO-5, fabricado por FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron por fluidización durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura de aire de entrada de 70° C y una velocidad de flujo de aire de 3 m^3/min. Además, los ingredientes de granulación se mantuvieron a fluidización en la misma condición y se pulverizaron aproximadamente 1.400 g de la solución acuosa a los gránulos húmedos obtenidos. Los gránulos húmedos se secaron con aire entrante a una temperatura de 80° C, durante aproximadamente 15 minutos. Los gránulos secos obtenidos contenían el 9,3 % de agua. (rendimiento: 99 %). Los gránulos secos se sometieron a medición pasándolos por un tamiz de 710 µm.

Aproximadamente el 1 % en peso de estearato de magnesio se agregó a los gránulos clasificados y se mezclaron, luego se colocaron los gránulos en una máquina tableteadora (Rotary single tablet press 12HUK: fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), luego se obtuvieron comprimidos que tenían cada uno 95 mg de peso.

Se midió el contenido de agua de los comprimidos de acuerdo con el método de titulación volumétrica (método de Karl-Fischer) descripto en el método de medición del contenido de agua en la Farmacopea japonesa o el método de titulación de cantidades eléctricas.

Método de medición del contenido de agua:

Se midió en forma exacta una muestra (0,1 a 0,5 g) (en el caso de un comprimido, se usó 1 comprimido), y se midió el contenido de agua usando un equipo de medición del contenido de agua.

Titulación volumétrica:

Modelo de equipo automatizado de medición del contenido de agua: KF-06 (fabricado por MITSUBISHI CHEMICAL CORP.)

Método de titulación de cantidades eléctricas:

Modelo del equipo automatizado para medición del microcontenido de agua: AQ-7F (fabricado por HIRANUMA SANGIO CO., LTD.)

Modelo del equipo automatizado de vaporización de agua: LE-20S (fabricado por HIRANUMA SANGIO CO., LTD.)

Temperatura de calentamiento: 165 ± 10° C

Velocidad de flujo del gas nitrógeno: aproximadamente 150 ml/min.

Ejemplo de referencia 5

Preparación de comprimidos de 15 mg que contienen cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B

Se cargaron cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B (4.500 g), lactosa (17.100 g), almidón de maíz (3.000 g) y celulosa cristalina (3.000 g) en un secador de granulación de lecho fluidizado (NEW-MARUMERIZER modelo: NQ-500, fabricado por FUJI PAUDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron por fluidización durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura de aire de entrada de 70° C, una velocidad de flujo de aire de 10 a 15 m^3/min. Además, los ingredientes de granulación continuaron fluidizándose en la misma condición, y se pulverizaron aproximadamente 12.000 g de solución acuosa al 5 % de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron con aire entrante a una

temperatura de 85° C, durante aproximadamente 28 minutos. Los gránulos secos obtenidos de esta manera contenían el 3,8 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4) (rendimiento: 96 %). Los gránulos secos se sometieron a medición pasándolos por un tamiz de 850 µm.

Se agregó aproximadamente el 1 % en peso de estearato de magnesio a los gránulos clasificados y se mezclaron, luego se colocaron los gránulos en una máquina tableteadora (Rotary single tablet press 12HUK: fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), después se obtuvieron comprimidos que tenían cada uno 95 mg de peso.

Ejemplo 1

500,3 g de los cristales de hidrato de aripiprazol obtenidos en el ejemplo de referencia 3 se trituraron empleando un molino de muestra (pequeño atomizador). La velocidad de rotación del eje principal era de 12.000 rpm y la velocidad de rotación de alimentación de 17 rpm, y se usó una criba en espiga de 1,0 mm. La trituración se completó en 3 minutos, dado como resultado 474,6 g (94,9 %) de polvo de hidrato de aripiprazol A.

El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido por este medio tenía un tamaño de partícula medio de 20-25 μm. El punto de fusión (p. f.) fue indeterminado porque se observó una deshidratación que comenzó cerca de los 70° C.

El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido con anterioridad exhibió un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que era sustancialmente el mismo que el espectro de ^{1}H-NMR indicado en la figura 2. Específicamente, tenía picos característicos en 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 (brt, 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).

El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido con anterioridad tenía un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 3. Específicamente, tenía picos característicos en 2 θ = 12,6°, 15,4°, 17,3°, 18,0°, 18,6°, 22,5° y 24,8°. Este diseño es diferente del espectro de difracción de rayos de X de polvos del hidrato de aripiprazol no triturado indicado en la figura 7.

El hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido con anterioridad tenía bandas de absorción infrarroja en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Tal como se indicó en la figura 1, el hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido con anterioridad tenía un pico débil a 71,3° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico y un pico endotérmico amplio (pérdida de peso observada de acuerdo con una molécula de agua) entre 60-120° C - claramente diferente de la curva endotérmica del hidrato de aripiprazol no triturado (véase la figura 6).

Ejemplo 2

450 g del hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido en el ejemplo 1 se secaron durante 24 horas a 100° C usando un secador de aire caliente para producir 427 g (rendimiento del 98,7 %) de cristales de anhidrido de aripiprazol B.

Estos cristales de anhidrido de aripiprazol B tenían un punto de fusión (p. f.) de 139,7° C.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos con anterioridad tenían un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que era sustancialmente el mismo que el espectro de ^{1}H-NMR indicado en la figura 4. Específicamente, tenían picos característicos en 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 (brt, 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).

Los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos con anterioridad tenían un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 5. Específicamente, tenían picos característicos en 2 θ = 11,0°, 16,6°, 19,3°, 20,3° y 22,1°.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos con anterioridad tenían notables bandas de absorción infrarroja en 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos con anterioridad exhibieron un pico endotérmico cercano a

aproximadamente los 141,5° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos con anterioridad exhibieron un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 140,7° C en la calorimetría diferencial de barrido.

Aun cuando los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos con anterioridad se dejaron durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C, no exhibieron una higroscopicidad que superara el 0,4 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 3

44,29 kg del hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido en el ejemplo 1 se calentó en seco durante 18 horas en un secador de aire caliente a 100° C y luego se calentó durante 3 horas a 120° C para producir 42,46 kg (rendimiento del 99,3 %) de cristales de anhidrido de aripiprazol B.

Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhidrido de aripiprazol B eran las mismas

que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 4

40,67 kg del hidrato de aripiprazol A (polvo) obtenido en el ejemplo 1 se calentó en seco durante 18 horas en un secador de aire caliente a 100° C y luego se calentó durante 3 horas a 120° C para producir 38,95 kg (rendimiento del 99,6 %) de cristales de anhídrido de aripiprazol B.

Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhídrido de aripiprazol B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en

un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Los ejemplos 5-10 son útiles para formulaciones de solución inyectable u oral, pero no formulaciones de dosis sólidas, dado que se prepararon calentando el anhídrido convencional o el hidrato convencional en lugar del hidrato A.

Ejemplo 5

Los cristales de anhídrido de aripiprazol higroscópicos obtenidos en el ejemplo de referencia 1 se calentaron durante 50 horas a 100° C empleando los mismos métodos que en el ejemplo 2. Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhídrido de aripiprazol B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,$ %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 6

Los cristales de anhídrido de aripiprazol higroscópicos obtenidos en el ejemplo de referencia 1 se calentaron durante 3 horas a 120° C empleando los mismos métodos que en el ejemplo 2. Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhídrido de aripiprazol B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 7

Los cristales de anhídrido de aripiprazol higroscópicos obtenidos en el ejemplo de referencia 2 se calentaron durante 50 horas a 100° C empleando los mismos métodos que en el ejemplo 2. Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhídrido de aripiprazol B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los

cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 8

Los cristales de anhídrido de aripiprazol higroscópicos obtenidos en el ejemplo de referencia 2 se calentaron durante 3 horas a 120° C empleando los mismos métodos que en el ejemplo 2. Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhídrido de aripiprazol B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 9

Los cristales de hidrato de aripiprazol obtenidos en el ejemplo de referencia 3 se calentaron durante 50 horas a 100° C empleando los mismos métodos que en el ejemplo 2. Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhidrido de aripiprazol B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de hidrato de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 10

Los cristales de hidrato de aripiprazol obtenidos en el ejemplo de referencia 3 se calentaron durante 3 horas a 120° C empleando los mismos métodos que en el ejemplo 2. Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de anhidrido de aripiprazol B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de hidrato de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol B obtenidos por este medio exhibieron una higroscopicidad que no superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran reposar durante 24 horas en un secador a una humedad del 100 %, una temperatura de 60° C (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 11 (Preparación de cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo C)

Se calentaron 100 miligramos de cristales de tipo I del anhidrido de aripiprazol obtenidos en el ejemplo de referencia 2 a aproximadamente 145° C (± 3° C). En esta ocasión, se observó el fenómeno de que los cristales se fundieron una vez y luego se volvieron a cristalizar. Después de esto, se obtuvieron 100 mg (rendimiento: 100 %) de cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo C. El punto de fusión de los cristales era de 150° C. Los cristales tenían forma de prismas incoloros.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo C obtenidos con anterioridad tenían una curva endotérmica que era sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) indicado en la figura 8.

Específicamente, mostró la curva endotérmica cerca de los 150,2° C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos de esta manera exhibieron un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 9. Específicamente, tenía picos característicos en 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 (brt, 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 = 8,9 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).

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos con anterioridad tenían un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente idéntico al espectro de la difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 10. Específicamente, tenía picos característicos en 2 θ = 12,6°, 13,7°, 15,4°, 18,1°, 19,0°, 20,6°, 23,5° y 26,4°.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos con anterioridad tenían un espectro IR que era

sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 11. Específicamente, tenía bandas de absorción infrarroja características en 2939, 2804, 1680, 1375 y 780 cm^{-1}.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ^{13}C-NMR sólido, que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{13}C-NMR sólido indicado en la figura 12. Específicamente, tenía picos característicos en 32,8 ppm, 60,8 ppm, 74,9 ppm, 104,9 ppm, 152,2 ppm, 159,9 ppm y 175,2 ppm.

De acuerdo con los datos antes mencionados acerca de la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) y el espectro de la difracción de rayos X en polvos, se confirmó la formación de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C.

Cuando se dejaron reposar los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C obtenidos con anterioridad durante 24 horas en un secador con las condiciones ajustadas en una humedad del 100 %, y una temperatura de 60° C, los cristales no exhibieron una higroscopicidad superior al 0,4 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 12 (preparación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D)

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I obtenidos en el ejemplo de referencia 2 se agregaron a 200 ml de tolueno, y se disolvieron calentando a 74° C. Tras confirmar que se disolvieron por completo, la solución de tolueno se enfrió a 7° C, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se sometieron a secado en caliente para obtener 17,9 g (rendimiento: 89,5 %) de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) indicada en la figura 13. Específicamente, tenía picos endotérmicos a aproximadamente 136,8° C y aproximadamente 141,6° C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 14. Específicamente, tenía picos característicos en 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 (brt, 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).

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad tenían un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 15. Específicamente, tenía picos característicos en 2 θ = 8,7°, 11,6°, 16,3°, 17,7°, 18,6°, 20,3°, 23,4° y 25,0°.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad tenían un espectro IR que era sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 16. Específicamente, tenían bandas de absorción infrarroja características en 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1}.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ^{13}C-NMR sólido que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{13}C-NMR sólido indicado en la figura 17. Específicamente,

tenía picos característicos en 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,5 ppm y 174,1 ppm.

De acuerdo con los datos anteriormente mencionados acerca de la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) y el espectro de la difracción de rayos X de polvos, se confirmó la formación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D.

Cuando los cristales de tipo D de los cristales de anhídrido de aripiprazol obtenidos con anterioridad se dejaron reposar durante 24 horas en un secador donde las condiciones se ajustaron a una humedad del 100 %, y una temperatura de 60° C, los cristales no tuvieron una higroscopicidad superior al 0,4 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 13 (Preparación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D)

Se disolvieron 1.200 gramos de los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I obtenidos en el ejemplo de referencia 2 en 18 litros de tolueno, con calentamiento. Esta solución de tolueno se enfrió a 40° C, y se agregaron 36 g de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D

obtenidos en el ejemplo 12 como cristales semilla, luego la solución se enfrió hasta 10° C y se dejó reposar tal cual estaba. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se secaron a 60° C durante 18 horas para obtener 1,073 g (rendimiento: 86,8 %) de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D (pureza: 100 %). Los cristales eran placas incoloras.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) indicada en la figura 13. Específicamente, tenía picos endotérmicos a aproximadamente 136,8° C y aproximadamente 141,6° C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 14. Específicamente, tenía picos característicos en 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 (brt, 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 20 (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).

Los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad tenían un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 15. Específicamente, tenía picos característicos en 2 θ = 8,7°, 11,6°, 16,3°, 17,7°, 18,6°, 20,3°, 23,4° y 25,0°.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad tenían un espectro IR que era sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 16. Específicamente, tenía bandas de absorción infrarroja características en 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1}.

Los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad tenían un espectro de ^{13}C-NMR sólido que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{13}C-NMR sólido indicado en la figura 17. Específicamente, tenía picos característicos en 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,5 ppm y 174,1 ppm.

De acuerdo con los datos anteriormente mencionados acerca de la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) y el espectro de difracción de rayos X de polvos, se confirmó la formación de cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo D.

Cuando los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo D obtenidos con anterioridad se dejaron reposar durante 24 horas en un secador donde las condiciones se ajustaron a una humedad del 100 %, y una temperatura de 60° C, los cristales no exhibieron una higroscopicidad superior al 0,4 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 14 (Preparación de cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo E)

Se disolvieron 40 gramos de cristales de tipo I de anhidrido de aripiprazol obtenidos en el ejemplo de referencia 2 en 1000 ml de acetonitrilo con calentamiento a 80° C. Esta solución de acetonitrilo se enfrió hasta aproximadamente 70° C durante aproximadamente 10 minutos, y se dejó a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos para precipitar los cristales semilla. A continuación, la temperatura de dicha solución se elevó lentamente a 75° C, y los cristales crecieron manteniendo

esta temperatura durante 1 hora. Luego, la solución se enfrió a 10° C en aproximadamente 4 horas, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos de esta manera se sometieron a secado con aire durante toda la noche, se obtuvieron 37,28 g (rendimiento: 93,2 %) de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E (pureza: 100 %). El punto de fusión de estos cristales era de 145° C, y los cristales tenían forma de aguja incolora.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) indicada en la figura 18. Específicamente, tenía un pico endotérmico a aproximadamente 146,5° C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 19. Específicamente, tenía picos característicos en 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 (brt, 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).

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos con anterioridad tenían un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 20. Específicamente, tenía picos característicos en 2 θ = 8,0°, 13,7°, 14,6°, 17,6°, 22,5° y 24,0°.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos con anterioridad tenían un espectro IR que era sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 21. Específicamente, tenía las bandas de absorción infrarroja características en 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm^{-1}.

De acuerdo con los datos acerca de la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) y espectro de difracción de rayos X de polvos, se confirmó la formación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E.

Cuando los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo E obtenidos con anterioridad se dejaron durante 24

horas en un secador donde las condiciones se ajustaron a una humedad del 100, y una temperatura de 60° C, los cristales no exhibieron una higroscopicidad que superara el 0,4 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Ejemplo 15 (Preparación de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F)

Se suspendieron 140 gramos de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I obtenidos en el ejemplo de referencia 2 en 980 ml de acetona y se continuó manteniéndolos a reflujo durante 7,5 horas con agitación. A continuación, la suspensión se filtró en condiciones de calor, y los cristales separados se sometieron a un secado con aire durante 16 horas a temperatura ambiente, se obtuvieron 86,19 g (rendimiento: 61,6 %) de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F (pureza: 100 %). Los cristales tenían forma de prisma incoloro.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F tenían una curva endotérmica sustancialmente idéntica a la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) indicada en la figura 22. Específicamente, tenía picos exotérmicos a aproximadamente 137,5° C y aproximadamente 149,8° C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 23. Específicamente, tenía picos característicos en 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 (brt, 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).

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F obtenidos con anterioridad tenían un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 24. Específicamente, tenía picos característicos en 2 θ = 11,3°, 13,3°, 15,4°, 22,8°, 25,2° y 26,9°.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F obtenidos con anterioridad tenían un espectro IR que era sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 25. Específicamente, tenía bandas de absorción

infrarroja características en 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 y 790 cm^{-1}.

De acuerdo con los datos acerca de la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/minuto) y espectro de difracción de rayos X de polvos, se confirmó la formación de cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo F.

Cuando los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo F obtenidos con anterioridad se dejaron durante 24 horas en un secador donde las condiciones se ajustaron a una humedad del 100 %, y una temperatura de 60° C, los cristales no exhibieron una higroscopicidad superior al 0,4 % (véase la tabla 1 que figura a continuación).

Tabla 1

Muestra	Contenido de humedad inicial (%)	Contenido de humedad luego de 24 horas (%)
Ejemplo de referencia 1	0,04	3,28
Ejemplo de referencia 2	0,04	1,78
Ejemplo 2	0,04	0,04

Ejemplo 3	0,02	0,02
Ejemplo 4	0,02	0,02
Ejemplo 5	0,04	0,04
Ejemplo 6	0,04	0,04
Ejemplo 7	0,04	0,03
Ejemplo 8	0,04	0,03
Ejemplo 9	0,03	0,01
Ejemplo 10	0,05	0,05
Ejemplo 11	0,03	0,03
Ejemplo 12	0,04	0,03
Ejemplo 13	0,04	0,03
Ejemplo 14	0,06	0,09
Ejemplo 15	0,04	0,04

Ejemplo 16

a) Se cargaron los cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo I (10 g) obtenidos en el ejemplo de referencia 2 en un bandeja redonda de acero inoxidable (diámetro: 80 mm), y se calentaron a aproximadamente 170° C de modo de fundirlos por completo. Cuando este líquido fundido se enfrió, se solidificó claramente con un color marrón pálido, el sólido se retiró de la bandeja redonda de acero inoxidable, se obtuvieron 9,8 g (rendimiento: 98 %) de estado cristalino de anhidrido de aripiprazol. El producto en estado cristalino obtenido se caracterizó por

no tener un pico significativo observado en una determinación de rayos X de polvos. (Cf. la figura 31).

