

SEÑOR MINISTRO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00020-0000

Fecha: 2009-11-12 15:01:15 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 205

Ref.

EXPEDIENTE

03 003095

PATENTE

SUSTANCIA MEDICINAL DE ARIPIPAZOL
DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y
PROCESO PARA LA PREPARACION DE
LA MISMA

CLASE

A61K 31/496

SOLICITANTE

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

TRAMITE

PATENTE

EVENTO

REGISTRO

ACTUACION

RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE
INFORMACION

El suscrito GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA, abogado en ejercicio, con C.C. N° 19'397.479 de Bogotá y T.P. N° 38.422 del C. S. de la J. actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. por el presente, doy respuesta a su Oficio N° 7229 del 03 de Julio de 2009 en los siguientes términos.

1. Desisto de las reivindicaciones primera a setenta y siete y presento nuevo capítulo reivindicatorio, como sigue:

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Hidrato A de aripiprazol en donde el mencionado Hidrato A tiene:

Un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° y 24.8° , y las bandas de absorción infrarroja particulares son de 2951, 2822, 1692, 1577 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Una curva endotérmica que es igual al análisis termo gravimétrico/ termo diferencial (tasa de calentamiento 5°

C/min.) y la curva endotérmica es un pico pequeño de aproximadamente 71° C, y un pico endotérmico gradual de aproximadamente 60° C a 120° C.

2. Un proceso para la preparación del Hidrato A en donde dicho proceso comprende la trituración de un hidrato convencional, hasta lograr un tamaño de partícula de 50µm o menos.
3. Un proceso según la reivindicación 2, donde la trituración se realiza utilizando un atomizador el cual trabaja con una velocidad de rotación de 5000-15000 rpm para el eje principal, con rotación de alimentación 10-30rpm y tamaño de orificio de tamizado de 1-5mm.
4. El Hidrato A de aripiprazol realizado mediante un proceso según las reivindicaciones 2 ó 3, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° y 24.8°
5. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, según la reivindicación 7, en donde tal higroscopicidad baja, tiene un contenido de humedad del 0.10% o menos después de colocar dicha sustancia medicamentosa durante 24 horas en un secador que se mantiene a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad de 100%.
6. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol según la reivindicación 7, en donde tales cristales no se transformarán en una forma hidrosa de aripiprazol, cuando se almacenen adecuadamente bajo una humedad relativa (RH) del 60% y a una temperatura de 25° C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo que no será inferior durante 4 años.
7. Los cristales B anhidrosos de aripiprazol, que tienen una baja higroscopicidad, en donde tal higroscopicidad baja, tiene un contenido de humedad del 0.40% o menos después de colocar dicha sustancia medicamentosa durante 24 horas en un secador que se mantiene a una temperatura de 60° C y un nivel de humedad de 100%, donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=11.0^\circ$, 16.6° , 19.3° , 20.3° , y 22.1° .

Bandas de absorción infrarroja particulares a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm⁻¹ en el espectro IR (KBr).

Un pico endotérmico, cercano a 141.5° C, dentro del análisis termo gravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento de 5° C/min.) y un pico endotérmico de 140.7° C en calorimetría de escaneo diferencial, tasa de calentamiento de 5° C/min.).

8. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol.
9. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 90-125° C durante 3-50 horas.

10. Un proceso para la preparación del cristal B de Aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 18 horas.
11. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 24 horas.
12. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 120° C durante 3 horas.
13. Un proceso para la preparación del cristal B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 8, en donde tal proceso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol a 100° C durante 18 horas, después del calentamiento adicional, durante 3 horas a 120° C.
14. Los cristales B de aripiprazol anhidroso, según una de las reivindicaciones 5-7 que se hacen mediante un proceso que comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol, durante 18 horas a 100° C, después de aplicar calor adicional durante 3 horas a 120° C, y tienen un espectro de difracción de polvo de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° y 24.8° .
15. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según una de las reivindicaciones 5-7 formuladas con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
16. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación 15 formuladas con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.
17. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso de acuerdo con la reivindicación No 15 que se formulan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslía por flash.
18. Un proceso para la preparación de una forma farmacéutica oral y sólida que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 7, y uno ó varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso de cristales B de aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1.
19. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 18, en donde dicho proceso de cristales B de aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1 a 90-125° C durante 3-50 horas aproximadamente.
20. Un proceso para la preparación de un sólido oral farmacéutico, que comprende cristales B de aripiprazol

anhidroso, que se define en la reivindicación 5, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, donde tal proceso de cristales B de aripiprazol anhidroso comprende el calentamiento del hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1.

21. Un proceso para la preparación de un producto farmacéutico oral sólido según la reivindicación 20, en donde dicho proceso comprende el calentamiento del Hidrato A de aripiprazol que se define en la reivindicación 1, a 90-125° C durante 3-50 horas.
22. Los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 7, en donde tales cristales no se transformarán en una forma hidrosa de aripiprazol, cuando se almacenan adecuadamente a una humedad relativa (RH) de 60%, y a una temperatura de 25° C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo, que no será inferior a un año.
23. Los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 7, en donde tales cristales no se transformarán en una forma hidrosa de aripiprazol, cuando se almacenan adecuadamente bajo condiciones de una humedad relativa (RH) de 75%, y a una temperatura de 40° C, incluso durante un periodo prolongado de tiempo, que no será inferior a 0.5 años.
24. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según las reivindicaciones 22 o 23, que se formulan con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables.
25. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 24, que se formulan con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral sólida.
26. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los cristales B de aripiprazol anhidroso según la reivindicación 24, que se formulan con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables para formar una tableta oral que se deslía según el proceso flash.
27. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación humedecida de los cristales B de aripiprazol anhidroso que se define en la reivindicación 7, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C, y el dimensionamiento de los gránulos, luego el secado de los gránulos dimensionados, nuevamente a una temperatura de 70-100° C.
28. Un proceso para la preparación de gránulos, caracterizados por la granulación húmeda de los cristales B de aripiprazol anhidroso que se define en la reivindicación 5, el secado de los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C, y el dimensionamiento de los gránulos, luego el secado de los gránulos dimensionados, nuevamente a una temperatura de 70-100° C.
29. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que es caracterizado por el secado de una preparación

farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 7.

30. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 5 y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura de 70 a 100° C.
31. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 7 y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución, que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o mas a un Ph de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un Ph de 4.5, después de 60 minutos, y 55 % o más a un Ph de 5.0 después de 60 minutos.
32. La preparación farmacéutica oral sólida que comprende los cristales B de aripiprazol anhidroso que se definen en la reivindicación 5 y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación farmacéutica oral sólida, tiene por lo menos un promedio de disolución, que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un Ph de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un Ph de 4.5, después de 60 minutos y 55 % o más a un Ph de 5.0 después de 60 minutos.
33. Los cristales C de aripiprazol anhidroso, en donde tales cristales C tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta=12.6^\circ$, 13.7° , 15.4° , 18.1° , 19.0° , 20.6° , 23.5° y 26.4° , bandas de absorción infrarroja particulares a 29-39, 2804, 1680, 1375 y 780cm⁻¹ en el espectro IR (Kbr), un pico endotérmico cercano a 150.2° C en el análisis termo gravimétrico/ termo diferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.
- Un espectro sólido 13 C-MNR que tienen picos característicos a 32.8ppm, 60.8ppm, 74.9ppm, 104.9ppm, 152.2ppm, 159.9ppm y 175.2ppm.
34. Los cristales D de aripiprazol anhidroso, donde tales cristales D tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta = 8.7^\circ$, 11.6° , 16.3° , 17.7° , 18.6° , 20.3° , 23.4° y 25.0° .
- Bandas de absorción infrarroja particulares a 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cms⁻¹ en el espectro de IR Kbr un pico endotérmico cercano a 136.8° C y 141.6° C en el análisis termo gravimétrico/ termo diferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min. y un espectro sólido de 13 c-NMR, que tiene picos característicos a 32.1ppm, 62.2ppm, 66.6ppm, 1041ppm, 152.4ppm, 158.4ppm y 174.1ppm.
35. Los cristales E de aripiprazol anhidroso, donde tales cristales tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta = 8.0^\circ$, 13.7° , 14.6° , 17.6° , 22.5° y 24.0° , bandas de absorción infrarroja particulares a 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774cm⁻¹ en el espectro de IR Kbr y

un pico endotérmico cercano a 146.5° C en el análisis termo gravimétrico/ termo diferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.

36. Los cristales F de aripiprazol anhidroso, donde tales cristales F tienen un espectro de difracción de polvos de rayos X, donde $2\theta = 11.3^\circ, 13.3^\circ, 15.4^\circ, 22.8^\circ, 25.2^\circ$ y 26.9° , Bandas de absorción infrarroja particulares a 2940, 2815, 1679 1383, 1273, 1177, 1035, 963 790 cm^{-1} en el espectro de IR Kbr y un pico endotérmico cercano a 137.5° C y 149.8° C en el análisis termo gravimétrico/ termo diferencial, con un promedio de calentamiento de 5° C/min.
37. Un proceso para preparar cristales C de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 33, que se caracteriza por calentar los cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
38. Un proceso para la preparación de cristales D de aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 34, que se caracteriza por la recristalización de los cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos a partir del tolueno.
39. Un proceso para la preparación de cristales E de aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 35, que se caracteriza por calentar y disolver los cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
40. Un proceso para la preparación de cristales F de aripiprazol anhidroso según la reivindicación No 36, que se caracteriza por calentar una suspensión de cristales de aripiprazol anhidroso convencional, los cristales B de aripiprazol anhidroso, los cristales C de aripiprazol anhidroso, los cristales D de aripiprazol anhidroso, los cristales E de aripiprazol anhidroso, ó los cristales F de aripiprazol anhidroso, los cuales pueden ser usados en forma individual ó en combinación de al menos dos tipos de ellos.
41. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un cristal de Aripiprazol anhidroso, que se selecciona a partir del grupo conformado por los cristales E de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 33, cristales D de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 34, cristales E de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación 35, cristales F de aripiprazol anhidroso, según la reivindicación

36, conjuntamente con los portadores farmacéuticamente aceptables.

42. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales G de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 33, secando los gránulos obtenidos a una temperatura de 70 a 100° C y dimensionándolos, luego secando los granos dimensionados entre 70° y 100° C nuevamente.
43. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracterizan por granular en forma humedecida los cristales D de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 34, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 a 100° C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados entre 70° y 100° C nuevamente.
44. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales E de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 35, secando los gránulos obtenidos a una temperatura de 70 a 100° C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados nuevamente entre 70° y 100° C.
45. Un proceso para la preparación de gránulos, que se caracteriza por granular en forma humedecida los cristales F de aripiprazol anhidroso, según se define en la reivindicación 36, secando los gránulos obtenidos a una temperatura entre 70 y 100° C y dimensionándolos, luego secando los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100° C.
46. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación sólida farmacéutica oral, que comprende los cristales C de aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 33, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
47. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales D de aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 34, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
48. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por secar una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales E de aripiprazol anhidroso, según se definen en la reivindicación 35, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
49. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende los cristales F de aripiprazol anhidroso, que se definen en la reivindicación 36, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

50. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por la granulación humedecida de cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, secando los gránulos obtenidos, a una temperatura entre 70° y 100° C y dimensionándolos, luego secar nuevamente los gránulos dimensionados a una temperatura entre 70° y 100° C.
51. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por el secado la preparación farmacéutica oral sólida, que comprende cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
52. Una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende una sustancia -medicamentosa de aripiprazol y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
53. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 50, en donde dicha preparación oral, sólida farmacéutica, tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
54. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 51, en donde dicha preparación farmacéutica oral, sólida, tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
55. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por la granulación humedecida convencional de cristales de hidrato de Aripiprazol, secando los gránulos obtenidos, a una temperatura entre 70° y 100° C y dimensionándolos, y luego secar los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100° C.
56. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida que comprende cristales de Hidrato de Aripiprazol convencionales, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.
57. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 55, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos

una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% ó más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% ó más a un PH de 4.5 después 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.

58. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 56, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% ó más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% ó más a un PH de 4.5 después 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.

2. Adjunto con este escrito una solicitud divisional cuyo Capítulo Reivindicatorio contendrá las reivindicaciones 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 y 58, que en adelante serán las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 respectivamente.
3. Invoco el derecho de prioridad con base en la solicitud japonesa N° 2001-290645 del 25 de Septiembre de 2001, las solicitud japonesa N° 2001-348276 del 14 de Noviembre de 2001 y la solicitud canadiense N° 2379005 del 27 de Marzo de 2002.
4. Contrario a lo afirmado por el Examinador, sostenemos que una sustancia sí puede ser definida por su higroscopicidad de conformidad con las siguientes consideraciones:
- 4.1. Las condiciones de medición de higroscopicidad se divulgan en el Método de Prueba (7) en los folios 639 última línea y 640, líneas 1 a 9 de la descripción original.
- La higroscopicidad por las condiciones señaladas en las reivindicaciones es siempre la misma si se determinan los cristales de aripiprazol.
- En otras palabras, la higroscopicidad es la misma clase de datos que los datos NMR o las difracciones de rayos X.
- Los datos de higroscopicidad obtenidos por las condiciones señaladas son inherentes en los cristales de aripiprazol.
- Los cristales de aripiprazol anhidroso de la presente invención son higroscópicos bajos y no tienden a ser un hidrato.
- De otra parte, los cristales de aripiprazol anhidroso convencional son higroscópicos y tienden a ser hidrato.
- Los cristales de aripiprazol anhidroso que son higroscópicos en las condiciones definidas en las reivindicaciones son cristales de aripiprazol anhidroso convencionales.
- 4.2. Las reivindicaciones de la presente invención pueden distinguir los cristales de aripiprazol anhidroso de la presente invención y los cristales de aripiprazol convencionales.

Por lo tanto, una sustancia puede ser especificada por su higroscopicidad.

5. Novedad y paso inventivo del Hidrato A de Aripiprazol

5.1- A continuación nos permitimos presentar datos de difracción de rayos X del Tipo III (el método de determinación se describe en el **folio 638(2)** de la Descripción) que fueron elaborados por un método descrito en la Tecnología de Separación del Cuarto Simposio Japón-Corea (D1).

5.2. Igualmente, presentamos los datos TG/DTA (análisis termo gravimétrico / térmico diferencial) cuyo método de determinación se describe en el **folio 638 (4)**.

5.3. Método para la preparación de la Muestra A (Ver Anexos 1-A y 1-B)

Se prepararon 800 gramos de aripiprazol, 12,8 L de etanol y 3,2L de agua desionizada y se disolvieron completamente por calentamiento (84°C).

Una vez se confirmó la disolución, la solución se enfrió (84° C a 15° C durante 4.5 horas) y se precipitaron los cristales.

Se filtraron los cristales precipitados y los cristales obtenidos se secaron a 45° C durante cerca de 16 horas.

Luego se obtuvo Hidrato de Aripiprazol (rendimiento 809 g, 97,2%).

5.4. Contenido de humedad: 3,93% (determinado por un método según el Método de Prueba de Higroscopicidad descrito en los **folios 639 (7) y 640** de la descripción original).

Tamaño de la partícula: Tamaño promedio de partícula (MV): 88,21µm,

5.5. D (0,1): 43,61 µm, D (0,5): 79,67 µm, D (0,9) 152,56 µm (determinado por un método según Medición de Tamaño de Partícula descrito en el **folio 639 (6)**).

5.6. Como se puede entender claramente de lo anterior, el hidrato de aripiprazol convencional (Muestra A) preparado por el Solicitante (Otsuka) tiene un pico característico de cerca de $2\theta=27,5^\circ$, los datos de difracción de rayos X según se ilustra en la Fig. 7 de la descripción.

5.7. Además, los datos TG/DTA también muestran un pico característico entre 123 a 125° C, según se ilustra en la Fig. 6 de la descripción original.

5.8. Los datos de difracción de rayos X, C) de Tipo III en D2 también muestran un pico casi en $2\theta=27,5^\circ$ C (el pico se muestra con una flecha; Ver Anexo 1-C).

6. Se puede reconocer que las intensidades de los picos a cerca de $2\theta=27,5^\circ$ de la difracción de rayos X C) de D1, Fig. 7 de la presente invención y la Muestra A son variados.

Creemos que las variaciones son causadas por la influencia de la orientación.

Es de común conocimiento técnico que se presenten dichas variaciones por la influencia de la orientación.

Por lo tanto, creemos que las variaciones están dentro del alcance del rango de error.

6.1. En cuanto a la expresión "orientación" que se menciona arriba.

Un cristal tiene muchos planos en celosía que corresponden a espejos que reflejan rayos X.

Una posición de un pico corresponde a una clase de planos en celosía e intensidades son correspondientes al número de celosías de un plano.

Es decir, cuando se observan picos en los mismos lugares, eso significa que los cristales tienen las mismas celosías de plano y cuando las intensidades de los picos son las mismas, los cristales tienen el mismo número de celosías de plano.

La "orientación" indica un estado en el que los números de las celosías del plano están aparentemente variadas en una muestra porque todos los cristales, por decir algo extremo, giran a una misma dirección debido al tamaño de los cristales, formas de los mismos, empaquetamiento a una celda o similar.

Una causa de las enormes variaciones de un pico específico (en este caso, el pico a cerca de $27,5^\circ$) es que la orientación se engancha.

Por lo general, se realiza un tratamiento para eliminar la orientación.

Para el tratamiento existen varios métodos.

Un método general es pulverizar los cristales con un mortero y volverlos polvo fino.

Para eliminar la enorme influencia de la orientación, los cristales se pulverizan con un mortero.

Sin embargo, la pulverización se hace bajo condiciones más o menos moderadas para evitar la influencia de que sea amorfa o similar por la mano humana y se piensa que la no orientación no se hizo lo suficiente y por lo tanto, los resultados obtenidos fueron variados.

(Con respecto a la orientación, Ver Anexo 1-D).

7. Los datos de rayos X de Hidrato de Aripiprazol preparados por Maprimed S.A. no muestran el pico característico en cerca de $2\theta=27,5^\circ$ C como en la Figura 3 de la presente solicitud (Hidrato A de Aripiprazol).

Además, los datos TG/DTA de Hidrato de Aripiprazol preparados por Maprimed S.A. no tienen el pico característico entre 123 y 125° C que es característico para el Tipo 3 en D1 al igual que la Fig. 1 de la presente solicitud (Hidrato A de Aripiprazol).

El Hidrato A de Aripiprazol de la presente invención puede obtenerse triturando el hidrato convencional obtenido en D2 (en particular Tipo 3) a $50\text{ }\mu\text{m}$ o menos.

Por lo tanto, divulgamos un tamaño de partícula de la Muestra A obtenida con base en el método descrito en D1.

- 7.1. El tamaño de partícula promedio es $88,21\text{ }\mu\text{m}$. El Hidrato A de Aripiprazol de la presente solicitud tiene un tamaño de partícula promedio de entre 20 y $25\text{ }\mu\text{m}$ según se describe en el folio 647, Ejemplo 1 de la descripción original de la presente solicitud.

	Muestra A presentada (preparada con base en el método de D1)	Tipo III en D1	Hidrato de Aripiprazol Ejemplo de Referencia 3 de la presente solicitud	Hidrato de Aripiprazol preparado por Maprimed S.A.	Hidrato A de Aripiprazol del Ejemplo 1 de la presente solicitud
Datos de Difracción de rayos X	Un pico característico alrededor de 20=27,5° C	Un pico característico alrededor de 20=27,5° C (se muestra con una flecha)	Un pico característico alrededor de 20=27,5° C	Ningún pico característico alrededor de 20=27,5° C	Ningún pico característico alrededor de 20=27,5° C
Datos TG/DTA	Un pico característico entre 123 y 125° C	No se describe	Un pico característico entre 123 y 125° C	Ningún pico característico entre 123 y 125° C	Ningún pico característico entre 123 y 125° C
Tamaño de partícula promedio (µm)	88,21	No se describe	No se describe	No se describe	20-25

Luego de que los datos de difracción de rayos X, datos TG/DTA, los tamaños de partícula y similares son considerados en su totalidad, consideramos que el hidrato de aripiprazol preparado por Maprimed S.A. es Hidrato A de Aripiprazol, y no el hidrato convencional Tipo III.

Tal como se entiende claramente de lo anterior, consideramos que el hidrato de aripiprazol en D1 y D2 y el Hidrato A de Aripiprazol de la presente invención son diferentes.

Por lo tanto, el Hidrato A de Aripiprazol es novedoso.

Por cierto, los picos entre 80 y 70° C son variados en los datos TG/DTA (análisis termo gravimétrico / térmico diferencial) a presentar.

Sin embargo, pensamos que esto se debe a las grandes influencias de los ambientes de medición debido a que la medición estuvo acompañada con deshidratación.

8. El Examinador dice que no hay paso inventivo referente al Hidrato A de Aripiprazol puesto que el aspecto característico de la presente invención reside en el mejoramiento de la tasa de disolución.

Sin embargo, tal como afirmamos en la anterior Acción Oficial, el Hidrato A de Aripiprazol es útil como un intermedio para obtener cristales novedosos y estables de Aripiprazol Anhidroso B.

- 8.1. Tal como se describe en el folio 584, líneas 23 a 26 de la descripción original, cuando se calienta una gran cantidad de hidrato de aripiprazol convencional y luego se tritura, las sustancias trituradas se adhieren entre sí en la máquina trituradora.

Por lo tanto, existe una desventaja en los procedimientos industriales subsiguientes.

- 8.2. Especialmente, cuando la preparación de aripiprazol (por ejemplo, preparaciones sólidas para la administración que incluya preparaciones para tabletas, etc. y preparación de flashmelt (gránulos desintegrantes), se hace a escala industrial, se requiere triturar el aripiprazol para la preparación puesto que se desea que el tamaño de la partícula promedio sea inferior a 50 µm (Ver folio 605, líneas 15 a 19 de la descripción

original). Si en la trituradora se pega y aglomera una masa, no se podrá hacer el triturado y por ello, no se podrá preparar la masa para una preparación farmacéutica oral sólida de interés.

8.3. El método que usa el Hidrato A de Aripiprazol es un método que industrial y establemente produce los Cristales de Aripiprazol Anhidroso B para la preparación farmacéutica oral sólida, tal como tableta, gránulo desintegrante (*flashmelt*), etc. (Ver folio 607, líneas 8 a 14).

9. El Examinador dice que una innovación que impide la adherencia para el triturado no se considera inventiva.

Sin embargo, si se encuentra novedoso el Hidrato A de Aripiprazol novedoso y si se usa, se lograría obtener, industrial y establemente, los cristales de aripiprazol B novedosos para una preparación farmacéutica oral sólida tal como una tableta, gránulo desintegrante, etc.

Poder obtener los cristales de Aripiprazol Anhidroso B novedosos, de manera industrial y estable, indica que es posible proveer de manera estable un fármaco que sea útil para una sociedad.

Esto es muy importante para la Industria farmacéutica, como lo es la tecnología que ha alcanzado la presente invención al encontrar el Hidrato A de Aripiprazol novedoso.

Para lograrlo no basta con seguir la rutina que utiliza el método para la preparación de polimorfos de cristales de Aripiprazol Anhidroso en D3 y D4.

Por lo tanto, para una persona versada en la técnica no sería fácil concebir lograr la presente invención y por lo tanto, la presente invención contiene el paso inventivo.

9.1. Novedad y paso inventivo de los cristales de aripiprazol anhidroso B a F

En cuanto a la novedad y paso inventivo de los cristales de aripiprazol anhidroso B a F, hacemos la misma aseveración en respuesta al Oficio de la referencia.

9.2. Ejemplos Adicionales

Añadimos los siguientes Ejemplos

(1) Se disolvieron en etanol (450 ml) 30 gramos de Aripiprazol obtenidos según el Ejemplo de Referencia 1 en los folios 641 y 642 de la descripción original de la presente solicitud, por calentamiento.

La mezcla obtenida se enfrió a temperatura ambiente para precipitar cristales. Luego, la mezcla se enfrió más 5° C o menos en un baño de hielo y se filtraron los cristales. La misma operación se repitió otra vez y se obtuvieron 32 g de aripiprazol húmedo. Este aripiprazol húmedo se dividió en dos alícuotas y se secaron a 80° C durante 18 horas y 80° C durante 40 horas cada una. Aripiprazoles Anhidrosos obtenidos:

80° C durante 18 horas: Compuesto 1

80° C durante 40 horas: Compuesto 2

(2) A 100 gramos de aripiprazol obtenido por el método del Ejemplo de Referencia 1, se agregaron 1620 ml de etanol y 180 ml de agua del mismo modo que el Ejemplo de Referencia 2 en los folios 642 y 643 de la descripción original. La mezcla se disolvió completamente por calentamiento. Se agregaron 200 mililitros de agua a la mezcla y se calentó hasta cerca de 80° C. Se confirmó que la mezcla estuviera disuelta. La

solución de la mezcla se enfrió a cerca de 5° C y se filtraron los cristales precipitados para obtener Hidrato de Aripiprazol (rendimiento 100 g, 96%). La mitad de la cantidad del Hidrato de Aripiprazol obtenido se fresó en una fresa martillo y se obtuvo Hidrato A de Aripiprazol de un tamaño de partícula promedio de entre 22,3 y 23,9 µm.

Se obtuvieron Aripiprazoles Anhidrosos secando el Hidrato de Aripiprazol y el Hidrato A de Aripiprazol durante 24 horas o 48 horas a 80°C.

- Hidrato de Aripiprazol 80° C/24 horas seco: Compuesto 3
- Hidrato de Aripiprazol 80° C/48 horas seco: Compuesto 4
- Hidrato A de Aripiprazol 80° C/24 horas seco: Compuesto 5
- Hidrato A de Aripiprazol 80° C/48 horas seco: Compuesto 6

[Confirmación de higroscopicidad]

Se hizo la humectación a 60° C/100%RH a los seis compuestos anteriores.

Según el Método de Prueba de Higroscopicidad, se evaluaron las higroscopicidades de los mismos por determinación de humedad. La siguiente tabla presenta los resultados.

Compuesto No.	Valores de humedad	
	Humedad al comenzar (%)	Humedad después de 24 horas (%)
Compuesto No. 1	0,08	3,01
Compuesto No. 2	0,06	1,26
Compuesto No. 3	0,03	0,83
Compuesto No. 4	0,04	0,88
Compuesto No. 5	0,04	1,15
Compuesto No. 6	0,03	1,25

Se produjeron los compuestos del ejemplo adicional (1) y se purificaron según el método del Ejemplo 1 en D2.

Por ello, el Compuesto 1 y el Compuesto 2 son aripiprazoles anhidrosos convencionales.

Aún si se hubieran secado bajo condiciones variadas de secado, fueron higroscópicos a 3,01% (Compuesto 1, 80° C, 24 horas seco) y 1,26% (Compuesto 2, 80° C, 48 horas seco)

Los compuestos del ejemplo adicional (2) se prepararon y purificaron según el método descrito en D1.

