



Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



016/26+

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

01-104772

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/407
A61P 25/18
C07D 491/04

71. SOLICITANTE

N.V. ORGANON

SR 39/04/08

DOMICILIO

OSS, HOLANDA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

SS



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

[Barcode]

No. 07-104772- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:15:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTÉIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

7/11/2007

SOLICITUD DE:			
1		☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: N.V. ORGANON sociedad constituida y existente bajo las leyes de los Países Bajos. Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda Domicilio: 5349 AB Oss, Holanda	
		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.	
		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929	
4 INVENTOR (ES) (72)		1. Gerhardus Johannes HEERES N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Holanda	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/061408 Fecha: 6 de abril de 2006 Publicación Internacional No. WO 2006/106135 A1 Fecha: 12 de octubre de 2006			
6 Título (54) FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 491/004 A61K 31/407 A61P 25/18			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen EP EP	(32) Fecha 7 de abril de 2005 14 de abril de 2005
		(31) Número de Solicitud 05102742.3 05102969.2	
9 Comprobante de pago No.: 07-74,962 Fecha: 17 de septiembre de 2007			

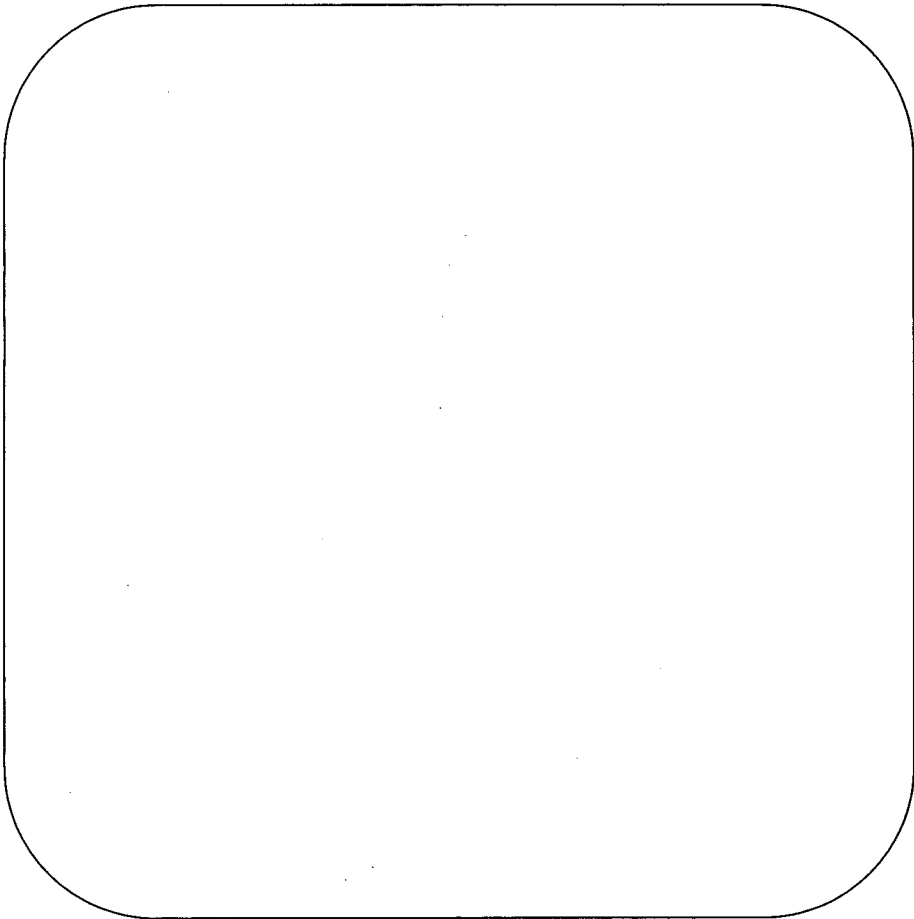
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/106135 A1

Descripción:

Páginas 14 en el idioma original

Páginas 19 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción de un cambio de solicitante de **ORGANON IRELAND LTD** solicitante inicial a **N.V. ORGANON.**
4. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor **Gerhardus Johannes HEERES.**
5. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
 EDIFICIO SISKI
 CARRERA 4a N° 72-35
 BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

N. V. ORGANON

Domiciliado (S) En/Of Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en edecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first a principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternate in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombia Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those



administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of ~~patents~~, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ of mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

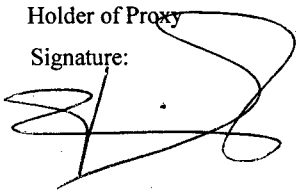
Dado y firmado hoy/Given and signed this August 22, 2007

in/in Oss, The Netherlands

for/by Dr. P.N.M. Konings

Holder of Proxy

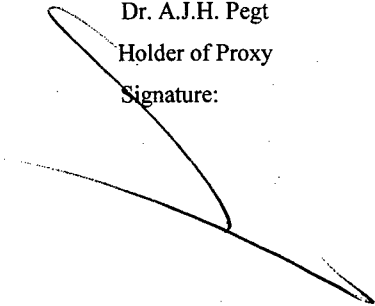
Signature:



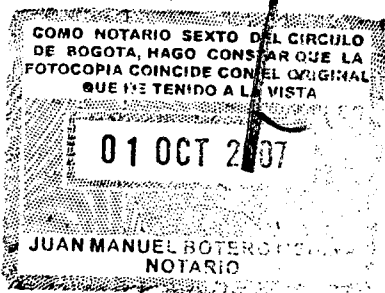
Dr. A.J.H. Pegt

Holder of Proxy

Signature:



Firma N.V. Organon



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

MAKELAAR

El infrascrito Notario/Certifica: Que la firma que antecede de
P.N.M. KONINGS & A.J.H.PEGT

es auténtica; que el signatario^s desempeña actualmente el cargo
de apoderados
de la compañía N.V. Organon

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de Países Bajos

que la dirección de dicha compañía es
Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

y que el signatario^s tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Bussum, Holanda

El 30 Agosto 2007

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

BY "MAKELAAR"

"MAKELAAR"

The undersigned ~~Notary~~ certifies: That the preceding signature S
of

P.N.M. KONINGS & A.J.H. PEGT
are authentic, that the signatory^{ies} currently act^{ies} in the position of
Holder of Proxy
of the company N.V. Organon

a company currently existing and organized under the laws of
The Netherlands

that the address is Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss,
The Netherlands

and that the signatory^{ies} has^{ies} the power to grant this document.