De acuerdo con el análisis térmico termogravimétrico/ diferencial (velocidad de calentamiento: 5°C/ minuto), tal como se indicó en la figura 30, se observó un pico exotérmico de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B a aproximadamente 86,5° C. Mientras tanto, se observó un pico endotérmico de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B a causa de la fundición cerca de 190,1° C.

b) Cuando se cargó el estado cristalino del anhídrido de aripiprazol obtenido en el ejemplo 16-a) en un recipiente sellado y se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 meses, se obtuvieron cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G de color blanco, cambiando el color de marrón pálido (25 g, rendimiento: 100 %). Punto de fusión: 138 a 139° C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G tenían una curva endotérmica que era sustancialmente idéntica a la curva del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento: 5° C/min.) indicada en la figura 26, más particularmente, tiene un pico endotérmico cercano a los 191,0° C y un pico exotérmico cercano a los 122,7° C.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G obtenidos anteriormente exhibieron un espectro de ^{1}H-NMR que era sustancialmente idéntico al espectro de ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) indicado en la figura 27. Específicamente, tiene picos característicos en 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 5 ppm (m, 4H + DMSO), 2,78 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 ppm (brt, 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, 10 1H).

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G obtenidos anteriormente tenían un espectro de difracción de rayos X en polvos que era sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 28. Específicamente, tiene un pico característico en 2 θ = 10,1°, 12,8°, 15,2°, 17,0°, 17,5°, 19,1°, 20,1°, 21,2°, 22,4°, 23,3°, 24,5° y 25,8°.

Los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G obtenidos con anterioridad tenían un espectro IR que era sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 29. Específicamente, tiene claras bandas de

absorción infrarroja a 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 y 787 cm^{-1}.

Ejemplo 17

a) Preparación de gránulos de comprimidos de 30 mg que contienen cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B para un secado adicional

Se cargaron cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B (1,500 g), lactosa (5,700 g), almidón de maíz (1,000 g) y celulosa cristalina (1,000 g) en un secador de granulación de lecho fluidizado (Flow Coater modelo FLO5 5M; fabricado por FROINT SANGIO KABUSHIKI KAISHA), y estos ingredientes de granulación se mezclaron por fluidización durante aproximadamente 3 minutos con aire de entrada a una temperatura de 60° C, una velocidad de flujo de aire de 3 a 4 m^3/min. Además, los ingredientes de granulación se siguieron fluidizando en la misma condición, y se pulverizaron con aproximadamente 4,000 g de una solución acuosa al 5 % de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron a una temperatura del aire de entrada de 85° C, durante aproximadamente 20 minutos. Los gránulos secos obtenidos contenían el 3,8 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4).

b) Los gránulos secos (4 kg) obtenidos en el ejemplo 17-a) se midieron usando un molino (FIORE F-0: fabricado por TOKUJU CORPORATION).

Los gránulos clasificados (3 kg) se cargaron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Flow Coater modelo FLO 5M; fabricado por FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se secaron a una temperatura del aire de entrada de 85° C, y una velocidad de flujo de aire de 2 m^3/min durante 2 horas. Los gránulos secos obtenidos contenían el 3,6 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4).

A los gránulos clasificados se agregó aproximadamente el 1 % en peso de estearato de magnesio y se mezclaron, luego los gránulos se colocaron en una máquina tableteadora (Rotary single tablet press, modelo VIRGO: fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se obtuvieron comprimidos que tenían cada uno 190 mg de peso.

c) Los gránulos secos (3 kg) obtenidos en el ejemplo 17-a) se cargaron en un secador al vacío (modelo de secador de granulación al vacío; VG-50: fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se secaron a 70° C de temperatura de camisa, a presión reducida a 5 torr de grado de vacío

durante 1 hora. Los gránulos secos obtenidos de esta manera contenían el 3,1 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4). Los gránulos secos se sometieron a medición pasándolos por un tamiz de 850 µm.

A los gránulos clasificados se agregó aproximadamente el 1 % en peso de estearato de magnesio y se mezclaron, luego los gránulos se colocaron en una máquina tableteadora (Rotary single tablet press, modelo VIRGO: fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y luego se obtuvieron comprimidos que tenían cada uno 190 mg de peso.

Ejemplo 18

a) Preparación de comprimidos de 30 mg que contienen cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B

El anhídrido de aripiprazol (cristales de tipo B) (4.500 g), lactosa (17.100 g), almidón de maíz (3.000 g) y celulosa cristalina (3.000 g) se cargaron en un secador de granulación en lecho fluidizado (NEW-MARUMERIZER modelo: NQ-500, fabricado por FUJI PAUDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron por fluidización durante aproximadamente 3 minutos con aire de entrada a una temperatura de 70° C, una velocidad de flujo de aire de 10 - 15 m^3/min. Además, los ingredientes de granulación se

siguieron fluidizando en la misma condición, y se pulverizaron con aproximadamente 12.000 g de una solución acuosa al 5 % de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron con aire de entrada a una temperatura de 85° C, durante aproximadamente 30 minutos. Los gránulos secos obtenidos contenían el 3,6 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4) (rendimiento: 96 %). Los gránulos secos se midieron pasándolos por un molino (FIOLE F-0: fabricado por TOKUJU CORPORATION).

A los gránulos clasificados se agregó aproximadamente el 1 % en peso de estearato de magnesio y se mezclaron, luego los gránulos se colocaron en una máquina tableteadora (Rotary single tablet press, VIRGO: fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y luego se obtuvieron comprimidos que tenían cada uno 190 mg de peso.

b) Los comprimidos (5 kg) obtenidos en el ejemplo 18-a) se cargaron en un secador con ventilador (AQUA COATER AQC-48T, fabricado por FREUND INDUSTRIAL CO., LTD.), y se secaron con aire de entrada a una temperatura de 90° C, una velocidad de flujo de aire de 2 m^3/min durante 6 horas. Los gránulos secos obtenidos contenían el 3,3 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4).

c) Los comprimidos secos (3 kg) obtenidos en el ejemplo 18-a) se cargaron en un secador al vacío (secador de granulación al vacío, VG-50: fabricado por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se secaron a 80° C de temperatura de camisa, a presión reducida de 5 torr de grado de vacío durante 4 horas. Los comprimidos secos obtenidos contenían el 2,7 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4).

Ejemplo 19

a) Con los procedimientos similares a aquéllos del ejemplo 18-a), se obtuvieron luego comprimidos (que contenían cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo I obtenidos en el ejemplo de referencia 2) que tenía cada uno 190 mg de peso.

b) Los comprimidos se secaron mediante los procedimientos similares a aquéllos del ejemplo 18-b), excepto porque la temperatura del aire de entrada era de 100° C y se secaron durante 1 hora.

c) Los comprimidos se secaron mediante los procedimientos similares a aquéllos del ejemplo 18-b), excepto porque la temperatura del aire de entrada era de 100° C y se secaron durante 3 horas.

Ejemplo 20

Mediante los procedimientos similares a aquéllos del ejemplo 18-a), se obtuvieron luego comprimidos que tenían cada uno 190 mg de peso, que contenían cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo C.

Ejemplo 21

Mediante los procedimientos similares a aquéllos del ejemplo 18-a), se obtuvieron luego comprimidos que tenían cada uno 190 mg de peso, que contenían cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo D.

Ejemplo 22

a) Los cristales de hidrato de aripiprazol (156 g) obtenidos en el ejemplo de referencia 3, lactosa (570 g), almidón de maíz (100 g) y celulosa cristalina (100 g) se cargaron en un secador de granulación de lecho fluidizado (NEW-MARUMERIZER, NQ-160: fabricado por FUJI POWDAL CO., LTD.), y estos ingredientes de granulación se mezclaron bajo fluidización durante aproximadamente 3 minutos con una temperatura del aire de entrada de 60° C, una velocidad de flujo de aire de 1,0 a 1,5 m^3/min, y un disco rotativo con

una velocidad de rotación de 400 rpm. Además, los ingredientes de granulación se siguieron fluidizando en la misma condición, y se pulverizaron aproximadamente 500 g de una solución acuosa al 4 % de hidroxipropilcelulosa para obtener gránulos húmedos. La temperatura del aire de entrada se elevó a 85° C, y se secó hasta que la temperatura del producto alcanzó los 46° C. Los gránulos secos obtenidos se midieron pasándolos por un tamiz de 850 µm. Los gránulos secos contenían el 4,37 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4).

b) Los gránulos secos (200 g) obtenidos en el ejemplo 22-a) se cargaron en un secador de lecho fluidizado (múltiplex, MP-01: fabricado por POWREX CORPORATION), y se secaron a 85° C de temperatura del aire del entrada, una velocidad de flujo de aire de 0,5 m^3/min durante 2 horas. Los gránulos secos contenían el 3,50 % de agua (medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4).

c) Los gránulos secos (100 g) obtenidos en el ejemplo 22-a) se cargaron en un secador al vacío (secador de granulación al vacío LCV-232: fabricado por TABAI CO., LTD.), y se secaron a 80° C de temperatura de la bandeja, aproximadamente 760 mmHg de grado de vacío durante 2 horas. Los gránulos secos se secaron adicionalmente de modo similar durante 6 horas. Los gránulos secos contenían el

3,17 % de agua (habiendo secado el producto durante 2 horas: medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4). Los gránulos secos contenían el 2,88 % de agua (habiendo secado el producto durante 6 horas: medido con el método de acuerdo con el ejemplo de referencia 4).

d) A los gránulos clasificados se agregó aproximadamente el 1 % en peso de estearato de magnesio que se habían obtenido en el ejemplo 22-b) y se mezclaron, luego los gránulos mezclador se colocaron en una máquina tableteadora (máquina tableteadora de tipo único N° 2B: fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se formaron comprimidos con punzón, luego se obtuvieron comprimidos que tenían cada uno 191 mg de peso.

e) A los gránulos clasificados se agregó aproximadamente el 1 % en peso de estearato de magnesio que habían sido obtenidos en el ejemplo 22-c) y se mezclaron, después los gránulos mezclados se colocaron en una máquina tableteadora (máquina tableteadora de tipo único N° 2B: fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO CO., LTD.), y se formaron comprimidos con punzón, luego se obtuvieron comprimidos que tenían cada uno 191 mg de peso.

<u>Ensayo de disolución</u>

Cada comprimido de preparación oral sólida farmacéutica obtenido previamente se mantuvo al aire a 25° C/60 % de HR durante 6 meses, y a 40° C/75 % HR durante 1 semana, respectivamente, luego se midieron sus velocidades de disolución por medio de los siguientes métodos. Las velocidades de disolución obtenidas a partir de los 60 minutos de la exposición se indican en las tablas 2 y 3. Las velocidades de disolución luego de los 60 minutos, empleando los comprimidos que se habían mantenido al aire a 90° C/75 % de HR durante 2 semanas, se indican en las tablas 4 y 5. Las velocidades de disolución luego de los 60 minutos, empleando los comprimidos mantenidos al aire a 40° C/75 % de HR durante 1 semana, se indican en la tabla 6.

Equipo de ensayo de disolución: USP

Modelo: NTR-6100 (fabricado por TOIAMA SANGIO CO., LTD.)

Modelo: DT-610 (fabricado por JASCO CORPORATION)

a) Método de ensayo de disolución del comprimido de 15 mg

Se ensayó un comprimido (que contenía 15 mg de anhídrido de aripiprazol o hidrato cada uno) empleando 900 ml de solución buffer de ácido acético (pH 5,0) (nota: 1)

como solución de ensayo, y haciendo rotar una paleta a 100 rpm de acuerdo con el método de USP (Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica) (nota: 2).

Las soluciones de ensayo obtenidas respectivamente a partir de los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después de iniciar el ensayo se denominan T10, T20, T30, T45 y T60.

Por otro lado, se pesaron en forma precisa aproximadamente 0,05 g de una muestra estándar de aripiprazol, se disolvieron en etanol (95 %) de modo de obtener exactamente 50 ml de solución etanólica. Se extrajeron exactamente 20 ml de esta solución etanólica y se prepararon exactamente 1000 ml de la solución estándar agregando 0,01 mol/litro de solución reactiva de ácido clorhídrico (nota: 3).

Las soluciones de ensayo y la solución estándar se sometieron a filtración, empleando respectivamente un filtro con microporos de 10 a 20 µm de diámetro, luego se introdujo cada uno de los filtrados en un espectrofotómetro instalado con célula de flujo (longitud de célula: 10 mm), para medir la absorbancia de longitud de onda a 249 nm y la absorbancia de longitud de onda a 325 nm y se determinaron

las diferencias entre las absorbancias denominadas At10, At20, At30, At45, At60 y As, respectivamente.

Una vez realizadas las mediciones, las soluciones de ensayo de T10, T20, T30 y T45 se volvieron a colocar en los recipientes de ensayo respectivos. Además, se realizaron similares procedimientos para otras muestras de soluciones de ensayo.

Velocidad de disolución (%) respecto de la cantidad indicada de aripiprazol = cantidad de la muestra estándar de aripiprazol (mg) x At x As x 9/5 x 20/C

donde At: At10, At20, At30, At45 o At60
As: solución estándar
C: cantidad indicada de aripiprazol (mg)

(Nota: 1) Se agregó agua a 1,97 g de ácido acético (100) y 9,15 g de acetato de sodio • trihidrato para obtener 1000 ml de solución (0,1 mol/l).

(Nota: 2) Método de paleta

(Nota: 3) Se agregó agua a 100 ml de 0,1 mol/l de ácido clorhídrico (nota: 4) para obtener 1000 ml de solución.

(Nota: 4) Se agregó agua a 0,9 ml de ácido clorhídrico para obtener 1000 ml de solución.

b) Método de ensayo de disolución de un comprimido de 30 mg

Un comprimido de cada una de las preparaciones orales sólidas farmacéuticas (que contiene 30 mg cada una de anhídrido de aripiprazol o hidrato) se ensayó empleando 900 ml de solución buffer de ácido acético (pH 4,5) (nota: 5) como solución de ensayo, para llevar a cabo el ensayo se hizo rotar una paleta a 75 rpm de acuerdo con el método de USP (Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica) (nota: 6).

Las soluciones de ensayo obtenidas respectivamente a partir de los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos tas iniciado el ensayo, se denominaron T10, T20, T30, T45 y T60.

Por otro lado, se pesaron en forma precisa aproximadamente 0,05 g de la muestra estándar de aripiprazol, y se disolvieron en etanol (95 %) de modo de obtener exactamente 50 ml de solución etanólica. Se extrajeron exactamente 20 ml de la solución etanólica, y se prepararon en forma precisa 1000 ml de la solución estándar

agregando 0,01 mol/litro de solución reactiva de ácido clorhídrico (nota: 7).

Las soluciones de ensayo y la solución estándar se sometieron a filtración, usando respectivamente un filtro con microporos de 10 a 20 µm de diámetro, luego cada uno de los filtrados se introdujo en un espectrofotómetro en donde se instaló una célula de flujo (longitud de célula: 10 mm), y se midieron la absorbancia de longitud de onda a 249 nm y absorbancia de longitud de onda a 325 nm, y la diferencia entre estas absorbancias se denominaron At10, At20, At30, At45, At60 y As, respectivamente.

Luego de las mediciones, las soluciones de ensayo de T10, T20, T30 y T45 se volvieron a colocar en los recipientes de ensayo respectivos. Además, se realizaron procedimientos similares en las otras muestras de las soluciones de ensayo.

Velocidad de disolución (%) respecto de la cantidad indicada de aripiprazol = cantidad de la muestra estándar de aripiprazol (mg) x At x A5 x 9/5 x 20/C

donde, At: At10, At20, At30, At45 o At60
As: solución estándar
C: cantidad indicada de aripiprazol (mg)

(Nota: 5) Se agregó agua a 1,91 g de ácido acético (100) y 2,99 g de acetato de sodio-trihidrato para obtener 1000 ml de solución (0,05 mol/l).

(Nota: 6) Método de paleta

(Nota: 7) Se agregó agua a 100 ml de 0,1 mol/l de ácido clorhídrico (nota: 8) para obtener 1000 ml de solución.

(Nota: 8) Se agregó agua a 0,9 ml de ácido clorhídrico para obtener 1000 ml de solución.

Tabla 2

Muestras usadas	Al aire a 25°C/60 % de HR		Al aire a 40° C/75 % de HR	
	Inicial	Luego de 6 meses	Inicial	Luego de 1 semana
Comprimido (15 mg) del ejemplo de referencia 4	83,4 %	44,3 %	83,4 %	44,1 %

Comprimido (15 mg) del ejemplo de referencia 5	90,1 %	61,9 %	90,1 %	65,2 %

Tabla 3

Muestras usadas	Al aire a 25° C/60 % de HR		Al aire a 40° C/75 % de HR	
	Inicial	Luego de 6 meses	Inicial	Luego de 1 semana
Comprimido (30 mg) del ejemplo 18-a)	96,7 %	77,1 %	96,7 %	75,9 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 17-b)	96,5 %	93,6 %	95,0 %	92,2 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 17-c)	97,0 %	96,3 %	94,7 %	94,8 %

Comprimido (30 mg) del ejemplo de referencia 18-b)	97,2 %	95,3 %	97,2 %	97,8 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo de referencia 18-c)	97,8 %	96,3 %	97,8 %	96,9 %

Tabla 4

Muestras usadas	Inicial	Luego de 2 semanas
Muestras usadas Comprimido (30 mg) del ejemplo 19-a)	89,8 %	66,9 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 19-b)	-	79,8 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 19-c)	-	85,9 %

Tabla 5

Muestras usadas	Inicial	Luego de 2 semanas

Comprimido (30 mg) del ejemplo 18-a)	94,8 %	94,7 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 20	93,7 %	93,1 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 21	94,8 %	90,9 %

Tabla 6

Muestras usadas	Inicial	Luego de 1 semana
Comprimido (30 mg) del ejemplo 22-d)	96,5 %	84,5 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 22-e) (secado durante 2 horas)	92,5 %	74,4 %
Comprimido (30 mg) del ejemplo 22-e) (secado durante 6 horas)	96,2 %	83,4 %

(Nota: Los ensayos de disolución en la tabla 5 se realizaron de modo similar a los procedimientos en el "b)

Método de ensayo de disolución de comprimido de 30 mg" arriba mencionado, excepto porque se usaron 900 ml de solución buffer de ácido acético (pH 4,0) como solución de ensayo, y haciendo rotar una paleta a 50 rpm.