Por ello, los Compuestos 3 a 6 son aripiprazoles anhidrosos convencionales. Aún si se hubieran secado bajo condiciones variadas de secado, fueron higroscópicos a 0,83% (Compuesto 3, 80° C, 24 horas seco) y 0,88% (Compuesto 4, 80° C, 48 horas seco).

Adicionalmente, si el Hidrato A de Aripiprazol obtenido por triturado también es higroscópico si se hubiera secado a 80° C a 1,15% (80° C 24 horas seco) y 1,25% (80° C, 48 horas seco).

9.3. Como se sabe, el método para producir cristales de aripiprazol anhidroso B se obtiene calentando el Aripiprazol Hidrato A a 90-125° C según se describe en el folio 606, líneas 9 a 11 de la descripción original de la solicitud identificada arriba.

- 9.4. Tal como se mencionó arriba, los nuevos ejemplos adicionales revelan que los aripiprazoles anhidrosos convencionales son higroscópicos con buena reproducibilidad según se muestra en la Tabla 1 (Ejemplos de Referencia 1 y 2) en el folio 665 de la descripción original.

Igualmente, tal como se dice arriba, la presente invención busca proveer los cristales B de aripiprazol anhidroso novedosos de baja higroscopicidad, lo cual es diferente del aripiprazol anhidroso convencional.

10. Presentamos los datos de espectro de rayos X de aripiprazol en D1.

Los datos de espectro de rayos X de aripiprazol en D1 y los datos de rayos X de la presente invención son muy similares.

Las diferencias entre los cristales B de aripiprazol anhidroso de la presente invención y el aripiprazol del D1 son características con respecto a las higroscopicidades.

En particular, se pueden distinguir por las higroscopicidades que son inherentes en una sustancia.

- 10.1. Los cristales B de Aripiprazol Anhidroso de la presente invención lograron la primera vez obtener el aripiprazol anhidroso novedoso de baja higroscopicidad que no tiende a ser un hidrato (especialmente, la tasa de disolución a duras penas disminuye luego de almacenamiento prolongado.

Indica que los cristales de aripiprazol anhidroso B pueden mantener Cmax y que es lo que los presentes inventores han estado buscando.

Por lo tanto, los cristales de aripiprazol anhidroso B constituyen un paso novedoso e inventivo.

11. Con respecto al paso inventivo expresamos lo siguiente.

D1 y D2 describen aripiprazol.

Sin embargo, no divulgan los cristales de aripiprazol B a F de baja higroscopicidad de la presente invención.

- 11.1. El Ejemplo de Referencia 1 en los folios 641 y 642 de la descripción de la presente solicitud describe un método para preparar aripiprazol de la misma manera que lo hace el D2.
- 11.2. La prueba de higroscopicidad de cristales de Aripiprazol Anhidroso (correspondiente al aripiprazol en D2) se hizo (de acuerdo con el método de prueba de higroscopicidad de los folios 639(7) y 640) y reveló que el contenido de humedad luego de 24 horas en un disecador a 100% de humedad y 60° C era de 3,28% (ver folio 665 de la descripción original, Tabla 1, Ejemplo de Referencia 1).
- 11.3. Además, las Pruebas de Higroscopicidad Adicionales también revelan que el contenido de humedad que se dejó en el disecador a 60° C y 100° C de humedad luego de 24 horas, fueron de 1,26 a 3,01% e indica que el aripiprazol era higroscópico.
- 11.4. El Ejemplo de Referencia 2 folios 642 y 643 de la descripción de la presente solicitud, describe un método para preparar aripiprazol de la misma manera que lo hace el D1.
- 11.5. La prueba de higroscopicidad de los cristales (correspondiente a aripiprazol en D1) se hizo (según el Método de Prueba de Higroscopicidad en los folios 639 (7) y 640) y reveló que el contenido de humedad luego de 24

horas en un desecador a 100% de humedad y 60° C era de 1,78% (ver folio 665 de la descripción original, Tabla 1, Ejemplo de Referencia 2).

- 11.6. Además, las Pruebas de Higroscopicidad Adicionales también revelan que el contenido de humedad que se dejó en el desecador a 60° C y 100° C de humedad luego de 24 horas, fueron de 0,83 a 0,88% e indica que el aripiprazol era higroscópico.
- 11.7. Tal como se describe arriba, los aripiprazoles en D1 y D2 cambian a Hidrato de Aripiprazol cuando se dejan en un desecador de 100% de humedad a 60° C durante 24 horas.
- 11.8. De otra parte, el contenido de humedad del compuesto de la presente invención, cristales de aripiprazol anhidroso (compuestos del Ejemplo 2 a 16) luego de 24 horas en un desecador a 100% de humedad y 60° C fue de 0,01 a 0,05% (ver folio 665 de la descripción original, Tabla 1, Ejemplos 2 a 16).
- 11.9. Los aripiprazoles en D1 y D2 son altamente higroscópicos y tienden a ser un hidrato.

En particular, existen cristales higroscópicos (cristales de D1 y D2) y cristales de higroscopicidad baja (cristales de aripiprazol anhidroso B a F de la presente solicitud).
- 11.10. La presente invención permite obtener un aripiprazol que tenga baja higroscopicidad que no tienda a ser una forma de hidrato (este aripiprazol no disminuye su tasa de disolución luego de almacenamiento prolongado. Es decir, puede mantener una máxima concentración de fármaco Cmax).
12. A continuación nos permitimos presentar la siguiente prueba comparativa. La prueba se refiere a la diferencia en biodisponibilidades de aripiprazol anhidroso e Hidrato de Aripiprazol en un paciente que tiene anacididad gástrica o subacididad gástrica.

MÉTODO DE PRUEBA

SUJETOS

Se hizo la prueba GA (del *National Institute of Health Sciences Division of Drugs*) a voluntarios antes de dar comienzo a la prueba. Se seleccionaron voluntarios cuyo volumen de excreción VB2 en la orina era inferior a 150 µg/2 horas como voluntarios con anacididad gástrica o subacididad gástrica. Los voluntarios seleccionados como voluntarios con anacididad gástrica o subacididad gástrica fueron cinco. Por lo tanto, se agregó al grupo un voluntario cuyo volumen de excreción VB2 en la orina estaba en el límite, es decir: 219 µg/2 horas, constituyendo así, un grupo de seis personas.

1) H. Ogata, N. Aoyagi, N. Kaniwa, A. Ejima, K. Suzuki, T. Ishioka, M. Morishita, K. Ogata, Y. Takagichi, Y. Doi y T. Ogura. Desarrollo y evaluación de un nuevo agente de prueba preoral Prueba GA para evaluación de acidez gástrica, *J. Pharm. Dyn.* 7, 656-664 (1984).

DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de administración fue de 4 mg./cuerpo. Se administró una tableta de 4 miligramos por una vez. La base para establecer la dosis fue la seguridad que había sido confirmada en la prueba clínica de fase 1 y la dosis que era suficiente para examinar la farmacocinética en el plasma sanguíneo. El método de administración fue oral para un estómago vacío. Se administró por vía oral una tableta de 4 miligramos con 100 ml de agua por persona.

12.1. RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS (Ver Anexos 1-F y 1-G).

Se sacaron cerca de 7 ml de sangre 1 hora antes de administrar la Muestra (I) o la Muestra (II) y cada 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 y 168 horas luego de administrar la misma a los voluntarios en la vena cutánea de la región antebraquial con una jeringa heparinizada. La sangre fue centrifugada a 1800 x G durante 10 minutos para separar el plasma. Las muestras de plasma que se obtuvieron de este modo se congelaron para almacenarse a -20° C

MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE FÁRMACOS EN EL PLASMA SANGUÍNEO

En la medición de la concentración de los fármacos en el plasma sanguíneo, los iones de fragmentos que se obtuvieron por ionización de impacto por electrones (EI) se cuantificaron por el método de Monitoreo de Iones Seleccionados de Alta Resolución (SIM) (HRGC/HRSIM) usando una columna capilar de alta resolución.

EL DISPOSITIVO Y LAS CONDICIONES DE LA MEDICIÓN

Los dispositivos que se emplearon fueron espectrómetro de masa JEOL SX-102A (fabricado por JOEL Ltd.) y cromatógrafo de gas HP5890 SERIE II (fabricado por Hewlett Packard Co.). Como columna se utilizó 100% de Dimetil polisiloxano (15mx 0,25 mm Diámetro interno, espesor de película 0,25 µm) La punta para el análisis del espectrómetro de masa se fijó a 1,5 cm del centro de la fuente de iones. La temperatura de columna fue de 50° C y se mantuvo así durante 0,7 minutos. La temperatura se elevó hasta 350° C a una tasa de 55° C/min. Las temperaturas de la Interfaz y del tubo de entrada se mantuvieron a 300° C.

Como gas portador se utilizó helio a 15 psi de la presión de la cabeza de columna. La muestra se vació por medio del método de columna. El espectrómetro de masa se utilizó a 450 µA de la corriente de ionización en modalidad EI, 70eV de la energía de impacto de electrones, 270° de la temperatura de la fuente de iones.

Se utilizó el sistema de datos MS-MP7000 (fabricado por JEOL Ltd.) para los registros del espectro de masa y SIM después de la separación por la columna capilar. La resolución de la espectrometría de masa para la determinación de SIM fue 5000. Adicionalmente, se utilizó Perfluoro Kerosene, m/z230.9856 como la Masa de Bloqueo (*Lock Mass*) para determinar SIM. Como detección de iones de HRSIM se seleccionó m/z243.0456.

CÁLCULO DEL PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO

PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO EN EL PLASMA SANGUÍNEO

- AUC_{0-168 hr}: Concentración en el área sanguínea bajo la curva concentración-tiempo
- C_{max}: Máxima concentración de plasma
- T_{max}: Tiempo a C_{max}
- MTR_{0-168 hr}: Tiempo de residencia promedio; y
- VRT_{0-168 hr}: Variación del tiempo de residencia promedio.

Los anteriores parámetros fueron calculados por SAG-CP (fabricado por ASUMEDICA, Ltd.)

Tabla

Muestra	AUC _{0-168 hr} (ng .hr/ml)	C _{max} (ng/mg)	T _{max} (hr)	MRT _{0-168 hr} (hr)	VRT _{0-168 hr} (HR ²)
(I)	1272,1 +203,5	22,1 +3,9	4,0 + 1,0	58,5, + 2.0	2096,8 + 184,2
(II)	824,0 +146,6	13,6 +4,3	5,5 + 0,5	63,1 + 3,9	2272 + 174,2

MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA MUESTRA (I) Y DE LA MUESTRA (II)

Ejemplo A

Se mezclaron 6,16 kg de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostiril y 7,146 Kg. de clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil) piperadina 1, 3,69 g de carbonato de potasio, 3,64 Kg. de yoduro de sodio, 67,6 g de dimetilformamida (DMF) y se agitaron durante casi 3 horas entre 90° y 100° C. Luego de la reacción, la mezcla se enfrió a 30° C y se fluyeron 123 L de agua para precipitar los cristales. Se filtraron los cristales precipitados que se obtuvieron. Se agregaron 123 L de agua a los cristales y se agitó durante 30 minutos a 50° C, se lavó y enfrió a 20° C y se filtraron los cristales. Se agregaron 123 L de agua a los cristales y se agitó durante 30 minutos bajo reflujo y se lavó. Luego se enfrió a 10° C o menos y se filtraron los cristales. Los cristales resultantes se secaron durante 25 horas a 60° C para producir 9,95 Kg. (91,4%) de aripiprazol crudo.

Los 6930 g de aripiprazol crudo obtenidos se disolvieron en un solvente de 110 L de etanol y 28 L de agua y se enfrió para obtener los cristales.

Los cristales obtenidos se secaron a 80°C por 19.5 horas para obtener cristales de Aripiprazol anhidroso.

El producto fue de 6480 g (93,5%). Se pulverizaron 6244 g de cristales de aripiprazol anhidroso con una fresadora de martillo y se obtuvieron cristales de aripiprazol anhidroso pulverizado. El producto fue de 5964 g (95,5%). El valor de humedad de los cristales anhidrosos pulverizados fue de 0,06%

Los cristales se colocaron en una bolsa de polipropileno (doble) y la bolsa se puso en un tambor de fibra y se almacenó a temperatura ambiente. El valor de humedad de los cristales determinado luego de un año fue de 0,33%.

El valor de humedad se determinó según la descripción en los folios 639(7) y 640: Método de Prueba de Higroscopicidad de la descripción original en la fecha de radicación de la presente solicitud.

Ejemplo B – Preparación de una tableta de 4 miligramos

El aripiprazol obtenido en el Ejemplo A anterior (202 g), lactosa (3,400 g), almidón de maíz (500 g) y celulosa cristalina (500 g) se cargaron en un secador de granulación de lecho fluidizado (Flow Coater Modelo FLO-5M; fabricado por FROINT SANGYO KABUSHIKI KAISHA) y estos ingredientes de granulación se mezclaron mediante fluidización durante cerca de 1 minuto con una temperatura de aire de entrada a 70° C, tasa de flujo de aire de 2,5 a 4,0 m³/min. Además, los ingredientes de granulación se continuaron fluidizando bajo las mismas condiciones y se asperjaron con cerca de 2,000 g de 5% de solución acuosa de hidroxipropil celulosa para obtener gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron bajo una temperatura de aire de entrada a 80° C durante 10 a 20 minutos. Los gránulos secos que se obtuvieron contenían entre 4,5% y 5,5% de agua (medida por el método según el método de titulación volumétrica (método de Kart-Fischer) descrito en el método de medición de contenido de humedad en *Japanese Pharmacopoea* o por el método de titulación de cantidad eléctrica según se describe abajo).

Los gránulos secos fueron sometidos a dimensionamiento por medio de un tamiz de 710 µm.

A los gránulos dimensionados se agregó cerca de 1% por peso de estearato de magnesio y se mezclaron, luego se pasaron los gránulos a una máquina de tabletas (prensa de tableta rotatoria 12 HUK; fabricada por KIKUSUI

SEISAKUSHO CO., LTD.) donde se obtuvieron tabletas cada una con un peso de 95 mg.

El contenido de humedad de las tabletas se midió según el método de titulación volumétrica (método de Kart-Fischer) descrito en el método de medición de contenido de humedad en la *Pharmacopoea japonesa* o por el método de titulación de cantidad eléctrica.

Método de medición del contenido de humedad.

Se pesó la muestra (01, a 0,5 g) (en caso de una tableta, se usó 1 tableta) y el contenido de humedad se midió con un equipo de medición de contenido de humedad.

Titulación Volumétrica:

Equipo de medición automática de contenido de humedad

Modelo: KF-06 (fabricado por MITSUBISHI CHEMICAL CORP).

Método de titulación de cantidad eléctrica:

Equipo de medición automática de contenido micro-humedad

Modelo: AQ-7F (fabricado por HIRANUMA SANGYO CO., LTD.)

Equipo automático de vaporización de agua Modelo: LE-20S

(fabricado por HIRANUMA SANGYO CO., LTD)

Temperatura de calentamiento: $165 \pm 10^\circ\text{C}$

Tasa de flujo de gas nitrógeno: cerca de 150 ml/min.

Ejemplo C

La tableta obtenida en el Ejemplo B almacenada a temperatura ambiente junto con el gel de sílice se usó como Muestra (I). La tableta obtenida en el Ejemplo B almacenada a 40°C , 75% de RH durante seis semanas se usó como la Muestra (II).

La Muestra (I) y la Muestra (II) se determinaron mediante un Solid State NMR.

Condición del Solid State NMR

Dispositivo de Determinación: CHEMAGNETICS, Inc., CMX-360 Espectrómetro Solid State NMR.

Computador del dispositivo: SUN MICROSYSTEMS, Inc., SPARC STATION 2.

Basic OS y nombre del Software: Solaris 1.1.1., Rev. B (Unix), Spinsight, Ver. 2.5

Pulso de determinación: método TOSS en el método CP/MAS (nombre del programa del dispositivo: TOSS).

Ancho del pulso de determinación: pulso 90° (bajo condición CP)

Tubo de la muestra: diámetro externo: 7,5 mm, volumen interno 0,8 ml de tubo de muestra de circonio.

Las muestras: cinco tabletas

Numero de rotaciones: Muestra (I); 4220Hz/seg

Muestra (II): 4890Hz/seg.

Tiempo de contacto: 1msec

Tiempo de espera: 10 segundos

Número acumulado: 8000 veces

Temperatura de determinación: 25°C (temperatura fuera del tubo de muestra)

Estándar externo: Un grupo metilo de hexametilbenceno ($\delta 17,3$ ppm).

12.2. Resultados; el Aripiprazol anhidroso tiene un pico característico de un carbono carbonilo de alrededor de 176 ppm. El Hidrato de Aripiprazol tiene un pico característico de un carbono carbonilo de alrededor 170 ppm. La Figura 1 es un resultado del Solid State NMR de la Muestra (I) y la Figura 2 es un resultado del Solid State NMR de la Muestra (II).

12.3. De la Figura 2 se entiende que la mayoría de los aripiprazoles anhidrosos en la preparación de la Muestra (II) (almacenados a 40°C , 75% RH durante seis semanas) cambiaron a Hidrato de Aripiprazol.

- 12.4. De la Figura 1 se entiende que la Muestra (I) (almacenada a temperatura ambiente junto con gel de sílice) era aripiprazol anhidroso.
- 12.5. Tal como se muestra en los anteriores resultados, se reveló claramente que la biodisponibilidad de los voluntarios con anacidéz gástrica o con subacidéz gástrica a quienes se les administró la Muestra (II) (una tableta de cuatro miligramos de aripiprazol anhidroso del Ejemplo 1 en D2 y Tipo 1 de D1 almacenada a 40° C, 75% RH durante seis semanas, es decir, una tableta de cuatro miligramos de Hidrato de Aripiprazol) se disminuyó en comparación con la biodisponibilidad de los voluntarios a quienes se les administró la Muestra (I) (una tableta de cuatro miligramos de aripiprazol anhidroso del Ejemplo 1 en D2 y Tipo 1 de D1 almacenada a temperatura ambiente junto con gel de sílice para evitar ser la forma de hidrato, los resultados de la Muestra (I) se pueden interpretar como cristales de aripiprazol anhidroso B puesto que se mantiene como forma anhidra). (Ver Anexo 1-E).
- Se puede pensar que la disolución del Hidrato de Aripiprazol disminuyó en pH gástrico alto en el estómago de voluntarios con anacidéz gástrica o subacidéz gástrica y esta fue la causa por la reducción de la biodisponibilidad.
- 12.6. Tal como se menciona en la descripción de la presente solicitud (**folio 582 línea 16 a folio 583 línea 17**), el aripiprazol convencional que se divulga en D1 y D2 es altamente higroscópico y tiende a ser un hidrato en una preparación.
- 12.7. Tal como se entiende de los resultados de los experimentos, el aripiprazol convencional de la referencia tiene un inconveniente y es que la biodisponibilidad se reduce cuando es administrado a voluntarios con anacidéz gástrica o con subacidéz gástrica (el aripiprazol convencional no puede ejercer lo suficientemente sus efectos como medicamento).
- Pudimos obtener los cristales de aripiprazol anhidroso B a F novedosos que habíamos esperado y que no tienden a ser un hidrato (ver la Tabla 1 anterior) y no reduce su biodisponibilidad cuando es administrado a voluntarios con anacidéz gástrica o con subacidéz gástrica (puede ejercer suficientes efectos de medicamento).
- 12.8. Por lo tanto, es claro que el aripiprazol en D1 y D2 y los cristales de aripiprazol anhidroso B a F novedosos de la presente solicitud tienen diferentes propiedades. Desde el punto de vista de la eficacia suficiente de un fármaco cuando el mismo es administrado, el aripiprazol convencional y los cristales de aripiprazol anhidroso B a F son claramente diferentes.
- Además, una persona versada en la técnica no deduciría fácilmente esperar que los cristales recientemente obtenidos muestren siempre una higroscopicidad baja (no tiende a ser un hidrato).
13. El Examinador sostiene que el paso inventivo de polimorfos de cristales de compuestos convencionales no se admite cuando los efectos farmacológicos no se mejoran notablemente.

Desde este punto de vista, los polimorfos de cristal de la presente solicitud tienen diferencias significativas con respecto a la biodisponibilidad.

Cuando los cristales de aripiprazol anhidroso B a F novedosos son administrados por vía oral, sus biodisponibilidades no disminuyen debido a la tendencia de no ser en forma de hidrato en la preparación debido a higroscopicidades bajas.

Es decir, pueden mantener Cmax y ejercer los efectos terapéuticos máximos que posee inherentemente aripiprazol. Esta es la mejora significativa que el Examinador menciona. Por lo tanto, la presente invención es novedosa e inventiva sobre D1 y D2.

14. El aspecto característico de la presente invención reside en encontrar polimorfos de cristal B a F que ejerzan buenas biodisponibilidades (puedan mantener Cmax) y no tiendan a ser formas de hidrato.

Estos polimorfos no siempre se pueden obtener por trabajo rutinario. Por ello, esto no sería fácil concebir para una persona versada en la técnica y no sería un mero hallazgo. Por lo tanto, consideramos que la presente invención es patentable.

De esta manera dejo contestado el requerimiento, solicitando de nuevo se conceda el privilegio de patente de la referencia.

ANEXOS

1. Anexos 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 1-E, 1-F y 1-G,
2. Formulario único de correcciones y modificaciones que incluye nuevo capítulo reivindicatorio para la solicitud de patente de la referencia.
3. Solicitud de División (Documentación)
 - Formulario único de División de solicitud.
 - Formulario único de Solicitud de registro de Patente.
 - Recibo de pago N° 09-79.865 de fecha Octubre 26 de 2009 por concepto de solicitud de patente de invención.
 - Capítulo Descriptivo.
 - Capítulo Reivindicatorio.
 - Figuras (31 figuras)
 - Arte Final por duplicado.
 - Reporte de búsqueda internacional y su traducción al español

Sin otro particular me suscribo del Señor Ministro.

Cordialmente,



GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
C.C. N° 19'397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S. de la J.
Código 3667

ANEXO 1

ANEXO 1 - A (Muestra A)

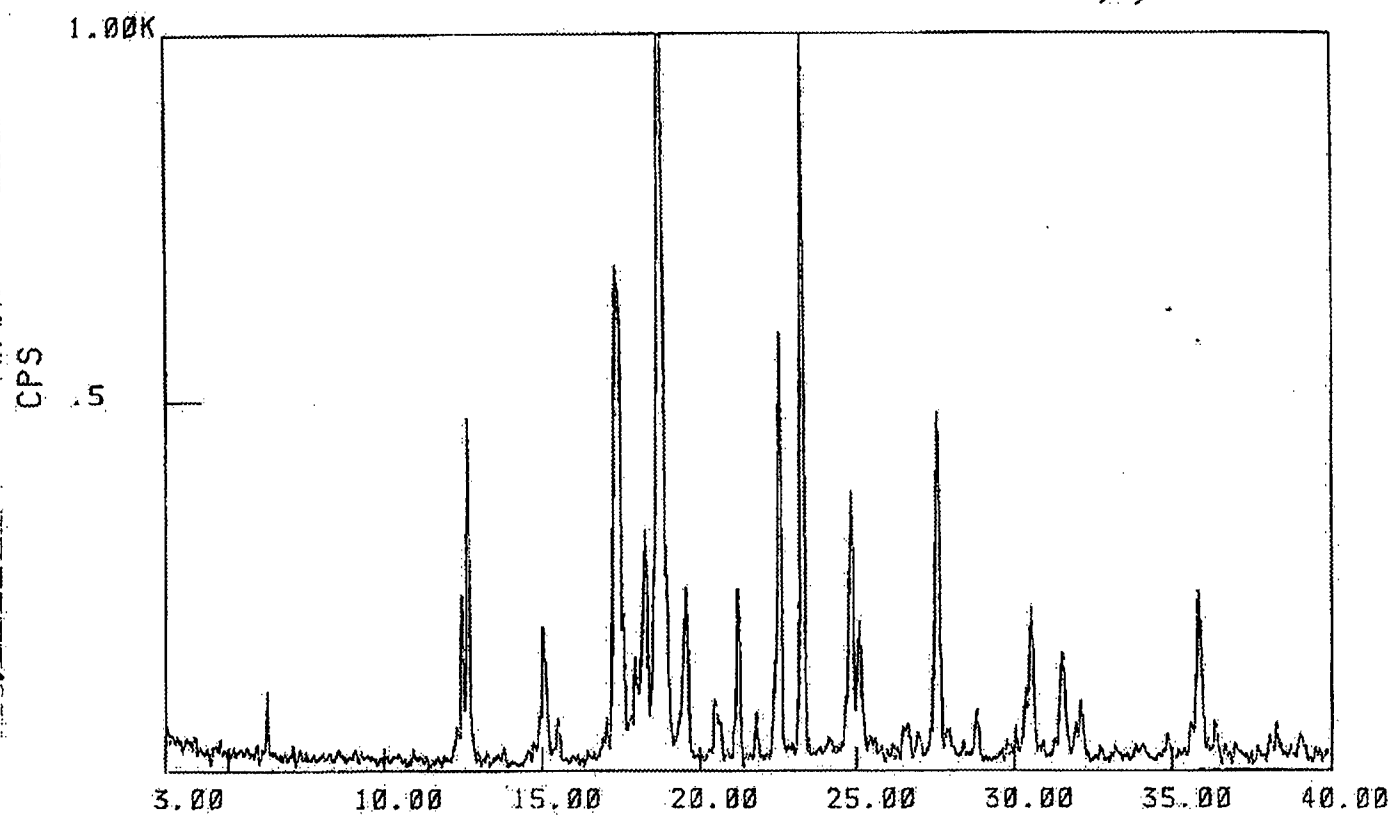
(7.8)

SAMPLE NAME: HC
TARGET : Cu
VOL and CUR: 35KV 20mA
SLITS : DS 1 RS .15 SS 1
SCAN SPEED: 5 DEG/MIN.
STEP/SAMPL.: .02 DEG
PRESET TIME: 0 SEC
FILE NAME : 6131100
OPERATOR : T.Bando
COMMENT :

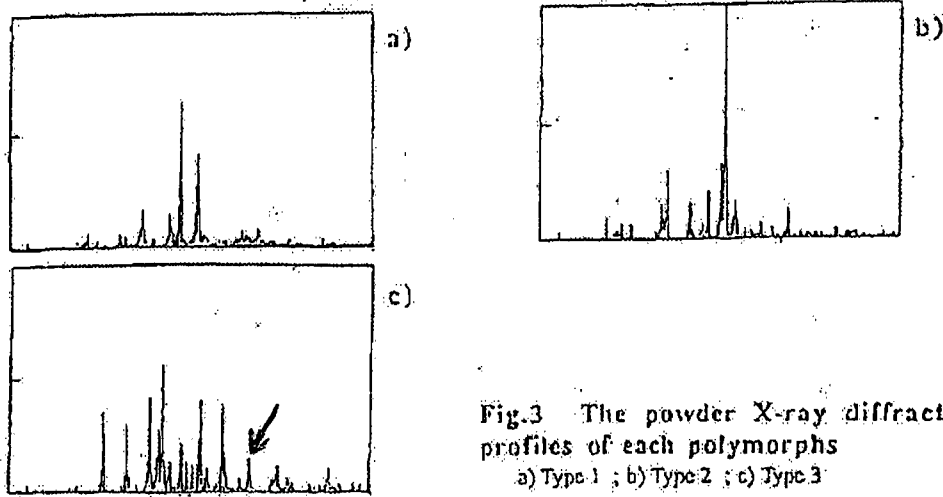
DATE: 96.09.03
SMOOTHING NO.: 7
THRESH. INTEN.: 0 CPS
2nd DERIV.: 0 CPS/(DEGxDEG)
WIDTH: 0 DEG
B.G. REDUCTION: NO EXECUTION
OUTPUT FILE :

Experimental Sample
opc-14597 実験片=7.8
Lot HC
1996.09.03
T. Bando.