"MAKELAAR"
The ~~Notary~~ Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.

Given and signed in Bussum, The Netherlands

On 30 August 2007



APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1. Pais: LOS PAISES BAJOS
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: B.G.H. Pieterse
3. Actuando en calidad de: makelaar in merken en modellen te Bussum
4. Y está revestido del sello/timbre de
B.G.H. Pieterse
Certificado
5. En Amsterdam
6. El día 31 Augustus 2007
7. Certificado por el Secretario Judicial del Tribunal
de Distrito Amsterdam
8. Con el no: **033620**
9. Sellado/timbrado
10. Firma
mw. H.H.S. Verhagen



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:

This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at

6. the

7. by

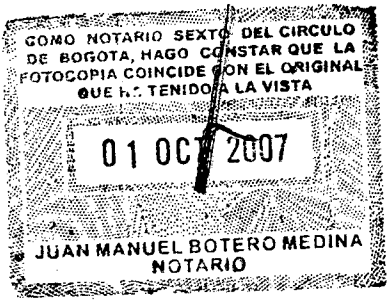
8. No.

9. Seal/stamp

10. Signature

.....

.....



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 October 2006 (12.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/106135 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 491/04 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/061408

(22) International Filing Date: 6 April 2006 (06.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05102742.3 7 April 2005 (07.04.2005) EP
05102969.2 14 April 2005 (14.04.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
ORGANON IRELAND LTD. [IE/IE]; Drynam Road,
Swords Co., Dublin (IE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **HEERES, Ger-**
hardus, Johannes [NL/NL]; N.V. Organon, P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss (NL).

(74) Agent: **VAN WEZENBEEK, P., M., G., F.**; P.O. Box 20,
NL-5340 BH Oss (NL).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTAL FORM OF ASENPINE MALEATE

(57) Abstract: The invention relates to an orthorhombic crystal form of compound trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2- butenedioate, to methods for the preparation of this crystal form and to pharmaceutical compositions comprising an orthorhombic crystal form.



WO 2006/106135 A1

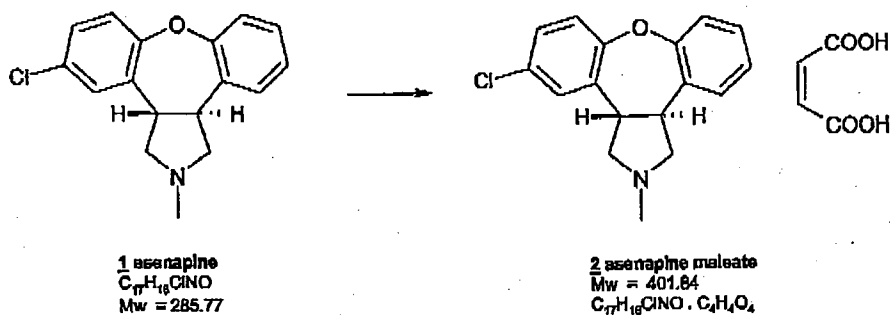
WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

Crystal form of asenapine maleate

The invention relates to a new crystal form of asenapine, to methods for the preparation thereof and to pharmaceutical compositions comprising said crystal form.

- 5 Asenapine is a compound for use in the treatment of central nervous system disorders, in particular schizophrenia. The chemical name of asenapine is trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrole and the preparation thereof is disclosed in USP No. 4,145,434.
- 10 Asenapine is being developed as its maleate salt **2**. This salt is prepared by adding one molar equivalent of an ethanolic solution of maleic acid to an ethanolic solution of asenapine **1**, according to example 1. For further purification, the thus obtained asenapine maleate **2**, can be recrystallized from ethanol.



15 Scheme 1 Crystallization of asenapine maleate

- The pharmacological profile of trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrole, its kinetics and metabolism, as well as the first safety and efficacy studies in human volunteers and in schizophrenic patients were reviewed by De Boer et al. (Drugs of the Future 1993, 18(12), 1117-1123). It has been established that asenapine is a very potent dopamine and serotonin antagonist with antipsychotic activity.

- Funke et al (Arzneim.-Forsch./Drug Res. 40 (1999), 536-539) have described Physico-chemical properties of asenapine maleate. This known crystalline asenapine maleate (form H or monoclinic form) has a melting point of 141-145 °C and is typically comprised of crystalline particles over 100 µm in size as observed in micrographs.

8

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 2 -

A pharmaceutical composition comprising asenapine maleate for sublingual or buccal administration was described in WO 95/23600. For the development of a sublingual formulation, drug substance with a small particle size is desired. Therefore, to reduce the particle size of the crystals, a micronization step is applied. However, as described below, it is difficult to obtain drug substance with high polymorph purity by micronization of the monoclinic form of asenapine.

The particle size of the drug substance influences biopharmaceutical properties of the drug product. For example, the particle size of the drug substance affects drug product manufacturing and dissolution and hence its bioavailability. Since asenapine dissolves in the saliva the particle size is important. When drug substance particles are small, it takes only short periods of time to achieve high concentrations. From this perspective small particles are preferred. In addition, smaller particle size tends to improve the homogeneity of powder blends, which may result in improved uniformity of the contents of the drug product. For asenapine maleate, the particle size, in terms of d95, is preferably about 100 μm or less, more preferably about 50 μm or less, and most preferably about 30 μm or less. As used throughout the disclosure, the term d95 means that 95% of the particles (based on volume) are smaller than or equal to the indicated size.

Smaller particles of drug substance can be achieved by micronization. The outcome of the micronization process, however, appeared to be very unpredictable when crystals of the monoclinic form were subjected to such a process. Analyses of the crystals following micronization revealed the presence of a second polymorph (orthorhombic form L) in addition to the known monoclinic form in the starting material. Either the monoclinic form, or the orthorhombic form or a mixture of polymorphs was obtained after micronization starting with the monoclinic form. Even when the starting material was taken from the same batch of the monoclinic form of asenapine maleate, micronization resulted in product that was not reproducible (see examples 9 and 10). In addition, drug substance with high polymorph purity could not be obtained by micronization of the monoclinic form of asenapine maleate.