Tal como puede verse claramente a partir de los datos indicados en la tabla 2, en comparación con el comprimido de 15 mg que contiene los cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales (el ejemplo de referencia 4), el comprimido de 15 mg que contiene los cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B (el ejemplo de referencia 5) tenía la velocidad de disolución para mantener la concentración máxima de la droga ($C_{máx}$), con un pH 5,0 luego de 60 minutos, aun cuando el comprimido haya sido conservada al aire a 25°C/60 % de HR durante 6 meses y al aire a 40° C/75 % de HR durante 1 semana.

Tal como puede verse claramente a partir de los datos indicados en la tabla 3, aun a pesar de que los comprimidos de 30 mg (ejemplos 17-b) y 17-c)) preparados a partir de gránulos de cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B secados dos veces, y comprimidos de 30 mg (ejemplos 18-b) y 18-c)) preparados a partir de la preparación oral sólida farmacéutica también secada que contiene cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo B, se sometieron a permanecer al aire a 25° C/60 % de HR durante 6 meses o 40°

C/75 % de HR durante 1 semana, las velocidades de la solución de ensayo de estos comprimidos obtenidos 60 minutos luego del ensayo con un pH 4,5 no se redujeron en forma sustancial.

Tal como puede verse claramente a partir de los datos indicados en la tabla 4, cuando los comprimidos de 30 mg (ejemplos 19-a), 19-b) y 19-c)) que contenían los cristales de anhidrido de aripiprazol convencionales se secaron y se sometieron a permanecer al aire a 40° C/75 % de HR durante 2 semanas, las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos luego del ensayo con un pH 4,5 fueron las velocidades de disolución para mantener la concentración máxima de la droga ($C_{máx}$).

Tal como puede verse claramente a partir de los datos indicados en la tabla 5, cuando el comprimido de 30 mg (ejemplo 18-a)) que contenía cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo B, el comprimido de 30 mg (ejemplo 20) que contenía cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo C y el comprimido de 30 mg (ejemplo 21) que contenía cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo D se sometieron a permanecer al aire a 40° C/75 % de HR durante 2 semanas, luego las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos después del ensayo con un pH 4,0 no se redujeron en forma sustancial.

Tal como puede verse claramente a partir de los datos indicados en la tabla 6, cuando los comprimidos de 30 mg (ejemplos 22-d) y 22-e)) preparados a partir de gránulos de hidrato de aripiprazol convencional que habían sido secados dos veces, y sometidos a permanecer al aire a 40° C/75 % de HR durante 1 semana, las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos 60 minutos luego del ensayo con un pH 4,5 eran las velocidades de disolución para mantener la concentración máxima de la droga ($C_{máx}$).

Preparación de la muestra 1

Cristales de anhídrido de aripiprazol B	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	200 mg

Los comprimidos que contienen los ingredientes anteriores en cada comprimido se prepararon por medi de métodos de formulación conocidos para el especialista en el arte de la formulación farmacéutica.

Preparación de la muestra 2

Cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo C	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	200 mg

De acuerdo con un método común, se confeccionó una preparación de comprimido que contenía los ingredientes antes mencionados por cada comprimido.

Preparación de muestra

Cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo D	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	200 mg

De acuerdo con un método común, se confeccionó una preparación de comprimido que contenía los ingredientes antes mencionados por cada comprimido.

Preparación de muestra 4

Cristales de anhidrido de aripiprazol de tipo E	5 mg
Almidón	131 mg

Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	200 mg

De acuerdo con un método común, se confeccionó una preparación de comprimido que contenía los ingredientes antes mencionados por cada comprimido.

Preparación de muestra 5

Cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo F	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	200 mg

De acuerdo con un método común, se confeccionó una preparación de comprimido que contenía los ingredientes antes mencionados por cada comprimido.

Preparación de muestra 6

Cristales de anhídrido de aripiprazol de tipo G	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Lactosa	60 mg
Total	200 mg

De acuerdo con un método común, se confeccionó una preparación de comprimido que contenía los ingredientes antes mencionados por cada comprimido.

Ejemplo de formulación

Los siguientes ejemplos usaron una sustancia medicinal de aripiprazol realiza en primer lugar por trituración o pulverización del hidrate de aripiprazol convencional y luego por calentamiento para formar la forma anhidra (anhidrido B).

Ejemplo de formulación 1

Se prepararon comprimidos de disolución instantánea de la siguiente manera:

Intragranulación

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Xilitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de calcio	43,35	86,7

Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Sabor cereza silvestre	0,15	0,3
Ácido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,75	185,5

Los ingredientes excepto para el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno, hasta que se agregaron todos. El estearato de magnesio se agregó luego y la mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de tres minutos. La formulación mezclada se compactó a una presión de 3035 kgP/cm^2 en un compactador comercial equipado con un orificio de modo que los productos compactados obtuvieran una forma de tiras. Las tiras se pasaron por una malla de 30 (600 micrones) para formar gránulos estables de aproximadamente 150 a 900 micrones.

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5

Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	100	200

La intragranulación tuvo lugar en un mezclador y se agregaron Avicel® PH 200 y crospovidona y se mezcló durante cinco minutos. El estearato de magnesio se adicionó después y la mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de tres minutos para formar la mezcla final. Los comprimidos prensados de esta forma tienen una fuerza de rotura de 2,3 kP (3,5 SCU) y se desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua. La formulación de mezcla final demostró tener un flujo excelente y no tenía otros problemas como las rebabas, descascaramiento y pegajosidad. Se halló que al utilizar Avicel® PH 102 como ingredientes de intragranulación y Avicel® PH 200 como ingredientes de extragranulación mejoró la calidad de los comprimidos resultantes.

Ejemplo de formulación 2

Los comprimidos de disolución instantánea que contenían una combinación de dos grados de silicato de calcio se prepararon de la siguiente manera:

Intragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Xilitol (300) Xylisorb	26	52
Avicel© PH 102	12	24
Silicato de calcio (cristalino, alfa-triclínico)	33,35	66,7
Hubersorb 600 NF (silicato de calcio amorfo)	10	20
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Sabor a cereza silvestre	0,15	0,3
Ácido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,75	185,5

Los ingredientes excepto para el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno, hasta que se agregaron todos. Se adicionó el estearato de magnesio y la

mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de 3 minutos. La formulación mezclada se compactó, y se pasó por tamiz para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo de formulación 1.

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	100 %	200

La intragranulación tuvo lugar en el mezclador y se agregaron Avicel® PH 200 y crospovidona y se mezclaron durante 5 minutos. Se adicionó luego el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de 3 minutos para formar la mezcla final. Los comprimidos prensados tenían una fuerza de rotura de 2,0 kP (3,1 SCU) y se desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua.

Ejemplo de formulación 3

Se prepararon comprimidos de disolución instantánea que contenían aripiprazol, una droga antiesquizofrénica de la siguiente manera:

Intragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Aripiprazol	15	30
Xilitol (300) Xylisorb	25	50
Avicel® PH 102	6	12
Silicato de calcio	37	74
Crospovidona	3	6
Silice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Sabor a cereza silvestre	0,15	0,3
Ácido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	94,4	188,8

Los ingredientes salvo para el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno, hasta que se agregaron todos. Se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de 3 minutos.

Se compactó la formulación mezclada, y se tamizó para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo de formulación 1.

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	94,4	188,8
Avicel® PH 200	1,1	2,2
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,5	1
Peso total	100	200

La intragranulación tuvo lugar en el mezclador y se adicionaron Avicel® PH 200 y crospovidona y se mezclaron durante 5 minutos. Se agregó luego el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de 3 minutos para formar la mezcla final. Los comprimidos prensados tenían una fuerza de rotura de 2,0 kP (3,1 SCU) y se desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua.

Ejemplo de formulación 4

Se prepararon comprimidos de disolución instantánea que contenían aripiprazol de la siguiente manera:

Intragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Aripiprazol	0,5	1
Xilitol (300) Xylisorb	27	54
Avicel® PH 102	12	24
Silicato de calcio	42	84
Crospovidona	3	6
Sílice amorfa	2	4
Aspartamo	2	4
Sabor a cereza silvestre	0,15	0,3
Ácido tartárico	2	4
Acesulfame K	2	4
Estearato de magnesio	0,25	0,5
Peso total	92,9	185,8

Los ingredientes salvo para el estearato de magnesio se mezclaron en un mezclador V comercial en proporciones geométricas durante 5 minutos cada uno, hasta que se agregaron todos. Se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de 3 minutos. Se compactó la formulación mezclada, y se tamizó para formar gránulos estables de acuerdo con el procedimiento del ejemplo de formulación 1.

Ingredientes de extragranulación:

Ingrediente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,9	185,8
Avicel® PH 200	2,6	5,2
Crospovidona	4	8
Estearato de magnesio	0,5	1
Peso total	100	200

La intragranulación tuvo lugar en el mezclador y se agregaron Avicel® PH 200 y crospovidona y se mezclaron durante 5 minutos. Se adicionó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló durante un tiempo adicional de 3 minutos para formar la mezcla final. Los comprimidos prensados tenían una fuerza de rotura de 2,3 kP (3,5 SCU) y se desintegraron en 10 segundos en 5 ml de agua.

Reivindicaciones

1. Hidrato A de aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 3.

2. Hidrato A de aripiprazol, donde dicho hidrato tiene picos característicos de difracción de rayos X en polvos en 2 θ = 12,6°, 15,4°, 17,3°, 18,0°, 18,6°, 22,5° y 24,8°.

3. Hidrato A de aripiprazol, donde dicho hidrato tiene bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

4. Hidrato A de aripiprazol, donde dicho hidrato tiene una curva endotérmica que es sustancialmente la misma que la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento de 5° C/min) indicada en la figura 1.

5. Hidrato A de aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un tamaño de partícula medio de 50 µm o menos.

6. Hidrato A de aripiprazol, donde dicho hidrato tiene un rango de tamaño de partícula medio de 36 a 14 µm.

7. Hidrato A de aripiprazol, donde dicho hidrato tiene

un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente el mismo que el siguiente espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 3;

bandas de absorción infrarroja particulares en 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr);

una curva endotérmica que es sustancialmente la misma que la curva endotérmica del análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min) indicada más abajo en la figura 1; y

un tamaño de partícula medio de 50 µm o menos.

8. Un proceso parar preparar el hidrato A, donde dicho proceso comprende la trituración del hidrato convencional a un tamaño de partícula de 50 µm o menos.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha trituración se lleva a cabo por medio de un

atomizador, usando una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, una rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio de criba de 1-5 mm.

10. El hidrato A de acuerdo con la reivindicación 8, preparado por medio de un proceso que comprende la trituración de un hidrato convencional a un tamaño de partícula medio de 50 µm o menos.

11. El hidrato A de acuerdo con la reivindicación 8, preparado por medio de un proceso que comprende la trituración de un hidrato convencional a un tamaño de partícula medio de 50 µm o menos, donde dicha trituración se realiza por medio de un atomizador, usando una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, un rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio de criba de 1-5 mm.

12. Sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,40 % o menos luego de colocar dicha sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

13. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,40 % o menos luego de colocar dicha sustancia medicinal durante 24 horas en un secador, mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

14. Sustancia medicinal de aripiprazol de baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,10 % o menos luego de colocar dicha sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

15. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen baja higroscopicidad, donde dicha baja higroscopicidad es un contenido de humedad del 0,10 % o menos luego de colocar dicha sustancia medicinal durante 24 horas en un secador mantenido a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad del 100 %.

16. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que es sustancialmente el mismo que el siguiente espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 5.

17. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en 2 θ = 11,0°, 16,6°, 19,3°, 20,3° y 22,1°.

18. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen bandas de absorción infrarroja particulares en 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

19. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 141,5° C en un análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

20. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 140,7° C en la calorimetría diferencial de barrido (velocidad de calentamiento 5° C/min).

21. Cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dichos cristales no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada del aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente a una humedad relativa (HR) del 60 % y a una temperatura de 25° C, incluso durante un período prolongado no inferior a 4 años.

22. Cristal de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho cristal tiene un tamaño de partícula medio de 50 μm o menos.

23. Cristal de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho cristal tiene un tamaño de partícula medio de 30 μm o menos.

24. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 16 y 18 a 22.

25. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 17 a 22.

26. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 13, 16, 18 a 20 y 22.

27. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 15, 16, 18 a 20 y 22.

28. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 13, 17 a 20 y 22.

29. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 15, 17 a 20 y 22.

30. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A.

31. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A a 90-125° C durante aproximadamente 3-50 horas.

32. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A a 100° C durante aproximadamente 18 horas.

33. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A a 100° C durante aproximadamente 24 horas.

34. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A a 120° C durante aproximadamente 3 horas.

35. Un proceso parar preparar cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A durante aproximadamente 18 horas a 100° C seguido de un calentamiento adicional durante aproximadamente 3 horas a 120° C.

36. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-29 preparados por medio de un proceso que comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A durante aproximadamente 18 horas a 100° C seguido por un calentamiento adicional durante aproximadamente 3 horas a 120° C.

37. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-29 formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

38. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-29 formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido oral sólido.

39. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-29 formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido oral de disolución instantánea.

40. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 26 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7.

41. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 26 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7 a 90-125° C durante aproximadamente 3-50 horas.

42. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 27 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7.

43. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 27 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7 a 90-125° C durante aproximadamente 3-50 horas.

44. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 28 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7.

45. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 28 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho

proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7 a 90-125° C durante aproximadamente 3-50 horas.

46. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 29 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7.

47. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 29 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso comprende el calentamiento del hidrato de aripiprazol A definido en la reivindicación 7 a 90-125° C durante aproximadamente 3-50 horas.

48. Cristales de anhidrido de aripiprazol B, donde dichos cristales no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada de aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente a una humedad relativa (HR) del 60 % y a una temperatura de 25° C, incluso durante un período prolongado no inferior a 1 año.

49. Cristales de anhídrido de aripiprazol B, donde dichos cristales no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada del aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente a una humedad relativa (HR) del 75 % y a una temperatura de 40° C, aun durante un período prolongado no inferior a medio año.

50. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las características fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 16, 18 a 20, 22 y 48.

51. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las características fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 17 a 20, 22 y 48.

52. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las características fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 16, 18 a 20, 22 y 49.

53. Cristales de anhídrido de aripiprazol B que tienen todas las características fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 17 a 20, 22 y 49.

54. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-53

formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

55. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-53 formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido oral sólido.

56. Los cristales de anhídrido de aripiprazol B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-53 formulados con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido oral de disolución instantánea.

57. El uso de los cristales de anhídrido de aripiprazol B para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

58. El uso de los cristales de anhídrido de aripiprazol B para el tratamiento de esquizofrenia.

59. El uso de los cristales de anhídrido de aripiprazol B para el tratamiento de trastornos bipolares.

60. El uso de los cristales de anhídrido de aripiprazol B para el tratamiento de esquizofrenia no

tratable (resistente a las drogas, crónica) con deterioro cognitivo o no tratable (resistente a las drogas, crónica) sin deterioro cognitivo.

61. El uso de cristales de anhidrido de aripiprazol B para el tratamiento de autismo, síndrome de Down o trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD).

62. El uso de los cristales de anhidrido de aripiprazol B para el tratamiento del mal de Alzheimer, mal de Parkinson u otras enfermedades neurodegenerativas.

63. El uso de los cristales de anhidrido de aripiprazol B para el tratamiento de pánico, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), trastornos del sueño, disfunción sexual, dependencia del alcohol y las drogas, vómitos, enfermedad de la movilidad, obesidad, cefalea agrupada o deterioro cognitivo.

64. El uso de los cristales de anhidrido de aripiprazol B para el tratamiento de ansiedad, depresión o manía.

65. El uso de los cristales de anhidrido de aripiprazol B para preparar un medicamento para tratar o

prevenir la esquizofrenia y los síntomas asociados con la esquizofrenia.

66. Una droga para tratar la esquizofrenia o los síntomas asociados con la esquizofrenia, que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol B en una cantidad efectiva para tratar la esquizofrenia o los síntomas de la misma, en mezcla con un diluyente farmacéuticamente aceptable.

67. La droga de acuerdo con la reivindicación 66, que está contenida en un envase comercial que tiene instrucciones que indican que la droga debería usarse para tratar la esquizofrenia o los síntomas de la misma.

68. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 26, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

69. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 27, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación

de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

70. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 28, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

71. Un proceso para preparar gránulos caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 29, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

72. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de la preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 26 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

73. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una

preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 27 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

74. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 28 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

75. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 29 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

76. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 26 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un

pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

77. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 27 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

78. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 28 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

79. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol B definidos en la reivindicación 29 y uno o más portadores

farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

80. Cristales de anhídrido de aripiprazol C que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 10.

81. Cristales de anhídrido de aripiprazol C que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tienen picos característicos en 2 θ = 12,6°, 13,7°, 15,4°, 18,1°, 19,0°, 20,6°, 23,5° y 26,4°.

82. Cristales de anhídrido de aripiprazol C que tienen bandas de absorción infrarroja particulares en 2939, 2804, 1680, 1375 y 780 cm^{-1} en el espectro de IR (Kbr).

83. Cristales de anhídrido de aripiprazol C que exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 150,2° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

84. Cristales de anhídrido de aripiprazol C que tienen un espectro de ^{13}C-NMR sólido que tiene picos característicos en 32,8 ppm, 60,8 ppm, 74,9 ppm, 104,9 ppm, 152,2 ppm y 175,2 ppm.