Sample Name : HC
(Sample A)

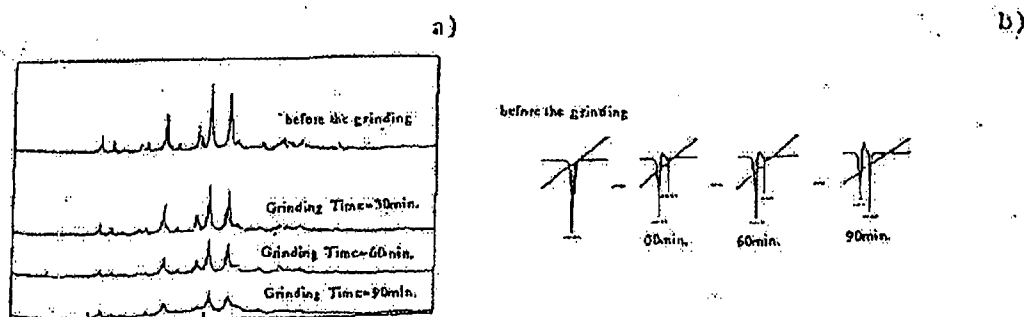


Date	1996.09.03 (1)	Compound	opc-14597 実験片=7.8
Name	T. Bando	Structure	Lot HC
Note No.			
Method	Powder XRD	Sample Preparation	
Condition			



Changes in physicochemical properties of Aripiprazol crystals by grinding

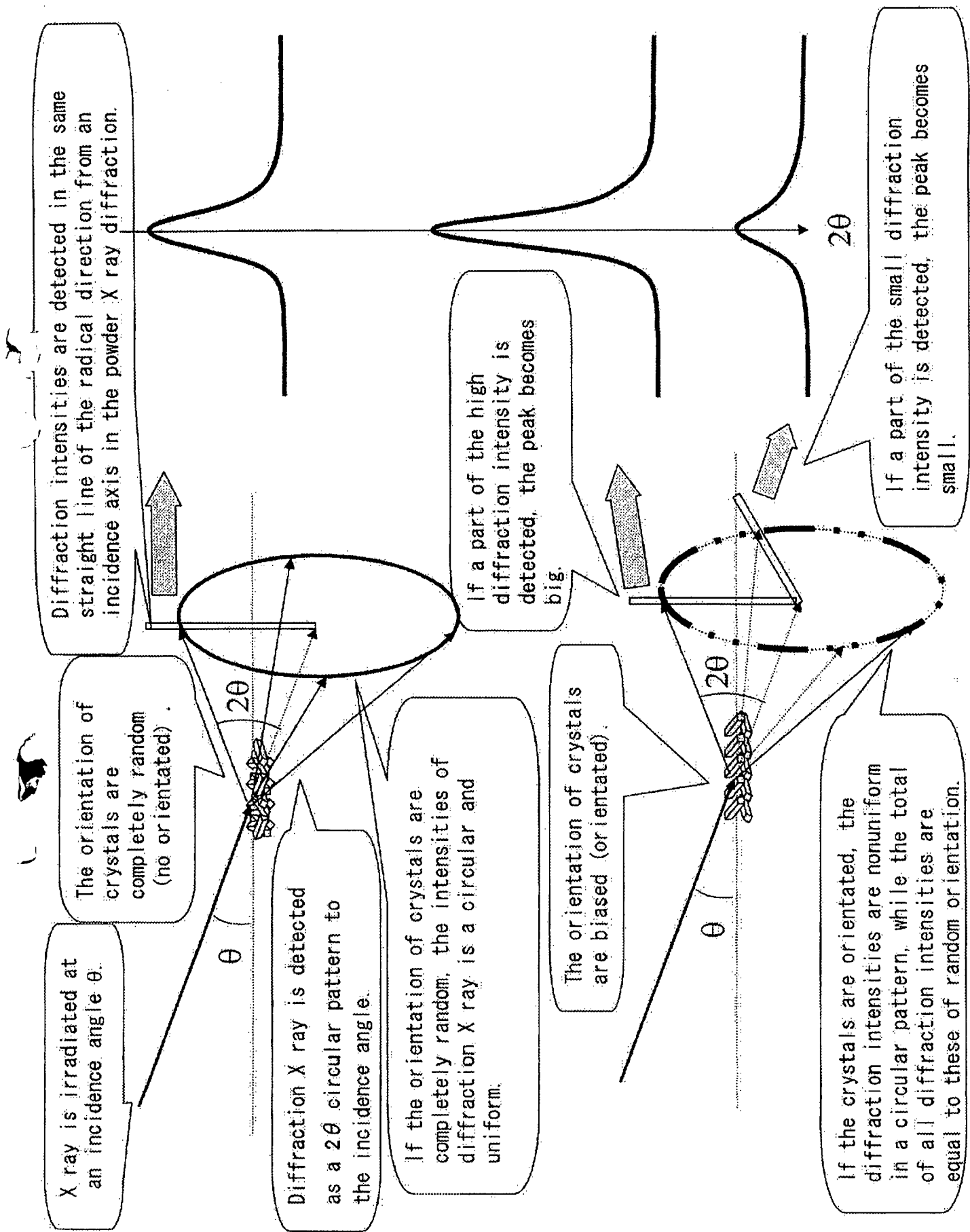
Fig.4(a) presents the change in the powder X-ray diffraction profiles of type 1 crystals during the grinding. The profile did not change in the number of peaks, but the intensity of the peaks decreased with an increase in grinding time. Fig.4(b) presents the effect of grinding time on the intensity of endothermic peak at 150°C in DSC measurement. The intensity of endothermic peak increased with an increase in grinding time.



DISCUSSION

Aripiprazol has two types of anhydrous polymorphs. The changes in melting point of Aripiprazol by grinding might be caused by the presence of these two polymorphs. However, the powder X-ray diffraction analysis denied the crystal transformation during grinding. But, it

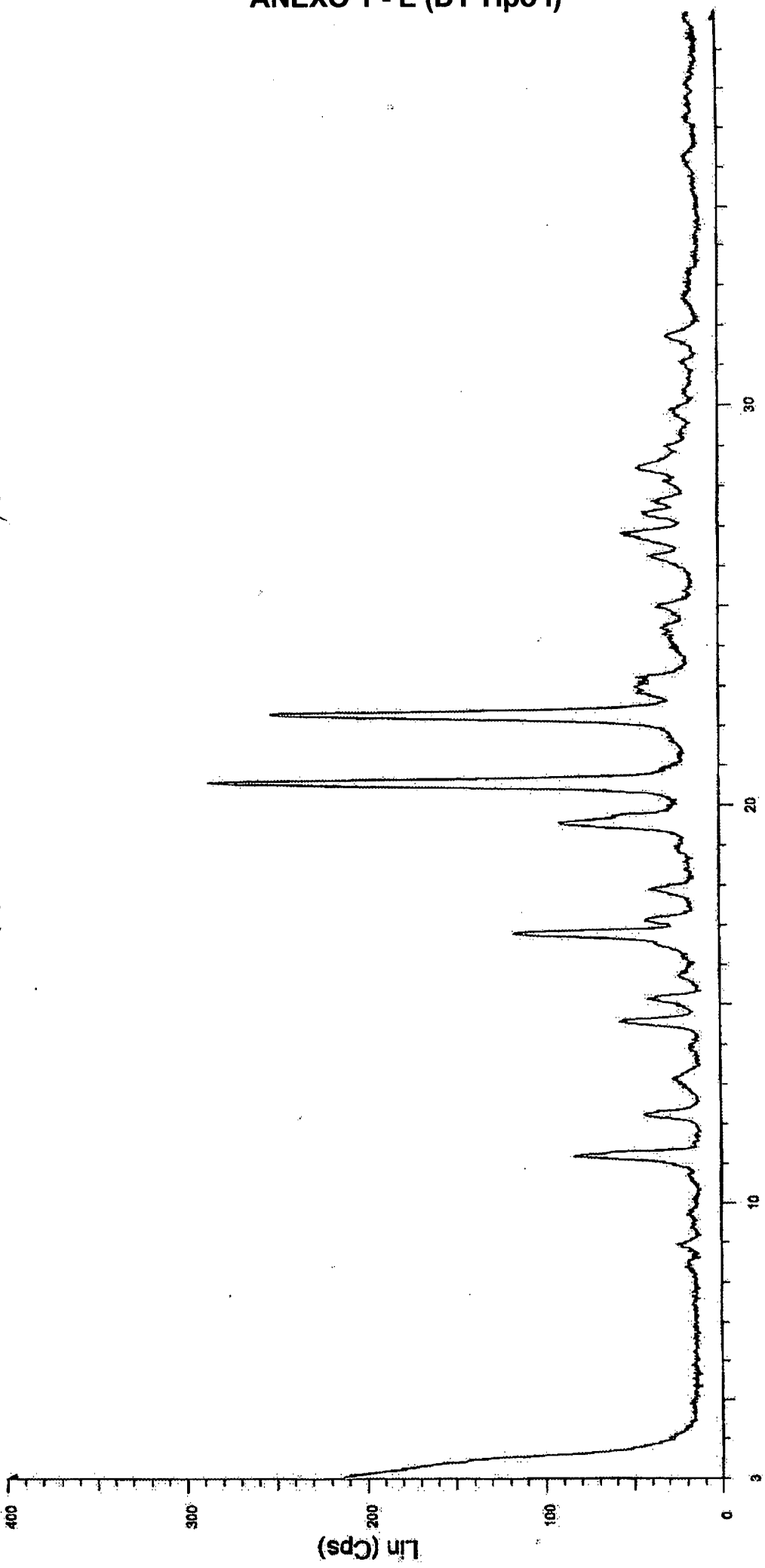
ANEXO 1 - D



ANEXO 1 - E (D1 Tipo I)

Page 1/1
C:\DIFFDAT2\1\OPC8\ARIP\IPRAZOLE\090730-1.EVA
Revision 1 by U28427 (Salschi Acd), 07/30/09 08:48:40
[aa4838b18efb4b006f577981483302b38c328e46]

Aripiprazole Lot No. L264-161 (D1 Type 1)



2-Theta - Scale

File: 090730-1.raw - Start: 3.000 ° - End: 36.981 ° - Step: 0.019 ° - Generator KV: 40 kV - Generator mA: 40 mA - Divergence slit: 0.288 ° - Antiscatter slit: 0.288 ° - Operator: U28427 - Creation: 07/30/09 08:43:31
Operations: Import

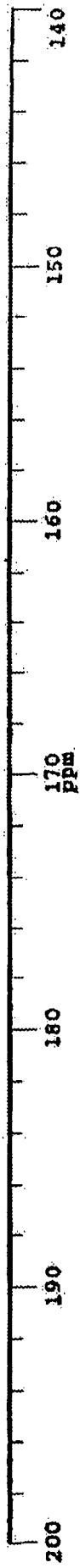
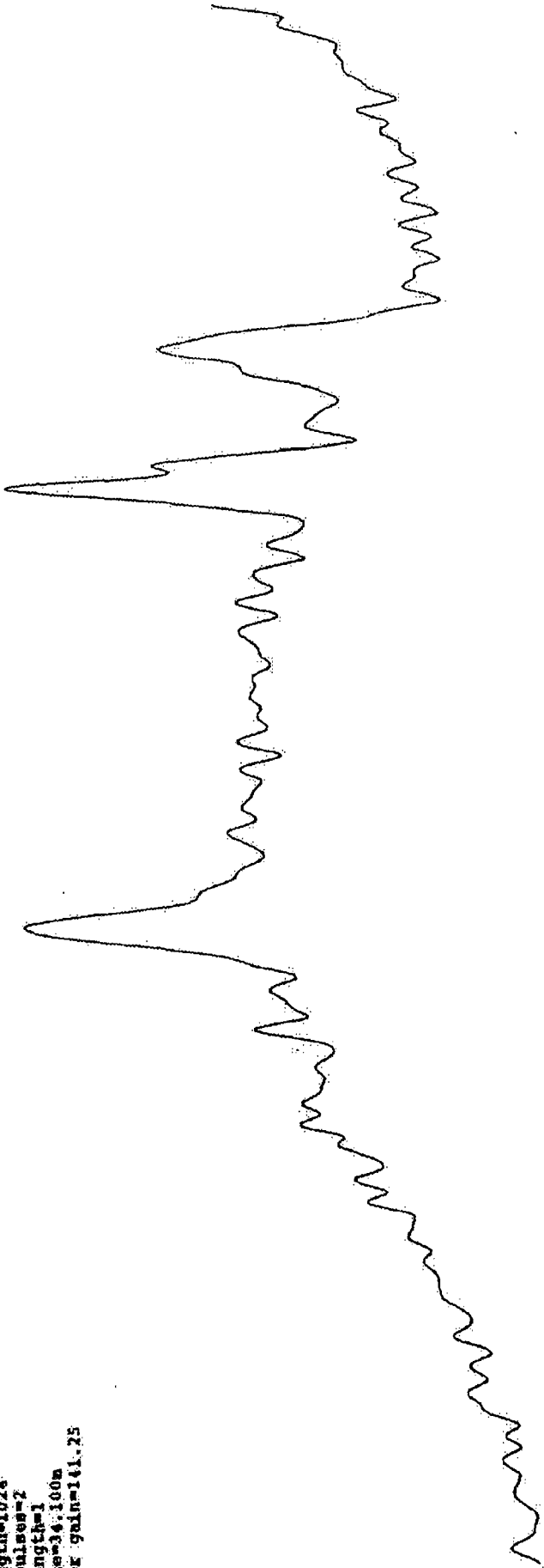
ANEXO 1 - F (Muestra I)

Chemagnetics

filename=s99077-sp
ppfs=toas
com=OPC-14597,4mg,3G82-4,start
ac=8000
acq's=8000
ppg ch1=1
spect freq=90.517000MHz
ppg ch2=2
spect freq=359.947210MHz
spect freq=20.000000MHz
pulse width=4.50u
contact time=1.000u
dwell=33.300u
acq delay=25.000u
spectrum width=30.030MHz
filter width=19.5kHz
pulse delay=10.000u
H 90 & CP power=235
MAG speed=4220Hz
H decpl. power=255
rec phase=0.0
acq length=1024
dummy pulses=2
dla2 length=1
acq time=34.100u
receiver gain=141.25

OPC-14597, 4mg-Tablet Sample (I)
Lot No. 3G82-4
start

175.7



ANEXO 1 - G (Muestra II)

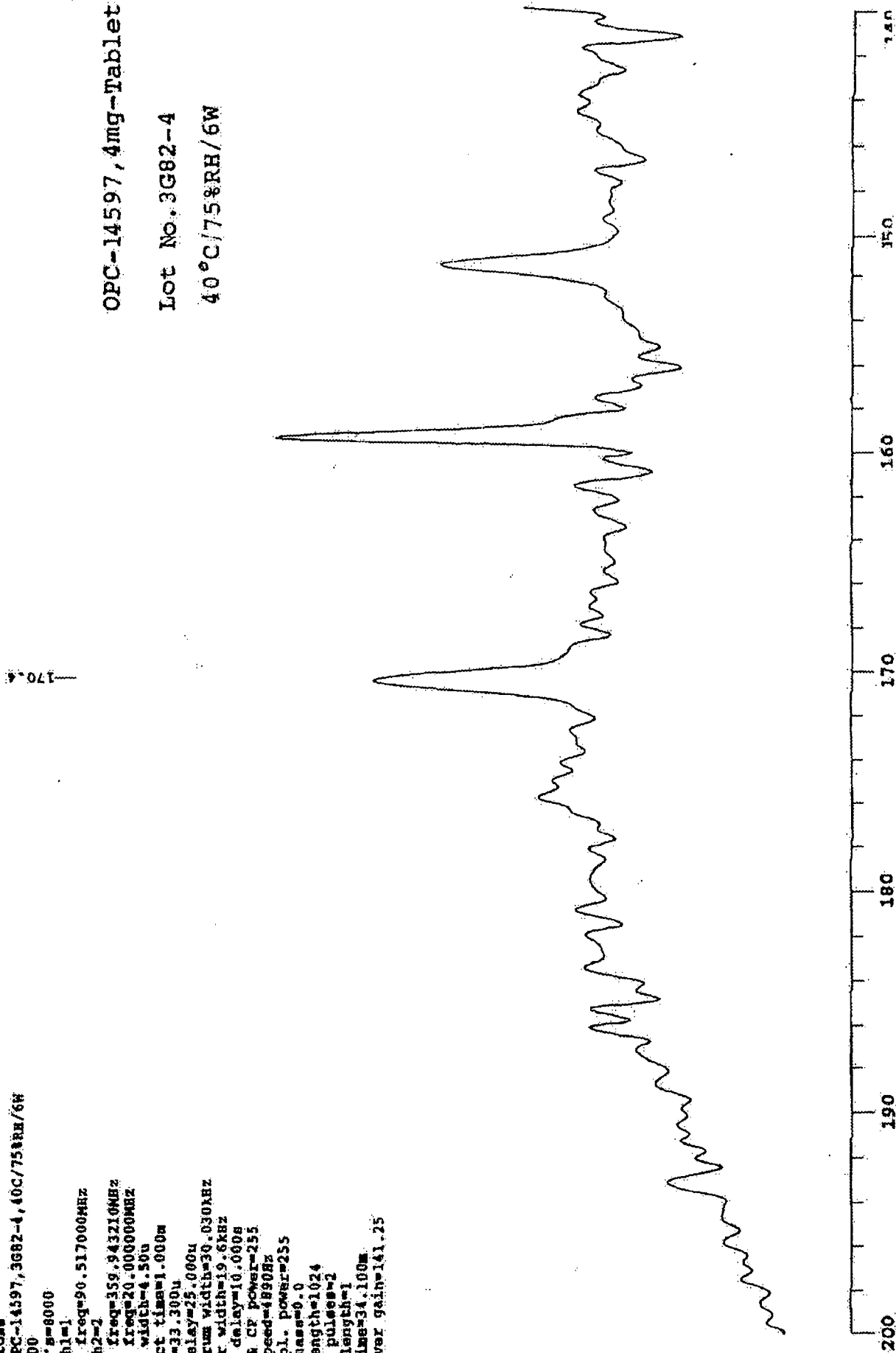
Chemagnetics

filename=s99090_sp4890
ppin=toms
csm=OPC-14597,3682-4,40C/75RH/6W
ac=8000
acq's=8000
ppg ch1=1
spect freq=90.517000MHz
ppg ch2=2
spect freq=359.943210MHz
spect freq=20.000000MHz
pulse width=4.50u
contact time=1.000u
dwell=33.300u
acq delay=25.000u
spectrum width=30.830MHz
filter width=19.6kHz
pulse delay=10.000u
H 90 & CP power=255
HAS speed=4890Hz
H decpl. power=255
rec phase=0.0
acq length=1024
dummy pulses=2
dim2 length=1
acq time=34.180u
receiver gain=141.25

OPC-14597, 4mg-Tablet Sample (II)

Lot No. 3G82--4

40°C/75RH/6W



ANEXO 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 79,865
 FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00020-0000

Fecha: 2009-11-12 15:01:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 205

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANNETTI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45101781	26/10/2009	1,191,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SDN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

109216

1

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 N° 4.734.416 y patente de los Estados Unidos de Norteamérica N° 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 intervención² 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 aripiprazol anhidroso, por ejemplo, haciendo reaccionar 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo con 1-(2,3-diclorofenil)piperacina y recristalizando el aripiprazol anhidroso resultante 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 aripiprazol anhidroso calentando hidrato de aripiprazol a 80° C. Sin embargo, los cristales de aripiprazol anhidroso 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 trituration puede provocar que la sustancia medicinal, el aripiprazol anhidroso 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 cristales anhidrosos higroscópicos, el potencial de absorción 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 aripiprazol anhidroso existen como cristales de tipo I y cristales de tipo II; los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo II pueden prepararse por calentamiento de los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo I a 130 - 140° C durante 15 horas.

Por medio de los métodos antes mencionados, los cristales de aripiprazol anhidroso 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 cristales de aripiprazol anhidroso 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 cristales de aripiprazol anhidroso 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 transformarse en cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso.

5

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

Otro objeto de la presente invención consiste en proveer métodos de preparación, a fin de obtener cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso deseados pueden obtenerse cuando se calienta el aripiprazol anhidroso ya conocido a la temperatura específica. Por otra parte, los presentes inventores hallaron que los cristales de aripiprazol anhidroso deseados pueden obtenerse a partir de recristalización de un de aripiprazol anhidroso ya conocido, usando los solventes específicos. Por otra parte, los presentes inventores hallaron que los cristales de aripiprazol anhidroso deseados pueden obtenerse suspendiendo un de aripiprazol anhidroso 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.

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 ^1H -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 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS) de los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos en el ejemplo 2.

La figura 5 es un diagrama de difracción de rayos X en polvos de los cristales B de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo C obtenidos en el ejemplo 11.

7

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

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

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

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

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

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

8

La figura 17 muestra un espectro de ^{13}C -NMR sólido de los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo E obtenidos en el ejemplo 14.

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

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

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

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

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

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

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

La figura 29 muestra un espectro IR de los cristales de aripiprazol anhidroso 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 de aripiprazol anhidroso obtenido en el ejemplo 16-a).

La figura 31 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvos del estado cristalino del aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 12,6^\circ, 15,4^\circ, 17,3^\circ, 18,0^\circ, 18,6^\circ, 22,5^\circ$ y $24,8^\circ$.

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 $^1\text{H-NMR}$ que es sustancialmente el mismo que el espectro de $^1\text{H-NMR}$ (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 $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H), 2,97 ppm (brt, $J = 4,6\text{ Hz}$, 4H), 3,92 ppm (t, $J = 6,3\text{ Hz}$, 2H), 6,43 ppm (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 6,49 ppm (dd, $J = 8,4\text{ Hz}$, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 7,04 ppm (d, $J = 8,1\text{ Hz}$,

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 trituration 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 trituration del hidrato convencional, donde dicha trituration 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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 11,0^\circ, 16,6^\circ, 19,3^\circ, 20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

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 $^1\text{H-NMR}$ que es sustancialmente el mismo que el espectro de $^1\text{H-NMR}$ (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 $^1\text{H-NMR}$ (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 $141,5^\circ\text{C}$ 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 $140,7^\circ\text{C}$ 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B pueden almacenarse a una humedad relativa (HR) del 60

% y a una temperatura de 25° C, aun durante un periodo 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 aripiprazol anhidroso B y no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada de aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente, incluso durante un periodo prolongado. Por ejemplo, dichos cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B y no se convertirán sustancialmente en una forma hidratada de aripiprazol cuando se almacenen apropiadamente, incluso durante un periodo 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 aripiprazol anhidroso B.

De acuerdo con una primera forma de realización del quinto aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B definidos de acuerdo con una o más de las formas de realización descritas 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso obtenidos por calentamiento del nuevo hidrato de aripiprazol a una temperatura específica, son los cristales de aripiprazol anhidroso 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 espectro de ^1H -NMR que es sustancialmente el mismo que el espectro de ^1H -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 $2\theta = 12,6^\circ, 15,4^\circ, 17,3^\circ, 18,0^\circ, 18,6^\circ, 22,5^\circ$ y $24,8^\circ$.

(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 $50\text{ }\mu\text{m}$ 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 $50\text{ }\mu\text{m}$ o menos, preferentemente, $30\text{ }\mu\text{m}$ o menos. El tamaño de partícula medio puede averiguarse por medio del método de medición del tamaño de partícula descrito en la presente.

Caracterización de los cristales de aripiprazol anhidroso B

Los "cristales de aripiprazol anhidroso 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 $^1\text{H-NMR}$ que es sustancialmente el mismo que el espectro de $^1\text{H-NMR}$ (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, $2\theta = 11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

(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 $141,5^\circ$ 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 aripiprazol anhidroso B de la presente invención tienen baja higroscopicidad. Por ejemplo, los cristales de aripiprazol anhidroso 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 métodos 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 los cristales de aripiprazol anhidroso B

En el caso de la formulación para la cual se requiere un tamaño de partícula pequeño (menos de 50 µm), se necesita una trituration para la preparación. Sin embargo, cuando se tritura una gran cantidad de aripiprazol anhidroso convencional o cristales de aripiprazol anhidroso 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

aripiprazol anhidroso 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 pueden obtenerse cristales de aripiprazol anhidroso B que tengan un tamaño de partícula pequeño con un gran rendimiento y buena operabilidad, calentando el hidrato A triturado de esta manera.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B de la presente invención pueden prepararse con certeza calentando el hidrato de aripiprazol A durante aproximadamente 18 horas a 100° C, y luego calentándola durante aproximadamente 3 horas a 120° C. Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B por medio del siguiente proceso.

Los inventores también descubrieron que es posible obtener los cristales de aripiprazol anhidroso calentado el hidrato de aripiprazol convencional o los cristales de aripiprazol anhidroso convencionales hasta una temperatura específica, pero este proceso no logra una sustancia cristalina de cristales de aripiprazol anhidroso B apropiada para un uso comercial en la formulación de formulaciones de dosis sólidas.

Por otra parte, los cristales de aripiprazol anhidroso B de la presente invención se preparan, por ejemplo, calentando los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B mencionados con anterioridad, la presente invención provee cristales de aripiprazol anhidroso C a G de la siguiente manera.

1. La presente invención se refiere a los cristales de aripiprazol anhidroso (de ahora en adelante denominados "cristales de aripiprazol anhidroso 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 ^1H -NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^1H -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 aripiprazol anhidroso (de ahora en adelante denominados "cristales de aripiprazol anhidroso 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 ^1H -NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^1H -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 aripiprazol anhidroso (de ahora en adelante denominados "cristales de aripiprazol anhidroso 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 ^1H -NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^1H -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 aripiprazol anhidroso (de ahora en adelante, denominados "cristales de aripiprazol anhidroso 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 ^1H -NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^1H -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 aripiprazol anhidroso establecidos en el ítem 1 anterior, caracterizado porque se calientan los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso establecidos en el ítem 3 antes mencionado, caracterizado por calentar y disolver los cristales de aripiprazol anhidroso en acetonitrilo, y por enfriarlos.

8. La presente invención se refiere a un proceso para preparar los cristales de aripiprazol anhidroso establecidos en el ítem 4 antes mencionado, caracterizado por calentar una suspensión de cristales de aripiprazol anhidroso en acetona.

9. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un cristal de aripiprazol anhidroso seleccionado del grupo que consiste en los cristales de aripiprazol anhidroso establecidos en el ítem 1 antes mencionado, los cristales de aripiprazol anhidroso establecidos en el ítem 2 antes mencionado, los cristales de aripiprazol anhidroso

establecidos en el ítem 3 antes mencionado, los cristales de aripiprazol anhidroso establecidos en el ítem 4 antes mencionado, y los cristales de aripiprazol anhidroso establecidos en el ítem 10 antes mencionado, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

10. La presente invención se refiere a los cristales de aripiprazol anhidroso (de ahora en adelante, mencionados como "cristales de aripiprazol anhidroso 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 ^1H -NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^1H -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 aripiprazol anhidroso establecido en el ítem 10 antes mencionado, caracterizado por colocar aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso convencional o los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso convencional o cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 para 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 aripiprazol anhidroso de tipo C a F de la presente invención corresponden a los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo III a VI revelados en la JP-2001-348276.

Cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 ¹H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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 $2\theta = 12,6^\circ, 13,7^\circ, 15,4^\circ, 18,1^\circ, 19,0^\circ, 20,6^\circ, 23,5^\circ$ y $26,4^\circ$;

(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 aripiprazol anhidroso de tipo C

Se preparan los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C de la presente invención, por ejemplo, calentando aripiprazol anhidroso a una temperatura superior a los 140° C e inferior a los 150° C.

El aripiprazol anhidroso usado como materia prima pueden ser cristales de aripiprazol anhidroso convencional, por ejemplo, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo I, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo II y similares, y estos cristales de aripiprazol anhidroso pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden usarse cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo F o cristales de aripiprazol anhidroso de tipo G que se preparan en la presente invención como materias primas de aripiprazoles anhidrosos. Estos aripiprazoles anhidrosos 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 aripiprazol anhidroso a la temperatura anteriormente mencionada, se forman los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso a la temperatura anteriormente mencionada, y enfriándolo a la temperatura ambiente, pueden obtenerse cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C, con un 100 % de pureza.

Cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 ¹H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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, $J = 2,4$ 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);

(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 $2\theta = 8,7^\circ$, $11,6^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,6^\circ$, $20,3^\circ$, $23,4^\circ$ y $25,0^\circ$;

(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 aripiprazol anhidroso de tipo D

Se preparan cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D de la presente invención, por ejemplo, por recristalización del aripiprazol anhidroso a partir del tolueno. Específicamente, se agrega un aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D de la presente invención como cristales en tolueno.

El aripiprazol anhidroso a usar como materia prima puede ser aripiprazol anhidroso convencional, por ejemplo, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo I, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo II y similares, y estos aripiprazoles anhidrosos pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden usarse cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo F, o cristales de aripiprazol anhidroso de tipo G preparados en la presente invención como la materia prima para los aripiprazoles anhidrosos. Estos aripiprazoles anhidrosos 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 anhidrosos 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 aripiprazol anhidroso de tipo D.

Estos cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D, con una pureza del 100 %.

Cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 ¹H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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 $2\theta = 8,0^\circ$, $13,7^\circ$, $14,6^\circ$, $17,6^\circ$, $22,5^\circ$ y $24,0^\circ$; y

(14) un espectro IR que es sustancialmente idéntico al espectro IR (KBr) indicado en la figura 21. Específicamente,

tiene claras bandas de absorción⁴² infrarroja en 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm^{-1} .

Método de preparación de cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E

Se preparan cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E de la presente invención, por ejemplo, por recristalización del aripiprazol anhidroso a partir del acetonitrilo. Específicamente, agregando un aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo E de la presente invención en el acetonitrilo.

Cuando se agrega un aripiprazol anhidroso convencional al acetonitrilo, se separan cristales de aripiprazol anhidroso de tipo I, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo II y cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D, diferentes de los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo E pueden precipitarse en la solución de acetonitrilo.

Los aripiprazoles anhidrosos usados como las materias primas pueden ser aripiprazoles anhidrosos convencionales, por ejemplo, cualquiera de los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo I y cristales de aripiprazol anhidroso de tipo II y similares, y estos aripiprazoles anhidrosos pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden emplearse cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo F, o cristales de aripiprazol anhidroso de tipo G como materias primas para aripiprazoles anhidrosos. Estos aripiprazoles anhidrosos 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo E, con una pureza del 100 %.

Cristales de aripiprazol anhidroso de tipo F

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 ^1H -NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ^1H -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 $2\theta = 11,3^\circ$, $13,3^\circ$, $15,4^\circ$, $22,8^\circ$, $25,2^\circ$ y $26,9^\circ$, 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 aripiprazol anhidroso de tipo F

Los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo F de la presente invención se preparan, por ejemplo, suspendiendo un aripiprazol anhidroso en acetona, y esta suspensión de acetona obtenida se calienta.

Los aripiprazoles anhidrosos usados como materias primas pueden ser aripiprazol anhidroso convencional, por ejemplo, cualquiera de los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo I y cristales de aripiprazol anhidroso de tipo II y similares, y estos aripiprazoles anhidrosos pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden usarse cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E, o cristales de aripiprazol anhidroso de tipo G preparados en la presente invención como materias primas para los aripiprazoles anhidrosos. Estos aripiprazoles anhidrosos 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo F con una pureza del 100 %.

Cristales de aripiprazol anhidroso de tipo G

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 ¹H-NMR que es sustancialmente idéntico al espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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 $2\theta = 10,1^\circ, 12,8^\circ, 15,2^\circ, 17,0^\circ, 17,5^\circ, 19,1^\circ, 20,1^\circ, 21,2^\circ, 22,4^\circ, 23,3^\circ, 24,5^\circ$ y $25,8^\circ$; 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 aripiprazol anhidroso de tipo G

Los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo G de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, colocando en estado cristalino el aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso como material de partida calentando y fundiendo el aripiprazol anhidroso a aproximadamente los 170° C , luego enfriándolo a temperatura ambiente.

El aripiprazol anhidroso usado como materia prima pueden ser cristales de aripiprazol anhidroso conocidos en el arte, por ejemplo, cualquiera de los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo I y cristales de aripiprazol anhidroso de tipo II y similares, y estos aripiprazoles anhidrosos pueden ser productos purificados o materiales crudos. Alternativamente, pueden utilizarse cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B,

cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D, cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E, o cristales de aripiprazol anhidroso de tipo F preparados en la presente invención como materia prima de los aripiprazoles anhidrosos. Estos aripiprazoles anhidrosos pueden usarse en forma individual o en combinación de al menos 2 tipos de ellos.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso dejándolo reposar de acuerdo con el método anteriormente mencionado, luego pueden obtenerse cristales de aripiprazol anhidroso de tipo G con una pureza del 100 %.

Los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C, los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo D, los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo E, los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo F y los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso, cuya solubilidad no decrece, y cuya estabilidad puede permanecer siendo excelente, aun cuando se almacenen durante un período prolongado.

Los cristales de aripiprazol anhidroso que son materia prima para preparar los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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-(2,3diclorofenil)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 recrystalizó 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 isópropanol, 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso¹ (los cristales de aripiprazol

anhidroso convencionales o los cristales de aripiprazol anhidroso seleccionados del grupo que consiste en cristales de aripiprazol anhidroso 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 m³/min a 50 m³/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 m³/min a 50 m³/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 aripiprazol anhidroso prácticamente cambia a hidrato, aun si están almacenados durante un período 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_{max}): 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_{max}): 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

Ser entendidos como que los cristales de aripiprazol anhidroso convencionales o los cristales de hidrato de aripiprazol contenidos en la preparación oral sólida farmacéutica cambian a "cristales de tipo B" del aripiprazol anhidroso mediante un doble secado.

La cantidad de cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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, aun 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, migraña y deterioro cognitivo.

Métodos analíticos

(1) El espectro de ^1H -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 2θ a una velocidad de exploración de $5^\circ/\text{minuto}$ en pasos de exploración de $0,02^\circ$ en un rango de entre 3° y 40° .

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

59

(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: se 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 recrystalizaron a partir de 450 ml de etanol de acuerdo con los métodos descritos 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 aripiprazol anhidroso. El resultado fue de 29,4 g (98,0 %).

El punto de fusión (p. f.) de estos cristales de aripiprazol anhidroso era de 140° C, correspondiendo al punto de fusión de los cristales de aripiprazol anhidroso descrito 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 el 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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 12,6^\circ, 15,1^\circ, 17,4^\circ, 18,2^\circ, 18,7^\circ, 24,8^\circ$ y $27,5^\circ$.

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 aripiprazol anhidroso de tipo I obtenidos en el ejemplo de referencia 2.

Se cargaron cristales de aripiprazol anhidroso 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 m³/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) descrito 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: $165 \pm 10^{\circ} \text{C}$

Velocidad de flujo del gas nitrógeno: aproximadamente 150 ml/min.

Ejemplo de referencia 5

Preparación de comprimidos de 15 mg que contienen cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B

Se cargaron cristales de aripiprazol anhidroso 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 m³/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 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS) que era sustancialmente el mismo que el espectro de ^1H -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

68

rayos X en polvos indicado en la figura 3. Específicamente, tenía picos característicos en $2\theta = 12,6^\circ, 15,4^\circ, 17,3^\circ, 18,0^\circ, 18,6^\circ, 22,5^\circ$ y $24,8^\circ$. Este 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 $71,3^\circ\text{C}$ en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico y un pico endotérmico amplio (pérdida de peso observada de acuerdo con una molécula de agua) entre $60\text{--}120^\circ\text{C}$ - 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 aripiprazol anhidroso B.

Estos cristales de aripiprazol anhidroso B tenían un punto de fusión (p. f.) de $139,7^\circ\text{C}$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos con anterioridad tenían un espectro de $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) que era

sustancialmente el mismo que el espectro de ^1H -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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B obtenidos con anterioridad exhibieron un pico endotérmico cercano a aproximadamente los $141,5^\circ\text{ C}$ en el análisis térmico diferencial / termogravimétrico.

Los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos con anterioridad exhibieron un pico endotérmico cercano a aproximadamente los $140,7^\circ\text{ C}$ en la calorimetría diferencial de barrido.

Aun cuando los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B.

Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B.

Las propiedades fisicoquímicas de los cristales resultantes de aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 los cristales anhidrosos convencionales o el hidrato convencional en lugar del hidrato A.

Ejemplo 5

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,5 %, aun

cuando se dejaron 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaron 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos por este medio no exhibieron higroscopicidad que superara el 0,4 %, aun cuando se dejaran repòsar 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 aripiprazol anhidroso higroscòpicos 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 aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de aripiprazol anhidroso B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de hidrato de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso B eran las mismas que las propiedades fisicoquímicas de los cristales de hidrato de aripiprazol B obtenidos en el ejemplo 2.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo C)

Se calentaron 100 miligramos de cristales de tipo I del aripiprazol anhidroso obtenidos en el ejemplo de referencia 2 a aproximadamente 145° C ($\pm 3^\circ$ 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 aripiprazol anhidroso de

tipo C. El punto de fusión de los cristales era de 150° C. Los cristales tenían forma de prismas incoloros.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo C obtenidos de esta manera exhibieron un espectro de $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de $^1\text{H-NMR}$ (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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 12,6^\circ$, $13,7^\circ$, $15,4^\circ$, $18,1^\circ$, $19,0^\circ$, $20,6^\circ$, $23,5^\circ$ y $26,4^\circ$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo C.

Cuando se dejaron reposar los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D)

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 8,7^\circ, 11,6^\circ, 16,3^\circ, 17,7^\circ, 18,6^\circ, 20,3^\circ, 23,4^\circ$ y $25,0^\circ$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D.

Cuando los cristales de tipo D de los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D) .

Se disolvieron 1.200 gramos de los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D (pureza: 100 %). Los cristales eran placas incoloras.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ^1H -NMR (DMSO- d_6 , TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de ^1H -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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 8,7^\circ, 11,6^\circ, 16,3^\circ, 17,7^\circ, 18,6^\circ, 20,3^\circ, 23,4^\circ$ y $25,0^\circ$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo D.

Cuando los cristales de aripiprazol anhidroso 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 cristales⁸¹ de aripiprazol anhidroso de tipo E)

Se disolvieron 40 gramos de cristales de tipo I de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo E obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de ¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 8,0^\circ, 13,7^\circ, 14,6^\circ, 17,6^\circ, 22,5^\circ$ y $24,0^\circ$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo E.

Cuando los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo F)

Se suspendieron 140 gramos de cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo F (pureza: 100 %). Los cristales tenían forma de prisma incoloro.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo F obtenidos con anterioridad exhibieron un espectro de $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) que era sustancialmente idéntico al espectro de $^1\text{H-NMR}$ (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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 11,3^\circ$, $13,3^\circ$, $15,4^\circ$, $22,8^\circ$, $25,2^\circ$ y $26,9^\circ$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo F.

Cuando los cristales de aripiprazol anhidroso 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	0,09	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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso. 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 aripiprazol anhidroso de tipo B a aproximadamente 86,5° C. Mientras tanto, se observó un pico endotérmico de cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B a causa de la fundición cerca de 190,1° C.

b) Cuando se cargó el estado cristalino del aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso de tipo G obtenidos anteriormente exhibieron un espectro de $^1\text{H-NMR}$ que era sustancialmente idéntico al espectro de $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8,4$ 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 aripiprazol anhidroso 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 $2\theta = 10,1^\circ, 12,8^\circ, 15,2^\circ, 17,0^\circ, 17,5^\circ, 19,1^\circ, 20,1^\circ, 21,2^\circ, 22,4^\circ, 23,3^\circ, 24,5^\circ$ y $25,8^\circ$.

Los cristales de aripiprazol anhidroso 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

88

a) Preparación de gránulos de comprimidos de 30 mg que contienen cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B para un secado adicional

Se cargaron cristales de aripiprazol anhidroso 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 m³/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 m³/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 aripiprazol anhidroso de tipo B

El aripiprazol anhidroso (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 m³/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 m³/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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 m³/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 μ m. 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 de entrada, una velocidad de flujo de aire de 0,5 m³/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 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.

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.

Ensayo de disolución

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 aripiprazol anhidroso 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 μ m 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 = $\frac{\text{cantidad de la muestra estándar de aripiprazol (mg)}}{\text{At} \times \text{As} \times 9/5 \times 20/C}$

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 aripiprazol anhidroso 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 tras 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) $\times A_t \times A_5 \times 9/5 \times 20/C$

donde, A_t : A_{t10} , A_{t20} , A_{t30} , A_{t45} o A_{t60}

A_5 : 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 %

100

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

102

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 aripiprazol anhidroso convencionales (el ejemplo de referencia 4), el comprimido de 15 mg que contiene los cristales de aripiprazol anhidroso de tipo B (el ejemplo de referencia 5) tenía la velocidad de disolución para mantener la concentración máxima de la droga ($C_{\text{máx}}$), 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 aripiprazol anhidroso 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 ($C_{\text{máx}}$).

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 aripiprazol anhidroso de tipo B, el comprimido de 30 mg (ejemplo 20) que contenía cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C y el comprimido de 30 mg (ejemplo 21) que contenía cristales de aripiprazol anhidroso 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 ($C_{\text{máx}}$).

Preparación de la muestra 1

Cristales de aripiprazol anhidroso 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 medio de métodos de formulación conocidos para el especialista en el arte de la formulación farmacéutica.

Preparación de la muestra 2 105

Cristales de aripiprazol anhidroso de tipo C	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
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 aripiprazol anhidroso de tipo D	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
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 aripiprazol anhidroso de tipo E	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
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 aripiprazol anhidroso de tipo F	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
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 aripiprazol anhidroso de tipo G	5 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
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

107

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 (cristales de aripiprazol anhidroso 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/cm² 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:

Ingrédiente	Porcentaje p/p	Mg por comprimido
Intragranulación	92,75	185,5
Avicel® PH 200	3	6
Crospovidona	9	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	100200	

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
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	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

Revisado 5/1/22

1. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por la granulación humedecida de cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, ^{sm/cdv B} secando los gránulos obtenidos, a una temperatura entre 70° y 100°C y dimensionándolos, luego secar nuevamente los gránulos dimensionados a una temperatura entre 70° y 100°C.
2. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por el secado la preparación farmacéutica oral sólida, que comprende cristales de Aripiprazol anhidroso convencional, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100C° .
3. Una preparación farmacéutica oral sólida, que comprende una ^{Requisito 35} sustancia -medicamentosa de Aripiprazol y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables donde dicha preparación tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
- 4 La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 1, en donde dicha

preparación oral, sólida farmacéutica, tiene por lo menos un promedio de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.

5. La preparación farmacéutica oral sólida, elaborada mediante el proceso descrito en la reivindicación 2, en donde dicha preparación farmacéutica oral, sólida, tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% o más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% o más a un PH de 4.5 después de 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.

6. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido de gránulos que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por la granulación humedecida convencional de cristales de hidrato de Aripiprazol, secando los gránulos obtenidos, a una temperatura entre 70° y 100°C y dimensionándolos, y luego secar los gránulos dimensionados nuevamente a una temperatura entre 70° y 100°C.

7. Un proceso para la preparación de un fármaco oral sólido, que comprende Aripiprazol, que se caracteriza por el secado de una preparación farmacéutica oral sólida que comprende cristales de Hidrato de Aripiprazol convencionales, y uno o

varios portadores farmacéuticamente aceptables a una temperatura entre 70° y 100° C.

8. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 6, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% ó más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% ó más a un PH de 4.5 después 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
 9. La preparación farmacéutica oral sólida que se elabora mediante el proceso descrito en la reivindicación 7, donde tal preparación farmacéutica oral sólida tiene por lo menos una tasa de disolución que se selecciona a partir del grupo conformado por el 60% ó más a un PH de 4.5 después de 30 minutos, 70% ó más a un PH de 4.5 después 60 minutos, y 55% o más a un PH de 5.0 después de 60 minutos, y el Aripiprazol presente en 1-70% en peso en base a la composición.
-