It is generally desirable to prepare therapeutic agents of uniform and defined composition. If a mixture of polymorphic forms is used as a medicament great

9

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 3 -

drawbacks are associated therewith as compared with a pure polymorphic form. The difference in crystal structure can lead to differences in physicochemical parameters such as stability, rate of dissolution, bioavailability, and the like. Hence, a mixture of polymorphic forms of a compound frequently has different physicochemical parameters than the pure forms that comprise the mixture. This is all the more important since in practice it is difficult to make each batch of a mixture of polymorphs of a compound identical in respect of its composition. As a consequence of these differences, it is often undesirable to incorporate a mixture of polymorphs of a compound in medicaments which typically demand that only one of the polymorphs is used.

The present invention provides an orthorhombic form of asenapine maleate, which through the use of a special crystallization technique, can be prepared in a highly pure form. Furthermore, the non-comminuted orthorhombic form has a comparatively smaller particle size (based on d95) than the non-comminuted monoclinic form of asenapine maleate. Moreover, it has been found that micronization of the orthorhombic form of asenapine maleate reproducibly results in microcrystalline asenapine maleate of the orthorhombic form.

Thus one aspect of the invention provides an orthorhombic crystalline form of asenapine maleate, which contains 10% or less of another crystalline form, 5% or less of another crystalline form, or no detectable amount of another crystalline form, respectively.

Another aspect of the invention provides an orthorhombic crystalline form of asenapine maleate that is microcrystalline. Here the term "microcrystalline" means that the form comprises particles having a size distribution characterized by a d95 of 30 μm or less.

Yet another aspect of the invention provides a process for the preparation of the orthorhombic crystalline form of asenapine maleate. The process comprises crystallization of asenapine maleate by cooling from an ethanol/water mixture containing dissolved asenapine maleate. The mixture preferably is 9:1 v/v ethanol/water. Optionally, when crystals of the orthorhombic form are available, a solution of asenapine maleate in the ethanol/water mixture can be seeded with such

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 4 -

crystals. The crystallized material may further be disaggregated or screened to remove clusters of micro crystals.

The crystalline asenapine maleate prepared according to the invention is a particular polymorphic form, which has a melting point in the range of 138-142 °C.

The crystal of the orthorhombic form of the present invention can be characterized, and thus distinguished from the monoclinic form, by several analytical techniques known in the art such as Infrared Spectroscopy, Raman Spectroscopy, Solid State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Differential Scanning Calorimetry, X-ray powder diffraction patterns (XPRD) and many others. Such techniques may be applied individually or in combination.

Figure 1 depicts XRPD patterns for the monoclinic form (upper pattern) and the orthorhombic form (lower pattern) of asenapine maleate. Each of the patterns is characterized by intensity peaks at certain specific values of the diffraction angle 2 theta (θ). The monoclinic form has characteristic peaks at 2-theta = 9.6 °, 20.4 °, 22.0 °, 23.4 °, 25.2 °, 26.1 °, 26.7 °, 26.8 °, 29.1 ° and 30.0 °, with the more characteristic peaks being at 9.6 °, 20.4 °, 22.0 °, 23.4 °, 25.2 ° and 26.8 °. The most characteristic peaks are at 9.6 ° and 26.8 °.

The orthorhombic form is characterized by peaks at 2-theta = 10.5 °, 15.7 °, 18.3 °, 19.0 °, 20.3 °, 20.8 °, 22.2 °, 23.2 °, 25.6 ° and 27.5 °, with the more characteristic peaks being at 10.5 °, 15.7 °, 18.3 °, 19.0 °, 22.2 °, 23.2 ° and 27.5 °. The most characteristic peaks are at 10.5 ° and 15.7 °.

A 2-theta value as indicated typically means that specific value ± 0.2 .

The orthorhombic form can also be characterized by its crystallographic data. Crystallographic data of the orthorhombic and monoclinic form obtained by single-crystal X-ray diffraction have been compared to each other. It was established that the crystal structure belonging to the monoclinic form consists of the space group $P2_1/n$ and 4 molecules in the unit cell, whereas the crystal structure belonging to the orthorhombic form consists of the space group $Pca2_1$ and 8 molecules in the unit cell. The data are shown in Tables 1a and 1b. An axis length in Table 1a typically means

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 5 -

that specific value ± 0.2 Å. A cell angle in Table 1a typically means that value $\pm 0.2^\circ$.

An atomic position (x, y, z) in Table 1b typically means those values ± 0.002 .

	Monoclinic form	Orthorhombic form
Space group	$P2_1/n$	$Pca2_1$
Z	4	8
a (Å)	17.8	11.0
b (Å)	11.0	20.2
c (Å)	10.3	17.3
α (°)	90	90
β (°)	101.0	90
γ (°)	90	90
V (Å ³)	1976	3824
D _c (g cm ⁻³)	1.35	1.40

Table 1A: Crystallographic data concerning the unit cells of asenapine maleate monoclinic form and orthorhombic form

The crystallographic data from Tables 1A and 1B can be used to calculate X-ray powder diffraction patterns (XRPD patterns) of the monoclinic form and of the orthorhombic form of asenapine maleate. These calculated XRPD patterns of the monoclinic form and orthorhombic form of asenapine maleate can be used to compare with experimental patterns. Furthermore, the data from Table 1a can be used for a Pawley fit to compare experimental XRPD patterns to the crystallographic data of the monoclinic and orthorhombic form of asenapine maleate. Even more, the data from Table 1b can be used for a Rietveld Refinement to compare experimental XRPD patterns to the crystallographic data of the monoclinic and orthorhombic form of asenapine maleate.

The crystal of the orthorhombic form of the present invention can also be characterized, and thus distinguished from the monoclinic form, by their Raman spectra.

Figure 2 depicts Raman spectra for monoclinic form (upper spectrum) and orthorhombic form (lower spectrum) of asenapine maleate.