85. Cristales de anhídrido de aripiprazol C que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 80, 82 a 84.

86. Cristales de anhídrido de aripiprazol C que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 81 a 84.

87. Cristales de anhídrido de aripiprazol D que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 15.

88. Cristales de anhídrido de aripiprazol D que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en 2 θ = 8,7°, 11,6°, 16,3°, 17,7°, 18,6°, 20,3°, 23,4° y 25,0°.

89. Cristales de anhídrido de aripiprazol D que tienen bandas de absorción infrarroja particulares en 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1} en el espectro de IR (Kbr).

90. Cristales de anhídrido de aripiprazol D que exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 136,8° C y 141,6° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

91. Cristales de anhídrido de aripiprazol D que tienen un espectro de ^{13}C-NMR sólido que tiene picos característicos en 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,4 ppm y 174,1 ppm.

92. Cristales de anhídrido de aripiprazol D que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 87, 89 a 91.

93. Cristales de anhídrido de aripiprazol D que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 88 a 91.

94. Cristales de anhídrido de aripiprazol E que tienen un espectro de difracción de rayos X de polvos indicado en la figura 20.

95. Cristales de anhídrido de aripiprazol E que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en 2 θ = 8,0°, 13,7°, 14,6°, 17,6°, 22,5° y 24,0°.

96. Cristales de anhídrido de aripiprazol E que tienen bandas de absorción infrarroja particulares en 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm^{-1} en el espectro de IR (Kbr).

97. Cristales de anhídrido de aripiprazol E que exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 146,5° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

98. Cristales de anhídrido de aripiprazol E que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 94, 96 a 97.

99. Cristales de anhídrido de aripiprazol E que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 95 a 97.

100. Cristales de anhídrido de aripiprazol F que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 24.

101. Cristales de anhídrido de aripiprazol F que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que

tienen picos característicos en 2 θ = 11,3°, 13,3°, 15,4°, 22,8°, 25,2° y 26,9°.

102. Cristales de anhidrido de aripiprazol F que tienen bandas de absorción infrarroja particulares en 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 y 790 cm^{-1} en el espectro de IR (Kbr).

103. Cristales de anhidrido de aripiprazol F que exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 137,5° C y 149,8° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

104. Cristales de anhidrido de aripiprazol F que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 100, 102 a 103.

105. Cristales de anhidrido de aripiprazol F que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 101 a 103.

106. Cristales de anhidrido de aripiprazol G que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos indicado en la figura 28.

107. Cristales de anhídrido de aripiprazol G que tienen un espectro de difracción de rayos X en polvos que tiene picos característicos en 2 θ = 10,1°, 12,8°, 15,2°, 17,0°, 17,5°, 19,1°, 20,1°, 21,2°, 22,4°, 23,3°, 24,5° y 25,8°.

108. Cristales de anhídrido de aripiprazol G que tienen bandas de absorción infrarroja particulares en 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 y 787 cm^{-1} en el espectro de IR (Kbr).

109. Cristales de anhídrido de aripiprazol G que exhiben un pico endotérmico cercano a aproximadamente los 141,0° C y un pico exotérmico cercano a los 122,7° C en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico (velocidad de calentamiento 5° C/min).

110. Cristales de anhídrido de aripiprazol G que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 106, 108 a 109.

111. Cristales de anhídrido de aripiprazol G que tienen todas las propiedades fisicoquímicas definidas en las reivindicaciones 107 a 109.

112. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol C de acuerdo con la reivindicación 85 ó 86, caracterizado por el calentamiento de los cristales de anhídrido de aripiprazol a una temperatura superior a los 140° C e inferior a los 150° C.

113. Un proceso para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol D de acuerdo con la reivindicación 92 ó 93, caracterizado por su recristalización a partir del tolueno.

114. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol E de acuerdo con la reivindicación 98 ó 99, caracterizado por el calentamiento y la disolución de los cristales de anhídrido de aripiprazol en acetonitrilo y, luego, su enfriamiento.

115. Un proceso para preparar cristales de anhídrido de aripiprazol F de acuerdo con la reivindicación 104 ó 105, caracterizado por el calentamiento de una suspensión de anhídrido de aripiprazol en acetona.

116. Un proceso para preparar los cristales de anhídrido de aripiprazol G de acuerdo con la reivindicación 110 ó 111, caracterizado por dejar reposar el anhídrido de

aripiprazol en cristales en un recipiente sellado a temperatura ambiente durante al menos 2 semanas.

117. Una composición farmacéutica que comprende al menos un cristal de anhídrido de aripiprazol seleccionado del grupo que consiste en cristales de anhídrido de aripiprazol C de acuerdo con la reivindicación 85, los cristales de anhídrido de aripiprazol D de acuerdo con la reivindicación 92, los cristales de anhídrido de aripiprazol E de acuerdo con la reivindicación 98, los cristales de anhídrido de aripiprazol F de acuerdo con la reivindicación 104 y los cristales de anhídrido de aripiprazol G de acuerdo con la reivindicación 110, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

118. Una composición farmacéutica que comprende al menos un cristal de anhídrido de aripiprazol seleccionado de los cristales de anhídrido de aripiprazol C de acuerdo con la reivindicación 86, los cristales de anhídrido de aripiprazol D de acuerdo con la reivindicación 93, los cristales de anhídrido de aripiprazol E de acuerdo con la reivindicación 99, los cristales de anhídrido de aripiprazol F de acuerdo con la reivindicación 105, y los cristales de anhídrido de aripiprazol G de acuerdo con la reivindicación 111, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

119. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol C definidos en la reivindicación 85, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

120. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol C definidos en la reivindicación 86, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

121. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol D definidos en la reivindicación 92, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

122. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol D definidos en la reivindicación 93, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación

de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

123. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol E definidos en la reivindicación 98, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

124. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol E definidos en la reivindicación 99, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

125. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol F definidos en la reivindicación 104, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

126. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de

aripiprazol F definidos en la reivindicación 105, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

127. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol G definidos en la reivindicación 110, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

128. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de los cristales de anhidrido de aripiprazol G definidos en la reivindicación 111, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

129. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol C definidos en la reivindicación 85 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

130. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol C definidos en la reivindicación 86 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

131. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol D definidos en la reivindicación 92 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

132. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol D definidos en la reivindicación 93 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

133. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol E definidos en la

reivindicación 98 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

134. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol E definidos en la reivindicación 99 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

135. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol F definidos en la reivindicación 104 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

136. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol F definidos en la reivindicación 105 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

137. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una

preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol G definidos en la reivindicación 110 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

138. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol G definidos en la reivindicación 111 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

139. Un proceso parar preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

140. Un proceso para la preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de anhídrido de aripiprazol convencionales y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

141. Una preparación oral sólida farmacéutica que tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

142. La preparación oral sólida farmacéutica preparada mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 139, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

143. La preparación oral sólida farmacéutica preparada mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 140, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica que tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

144. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol C definidos en la reivindicación 85 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral

sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más c n un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

145. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol C definidos en la reivindicación 86 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

146. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol D definidos en la reivindicación 92 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

147. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol D definidos en la reivindicación 93 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

148. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol E definidos en la reivindicación 98 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

149. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol E definidos en la reivindicación 99 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o

más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

150. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol F definidos en la reivindicación 104 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

151. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol F definidos en la reivindicación 105 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

152. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhídrido de aripiprazol G

definidos en la reivindicación 110 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

153. La preparación oral sólida farmacéutica que comprende los cristales de anhidrido de aripiprazol G definidos en la reivindicación 111 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

154. Un proceso para preparar gránulos, caracterizado por la granulación húmeda de cristales de hidrato de aripiprazol convencionales, el secado de los gránulos obtenidos a 70 - 100° C y la clasificación de los mismos según el tamaño, luego el nuevo secado de los gránulos clasificados a 70 - 100° C.

155. Un proceso para una preparación oral sólida farmacéutica, caracterizado por el secado de una preparación oral sólida farmacéutica que comprende cristales de hidrato de aripiprazol convencionales y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables a 70 - 100° C.

156. La preparación oral sólida farmacéutica preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 154, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

157. La preparación oral sólida farmacéutica preparada por medio del proceso de acuerdo con la reivindicación 155, donde dicha preparación oral sólida farmacéutica tiene al menos una velocidad de disolución seleccionada del grupo que consiste en el 60 % o más con un pH 4,5 luego de 30 minutos, el 70 % o más con un pH 4,5 luego de 60 minutos, y el 55 % o más con un pH 5,0 luego de 60 minutos.

Resumen

La presente invención provee formas de baja higroscopicidad de aripiprazol y procesos para prepararlas, las cuales no se convertirán en un hidrato ni perderán su solubilidad original, aun cuando se almacene una preparación medicinal que contenga los cristales de anhídrido de aripiprazol durante un período prolongado.

FIG.1

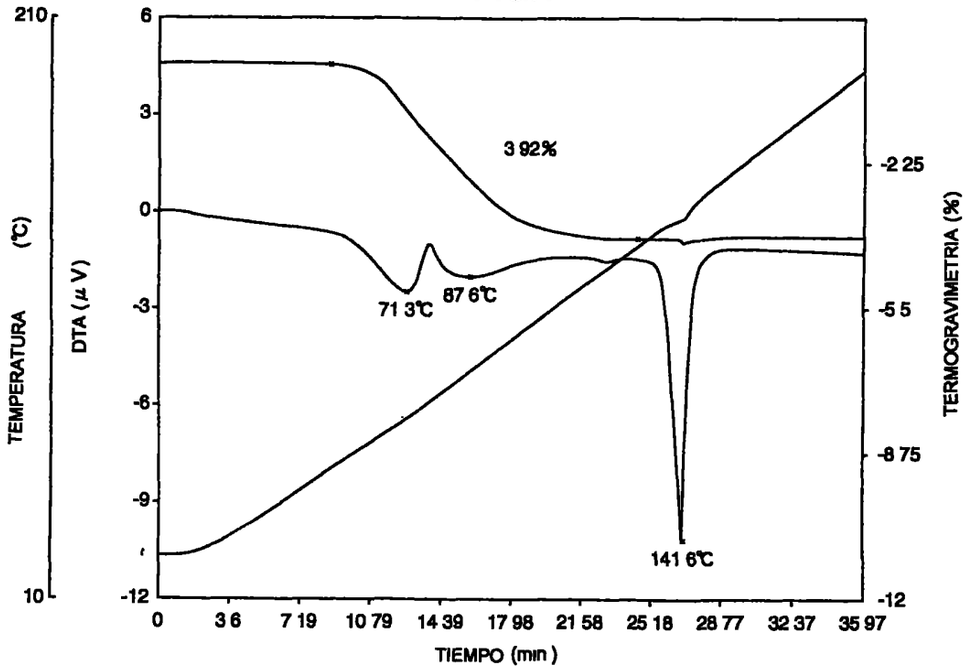

210
10
TEMPERATURA (°C)
DTA (μ V)
6
3
0
-3
-6
-9
-12
3 92%
71 3°C
87 6°C
141 6°C
-2 25
-5 5
-8 75
-12
TERMOGRAVIMETRIA (%)
0
3 6
7 19
10 79
14 39
17 98
21 58
25 18
28 77
32 37
35 97
TIEMPO (min)

FIG.2

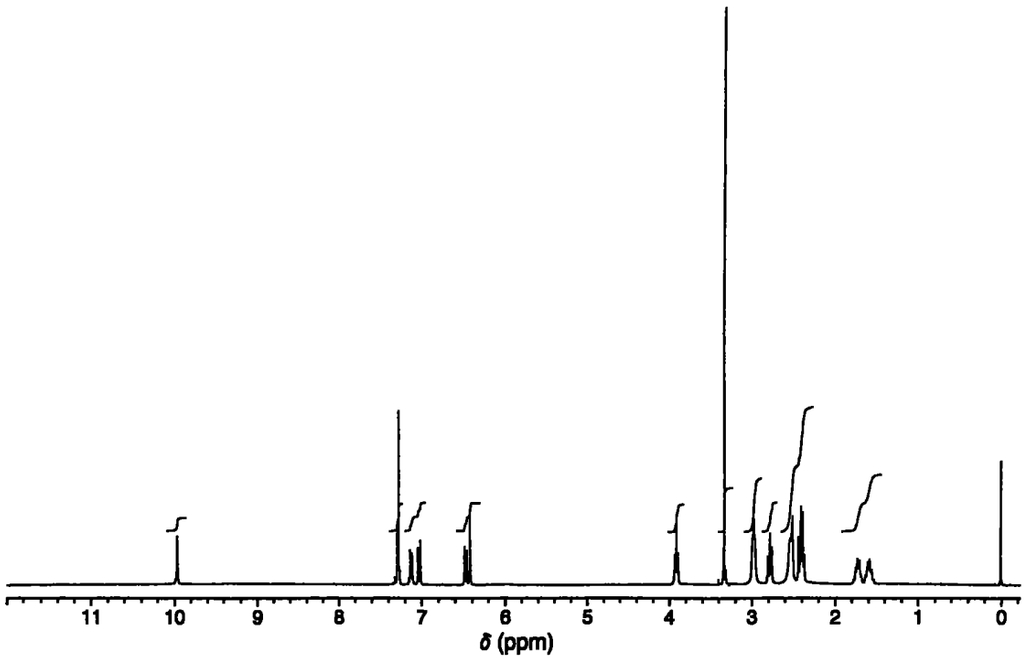


FIG.3

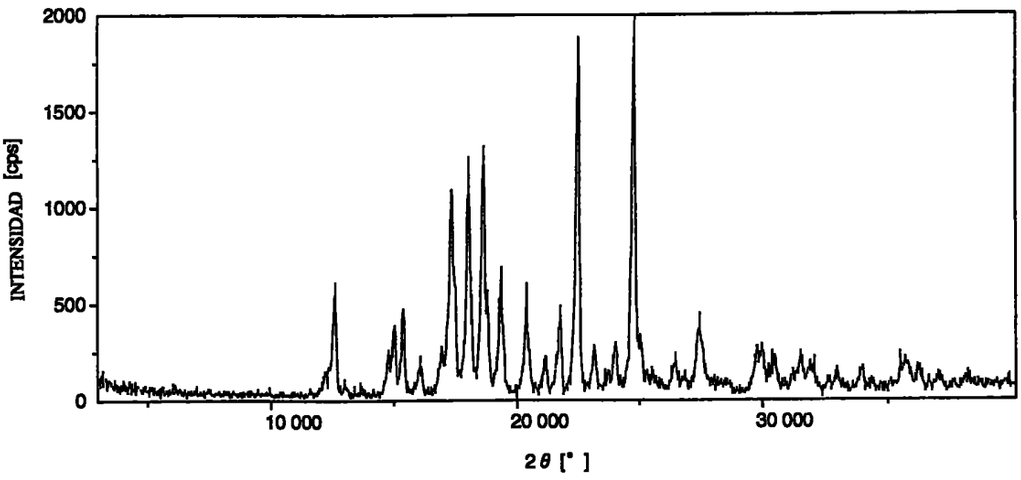


FIG.4

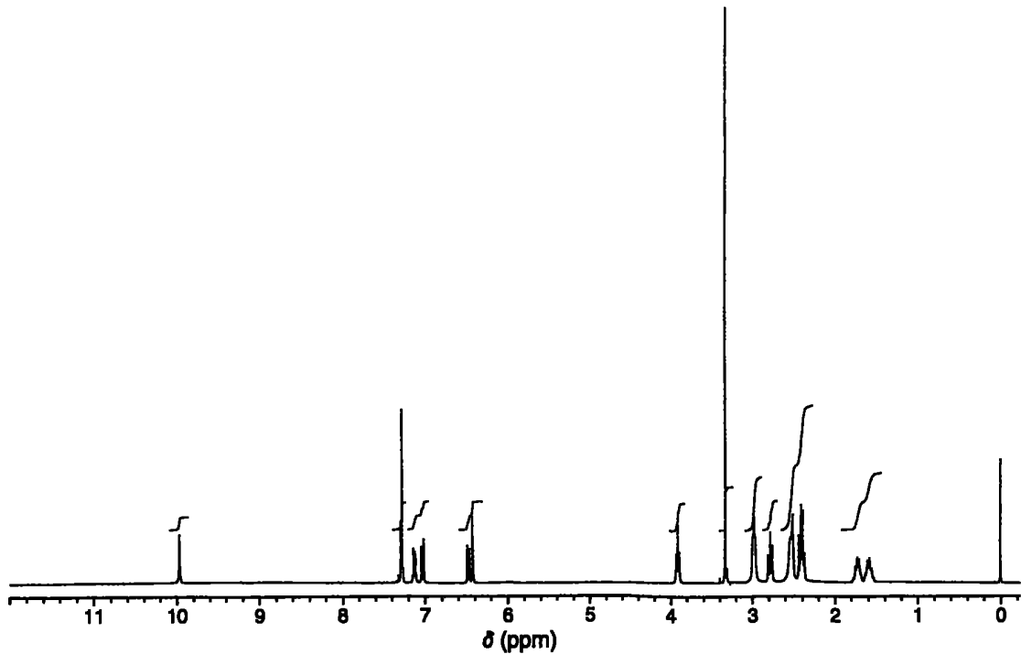


FIG.5

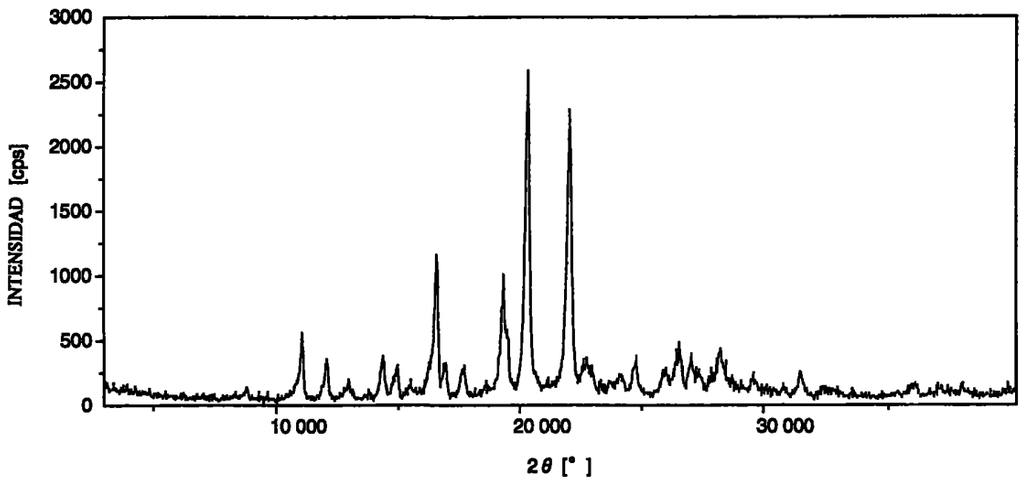

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
INTENSIDAD [cps]
10 000
20 000
30 000
2θ [°]