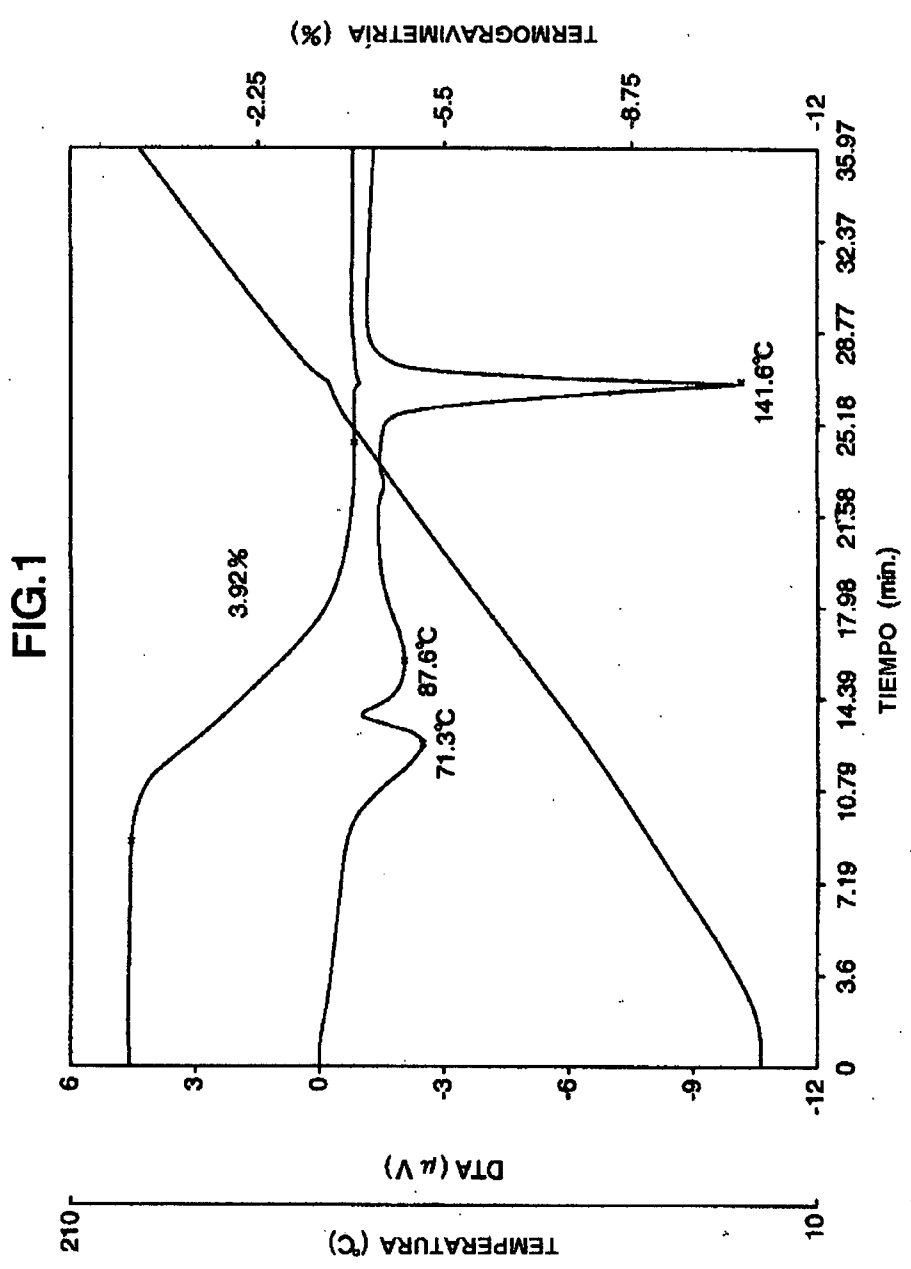


FIG.2

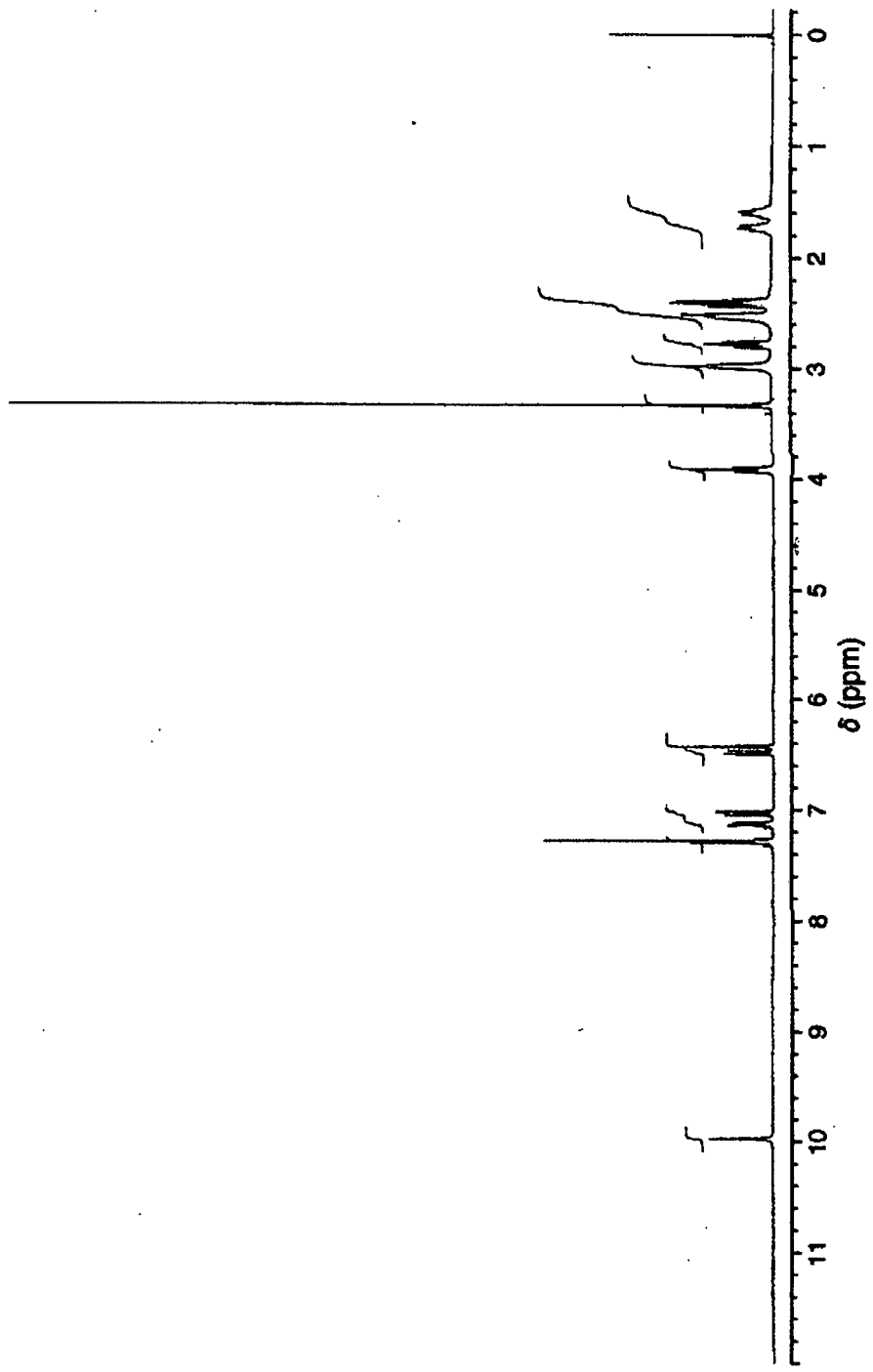


FIG.3

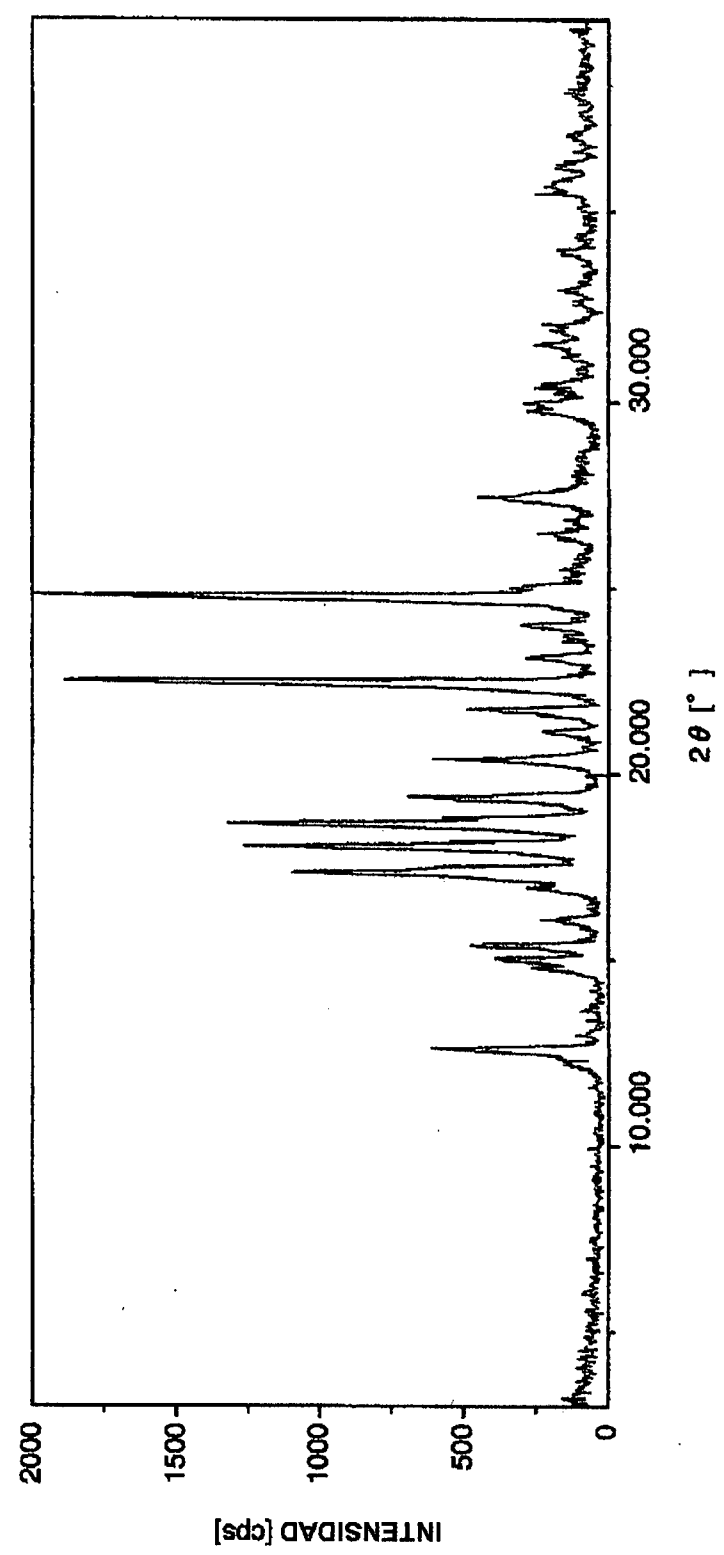


FIG.4

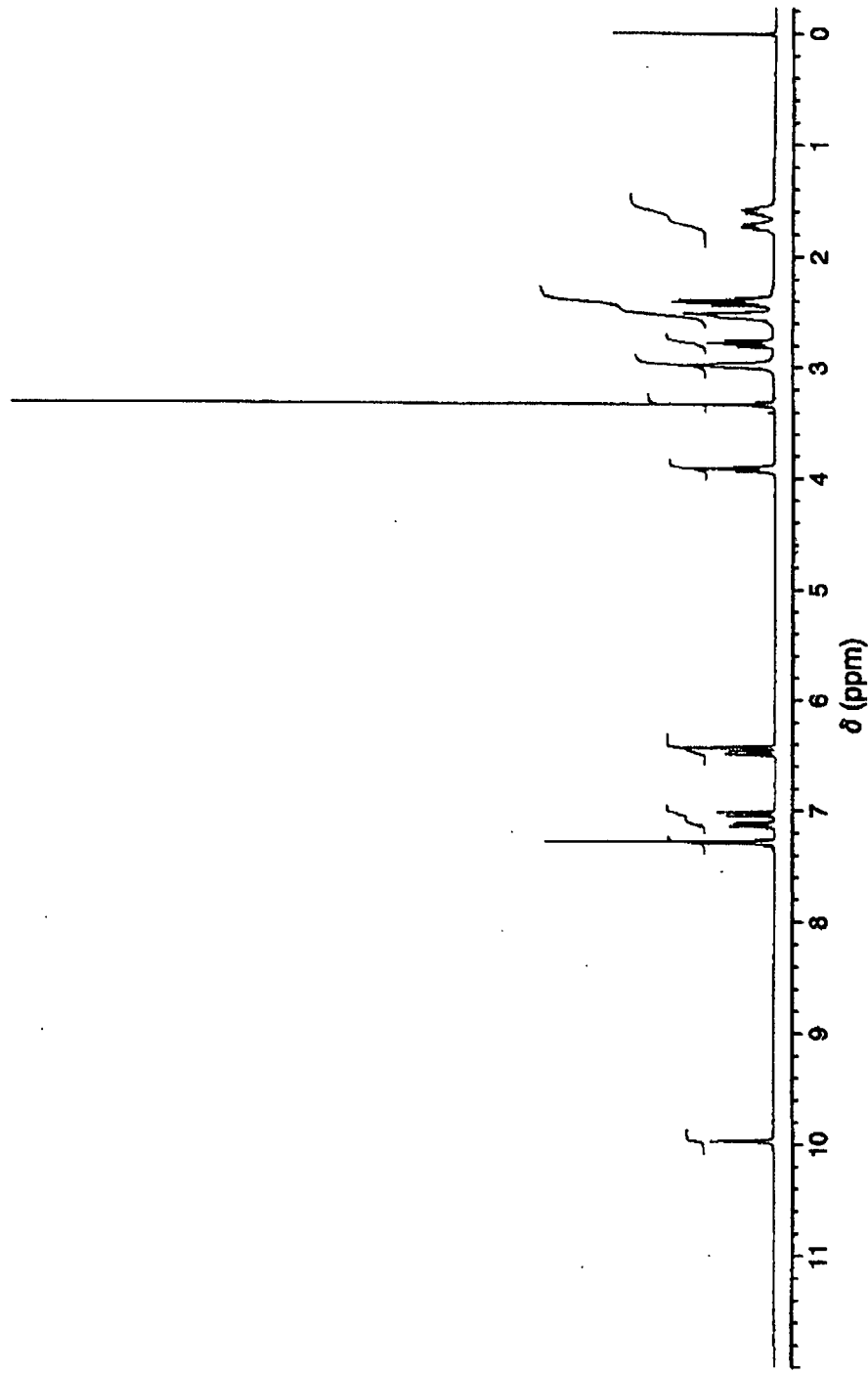


FIG.5

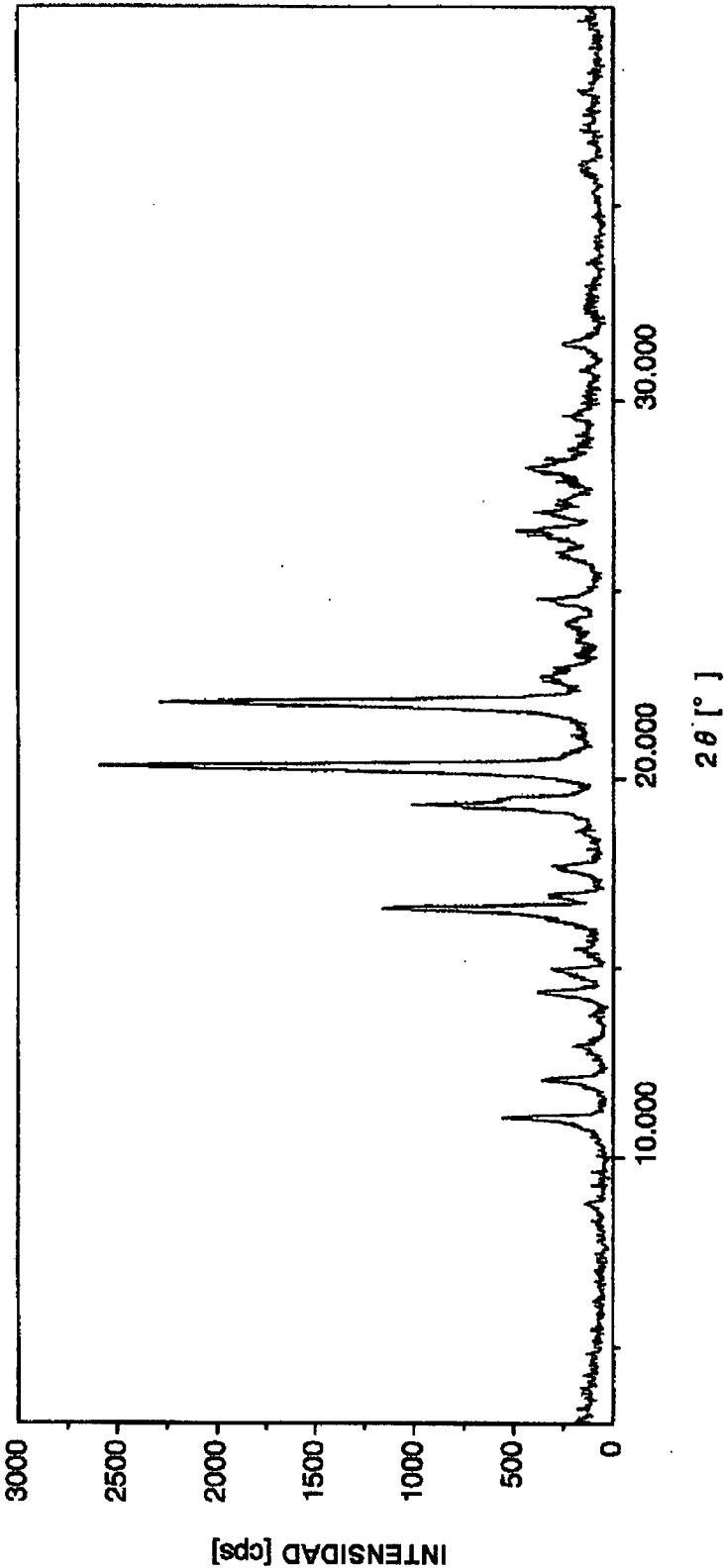


FIG.6

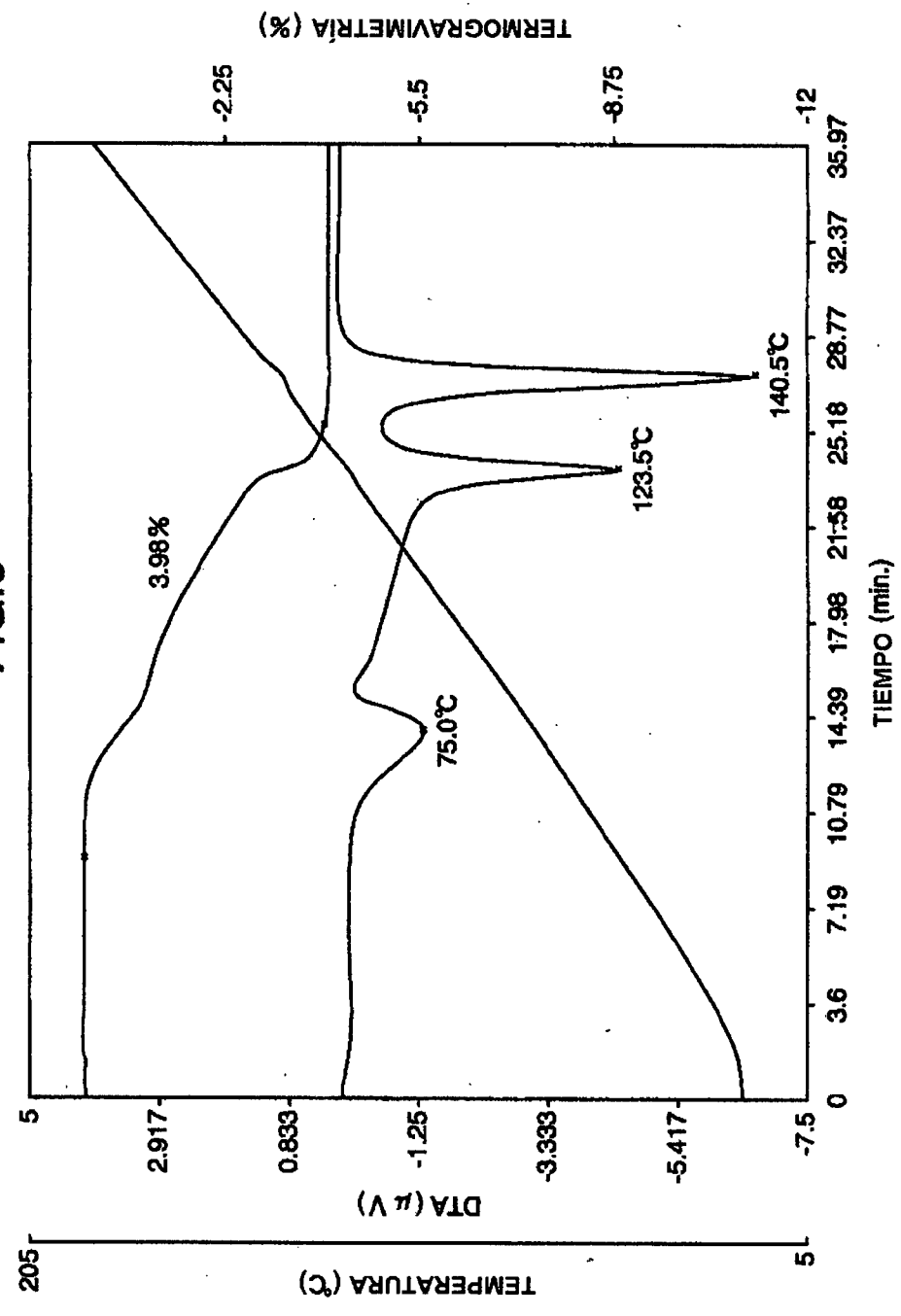


FIG.7

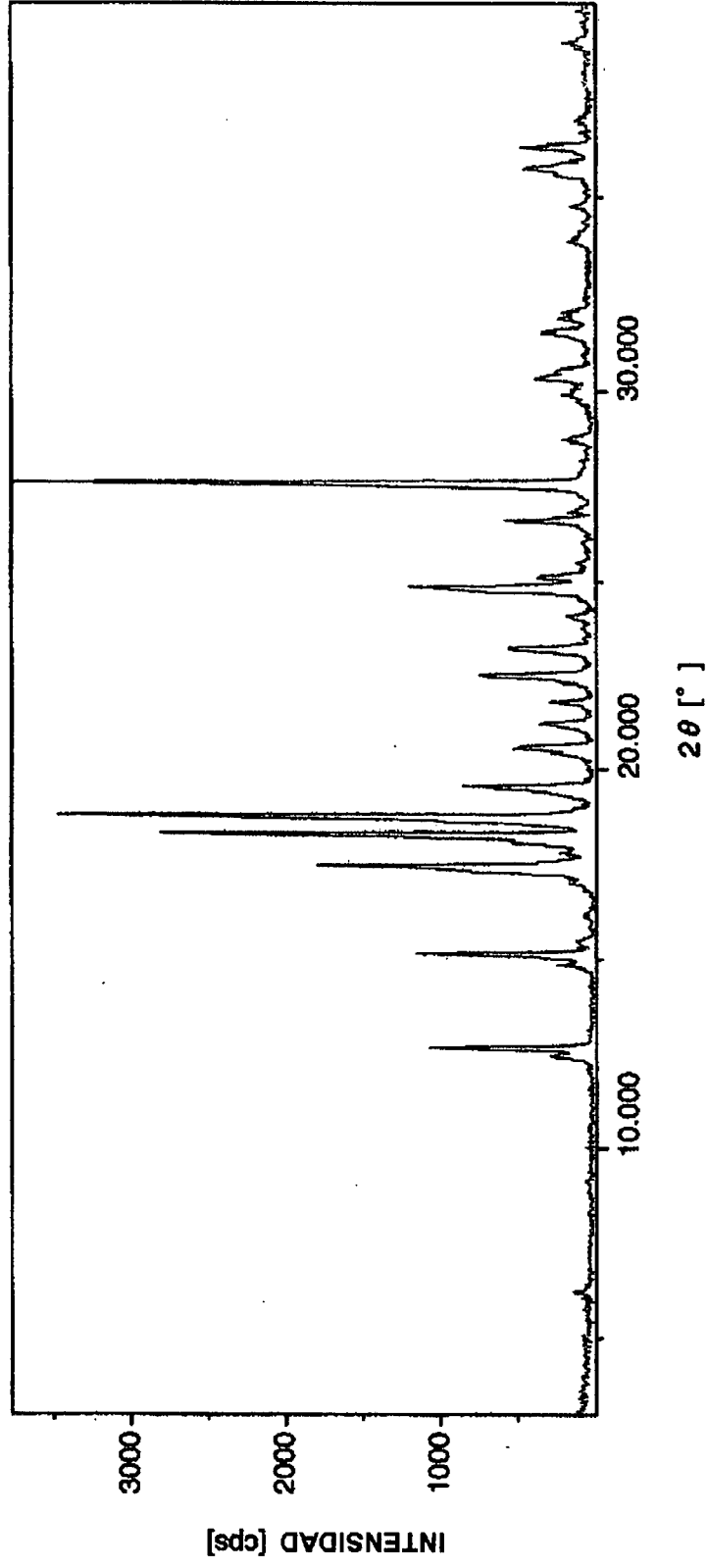


FIG.8

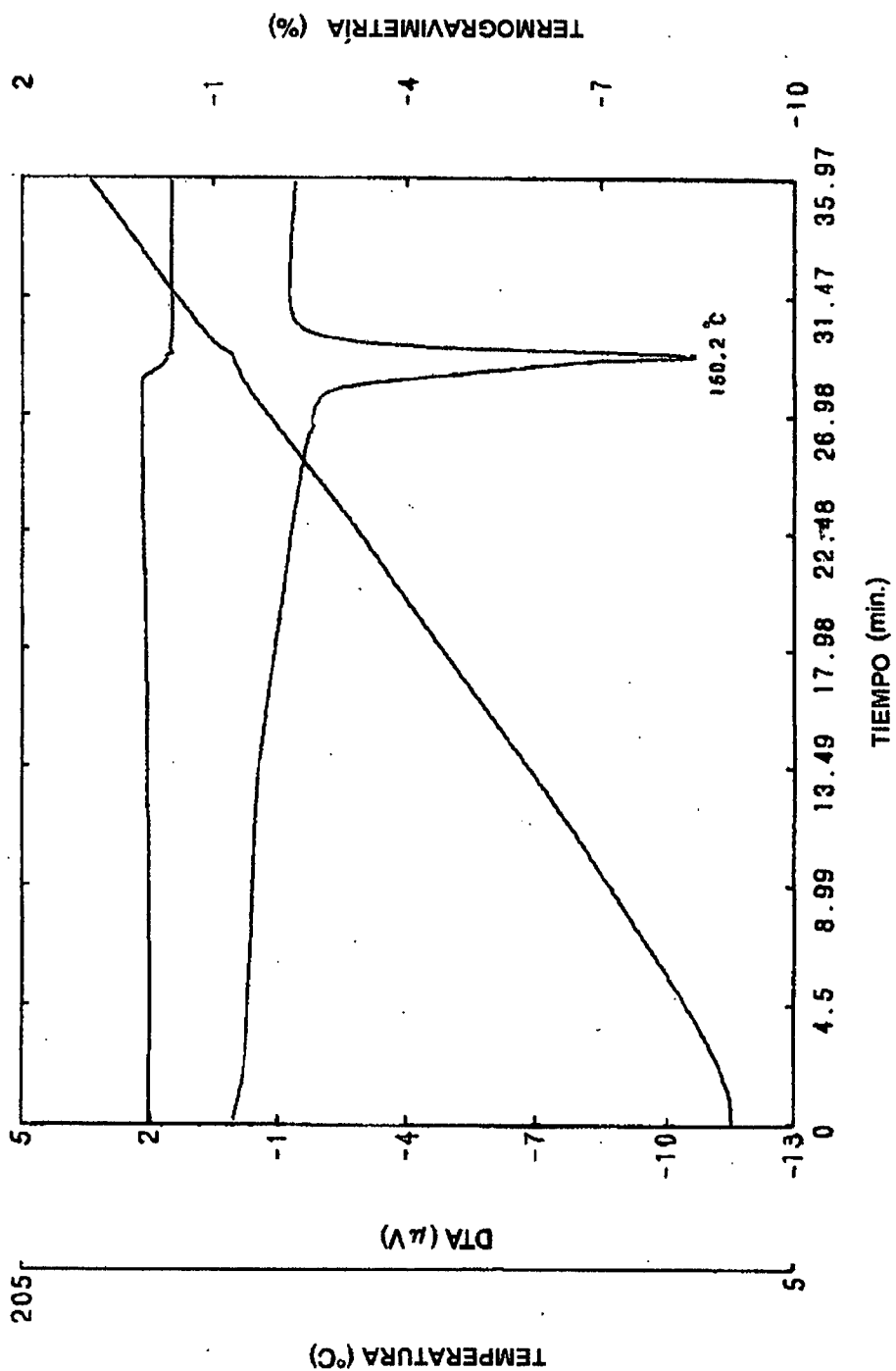


FIG.9