12

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 6 -

Monoclinic form				Orthorhombic form			
atom	x	y	z	atom	x	y	z
N	0.7358	0.3853	0.1998	N	0.0882	0.1628	0.2804
Cl	0.4562	0.1357	0.4683	Cl	0.2828	-0.0176	-0.0076
O	0.5082	0.6250	0.2880	O	-0.1458	-0.0394	0.1668
O	0.2213	0.2168	0.4130	O	0.6740	0.2238	0.0820
O	0.2148	0.3418	0.5767	O	0.8039	0.2030	0.1658
O	0.1918	0.3674	0.0222	O	0.6810	0.2732	-0.0309
O	0.2124	0.2255	0.1745	O	0.8217	0.3188	-0.0987
C	0.6925	0.3634	0.3095	C	-0.0373	-0.0366	0.1285
C	0.6283	0.4583	0.2908	C	-0.0233	-0.0883	0.0727
C	0.5546	0.4192	0.3302	C	0.08133	-0.0807	0.0326
C	0.4951	0.5053	0.3174	C	0.1578	-0.0253	0.0457
C	0.5233	0.6628	0.1686	C	0.1478	0.0243	0.0979
C	0.5739	0.6068	0.1009	C	0.0479	0.0182	0.1397
C	0.6168	0.4892	0.1436	C	0.0327	0.0700	0.1998
C	0.6986	0.4912	0.1216	C	0.1111	0.1377	0.2085
C	0.8191	0.4003	0.2426	C	0.0042	0.2304	0.2844
C	0.5417	0.3050	0.3766	C	0.0412	0.0918	0.3158
C	0.4704	0.2787	0.4075	C	0.0409	0.0281	0.2624
C	0.4126	0.3625	0.3904	C	-0.0561	-0.0353	0.2780
C	0.4253	0.4761	0.3477	C	-0.0564	-0.0657	0.3412
C	0.4869	0.7719	0.1217	C	-0.1415	-0.1239	0.3604
C	0.5008	0.8240	0.0104	C	-0.2254	-0.1491	0.3134
C	0.5508	0.7718	-0.0586	C	-0.2204	-0.1209	0.2504
C	0.5858	0.6647	-0.0133	C	-0.1360	-0.0650	0.2325
C	0.2015	0.4272	0.3663	C	0.7791	0.2274	0.1077
C	0.2133	0.3209	0.4577	C	0.8838	0.2608	0.0697
C	0.1969	0.4327	0.2377	C	0.8897	0.2887	0.0086
C	0.2008	0.3373	0.1384	C	0.7927	0.2950	-0.0432

Table 1B : Crystallographic data concerning the fractional atomic positions of asenapine maleate monoclinic form and orthorhombic form

13

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 7 -

Each of the spectra is characterized by intensity peaks at certain specific values of wave number (cm^{-1}). The monoclinic form has characteristic peaks at 3070 cm^{-1} , 3020 cm^{-1} , 2900 cm^{-1} , 2871 cm^{-1} , 2829 cm^{-1} , 1253 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} , 849 cm^{-1} , 743 cm^{-1} and 711 cm^{-1} , with the more characteristic peaks being at 3070 cm^{-1} , 3020 cm^{-1} , 2871 cm^{-1} , 849 cm^{-1} and 711 cm^{-1} .

The most characteristic peaks are at 2871 cm^{-1} and 849 cm^{-1} .

The orthorhombic form is characterized by peaks at 3072 cm^{-1} , 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2909 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 1245 cm^{-1} , 824 cm^{-1} , 747 cm^{-1} , 717 cm^{-1} and 194 cm^{-1} , with the more characteristic peaks being at 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 824 cm^{-1} and 717 cm^{-1} . The most characteristic peaks are at 2888 cm^{-1} and 824 cm^{-1} .

A wave number value as indicated above typically means that specific value $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

The newly found advantageous property provides as a further aspect of the invention the use of asenapine maleate in the orthorhombic form for the preparation of fine crystal suspensions.

A further aspect of the invention provides pharmaceutical preparations comprising the orthorhombic crystalline form of asenapine maleate in association with one or more pharmaceutically acceptable additives or excipients. In addition to the orthorhombic crystalline form, amorphous asenapine maleate may be present.

Such pharmaceutical preparations generally take the form of a dosage unit such as a tablet, a capsule or a suppository, but other solid or dry pharmaceutical preparations are included. A preferred pharmaceutical preparation is in the form of a tablet. A tablet may contain certain excipients in addition to the active principle asenapine maleate in the crystalline orthorhombic form such as diluents, binders, glidants and lubricants, which serve to impart satisfactory processing and compression characteristics to the tablet, as well as disintegrants and flavoring agents, which gives additional desirable physical characteristics to the finished tablet.

Methods for making such dosage units are well known, for example in accordance with standard techniques such as those described in the standard reference, Gennaro

M

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 8 -

et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture).

A dosage unit of asenapine maleate, suitable for the treatment of mental disorders such as psychosis, bipolar disorders and schizophrenia may contain from about 0.005 to 500 mg of the active ingredient. A preferred dosage unit may contain 1-50 mg of asenapine maleate in the crystalline orthorhombic form.

Brief Description of the Figures

Figure 1 shows XRPD patterns of the monoclinic form (upper) and the orthorhombic form (lower) of trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]-oxepino[4,5-c]pyrrole (Z)-2-butenedioate measured in reflection.

Figure 2 shows Raman spectra of the monoclinic form (upper) and the orthorhombic form (lower) of trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]-oxepino[4,5-c]pyrrole (Z)-2-butenedioate.

15

The invention is illustrated by the following, non-limiting examples.

Examples

General Methods

X-ray powder diffraction (XRPD) spectra were obtained on a XPert pro Panalytical Reflection diffractometer in a Bragg-Brantano setup, Cu-K α radiation, settings 45 kV and 40 mA together with a X'celerator detector. The slits used: anti-scatter slit 1°, divergence slit 1/2°, sller slits 0.02 rad. Measuring conditions: scan range 5 - 40° 2-theta, step size 0.0167° 2-theta. The samples were measured on a rotating sample disk of Si with a speed of 15 rpm. The XRPD spectra of crystalline pure monoclinic form and pure orthorhombic form are depicted in Figure 1.

Single crystal structure measurements. The measured crystals were fixed with inert perfluoro-oil to the tip of a Lindemann-glass capillary and transferred into the cold nitrogen stream on a Nonius KappaCCD on rotating anode. The structures were solved by direct methods (SHELX86) and refinements on F^2 were carried out by full-matrix least-squares techniques (SHELXL-97-2); no observance criteria were applied during refinement. Neutral atom scattering factors and anomalous dispersion

18

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 9 -

corrections were taken from the International Tables for Crystallography. Geometrical calculations and illustrations were performed with PLATON. All calculations were performed on a Transtec 3.0 GHz Xeon PC under Debian Linux.