FIG.6

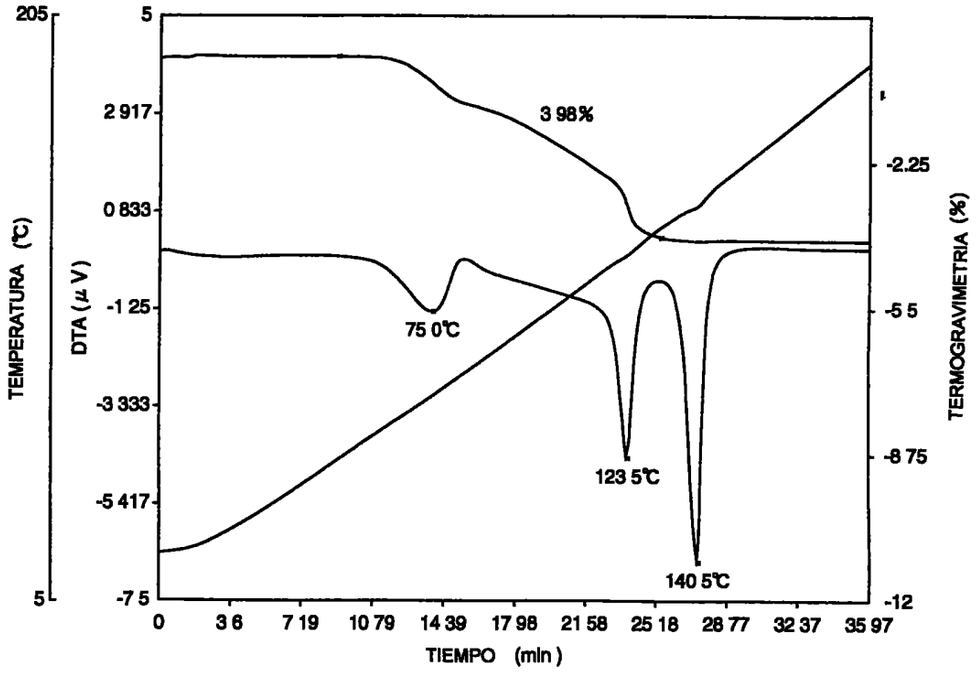

205
5
TEMPERATURA (°C)
DTA (μ V)
5
2 917
0 833
-1 25
-3 333
-5 417
-7 5
3 98%
75 0°C
123 5°C
140 5°C
-2.25
-5 5
-8 75
-12
TERMOGRAVIMETRIA (%)
0
3 6
7 19
10 79
14 39
17 98
21 58
25 18
28 77
32 37
35 97
TIEMPO (min)

FIG.7

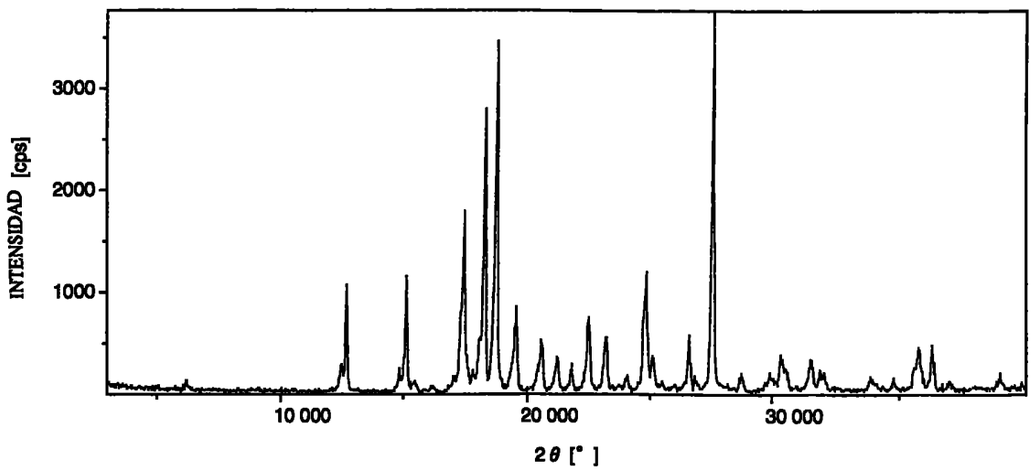


FIG.8

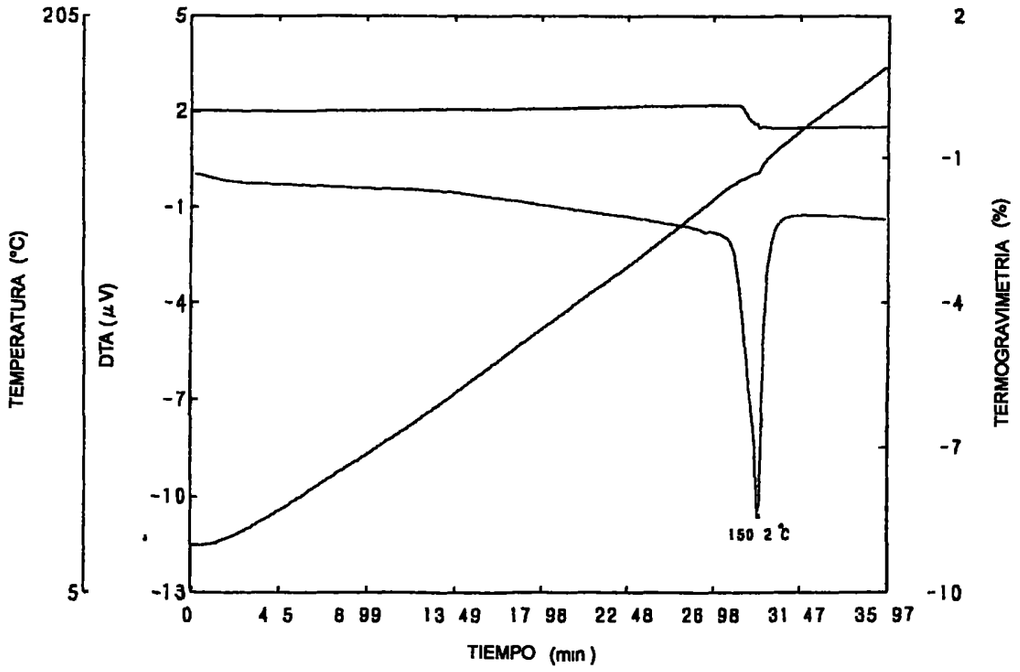

205
5
TEMPERATURA (°C)
DTA (μV)
5
2
-1
-4
-7
-10
-13
2
-1
-4
-7
-10
TERMOGRAVIMETRIA (%)
150 2 °C
0
4 5
8 99
13 49
17 98
22 48
26 98
31 47
35 97
TIEMPO (min)

FIG.9

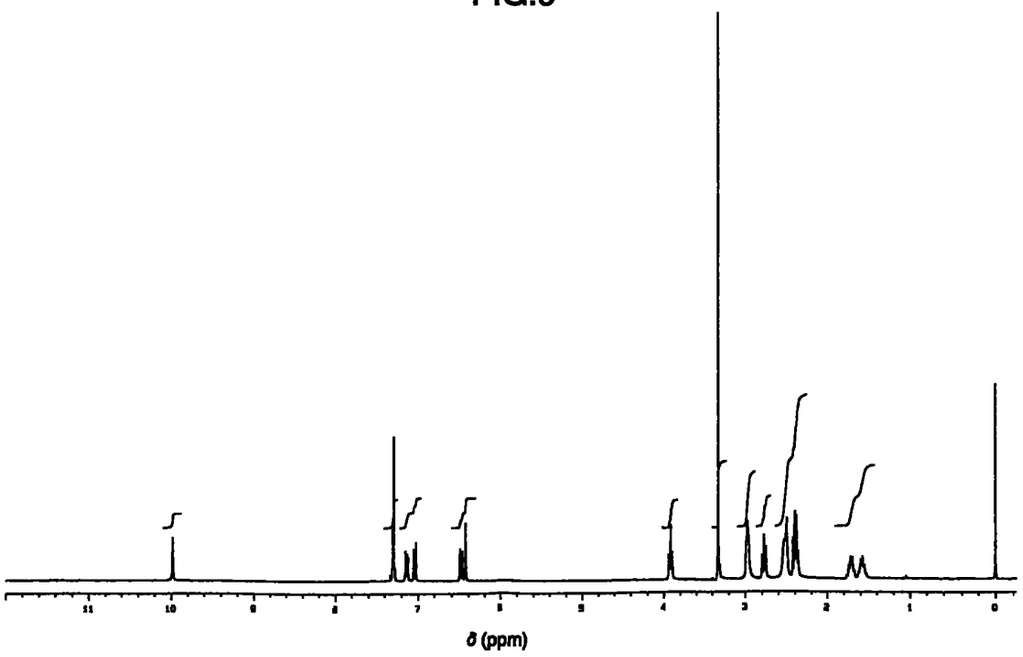


FIG.10

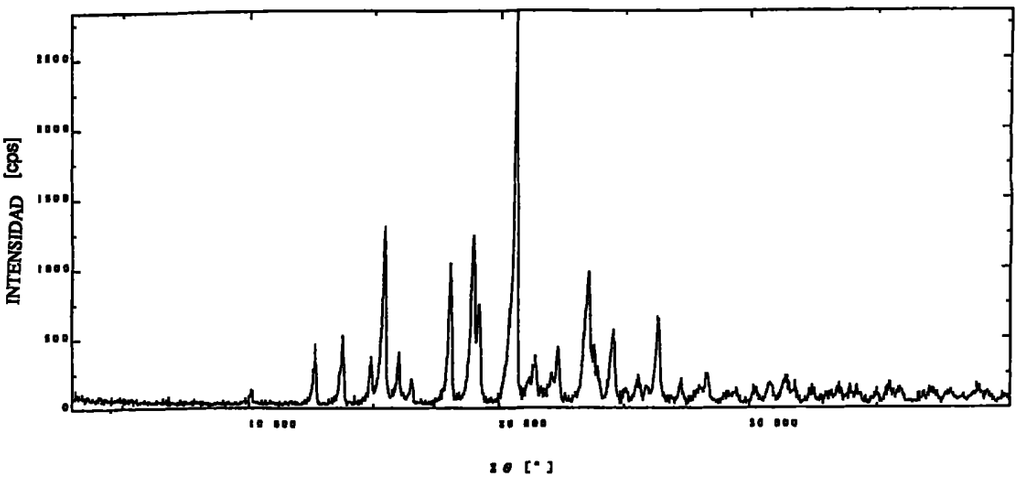


FIG.11

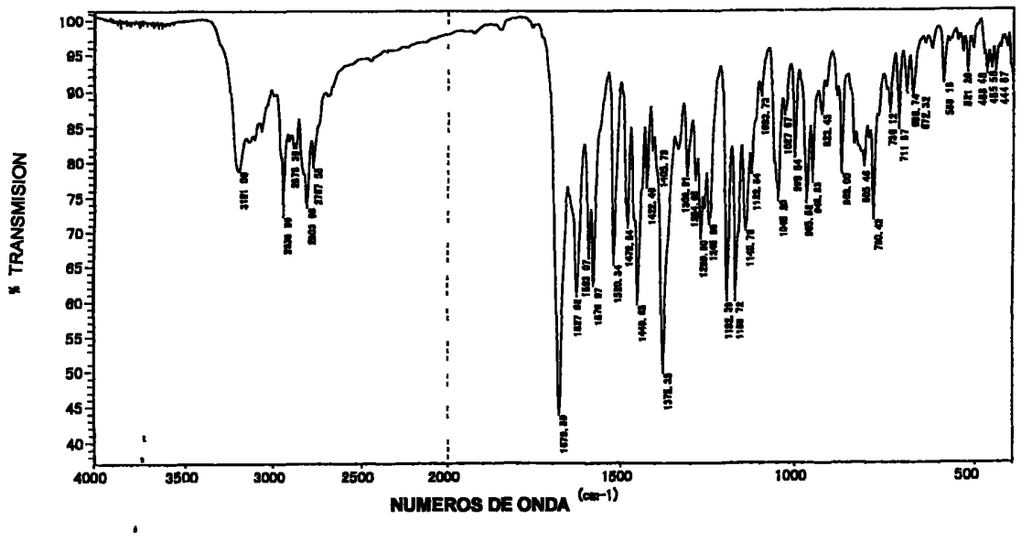

% TRANSMISION
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
NUMEROS DE ONDA (cm-1)

FIG.12

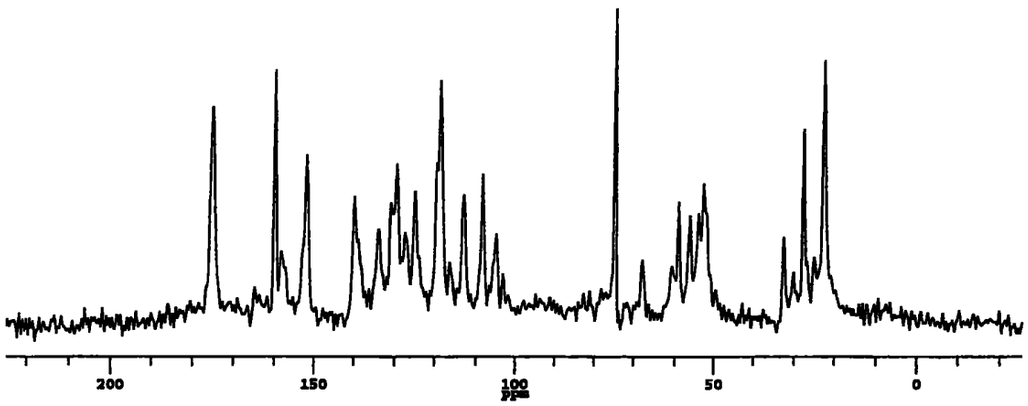


FIG.13

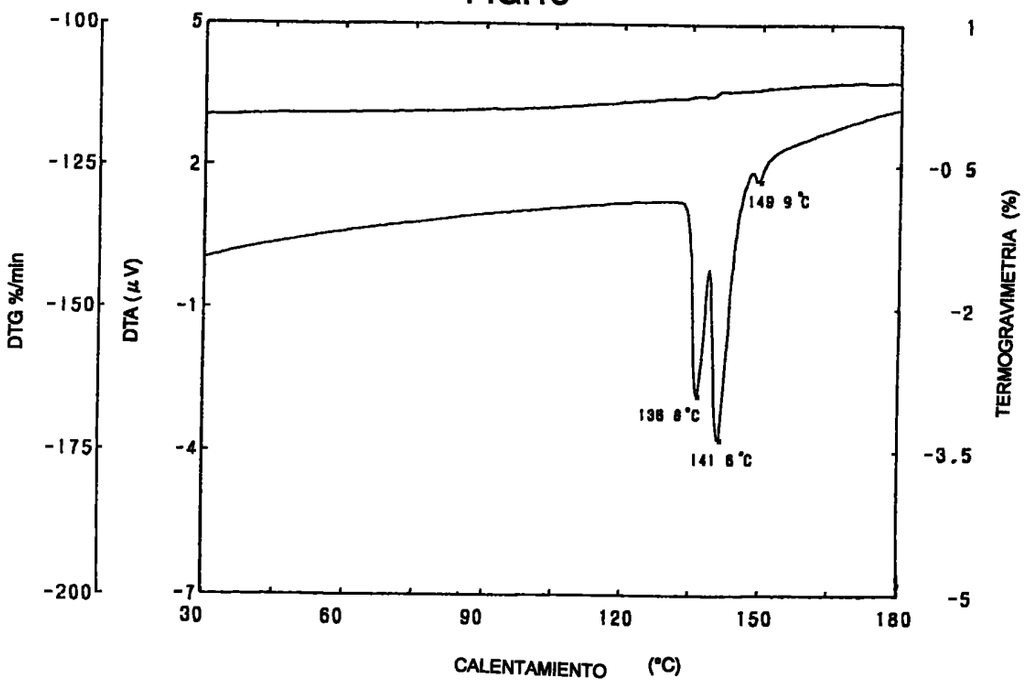
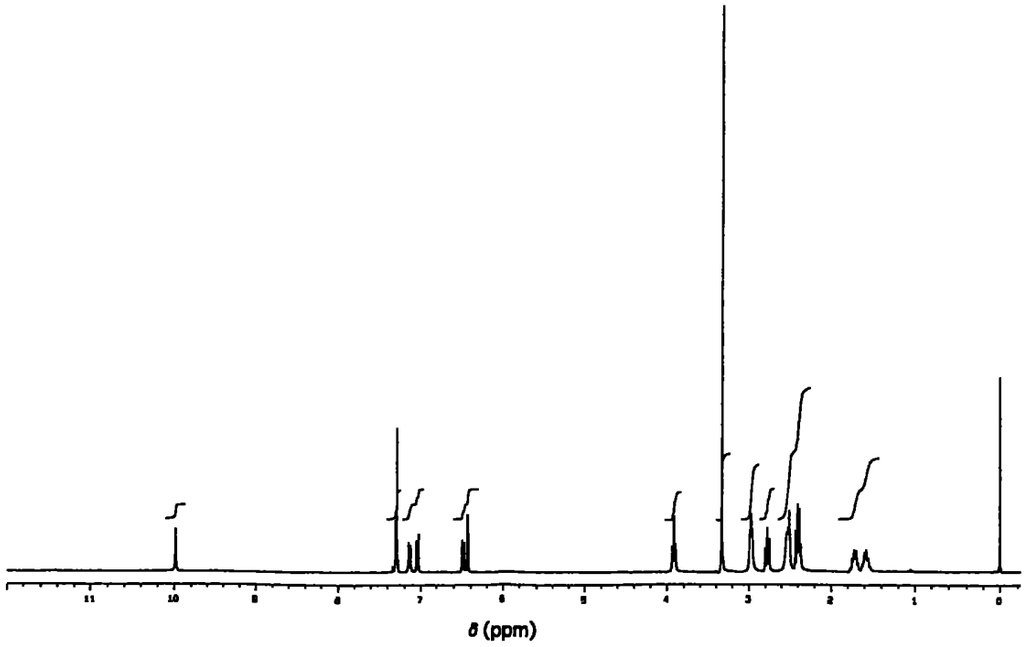