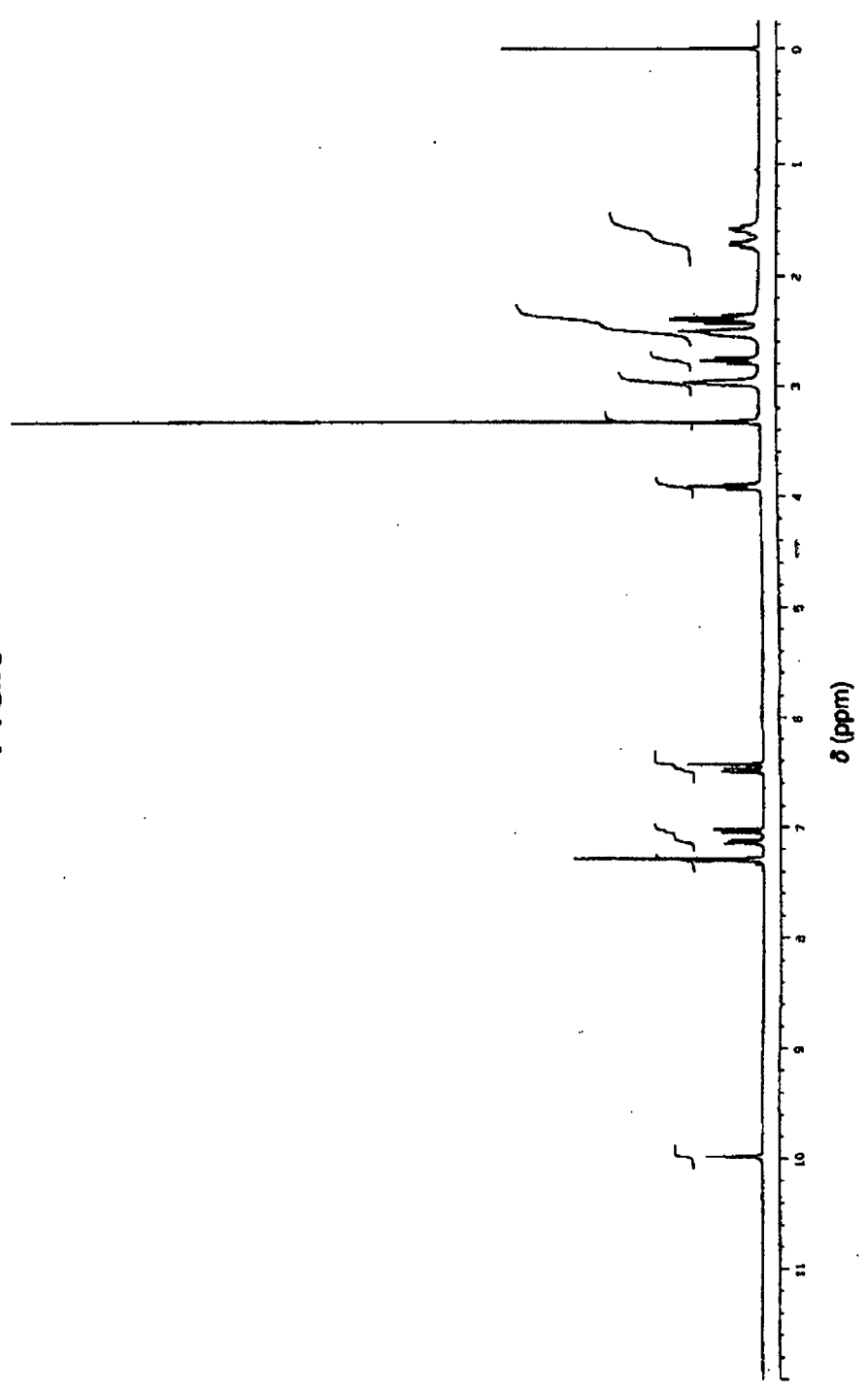


FIG.10

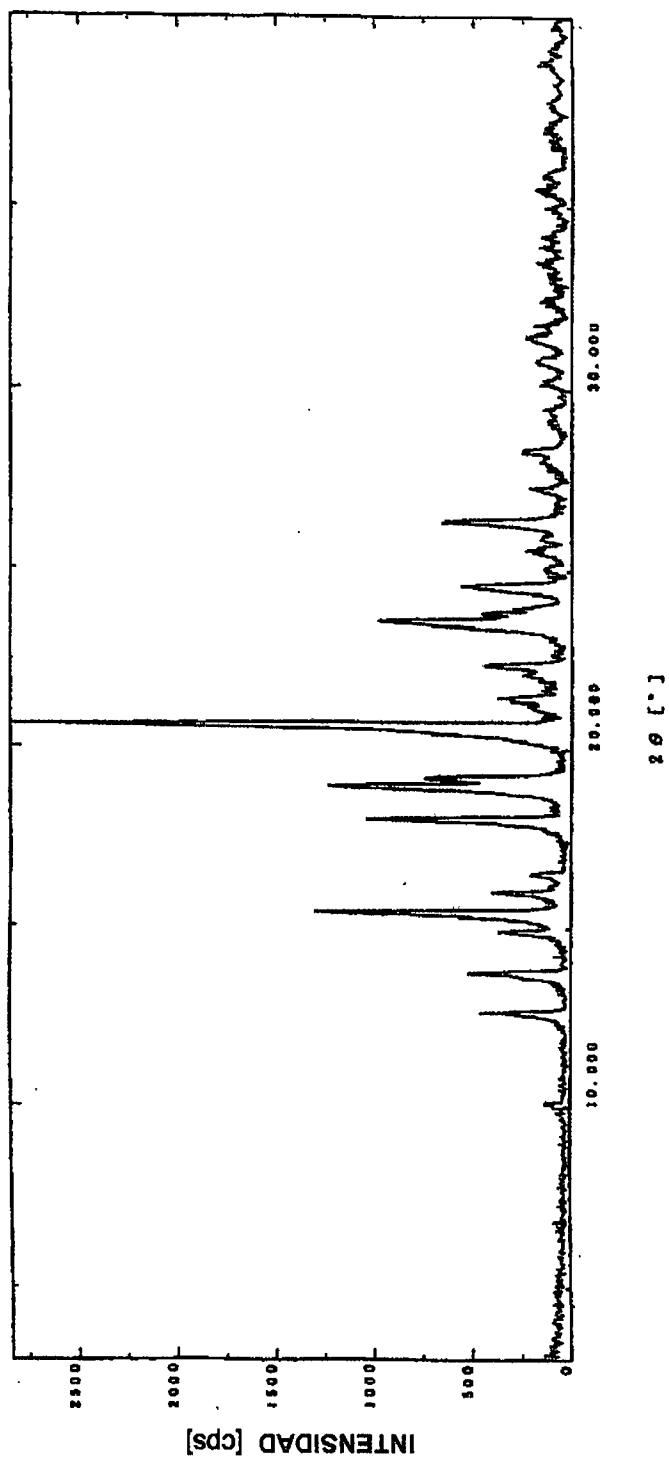


FIG.11

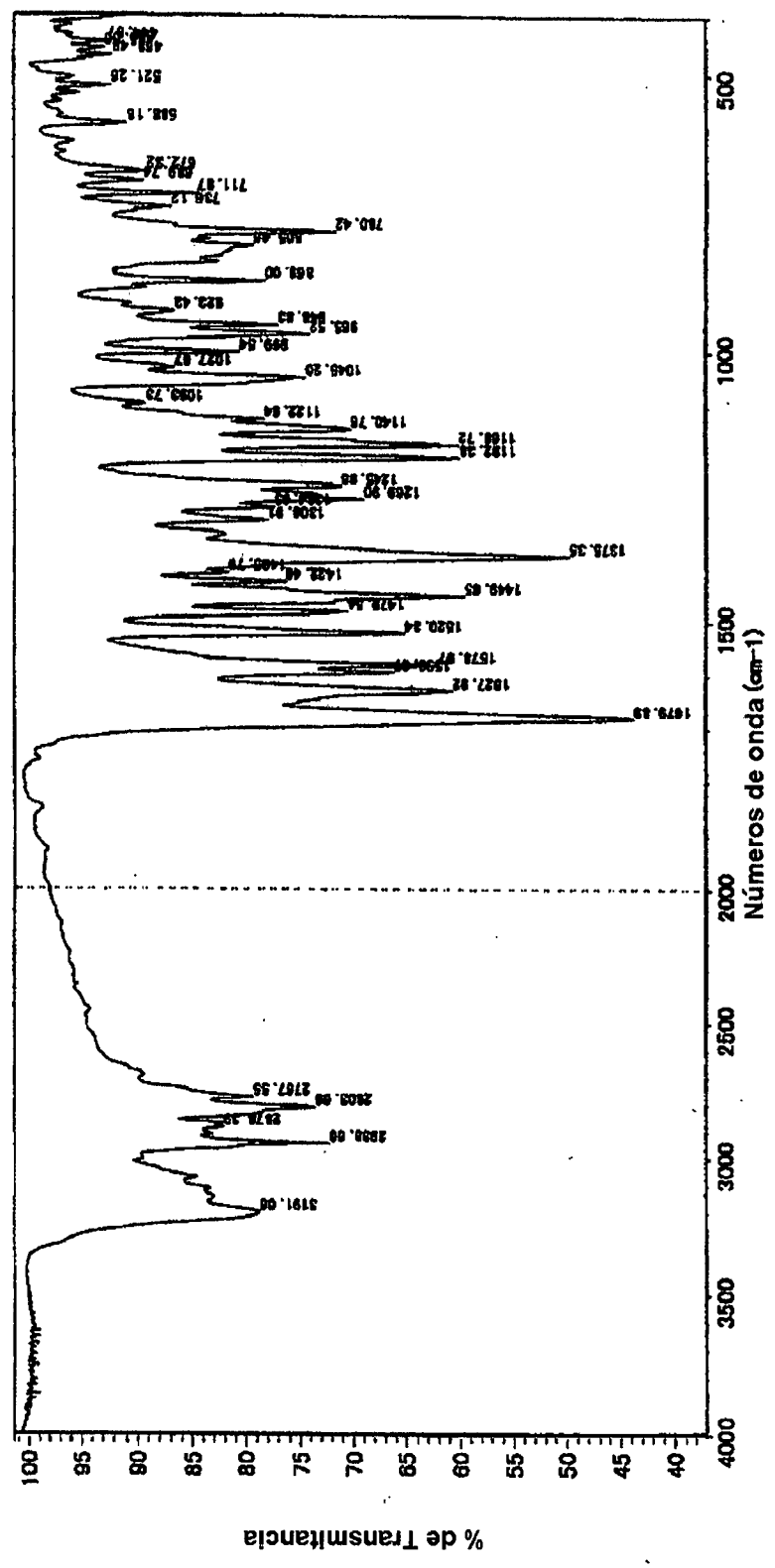


FIG.12

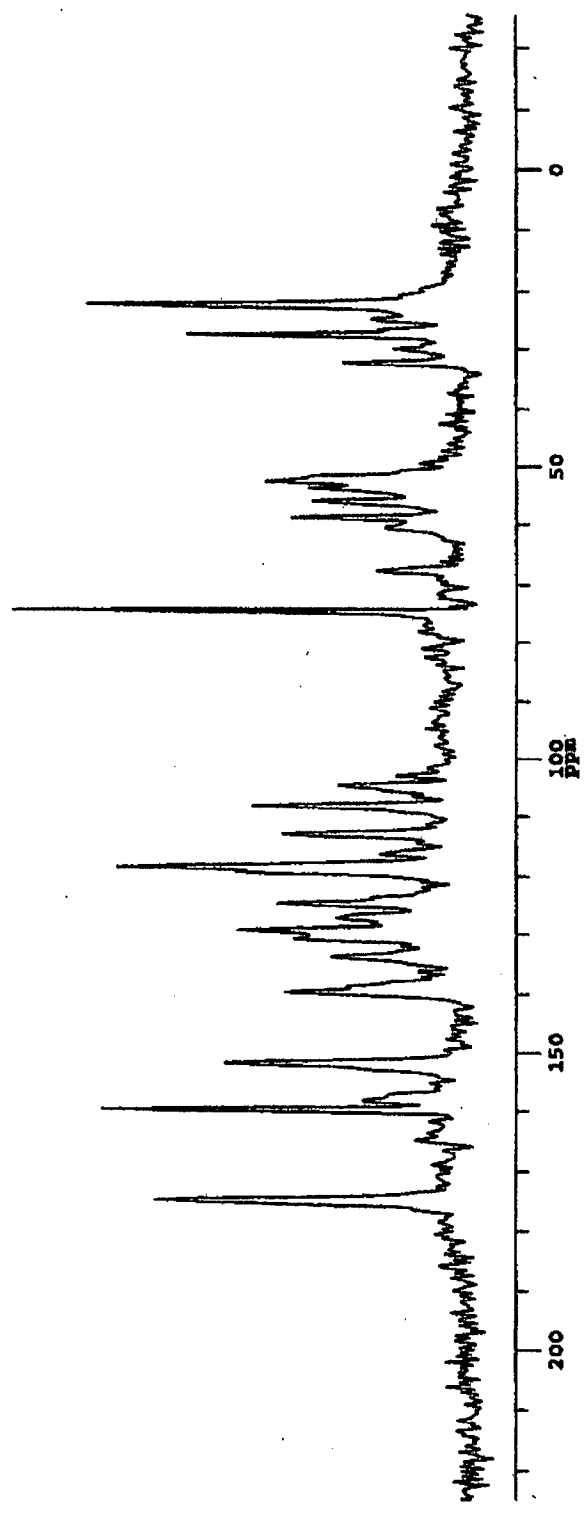


FIG.13

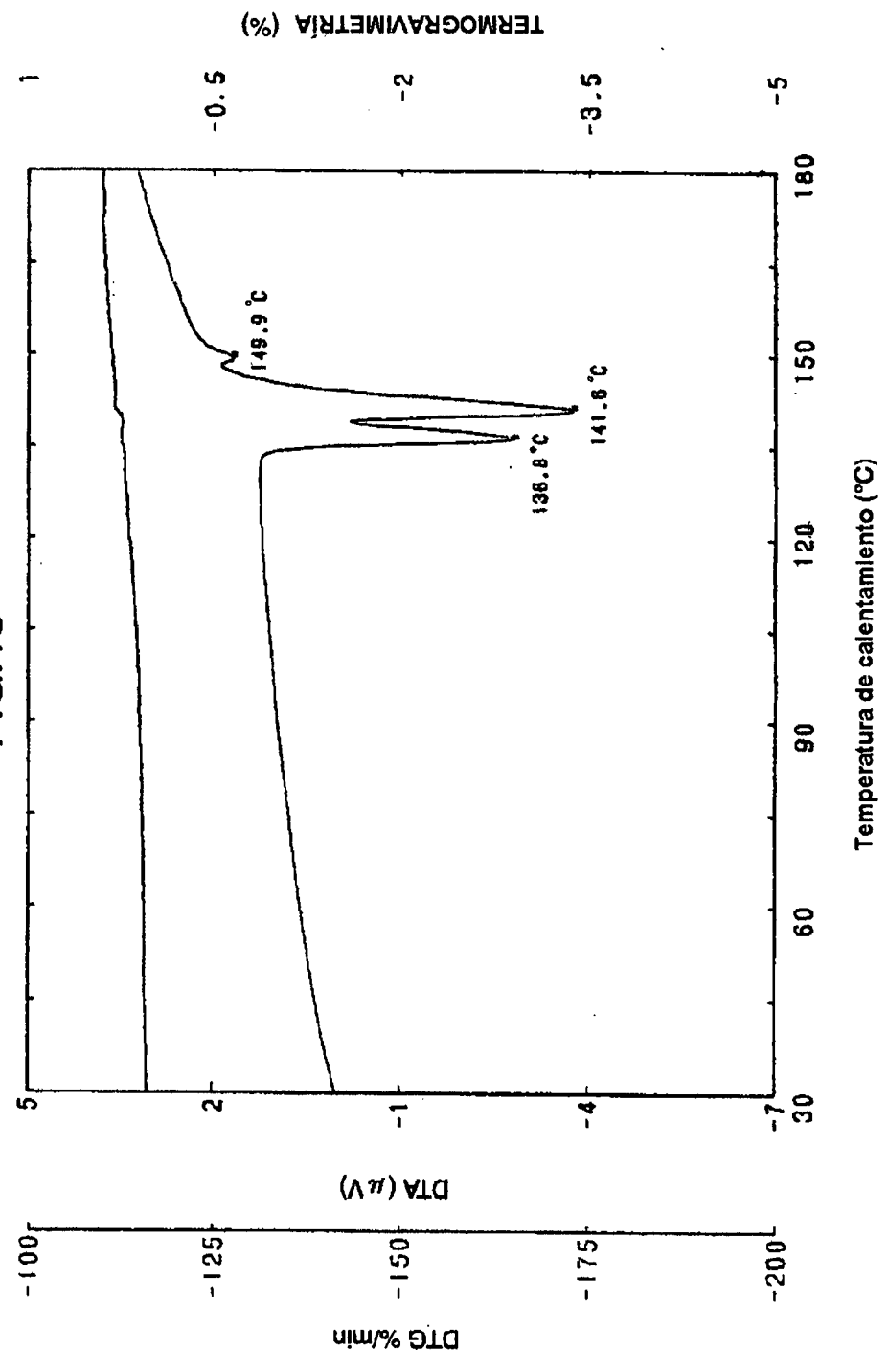


FIG.14

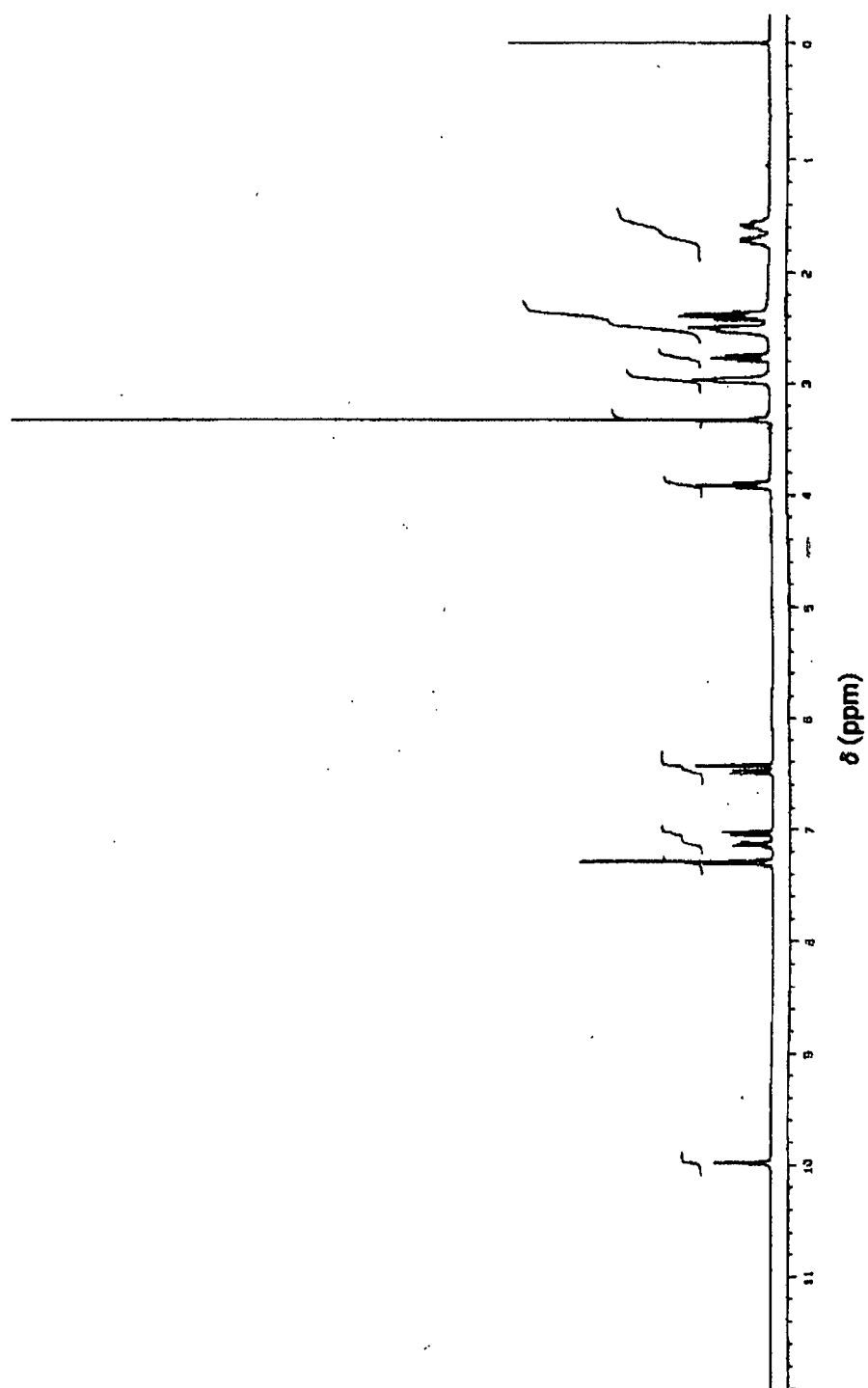


FIG.15

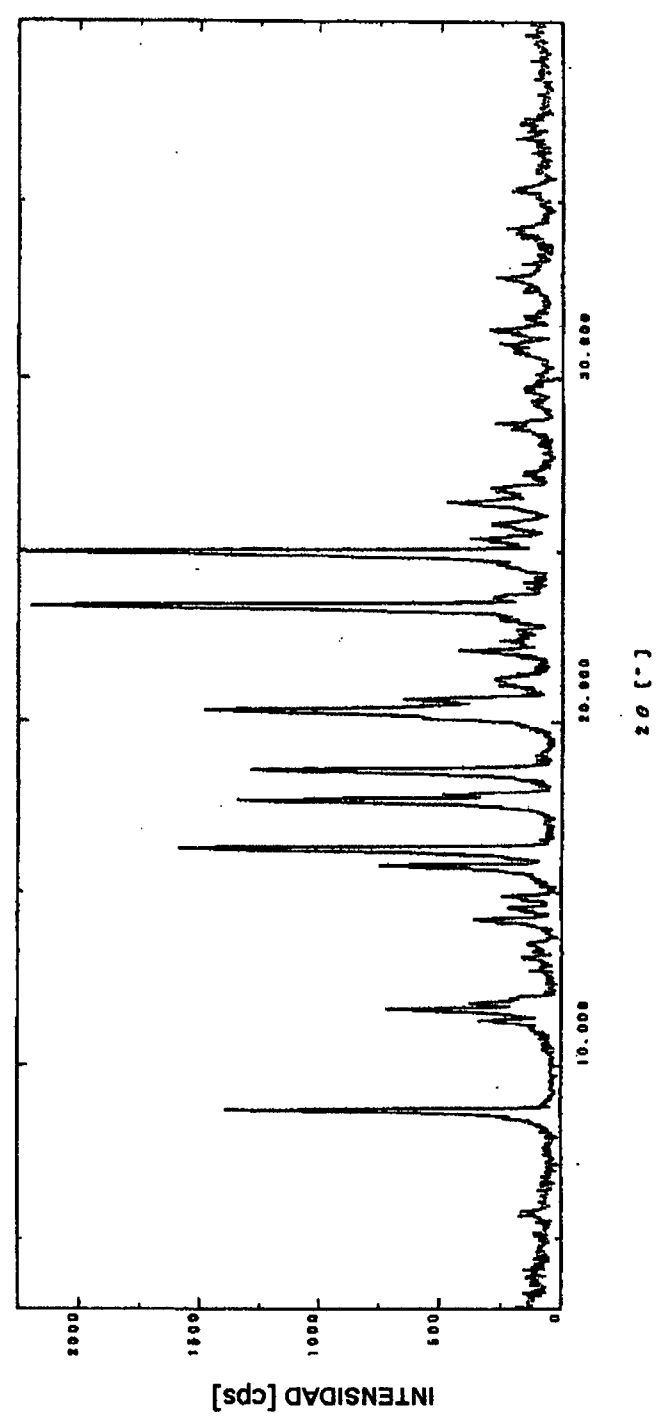


FIG.16

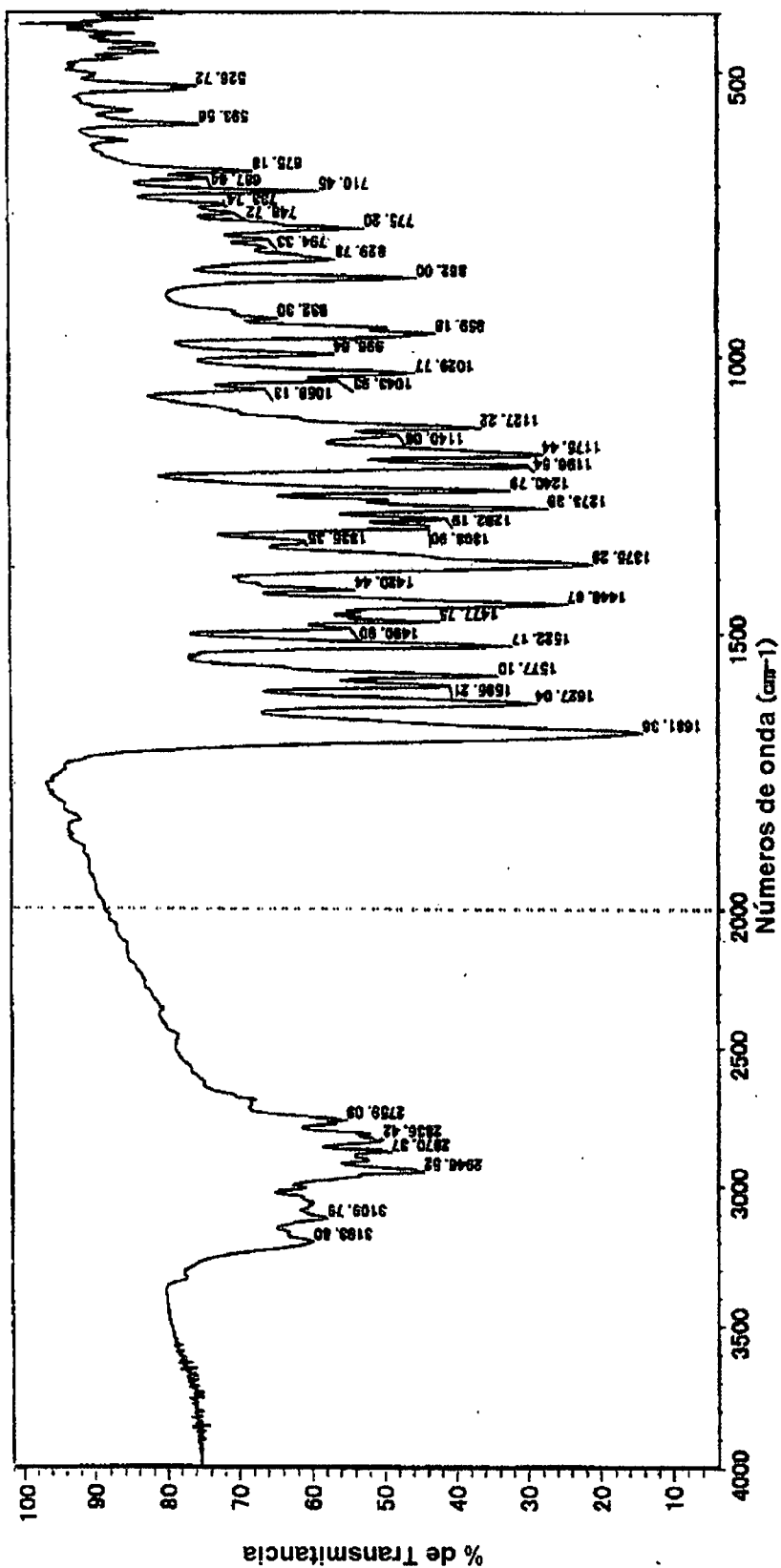
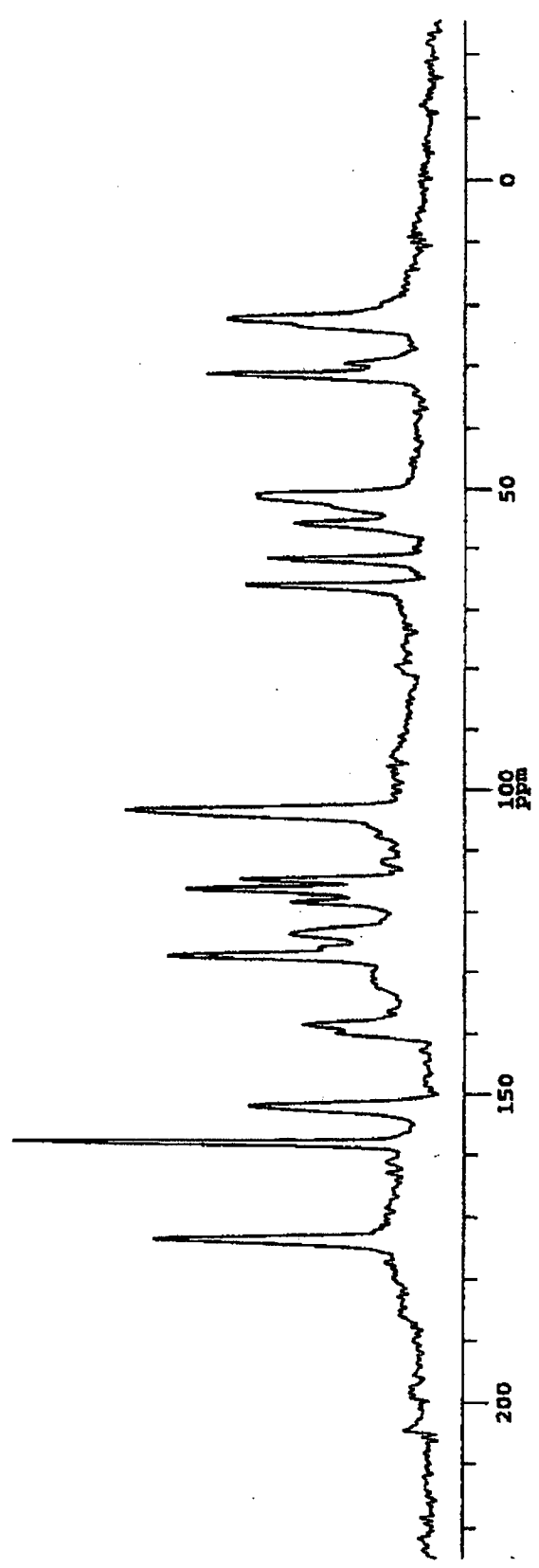