- 5 The FT-Raman spectra were recorded using a Bruker RFS 100/S FT-Raman spectrometer equipped with a 1064 nm Adlas DPY 421 Nd:YAG laser with a maximum power of 1550 mW and a liquid nitrogen cooled Ge detector. For each sample, 128 scans were collected using a focussed beam (laserspot 100 μm), a laserpower of 150 mW and a resolution of 2 cm^{-1} .

10

- LDS method.** A dispersion liquid has been made consisting of (0.7 mg/ml) lecithin (used as a surfactant) in iso-octane saturated with asenapine maleate. The solution is stirred overnight. Subsequently the solution is filtered over a 0.22 μm filter. The samples were prepared by weighing approximately 30 mg asenapine maleate in a centrifugal tube and adding 2 ml of the dispersion liquid. Ultrasonic treatment of the samples was performed for 2 minutes in an ultrasonic bath (Transsonic 310). Subsequently, the particle size distribution of the sample was analyzed using laser diffraction (Malvern Mastersizer S, UK). The particle size distribution has been calculated using the Fraunhofer algorithm.

20

- DSC Method.** Differential Scanning Calorimetry (DSC) has been used for the determination of the melting point (onset temperature in $^{\circ}\text{C}$) of asenapine maleate. The DSC equipment contained a measuring cell based on heat flux principle with a ceramic sensor and a furnace supply which can be used in the temperature range 0 to 300 $^{\circ}\text{C}$. The heating rate was at least in the range of 1-20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Purge gas was nitrogen (N_2) with a controlled flow of 50 mL/min. Asenapine maleate drug substance (2-5 mg) was accurately weighed in an aluminum sample pan. The applied heating rate was 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ and the temperature program was linear from 0-250 $^{\circ}\text{C}$.

30 **Example 1: Synthesis of asenapine maleate from asenapine and maleic acid**

- The free base compound (1), trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7]oxepino[4,5-c] pyrrole (30 kg), was dissolved in 60 L of ethanol and evaporated in vacuum at 65 $^{\circ}\text{C}$. Ethanol (90 L) was added to the residue and 1.8 kg of charcoal was added to the solution at 60 $^{\circ}\text{C}$. Stirring was continued for 30 minutes at 60 $^{\circ}\text{C}$ and the solution was filtered dust free on filter aid. The filter aid was washed

35

16

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 10 -

- with 30 L of ethanol of 60 °C. At 60 °C, a solution of 13.5 kg of maleic acid in 90 L of ethanol was added to the combined filtrates and stirring was continued for 30 minutes. The reaction mixture was cooled to 20 °C and stirred for 2 hours. The reaction mixture was then cooled to -10 °C (± 2 °C), stirred for 2 hours and the crystals were filtered.
- 5 The crystals were washed with 5 L of ethanol (-10 °C) and collected. The wet crystals are directly used in the recrystallization which is described in examples 2-8.

Example 2: Crystallization of batch C1 (monoclinic polymorph)

- Asenapine maleate (10 kg) prepared according to the procedure described in example 1 was dissolved in 24 L of ethanol at boiling temperature. After cooling at 20 °C the solution was stirred for 1 hour and cooled to -10 °C (± 2 °C). Stirring was continued for 2 hours, the crystals were collected and washed twice with 3.5 L of cold (-10 °C) ethanol. The impurity profile of the product was determined by GLC analysis. The crystals were dried in vacuum at 60 °C.
- 10 Yield: 10 kg = 100 % (m/m) of trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate (1:1) (asenapine maleate 2).
- DSC: 140.6 °C
- XRPD: complies to reference of monoclinic polymorph
- 20 Polymorphic purity: ~90% monoclinic form and 10% orthorhombic form
- Particle size by LDS: d95 < 199 μ m

Example 3: Crystallization of orthorhombic polymorph.

- Asenapine maleate (260 g) as prepared according to example 1 was dissolved in a mixture of ethanol (480 ml) and water (50 ml) by heating to 57 °C. Then the solution was slowly allowed to cool and crystallization started. After stirring for 72 hours the reaction mixture was cooled to -10 °C and stirred for another hours. Then the crystals were collected by filtration. This provided asenapine maleate orthorhombic form (224 g, 86%).
- 25 XRPD: >95% orthorhombic form

Example 4: Crystallization of batch C2 (monoclinic polymorph)

- Another batch was prepared according to example 2.
- Yield: 10 kg = 100 % (m/m) asenapine maleate.
- DSC: 141.0 °C
- 30

(A)

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 11 -

XRPD: complies to reference of monoclinic polymorph

Polymorphic purity: >95% monoclinic form

Particle size by LDS: d95 < 221 µm

5 **Example 5: Crystallization of batch C3 (orthorhombic polymorph)**

Asenapine maleate (~30 kg) prepared according to the procedure described in example 1, was dissolved in 57 L of ethanol and 6.5 L of demineralized water at 55°C. The solution was filtered dust free and the filtrate is cooled slowly to 20 ± 5°C. The filtrate was seeded with 30 g of Org 5222 (polymorphic orthorhombic form) and cooled for 48 ± 6 hours at 20 ± 5°C. The crystals were collected and dried in vacuum at 60°C.

Yield: 20.06 kg = 69 % (m/m) of asenapine maleate.

DSC: 139.1 °C

XRPD: complies to reference of the orthorhombic polymorph >95% pure

Example 6: Crystallization of batch C4 (orthorhombic polymorph)

15 The procedure was as described under example 5 with 28.9 kg of asenapine free base.

Yield: 20.88 kg = 72 % (m/m) of asenapine maleate (1, orthorhombic form).

DSC: 139.2 °C

XRPD: complies to reference of orthorhombic polymorph >95% pure

20 **Example 7: Crystallization of batch C5 (orthorhombic polymorph)**

The procedure was as described under example 4 with 26.9 kg of asenapine free base.

Yield: 22.85 kg = 85 % (m/m) of asenapine maleate (1, orthorhombic form).