-100
-125
-150
-175
-200
DTG %/min
5
2
-1
-4
-7
DTA (μV)
1
-0 5
-2
-3.5
-5
TERMOGRAVIMETRIA (%)
149 9 °C
138 8 °C
141 6 °C
30
60
90
120
150
180
CALENTAMIENTO (°C)

FIG.14



19431

FIG.15

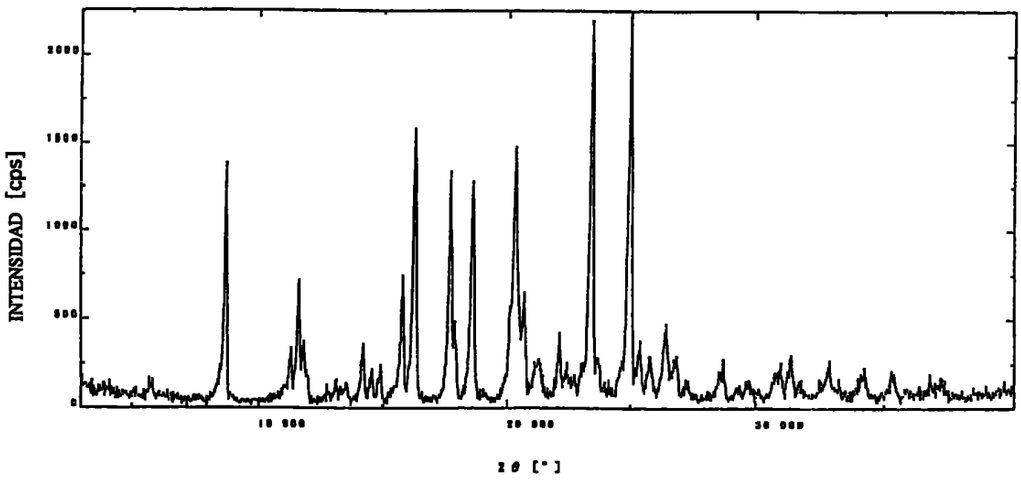


FIG.16

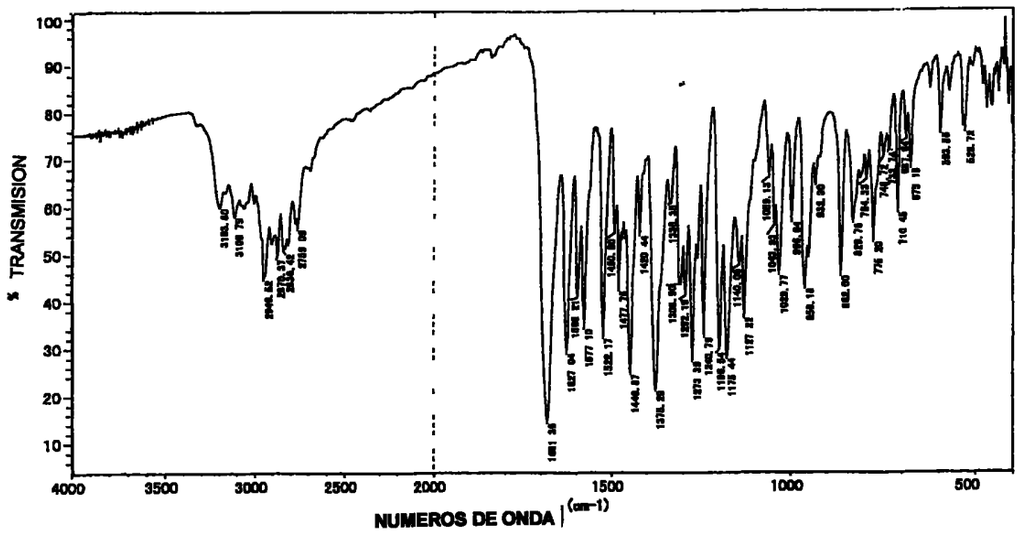

% TRANSMISION
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
NUMEROS DE ONDA (cm-1)

FIG.17

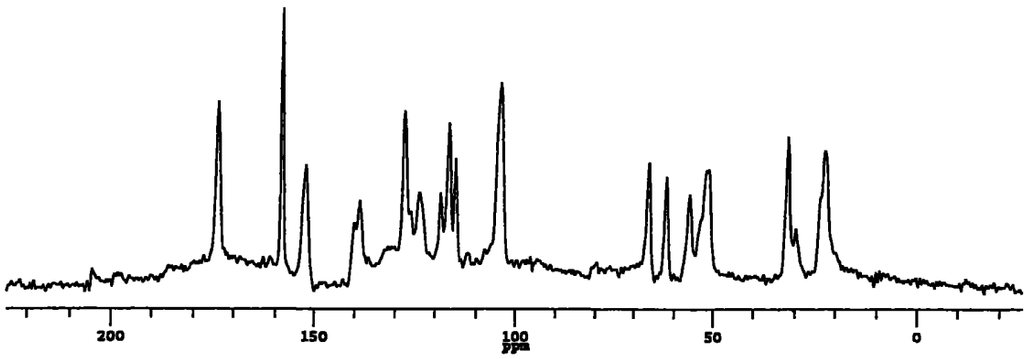


FIG.18

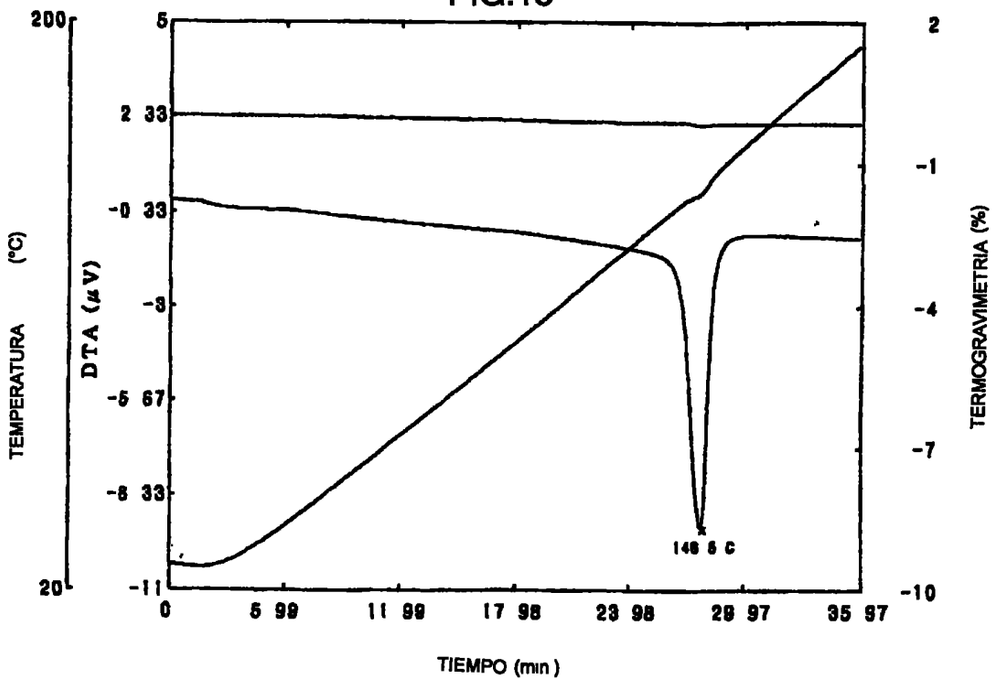

200
20
TEMPERATURA (°C)
5
2 33
-0 33
-3
-5 67
-8 33
-11
DTA (µV)
2
-1
-4
-7
-10
TERMOGRAVIMETRIA (%)
146 6 C
0
5 99
11 99
17 98
23 98
29 97
35 97
TIEMPO (min)

FIG.19

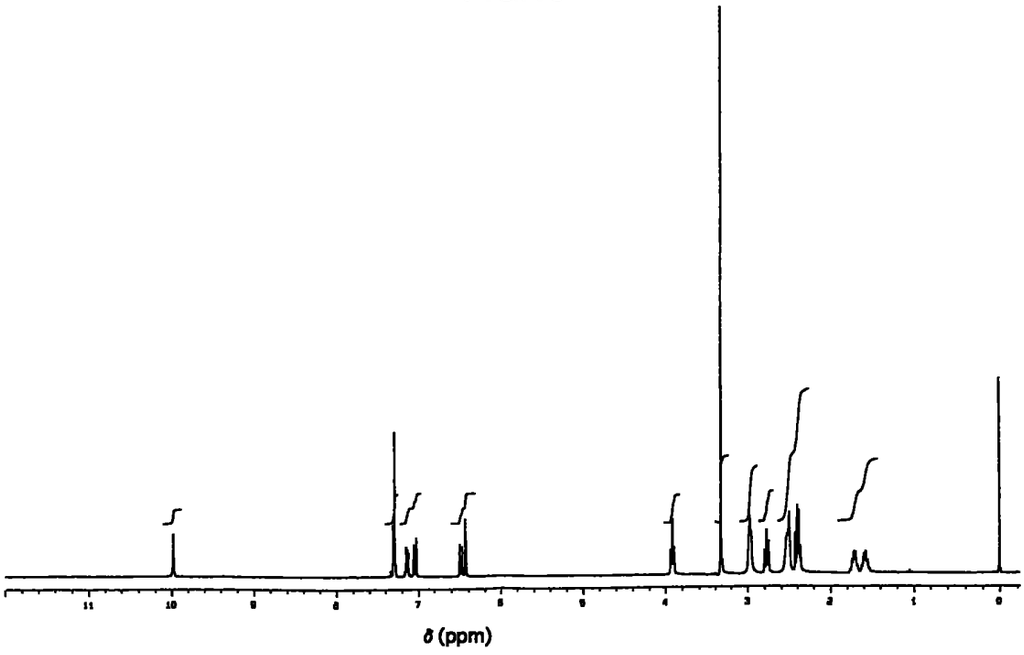


FIG.20

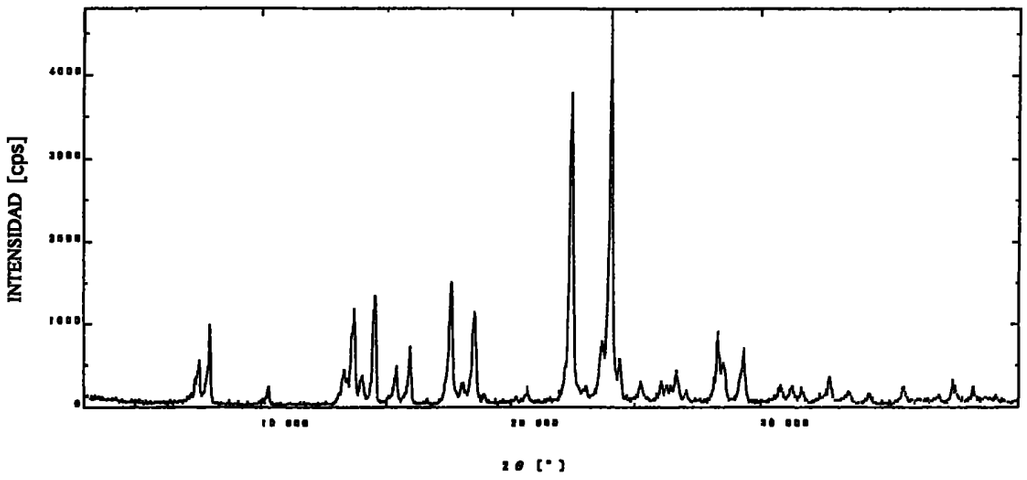


FIG.21

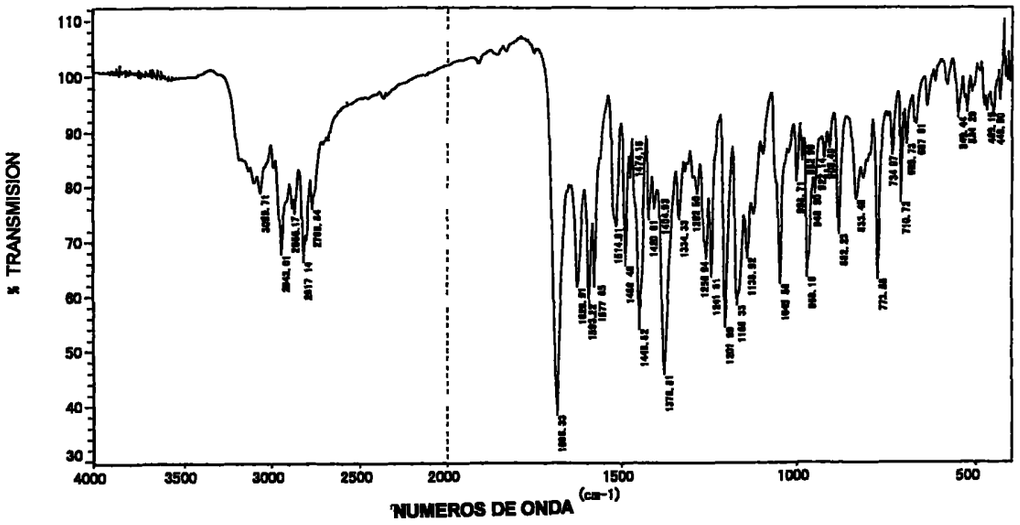

% TRANSMISION
110
100
90
80
70
60
50
40
30
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
NUMEROS DE ONDA (cm-1)

FIG.22

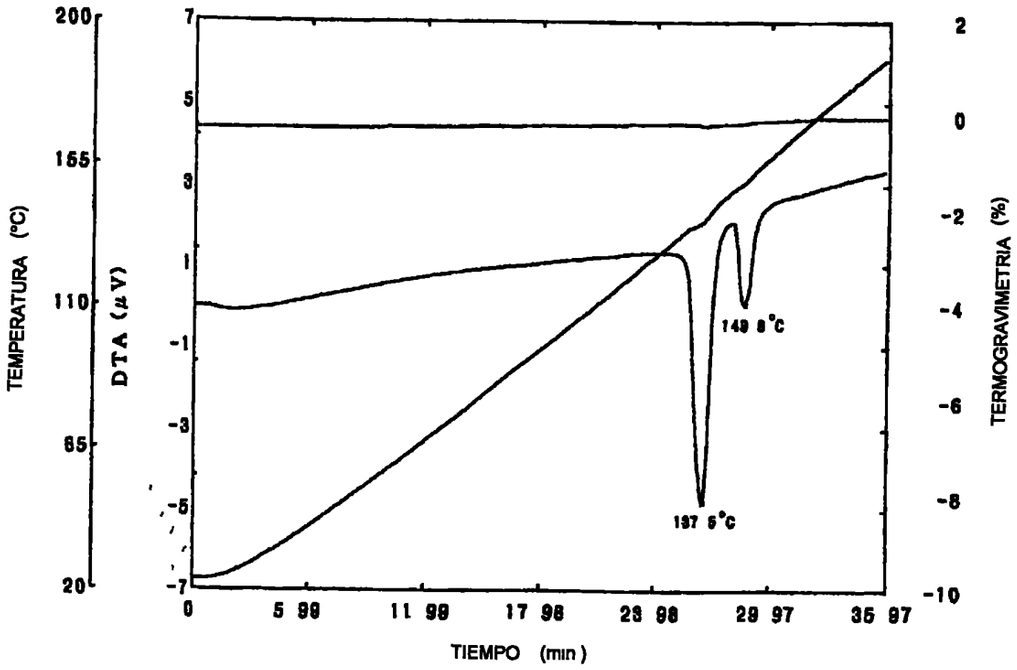

TEMPERATURA (°C)
200
155
110
65
20
DTA (μV)
7
5
3
1
-1
-3
-5
-7
TERMOGRAVIMETRIA (%)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
149 8°C
197 5°C
0
5 99
11 99
17 98
23 98
29 97
35 97
TIEMPO (min)