FIG.17



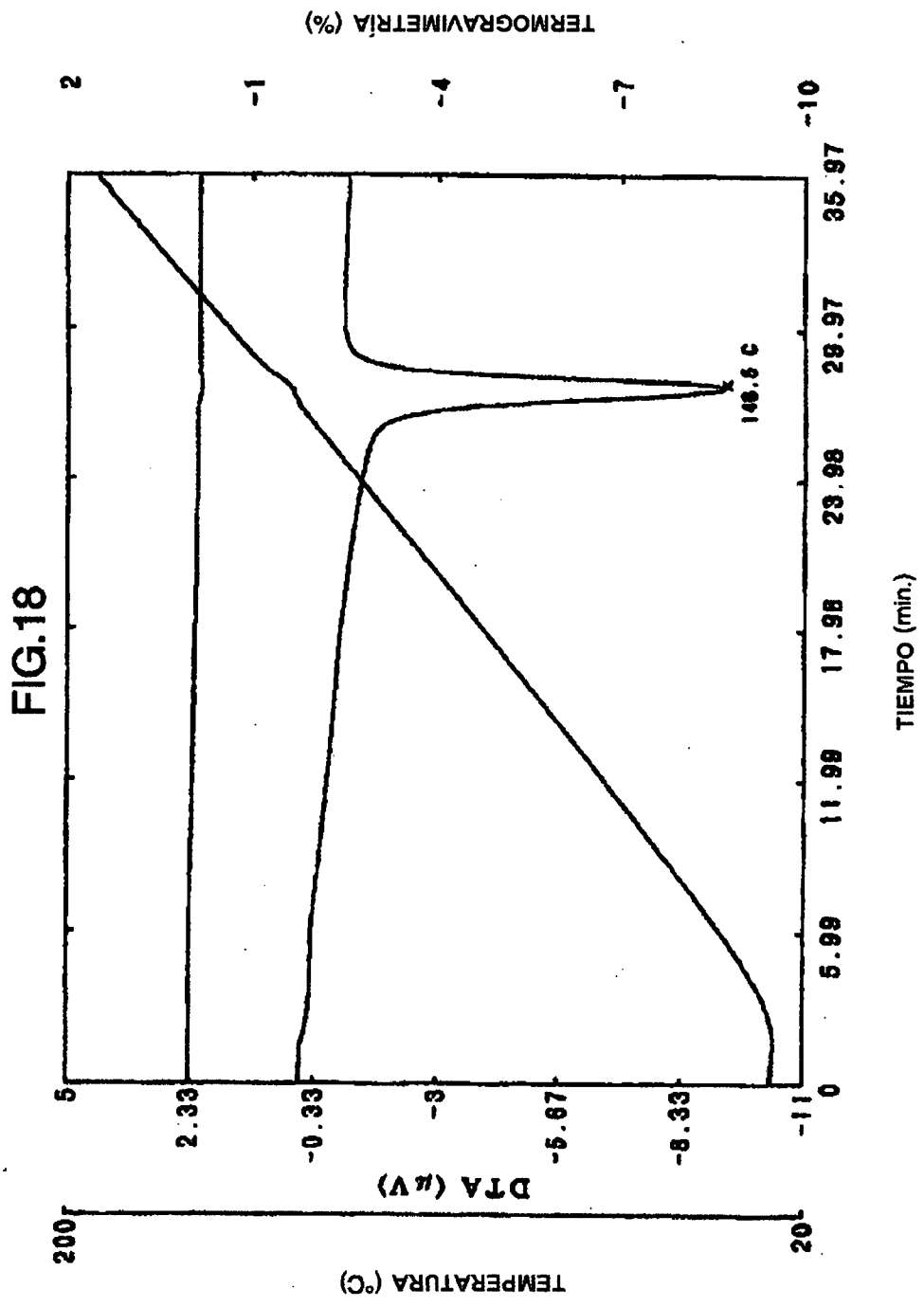


FIG.19

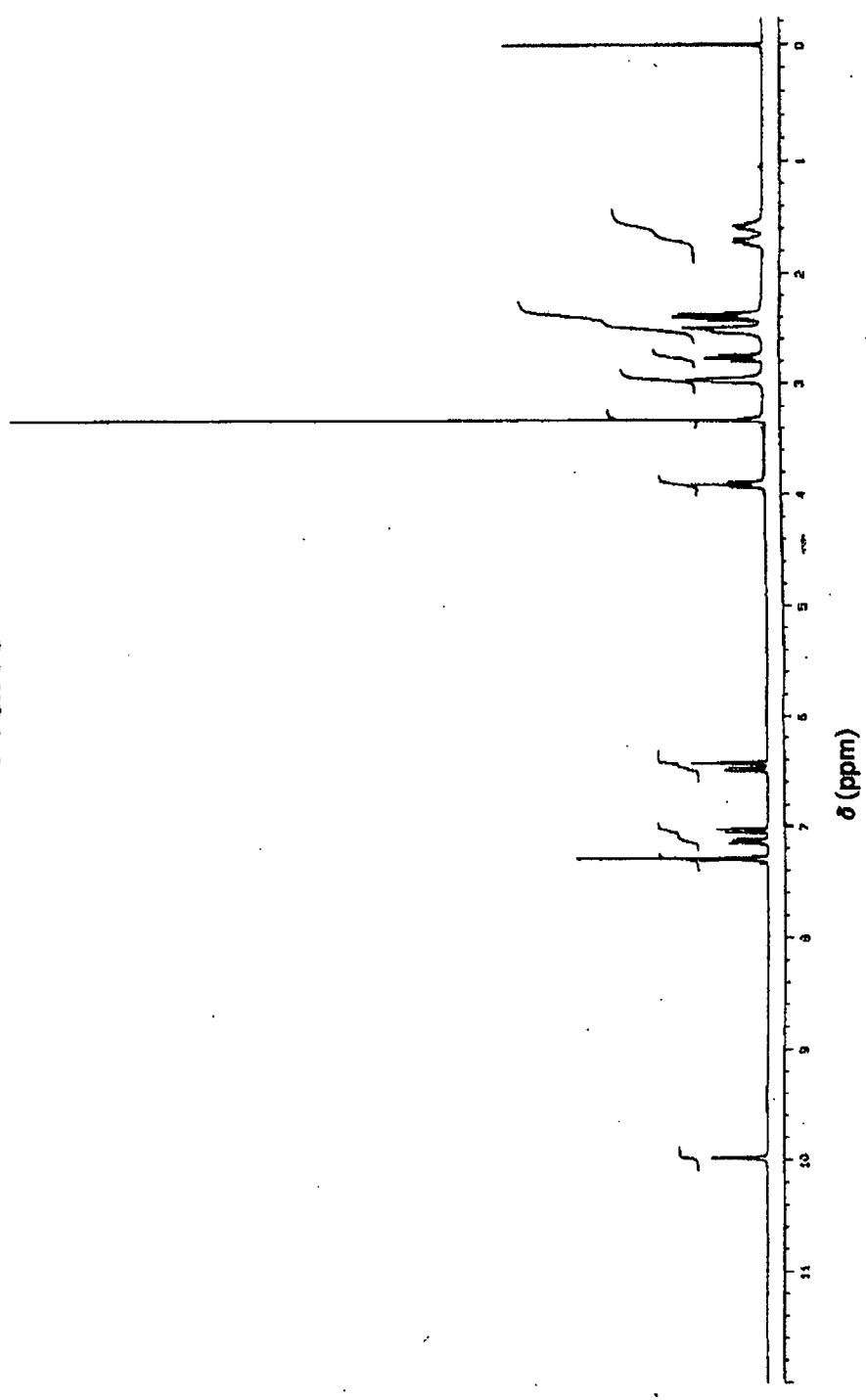


FIG.20

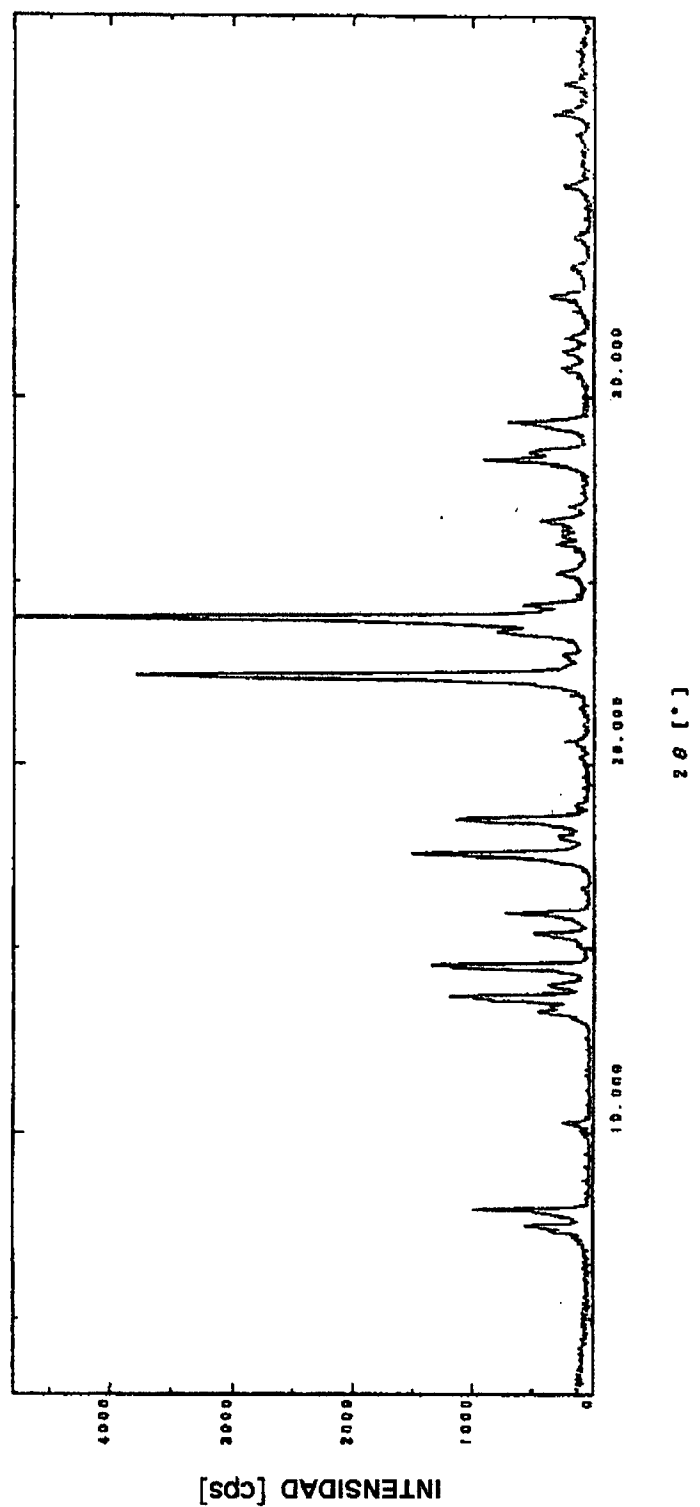


FIG.21

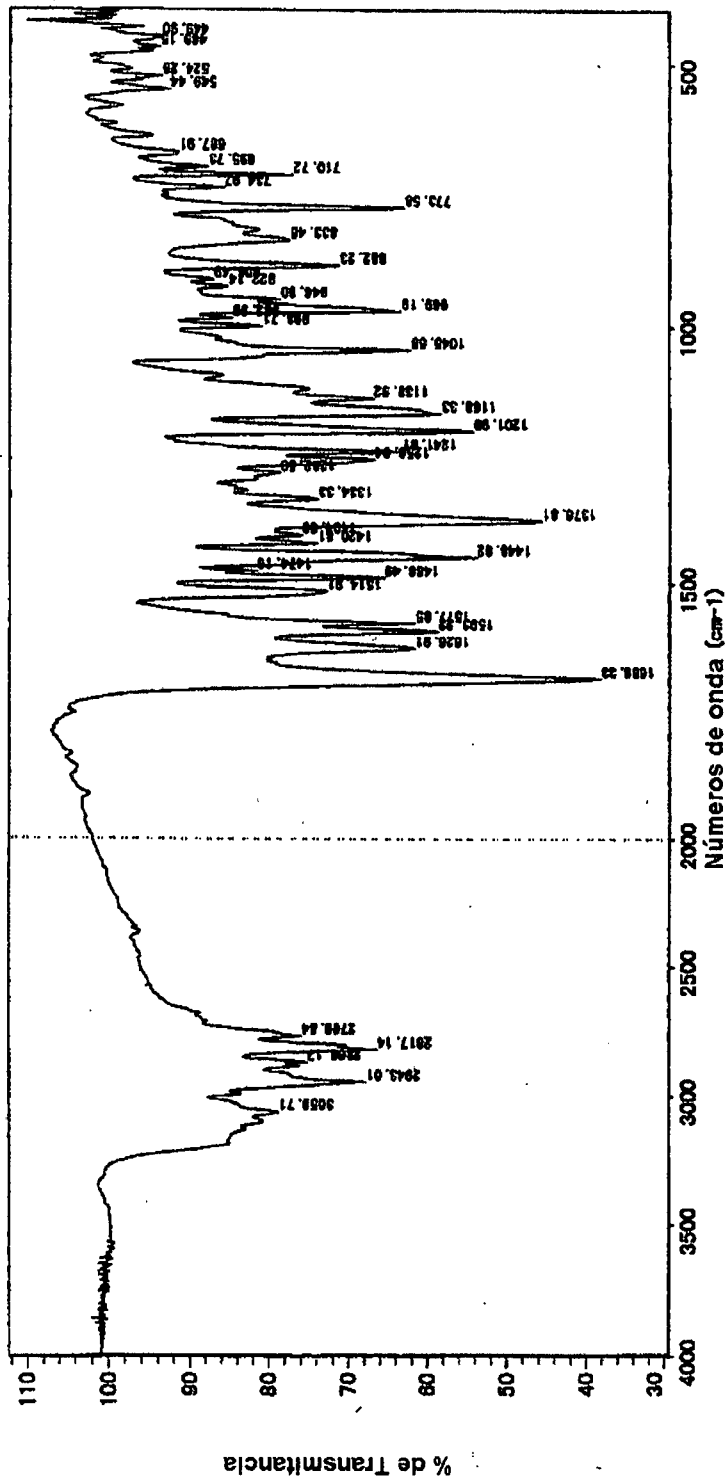


FIG.22

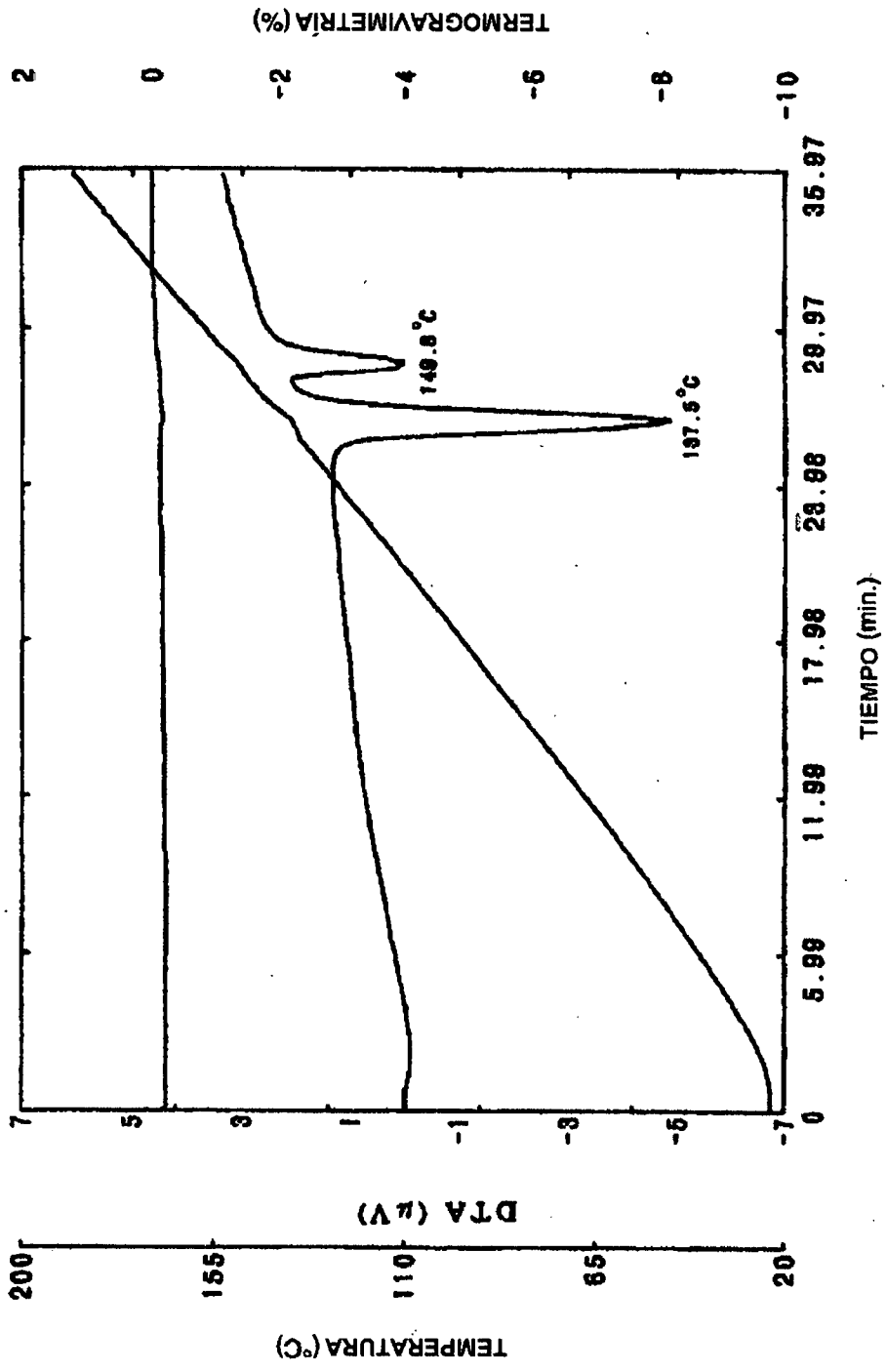


FIG.23

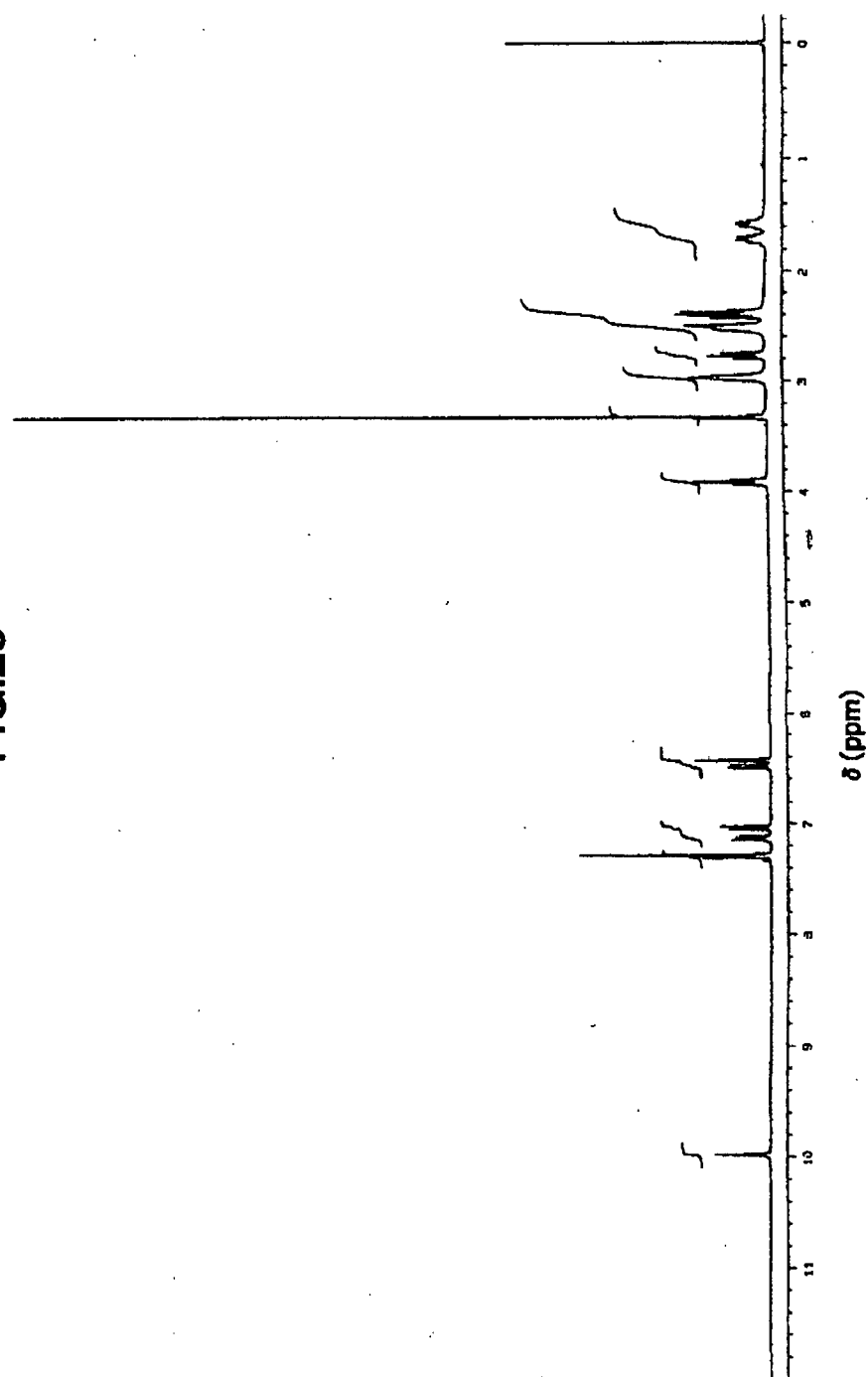


FIG.24

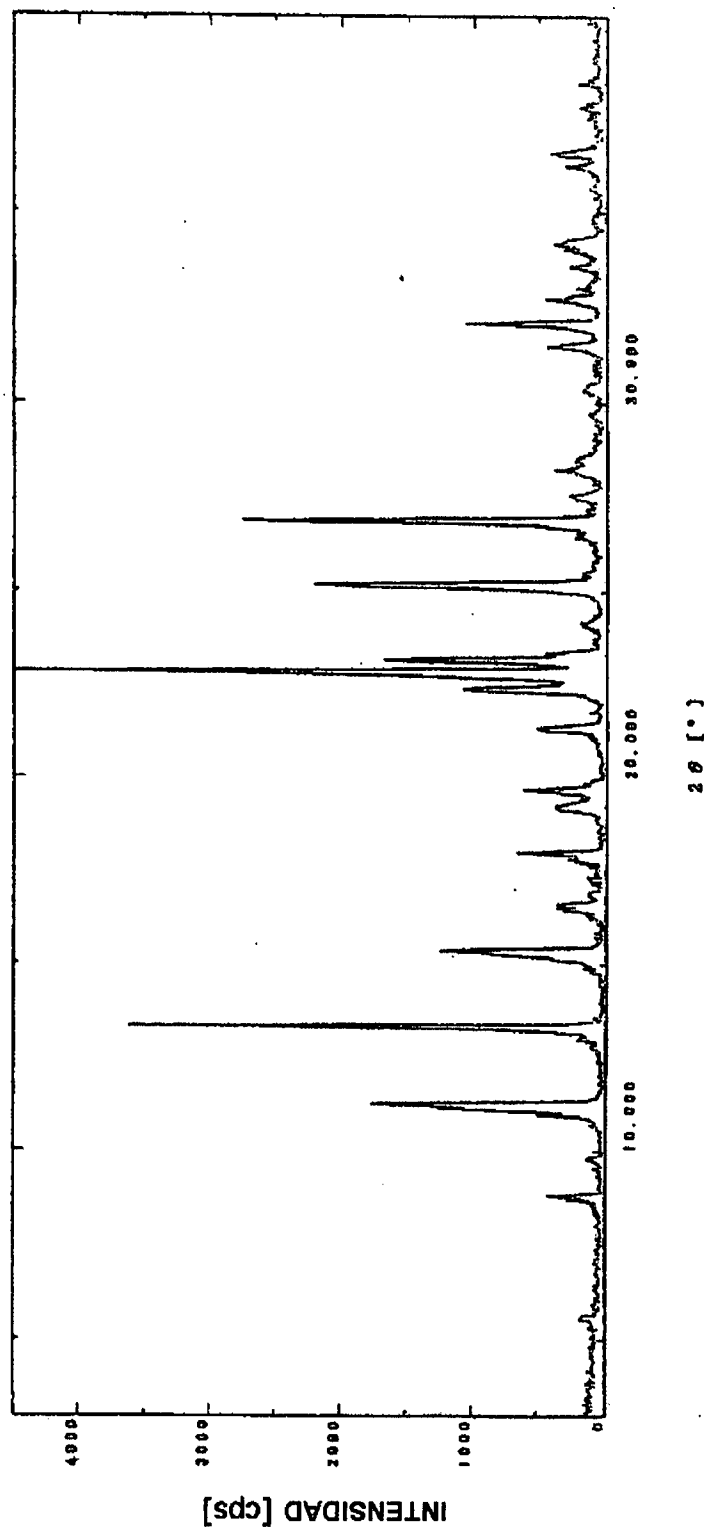
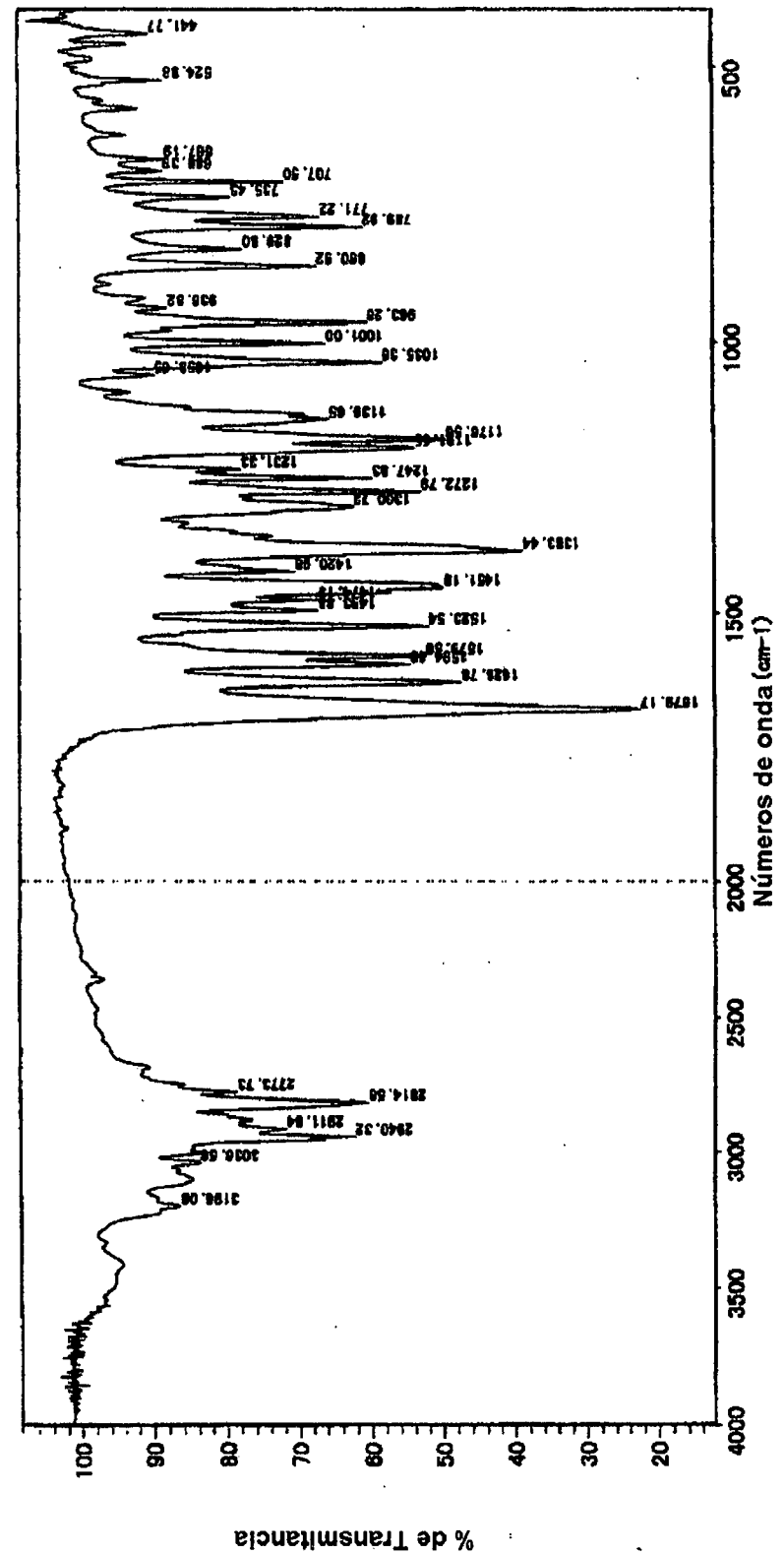