DSC: 139.9 °C

25 XRPD: complies to reference of orthorhombic polymorph >95% pure

LDS: average particle size ~30 µm

Microscopic picture: particle up to 100 µm

Example 8: Crystallization of batch C6 (orthorhombic polymorph)

30 The procedure was as described under example 5 with 28.9 kg of asenapine free base.

Yield: 24.2 kg = 84 % (m/m) of asenapine maleate.

DSC: 139.2 °C

18

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 12 -

XRPD: complies to reference of orthorhombic polymorph >95% pure

Example 9-15: Micronization of batches C1-C6 to give M1-M6

The pure products of batches C1 through C6 as described in examples 2, and 4-8 were micronized in a Chrispro MC200 stainless steel Jet Mill, using nitrogen as the carrier gas and a micronization pressure of 7 bar.

The results are shown in Table 2.

It was demonstrated that micronization of crystals of asenapine maleate of the orthorhombic polymorph consistently takes place with retention of the polymorphic form. This is evidenced by the results of the micronization of batches C3-C5, which furnished the micronized batches M4, M5, M6, and M7 (examples 12-15). The micronized batches M4-M7 all were characterized as the orthorhombic polymorph with a small particle *i.e.*: $d_{95} < 30 \mu\text{m}$, as is shown in Table 2. In addition, the polymorphic purity of the product is very high (>95% orthorhombic form) as substance of the monoclinic polymorph could not be detected by XRPD.

Example 16: Pharmaceutical composition

Principle

Asenapine maleate of the orthorhombic form was mixed into a gelatin/mannitol matrix and dosed by weight into pre-formed pockets. The matrix was frozen within the pockets by passage through a freeze tunnel. The frozen tablets were then dried by sublimating the ice in a freeze dryer.

Procedure for the manufacture

2000 g Gelatin and 1500 g mannitol were dispersed in 45.01 kg of purified water, while stirring and heating in a vacuum mixer. After dissolution the matrix was filtered, 1406 g trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate orthorhombic form was added and mixed. The mixture was dispensed using dosing pumps into pre-formed blister pockets (250 mg in each pocket). The filled pockets were frozen by passing through a liquid nitrogen freeze tunnel. The frozen tablets were dried in a freeze dryer using a pre-programmed drying cycle. Each pocket contained a pharmaceutical unit dosage comprising 7.03 mg of trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate, 10.0 mg gelatin and 7.5 mg mannitol.

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 13 -

Example 17: Recrystallization to obtain orthorhombic form

Crude asenapine maleate monoclinic form (20 kg) was dissolved in acetone (87.6 kg) and heated to 55°C. The solution was passed through a filter to remove undissolved materials. Heptane (25.5 kg) was added and the temperature was returned to 55°C.

- 5 Seed crystals of asenapine maleate orthorhombic form (approximately 100 g) were added and stirred for 1 hour. Thereafter heptane (62.8 kg) was added at a constant rate over 2 hours. After stirring the mixture at 57°C for 2 hours, the temperature was brought to 10°C over 6 hours. Asenapine maleate was isolated by filtration and washed with a 1:1 mixture of acetone and heptane (30 kg) cooled to 10°C.
- 10 The material was thereafter dried. The yield was 90-96%. XPRD analysis showed that >95% orthorhombic form was obtained.

20

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

Example	Crystallization sample	D95 (µm)	DSC	polymorph	Micronization sample	D95 (µm)	DSC	polymorph
9	C1	199	140.6	monoclinic	M1	<12		>95% orthorhombic
10	C2	221	141	monoclinic	M2	<14	141	>95% monoclinic
11	C2		141	monoclinic	M3	<16	138	80% orthorhombic, 20% monoclinic
12	C3		139.1	orthorhombic	M4	<9	138.2	>95% orthorhombic
13	C4		139.2	orthorhombic	M5	<6	139.2	>95% orthorhombic
14	C5	30-100	139.9	orthorhombic	M6	<10	139.9	>95% orthorhombic
15	C6		139.2	orthorhombic	M7	<12	139.2	>95% orthorhombic

Table 2 Micronization of asenapine maleate

u

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 15 -

Claims

1. Orthorhombic trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate.
2. The compound trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate characterized in that the compound is in
5 a orthorhombic crystal form which contains 10% or less of another crystalline form, 5% or less of another crystalline form, or no detectable amount of another crystalline form.
3. The compound according to claim 1 or 2 which is characterized by an X-ray
10 powder diffraction pattern obtained with CuK α radiation with peaks at values of 2-theta (2θ) of 10.5 ° and 15.7 °.
4. The compound according to claim 1 or 2 which is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained with CuK α radiation with peaks at values of 2-theta (2θ) of 10.5 °, 15.7 °, 18.3 °, 19.0 °, 22.2 °, 23.2 ° and 27.5 °.
- 15 5. The compound according to claim 1 or 2 which is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained with CuK α radiation with peaks at values of 2-theta (2θ) of 10.5 °, 15.7 °, 18.3 °, 19.0 °, 20.3 °, 20.8 °, 22.2 °, 23.2 °, 25.6 ° and 27.5 °.
6. The compound according to claim 1 or 2 which is characterized by a Raman
20 spectroscopic pattern with peaks at values of 2888 cm⁻¹ and 824 cm⁻¹.
7. The compound according to claim 1 or 2 which is characterized by a Raman spectroscopic pattern with peaks at values of 3051 cm⁻¹, 3029 cm⁻¹, 3011 cm⁻¹, 2888 cm⁻¹, 824 cm⁻¹ and 717 cm⁻¹.
8. The compound according to claim 1 or 2 which is characterized by a Raman
25 spectroscopic pattern with peaks at values of 3072 cm⁻¹, 3051 cm⁻¹, 3029 cm⁻¹, 3011 cm⁻¹, 2909 cm⁻¹, 2888 cm⁻¹, 1245 cm⁻¹, 824 cm⁻¹, 747 cm⁻¹, 717 cm⁻¹ and 194 cm⁻¹.
9. A method of preparation of the compound according to claims 1-8, characterized in that trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino
30 [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate is crystallized from an ethanol/water mixture.
10. The method of claim 9 characterized in that the ethanol/water mixture is in 9:1 volume proportion.