FIG.23

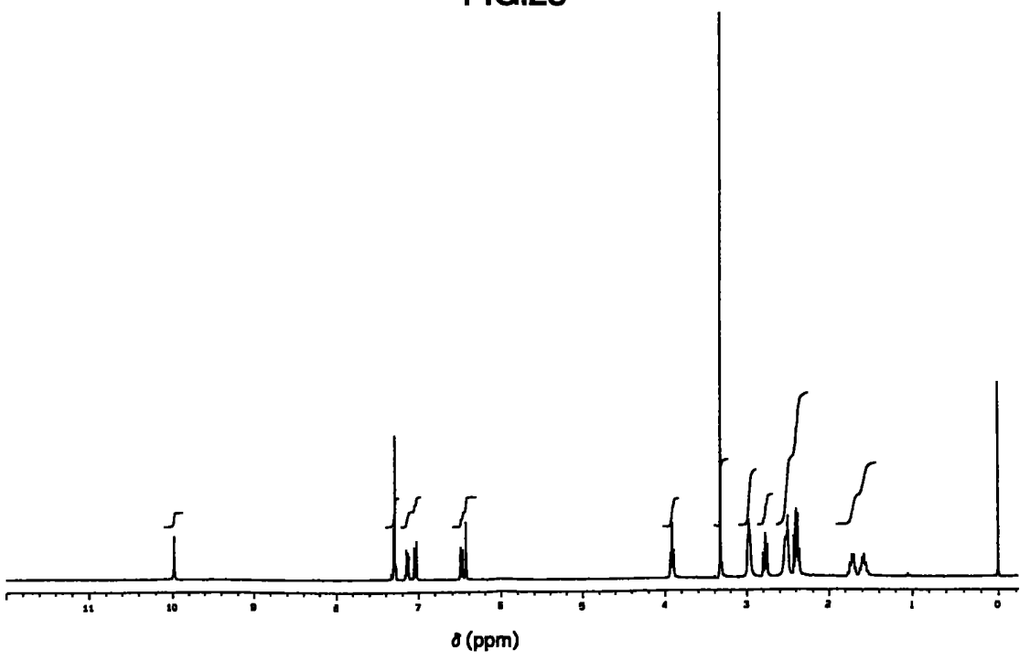


FIG.24

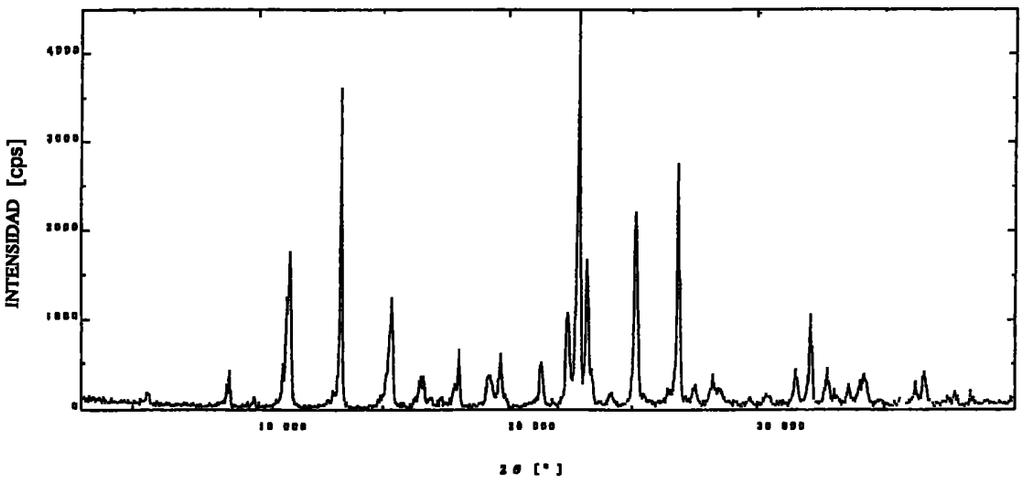


FIG.25

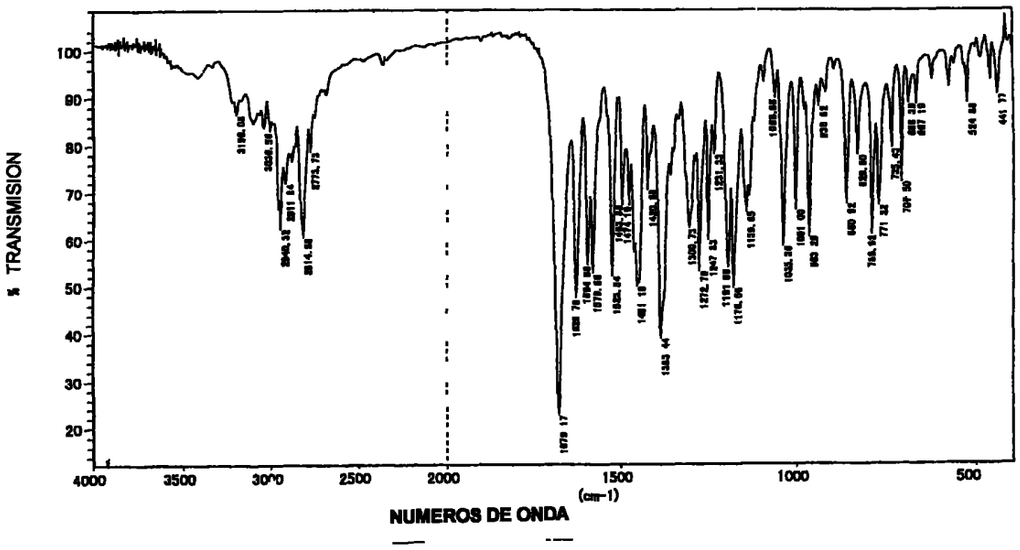

% TRANSMISION
100
90
80
70
60
50
40
30
20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
(cm-1)
NUMEROS DE ONDA

FIG.26

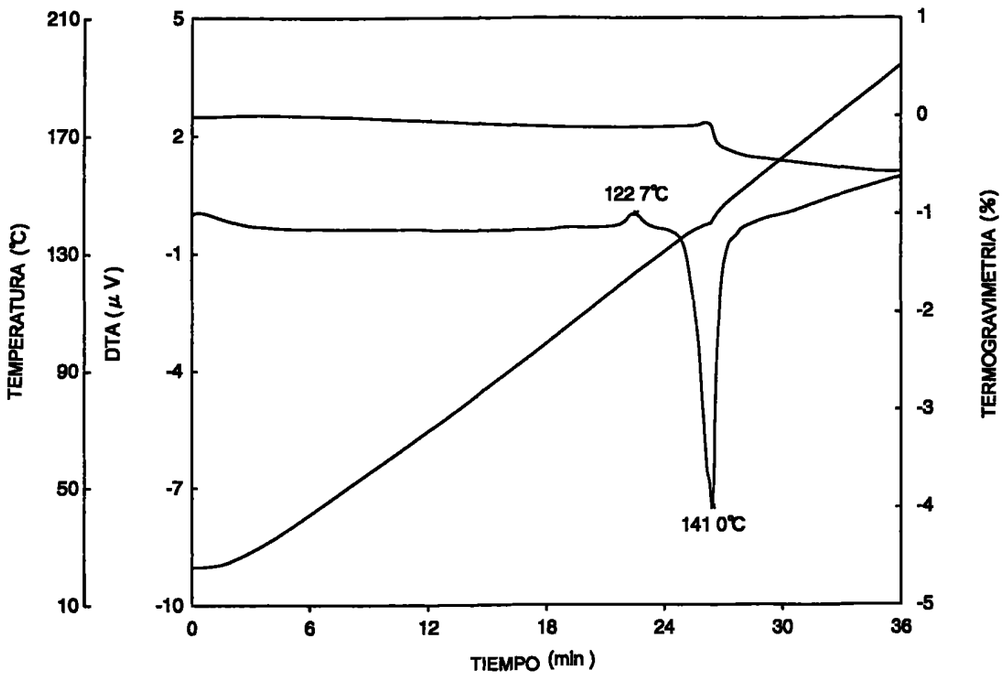

TEMPERATURA (℃)
DTA (μ V)
TERMOGRAVIMETRIA (%)
TIEMPO (min)
122.7℃
141.0℃
210
170
130
90
50
10
5
2
-1
-4
-7
-10
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
0
6
12
18
24
30
36

FIG.27

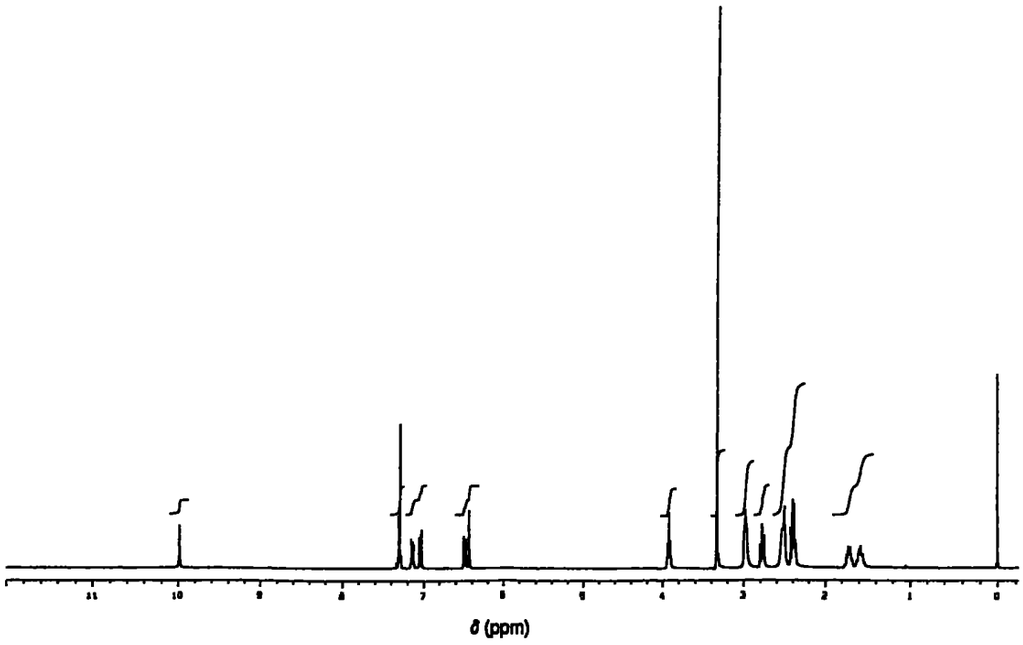
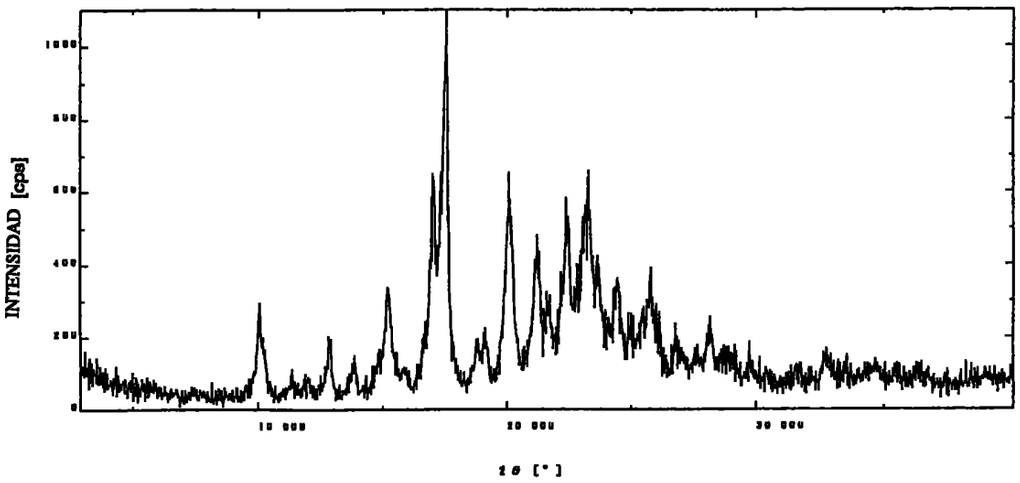


FIG.28



LF/R7

FIG.29

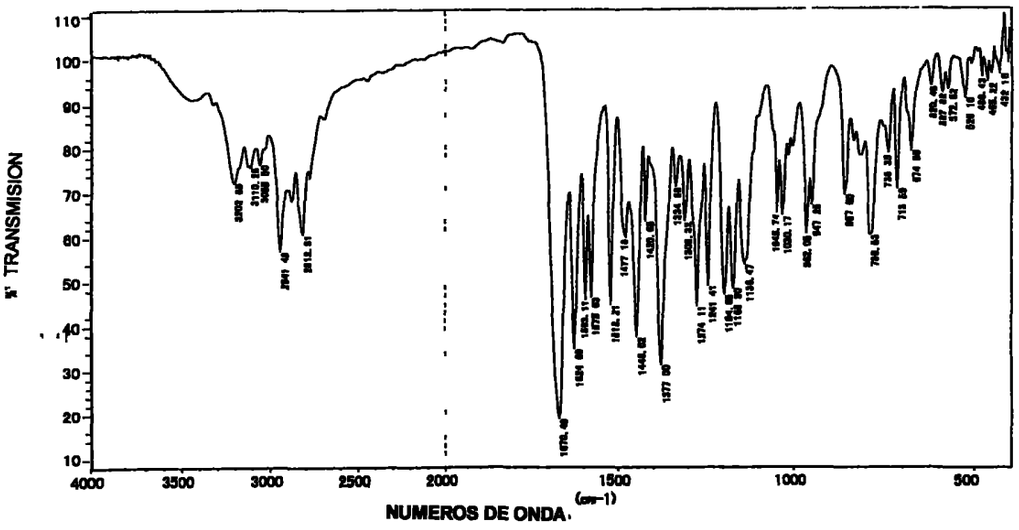

% TRANSMISION
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
NUMEROS DE ONDA (cm-1)

FIG.30

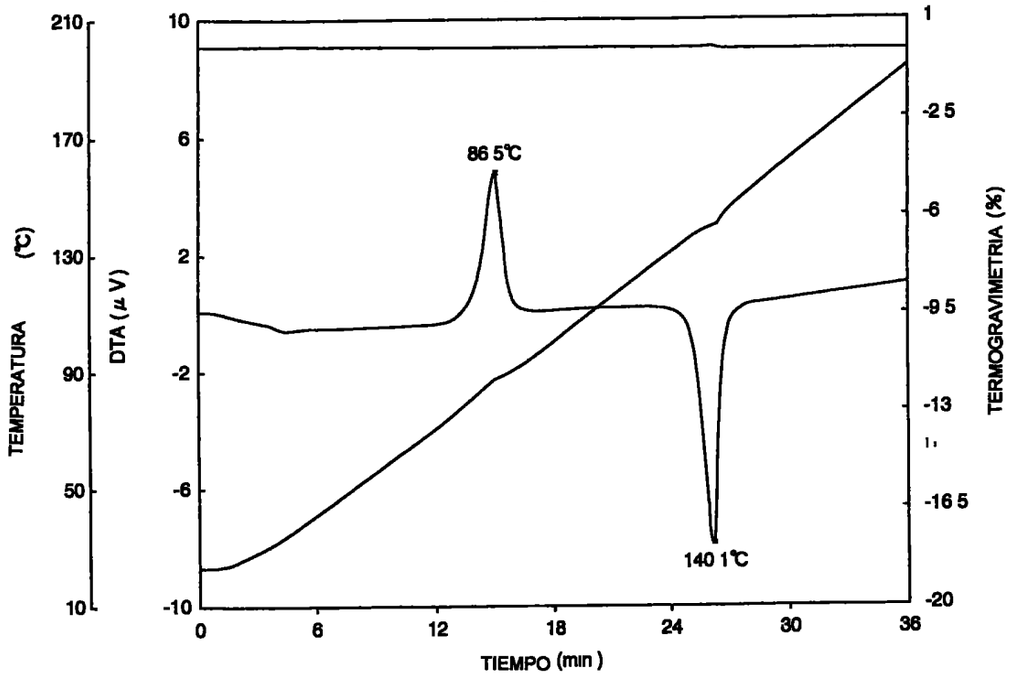
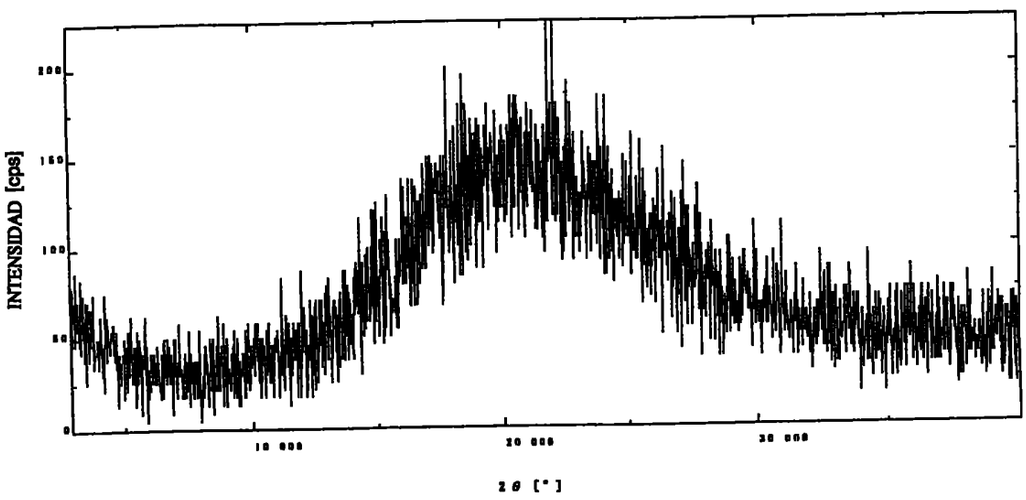

TEMPERATURA (℃)
DTA (μV)
TERMOGRAVIMETRIA (%)
TIEMPO (min)
86.5℃
140.1℃
210
170
130
90
50
10
10
6
2
-2
-6
-10
1
-2.5
-6
-9.5
-13
-16.5
-20
0
6
12
18
24
30
36

FIG.31



~~427~~
428

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
W0643-00		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/JP 02/ 09858	25/09/2002	25/09/2001
Applicant		
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

~~450~~ 429

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 02/09858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/496 C07D215/22 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YASUO OSHIRO ET AL: "Novel Antipsychotic Agents with Dopamine Autoreceptor Agonist Properties: Synthesis and Pharmacology of 7-'4-(4-Phenyl-1-piperazinyl)butoxy!-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 5, 26 February 1998 (1998-02-26), pages 655-657, XP002948810 ISSN: 0022-2623 see compound 28 page 661	1-140, 142-157
X	EP 0 367 141 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 9 May 1990 (1990-05-09) cited in the application example 1	1-140, 142-157

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 November 2002	21/11/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schmid, J-C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/JP 02 /09858

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 141

Present claim 141 relates to a product defined by reference to a desirable characteristic or property, namely having a specific dissolution rate.
The claim covers all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only one of such products . In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to aripiprazole.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP 02/09858

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 57-65 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 141
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/JP 02/09858

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0367141 A	09-05-1990	BR 1100204 A3	01-08-2000
		CN 1042537 A ,B	30-05-1990
		DE 68925405 D1	22-02-1996
		DE 68925405 T2	27-06-1996
		DK 539789 A	01-05-1990
		EP 0367141 A2	09-05-1990
		ES 2084594 T3	16-05-1996
		HK 1002706 A1	11-09-1998
		JP 2893175 B2	17-05-1999
		JP 10045717 A	17-02-1998
		JP 2976282 B2	10-11-1999
		JP 10045718 A	17-02-1998
		JP 7165720 A	27-06-1995
		JP 2191256 A	27-07-1990
		JP 2608788 B2	14-05-1997
		KR 138529 B1	15-05-1998
		MX 9202934 A1	30-06-1992
		US 5006528 A	09-04-1991

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

INFORME INTERNACIONAL DE INVESTIGACION

(Articulo18, Normas 43 y 44 del PCT)

Numero de referencia de radicación del Solicitante o Agente: WO643-00

PARA ACCION FUTURA: Consultar la notificación de transmisión del Informe Internacional de Investigación (Formato PCT/ISA/220) al igual que el punto 5 a continuación en donde sea pertinente.