FIG.25



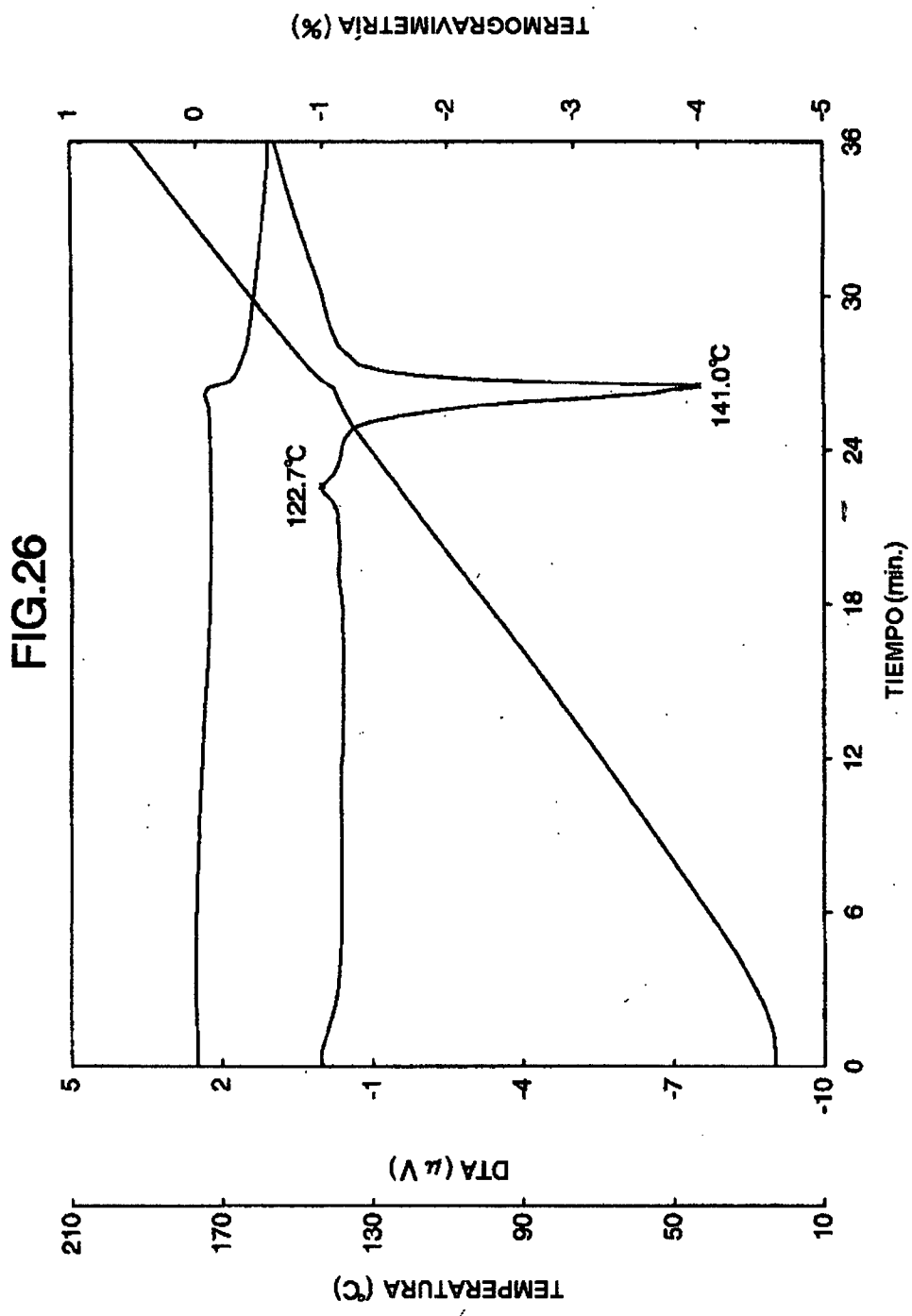


FIG.27

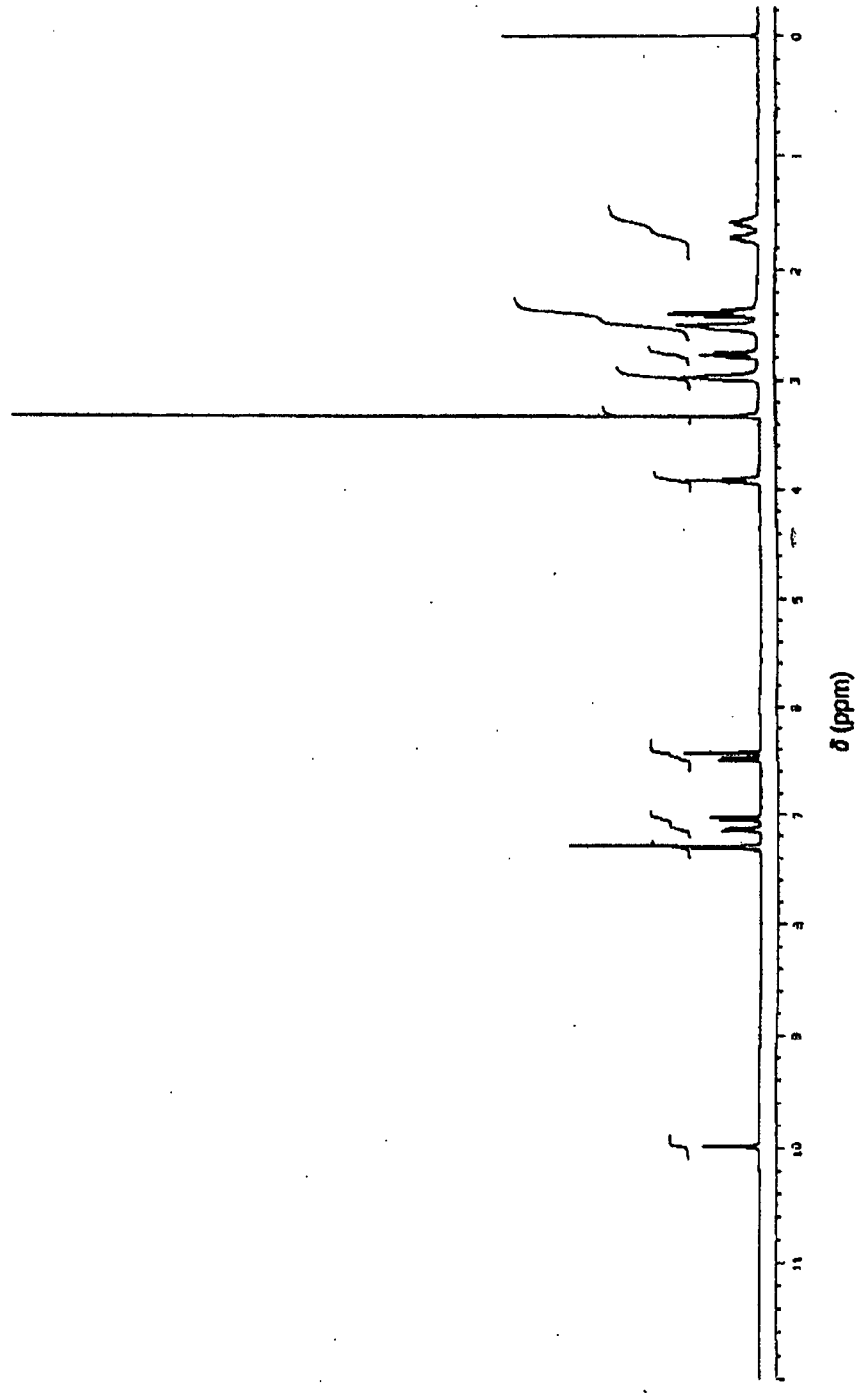


FIG.28

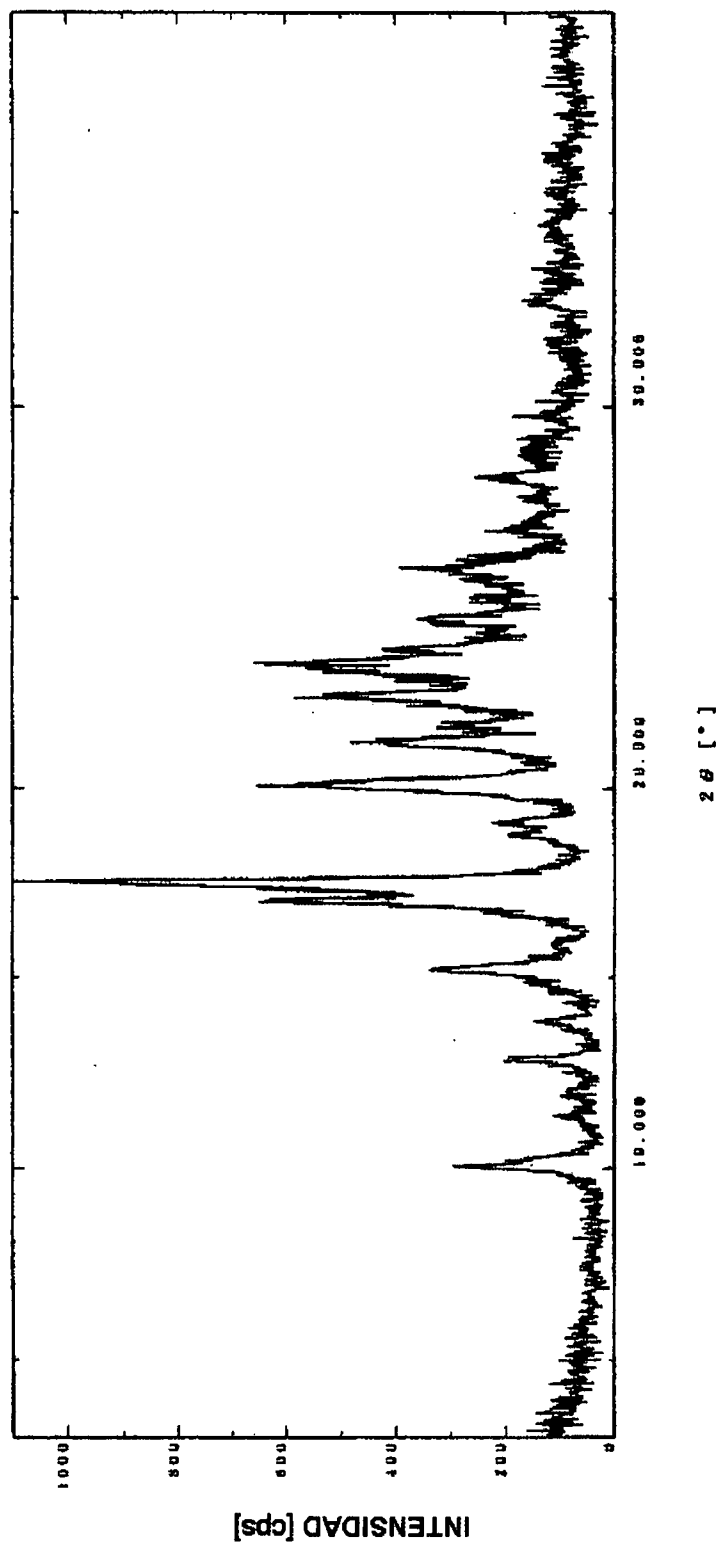
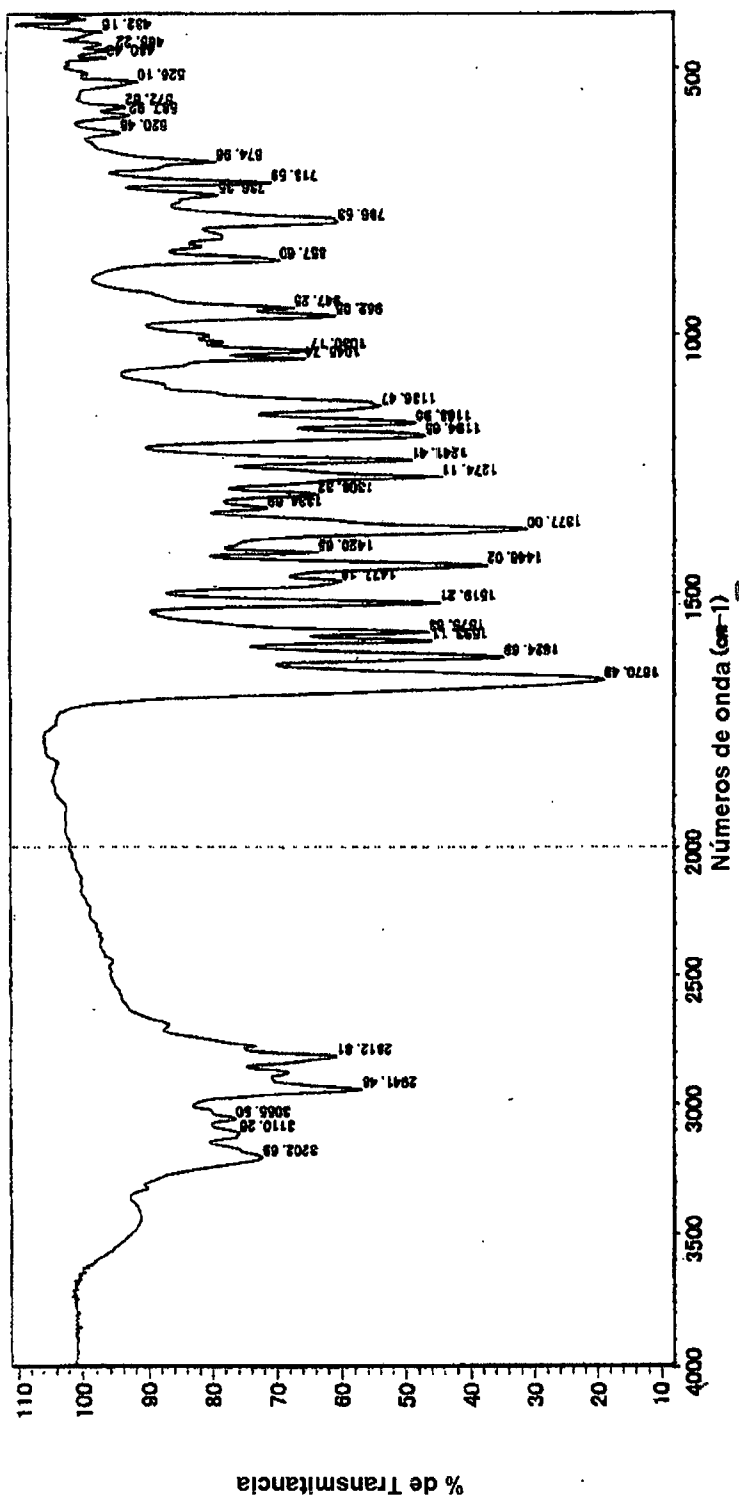


FIG.29



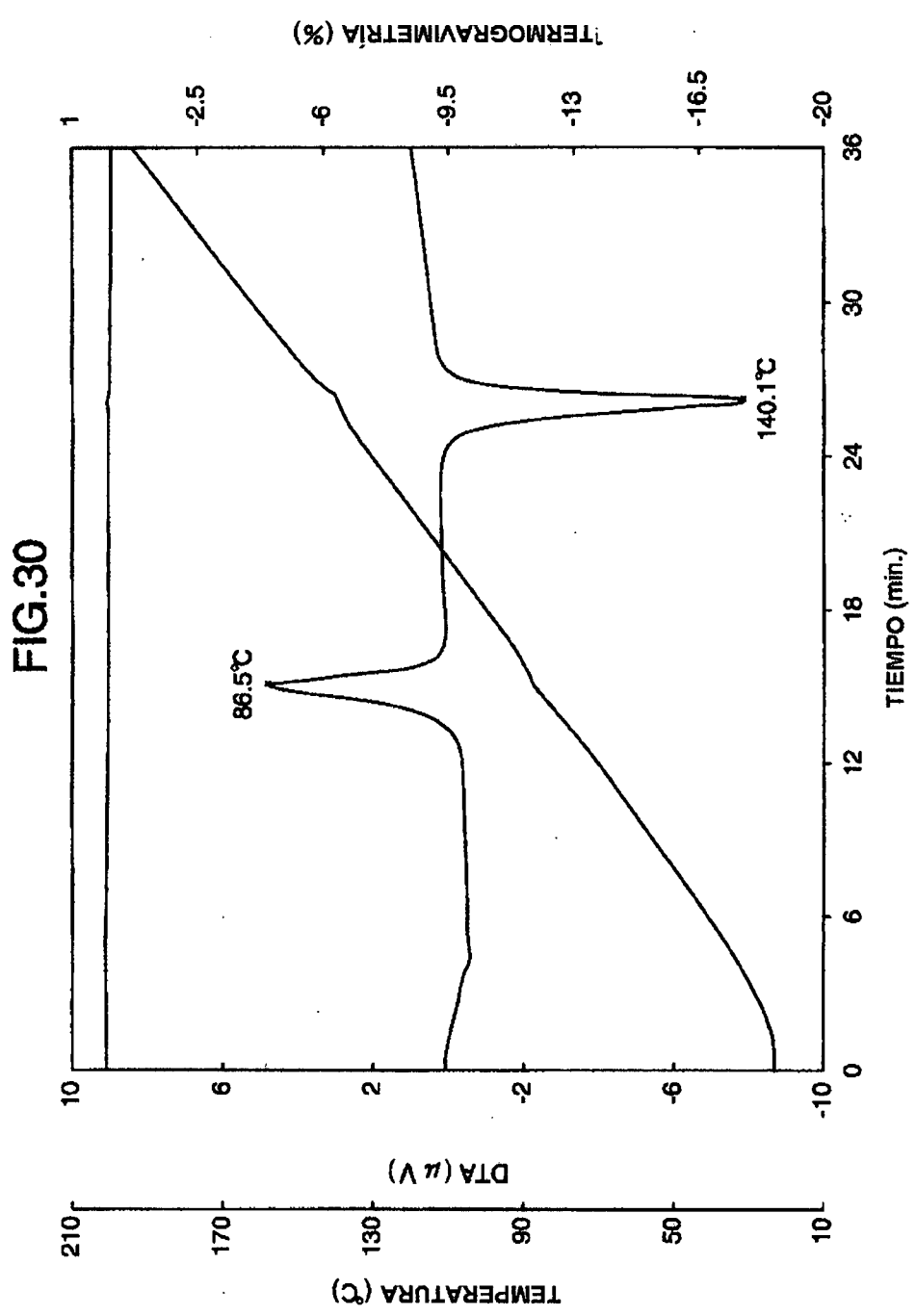
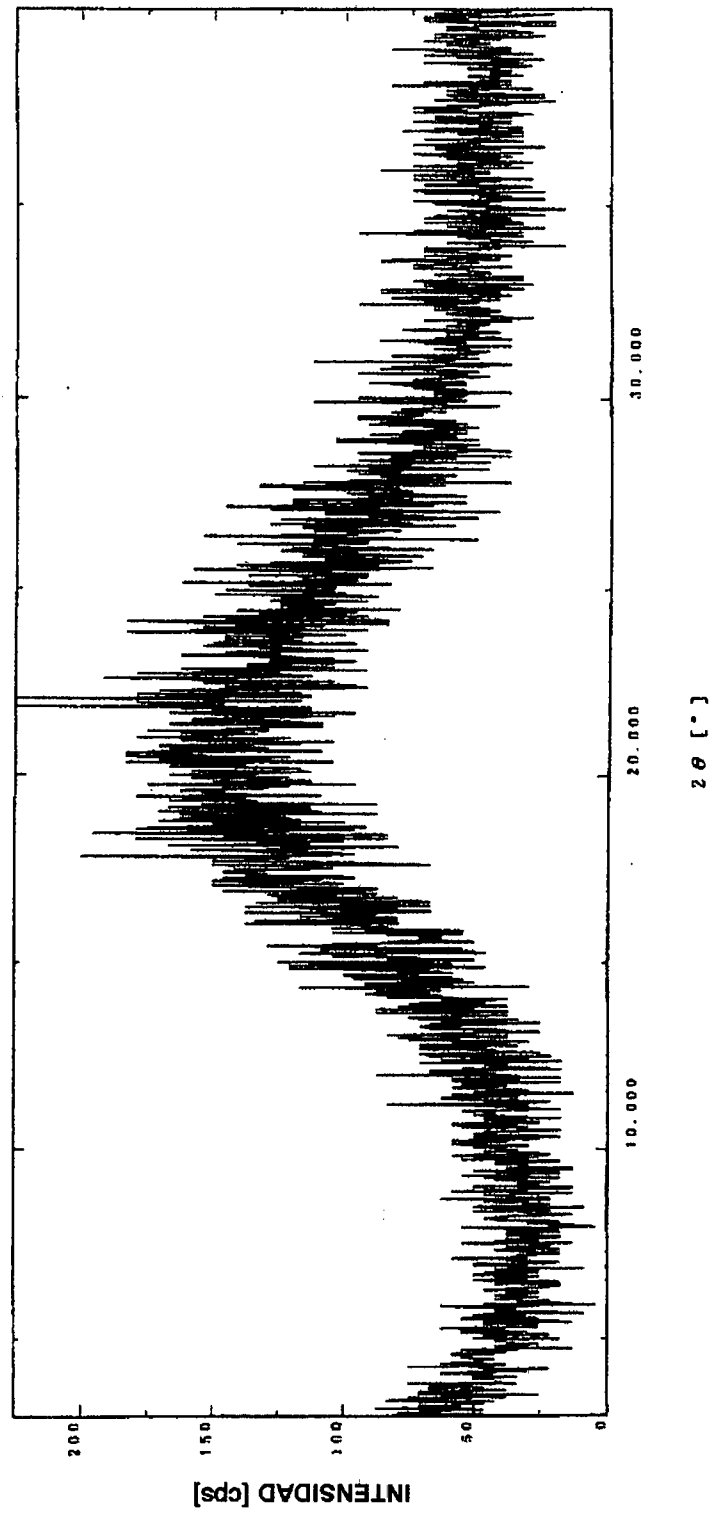
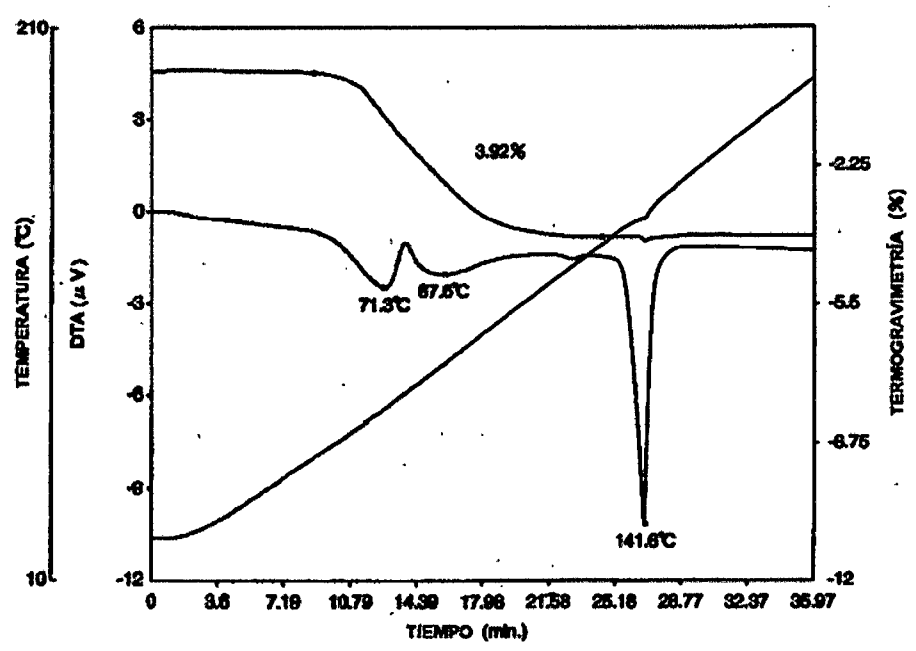
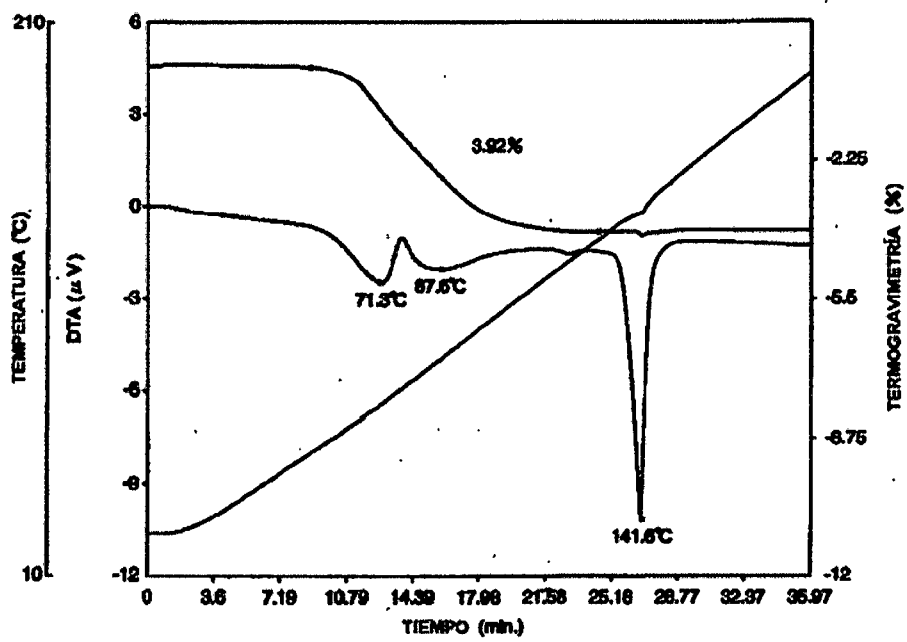


FIG.31







TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
INFORME INTERNACIONAL DE INVESTIGACION

(Artículo 18, 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 Artículo 18. Copia de este Informe se le envía a la Oficina Internacional.

GABRIEL ACEDA CHADID
12/9
SECRETARIO OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 2001
MINISTERIO DE JUSTICIA

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.

h. E.
GABRIEL RUEDA CRADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29 87
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 radica 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. ☒ **Algunas reivindicaciones demostraron su imposibilidad de Búsqueda. (Ver casilla I).**
3. ☐ **Carece de unidad de invención . (Ver casilla II).**
4. Con respecto del **título**,
- ☒ 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**,
- ☒ 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 RIVERA CHADID
F. DEL T. OFICIAL
RESOLUCIÓN 5-96 DE NOV. 24-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

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.
- ☒ Ninguna de las figuras

GABRIEL RUEDA CHADID
AUDITOR OFICIAL
RESOLUCION 1996 DE NOV. 24 82
MINISTERIO DE JUSTICIA

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 SUPEL CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 1996 DE NOV. 29-32
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 Antisicóticos 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 RUEDA CHADID
TRANSDUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3996 DE NOV. 28-82
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 REEDA CHADID
SECRETARIO OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-87
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 MUEDA CHADID
TRANSDUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

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 específica 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 Artículo 6 PCT y/o divulgación dentro de la significación del Artículo 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 (Artículo 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 SUELA CHAUD
DIRECTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29 82
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 Capítulo II.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCIÓN 5296 DE NOV. 29-82
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 específicas de acuerdo con lo establecido en el Artículo 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:

h. e.
GABRIEL ANGELA CHAND
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5296 DE NOV. 25-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

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 RIGEDA CHADID
INADOPTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-62
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 acompañó el pago de derechos adicionales de búsqueda.

GABRIEL RUEDA CHADID
FUNDADOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-62
MINISTERIO DE JUSTICIA

INFORME INTERNACIONAL DE BUSQUEDA

Información sobre documentos que integran la patente

Solicitud Internacional No.: PCT/JP 02/09858						
Documento	Patente	Fecha de	Serie de documentos de			Fecha de
Citado en el Informe de		Publicación	Patente			Publicación
búsqueda						
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 RIGEDA CHADID
Firmado por OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference W0643-00	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/JP 02/ 09858	International filing date (day/month/year) 25/09/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 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.
☒ 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 readable 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. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

☒ 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**,

☒ 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.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 02/09858

202
1052

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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2002

Date of mailing of the international search report

21/11/2002

Name and mailing address of the 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

Authorized officer

Schmid, J-C

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP 02/09858

1054 204

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. ☒ 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. ☒ 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

1055

205

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