Solicitud Internacional No.: PCT/ JP 02/ 09858

Fecha de Radicación Internacional (día/mes/año): 25/09/2002

Fecha de Prioridad (La Primera) (día/mes/año): 25/09/2001

Solicitante: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD

Este Informe Internacional de Investigación fue preparado por este Ente Internacional de Búsqueda y se le envía al solicitante de acuerdo con lo dispuesto en el Articulo 18. Copia de este Informe se le envía a la Oficina Internacional.

OSCAR RUEDA CHADID
EVALUADOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-
MINISTERIO DE JUSTICIA

~~435~~
434

Este Informe Internacional de Investigación tiene en su original 5 paginas

X El Informe esta igualmente acompañado de una copia de cada uno de los documentos previos del arte que se citan en este informe.

1. **Fundamentos del Informe**

   a. Con respecto del **Idioma,** se llevo acabo la Investigación Internacional con base en la Solicitud Internacional y en el Idioma en que se hizo la radicación. A menos que se hubiese indicado otro procedimiento distinto en esta sección.

   _ La Investigación Internacional se llevo a cabo con base en una traducción de la Solicitud Internacional presentada a esta Oficina (norma 23.1 (b)).

   b. Con respecto de **los nucleotidos y/o secuencia de aminoácidos** divulgados en la solicitud Internacional, se llevo a cabo la Investigación Internacional de acuerdo con la secuencia que se señala a continuación:

   _ Contenida en la solicitud Internacional en forma escrita.

   _ Presentada conjuntamente con la solicitud Internacional en forma legible y por computador.

   _ Presentada posteriormente a esta oficina en forma escrita.

   _ Presentada posteriormente a esta oficina en forma legible y por computador.

GABRIEL GRUESO CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

_ La declaración que consiste en que la lista de secuencia escrita y presentada posteriormente no excede la divulgación en la solicitud Internacional tal como se radico se encuentra plenamente suministrada.

_ Se suministro declaración en el sentido de que la información registrada en formato legible y por computador es idéntica a la lista de secuencias por escrito.

2. X **Algunas reivindicaciones demostraron su imposibilidad de Búsqueda. (Ver casilla I).**

3. _ **Carece de unidad de invención . (Ver casilla II).**

4. Con respecto del **titulo,**

X El texto es aprobado tal y como fue presentado por el solicitante.

_ El texto ha sido establecido por esta oficina de manera que su lectura sea la siguiente:

5. Con respecto del **resumen,**

X El texto es aprobado tal y como fue presentado por el solicitante.

_ El texto ha sido establecido, de acuerdo con la norma 38.2 (b), por esta oficina como aparece en la casilla III. El solicitante podrá, dentro del mes siguiente a la fecha de envío por correo de este Informe Internacional de Búsqueda, presentar comentarios a esta oficina.

GABRIEL GUEDA CHADID
FUNCIONARIO OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-8:

437

436

6. La figura de los dibujos que deban publicarse junto con el resumen es la figura No.: _____

_ De acuerdo con las sugerencias presentadas por el solicitante.

_ Debido a que el solicitante no sugirió ninguna figura.

_ Debido a que la figura que aquí se presenta caracteriza mejor la invención.

X Ninguna de las figuras

GABRIEL RUEDA CHADID
REGISTRADOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29
MINISTERIO DE JUSTICIA

~~408~~
437

INFORME INTERNACIONAL DE INVESTIGACION

Solicitud Internacional No.: PCT/JP 02/09858

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO MATERIA DE ESTE INFORME:

IPC 7 A61K31/496 CO7D215/22 A61P25/18

De acuerdo con la clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.

B. CAMPOS DE BUSQUEDA:

Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación).

IPC 7 A61K CO7D

Documentación investigada distinta de la documentación mínima hasta el punto en que tales documentos queden incluidos en los campos investigados.

Base electrónica de Datos consultada durante la investigación internacional (Nombre de la base de datos y, cuando fuere preciso, indicar los términos utilizados de búsqueda.

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

GABRIEL SUED R. CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERARON RELEVANTES		
Categoría °	Cita de documento, señalando en lo pertinente los pasajes correspondientes	Relevante para la Reivindicación No.
X	YASUO OSHIRO ET AL: "Agentes Antisicoticos con propiedades Agonistas autoreceptoras para la Dopamina: síntesis y farmacología de 7- ' 4- (4- fenil – 1 – piperazinil) butoxi ¡ -3 -, 4 – dihidro – 2 (1H)) – quinolina con sus derivados" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Vol. 41, No. 5, 26 de Febrero 1998 (1998-02-26), Paginas 655-657, XP002948810 ISSN: 0022-2623 Consultar el compuesto 28 Pagina 661	1-140, 142-157
X	EP 0 367 141 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 9 DE Mayo 1990 (1990-05-09) Citado en la solicitud, Ejemplo 1 ——	1-140, 142-157

GABRIEL QUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

_	Los documentos posteriores se encuentran listados en la continuación de casilla C
X	Los miembros de la familia de patentes se encuentran listados en el anexo

o Categorías especiales de documentos citados:

"A" Documento que define el estado general del arte que no se considera de relevancia particular.

"E" Documento inicial, pero publicado en la fecha de radicación internacional o con posterioridad a la misma.

"L" Documento que puede originar dudas en cuanto a una o varias de las reivindicaciones prioritarias o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (según se especifique).

"O" Documento que se refiere a una divulgación oral, uso, exhibición u otros medios.

"P" Documento publicado con anterioridad a la fecha internacional de radicación, pero con posterioridad a la fecha reivindicada de prioridad.

"T" Documento posterior publicado después de la fecha internacional de radicación o de la fecha de prioridad, que no esta en conflicto con la solicitud, pero que se cita con el fin de comprender el principio o teoría inherentes al invento.

"X" Documento de relevancia particular: el invento reivindicado no se puede considerar novedoso o no se puede entender que involucre un paso inventivo cuando el documento es tomado por sí solo.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-8.
MINISTERIO DE JUSTICIA

"Y" Documento de relevancia particular: el invento reivindicado no puede considerarse como aquel que involucre un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o varios de tales documentos, y que dicha combinación resulte obvia para una persona debidamente capacitada en la materia.

"&" El documento hace parte del mismo grupo de patentes.

Fecha de finalización real de la búsqueda internacional: 14 de Noviembre 2002
Fecha de envío por correo del informe internacional de búsqueda: 21/11/2002
Nombre y dirección del ISA European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016
Funcionario Autorizado: Schmid, J-C

GABRIEL [illegible] CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

441

INFORMACION POSTERIOR QUE CONTINUA DEL PCT/ISA/ 210

Continuación de la casilla I.2

Reivindicación No. : 141

La presente reivindicación 141 se relaciona con un producto definido por referencia a una característica o propiedad deseable, que tiene esencialmente una tasa especifica de disolución.

La reivindicación cubre a todos los productos que tengan dicha característica o propiedad, en tanto que la solicitud ofrece un soporte dentro de la significación del Articulo 6 PCT y/o divulgación dentro de la significación del Articulo 5 PCT para tan solo uno de tales productos. En el caso presente, las reivindicaciones como se presentan carecen de soporte, y la solicitud en estas condiciones carece de divulgación, indicando que una búsqueda significativa de la totalidad del alcance reivindicado resulta imposible. Independientemente del razonamiento antes expuesto, a las reivindicaciones también les falta claridad (Articulo 6 PCT). Se hace un intento por definir el producto por referencia a un resultado que debe ser alcanzado. Nuevamente, esta carencia de claridad en el caso que nos ocupa es de tal magnitud que hace que una búsqueda significativa de la totalidad del alcance reivindicado sea imposible. Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo con relación a aquellas partes de las reivindicaciones que demuestran ser claras, soportadas y divulgadas,

GABRIEL RUEDA CHADID
DIRECTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-I
MINISTERIO DE JUSTICIA

principalmente aquellas que se relacionan con el aripiprazol.

Se llama la atención al solicitante sobre el hecho de que las reivindicaciones, o partes de las mismas, en relación con los inventos con respecto de los cuales no se ha establecido ningún informe internacional de búsqueda no tienen necesariamente que ser materia de un examen internacional preliminar (Norma 66.1 (e) PCT). Se le recomienda al solicitante que tenga en cuenta que la política EPO cuando actúa como ente autorizado para practicar exámenes internacionales preliminares normalmente no actúa para llevar a cabo ningún examen preliminar sobre un tema que no haya sido sometido previamente a una búsqueda. Este es el caso en cuestión, independientemente del hecho de que las reivindicaciones hayan sido o no modificadas con posterioridad al recibo del informe de búsqueda o durante la aplicación de cualquiera de los procedimientos señalados en el Capitulo II.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-
MINISTERIO DE JUSTICIA

INFORME INTERNACIONAL DE INVESTIGACION

Solicitud Internacional No.: PCT/JP 02/09858

Casilla I	**Observaciones que indican en donde algunas de las reivindicaciones no pudieron ser investigadas (Continuación del punto 1 de la primera hoja)**

Este informe internacional de búsqueda no se ha establecido con respecto de algunas reivindicaciones especificas de acuerdo con lo establecido en el Articulo 17 (2)(a) por los siguientes motivos:

1. X Reivindicaciones Nos.

Porque se relacionan con asuntos que no exigen ser investigados por esta oficina, principalmente:

Aun cuando las reivindicaciones 57-65 se dirigen a un método de tratamiento del organismo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y se basa en los supuestos efectos del compuesto o composición

2. X Reivindicaciones Nos. 141

Porque se relaciona con algunas partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos establecidos hasta el punto en que no se puede llevar a cabo ninguna búsqueda internacional significativa, especialmente:

GABRIEL QUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

444

Consultar la hoja de INFORMACION POSTERIOR PCT/ISA 210

3. _ Reivindicaciones Nos.

Porque son reivindicaciones dependientes y no están elaboradas de acuerdo con la segunda y tercera frases de la Norma 6.4(a)

Casilla II Observaciones en las cuales falta la unidad de invención

(Continuación del Item 2 de la primera pagina)

Este Oficina Internacional de Búsqueda encontró inventos múltiples en esta solicitud internacional, como se detalla a continuación:

1. _ Debido a que todos los derechos adicionales de búsqueda exigidos fueran pagados oportunamente por el solicitante, este informe internacional de búsqueda se refiere a la totalidad de las reivindicaciones que pueden ser investigadas.

2. _ Debido a que todas las reivindicaciones sujetas a investigación pudieron en efecto buscarse sin necesidad de aplicar esfuerzos adicionales que justifiquen mayores costos, esta oficina no solicito pago alguno de derechos adicionales.

3. _ Debido a que tan solo algunos de los derechos de búsqueda requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe internacional de búsqueda cubre tan solo aquellas reivindicaciones para las cuales se efectúo el pago de los

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

derechos, específicamente las reivindicaciones números:

4. _ Los derechos adicionales de búsqueda requeridos no fueron pagados oportunamente por el solicitante; Por consiguiente, el presente Informe Internacional de Búsqueda se limita al invento mencionado por primera vez en las reivindicaciones, y se cubren por medio de las reivindicaciones Nos.:

Anotaciones sobre Protesta

_ Los derechos adicionales de búsqueda estuvieron acompañados de la protesta presentada por el solicitante.

_ Ninguna protesta acompaño el pago de derechos adicionales de búsqueda.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3996 DE NOV. 29-8
MINISTERIO DE JUSTICIA

INF RME INTERNACIONAL DE BUSQUEDA

Información sobre documentos que integran la patente

Solicitud Internacional No.: PCT/JP 02/09858			
Documento Patente Citado en el Informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Serie de documentos de Patente	Fecha de Publicación
EP 0367141 A	09-05-1990	BR 1100204 A3	01-08-2000
		CN 1042537 A ,B	30-05-1990
		DE 68925405 D1	22-02-1996
		DE 68925405 T2	27-06-1996
		DK 539789 A	01-05-1990
		EP 0367141 A2	09-05-1990
		ES 2084594 T3	16-05-1996
		HK 1002706 A1	11-09-1998
		JP 2893175 B2	17-05-1999
		JP 10045717 A	17-02-1998-
		JP 2976282 B2	10-11-1999
		JP 10045718 A	17-02-1998
		JP 7165720 A	27-06-1995
		JP 2191256 A	27-07-1990
		JP 2608788 B2	14-05-1997
		KR 138529 B1	15-05-1998
		MX 9202934 A1	30-06-1992
		US 5006528 A	09-04-1991

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

449
447

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 03033695 00000000 Folios: 449
Fecha (AC30): 2003-01-08 10:04:49
Tramite : 811 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

448

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN X **MODELO DE UTILIDAD**	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Fech Radicacion : 03003695 03008350 Folios: 449
Fecha (AMD): 2003-01-28 10:04:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

449 AFT

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/026659 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/496, C07D 215/22, A61P 25/18

(21) International Application Number: PCT/JP02/09858

(22) International Filing Date:
25 September 2002 (25.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2001-290645	25 September 2001 (25.09.2001)	JP
2001-348276	14 November 2001 (14.11.2001)	JP
2,379,005	27 March 2002 (27.03.2002)	CA

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 9, Kanda-Tsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BANDO, Takuji [JP/JP]; 31-3, Minamishomachi 2-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0045 (JP). AOKI, Satoshi [JP/JP]; 132-6, Muyachokurosaki Miyaza, Naruto-shi, Tokushima 772-0001 (JP). KAWASAKI, Junichi [JP/JP]; 112-2, Tainohama Aza Kaya, Kitajimacho, Itano-gun, Tokushima 771-0204 (JP). ISHIGAMI, Makoto [JP/JP]; 61-3, Shozui Higashikatamachi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1273 (JP). TANIGUCHI, Youichi [JP/JP]; 5-70-701, Sumiyoshi 4-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0861 (JP). YABUUCHI, Tsuyoshi [JP/JP]; 900-25, Kawauchi-cho Omatsu, Tokushima-shi, Tokushima 771-0131 (JP). FUJIMOTO, Kiyoshi [JP/JP]; 43-74, Otsuchoyagura Aza Rokunokoshi, Naruto-shi, Tokushima 772-0035 (JP). NISHIOKA, Yoshihiro [JP/JP]; 5-3, Nakagiri Aza Ushikainohigashinokoshi, Matsushigacho, Itano-gun, Tokushima 771-0212 (JP). KOBAYASHI, Noriyuki [JP/JP]; 21-5, Nakashowacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0944 (JP). FUJIMURA, Tsutomu [JP/JP]; 71, Otsuchoyagura Aza Kita, Naruto-shi, Tokushima 772-0035 (JP). TAKAHASHI, Masanori [JP/JP]; 7-1, Sangenyachosoto, Tokushima-shi, Tokushima 770-8025 (JP). ABE, Kaoru [JP/JP]; 2-23-808, Suehiro 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0866 (JP). NAKAGAWA, Tomonori [JP/JP]; Grace78-205, 78, Sangino Aza Hachiyamakaitaku, Matsushigacho, Itano-gun, Tokushima 771-0219 (JP). SHINHAMA, Koichi [JP/JP]; 9-15, Kitajosanjimacho 3-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0812 (JP). UTSUMI, Naoto [JP/JP]; B202, Muyacho Benzaiten Aza Mitsuicho, Naruto-shi, Tokushima 772-0014 (JP). TOMINAGA, Michiaki [JP/JP]; 310-6, Takaiso, Kamiitacho, Itano-gun, Tokushima 771-1346 (JP). OI, Yoshihiro [JP/JP]; 8-33, Kitaterajya 1-chome, Tokushima-shi, Tokushima 770-0003 (JP). YAMADA, Shohei [JP/JP]; 5-11, Tomiyoshi Aza Toyoyoshi, Aizumicho, Itano-gun, Tokushima 771-1231 (JP). TOMIKAWA, Kenji [JP/JP]; 31-11, Kokufuchoido Aza Maeno, Tokushima-shi, Tokushima 779-3118 (JP).

(74) Agents: ASAMURA, Kiyoshi et al.; Room 331, New Ohtemachi Bldg., 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 (JP).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: LOW HYGROSCOPIC ARIPIPRAZOLE DRUG SUBSTANCE AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides low hygroscopic forms of aripiprazole and processes for the preparation thereof which will not convert to a hydrate or lose their original solubility even when a medicinal preparation containing the aripiprazole anhydride crystals is stored for an extended period.

WO 03/026659 A1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

452
450

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
Apoderado
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Oficio N° 06351

ASUNTO:	Radicación N°	03-3095
	Solicitud Internacional	PCT/JP02/09858
	Fecha inicio fase nacional	25/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL.
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

08 AGO 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

2003049