22

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

- 16 -

11. Use of trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate according to claims 1-8 in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of schizophrenia or bipolar disorder.
12. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable
5 excipient and trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole (Z)-2-butenedioate in the orthorhombic crystal form.
13. A method of treating mental disorders in a mammal, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of compound trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tetrahydro-2-methyl-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pyrrole
10 (Z)-2-butenedioate in the orthorhombic crystal form.

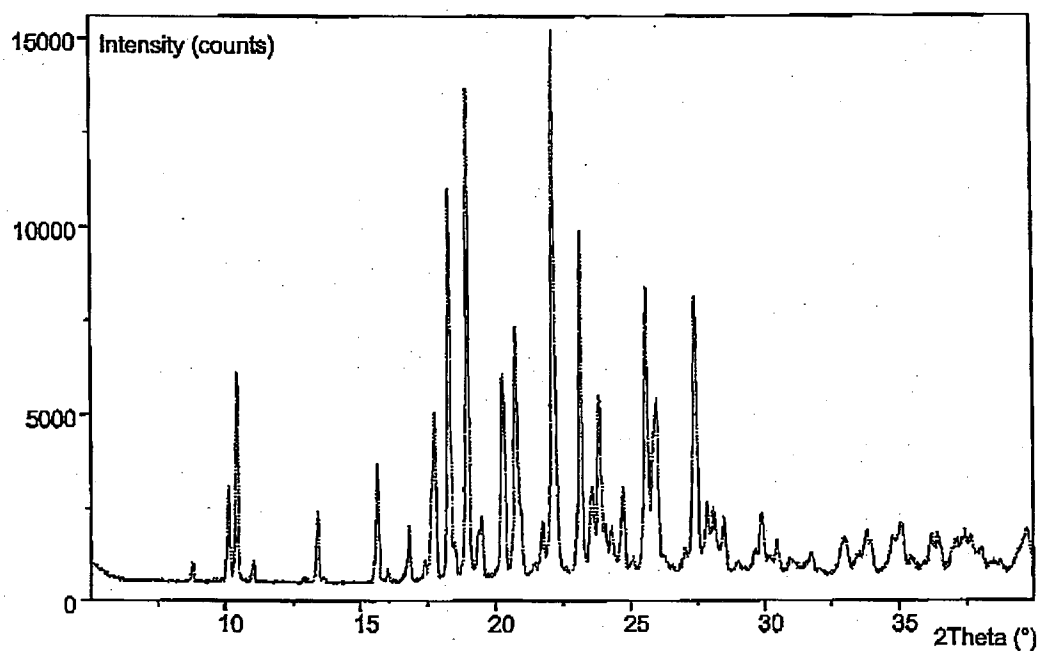
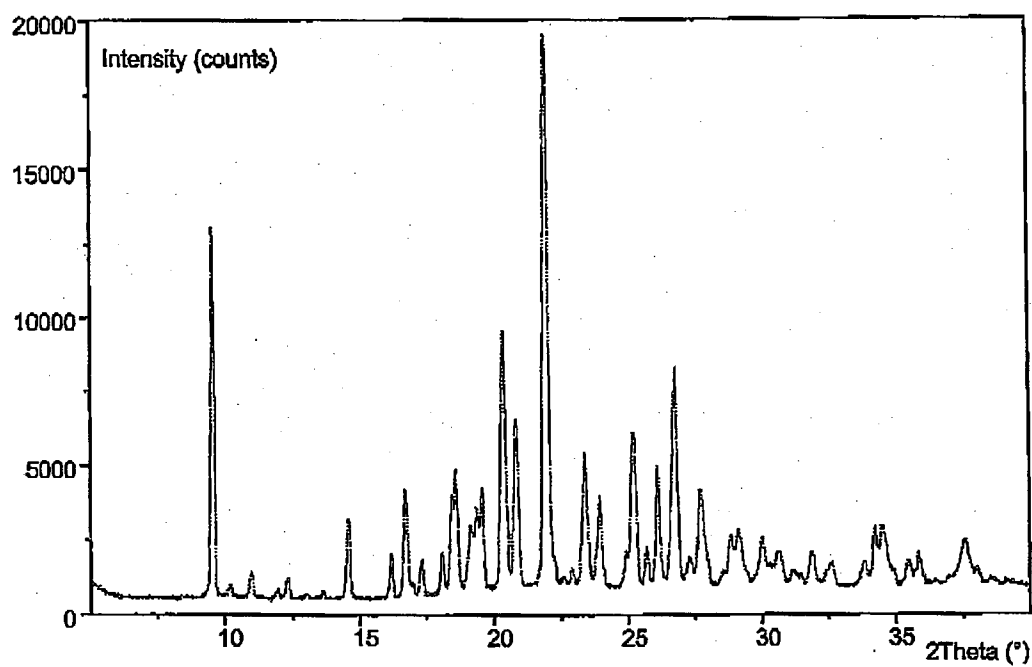
VB

WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

1/2

Figure 1

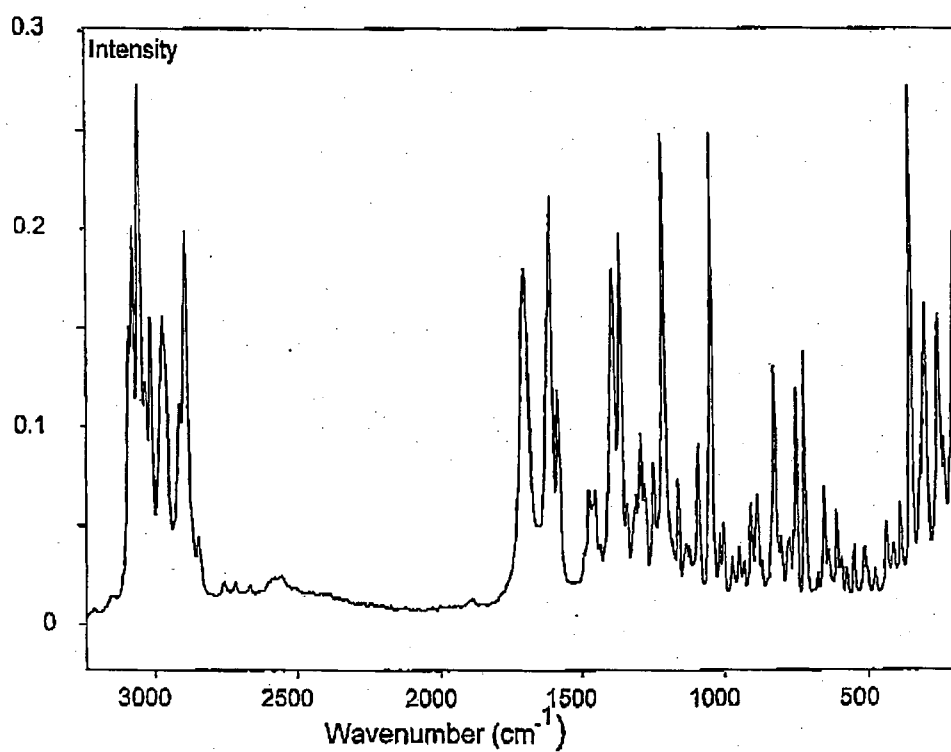
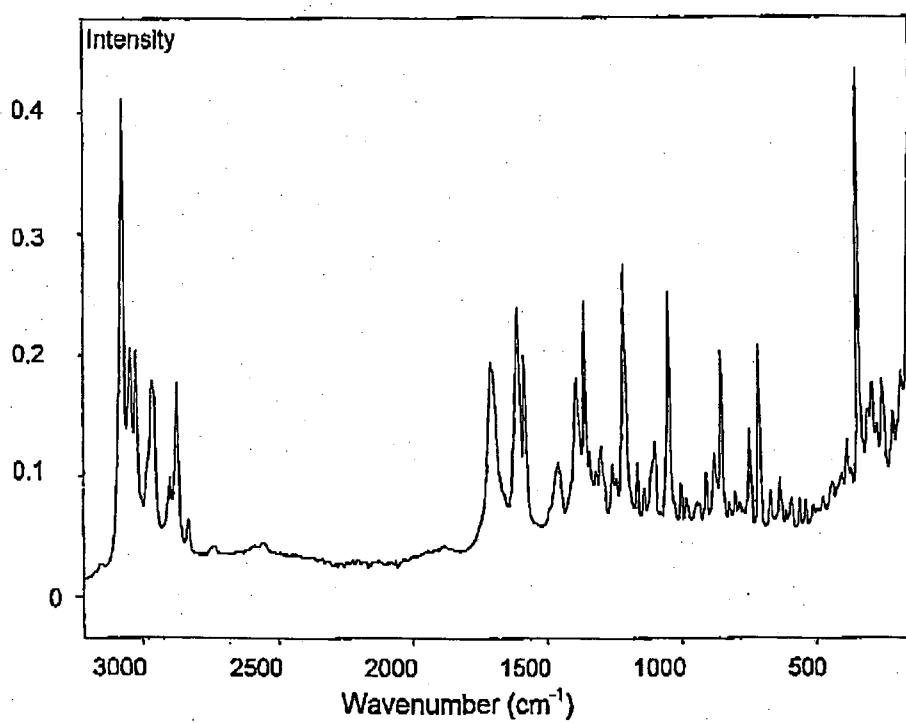


WO 2006/106135

PCT/EP2006/061408

2/2

Figure 2



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

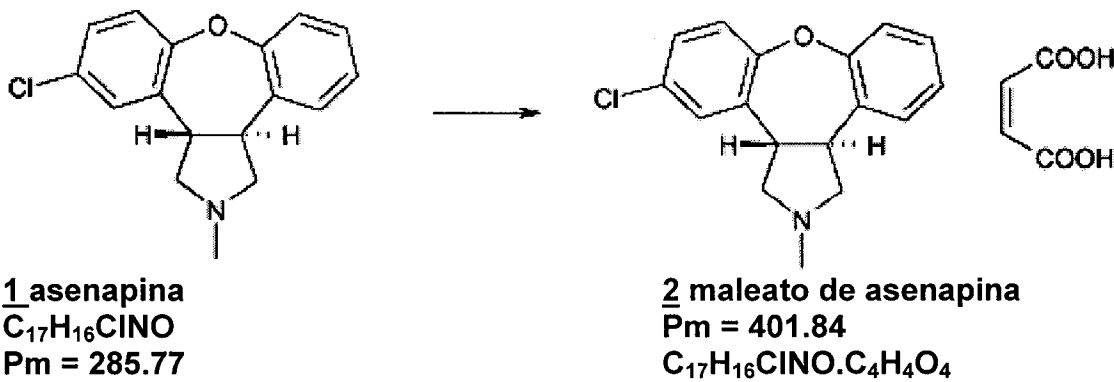
25

FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA

La invención se relaciona con una nueva forma de cristal de asenapina, con métodos para la preparación de éstos y con composiciones farmacéuticas que comprenden dicha forma de cristal.

La asenapina es un compuesto para uso en el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central, en particular esquizofrenia. El nombre químico de la asenapina es trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol y la preparación de éstos se describe en la USP No. 4,145,434.

La asenapina está siendo desarrollada como su sal de maleato 2. Esta sal se prepara al agregar un equivalente molar de una solución etanólica de ácido maléico a una solución etanólica de asenapina 1, de acuerdo al ejemplo 1. Para purificación adicional, el maleato de asenapina 2 así obtenido, se puede recrystalizar de etanol



Esquema 1 Cristalización de maleato de asenapina

El perfil farmacológico del trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol, sus cinéticas y metabolismo, así como también los primeros estudios de seguridad y eficacia en voluntarios humanos y en pacientes esquizofrénicos fueron revisados por De Boer et al. (Drugs of the Future 1993, 18(12), 1117-1123). Se ha establecido que la asenapina es una dopamina muy potente y un antagonista de serotonina con actividad antipsicótica.

Funke et al (Arzneim.-Forsch./Drug Res. 40 (1999), 536-539) ha descrito las propiedades Fisicoquímicas de maleato de asenapina. Este maleato de asenapina cristalino conocido (forma H o forma monoclinica) tiene un punto de fusión de 141-145 °C y está comprendido típicamente de partículas cristalinas de más de 100 µm de tamaño como se observó en microfotografías.

15

Una composición farmacéutica que comprende maleato de asenapina para la administración sublingual o bucal se describe en la WO 95/23600. Para el desarrollo de una formulación sublingual, se desea una sustancia de droga con un tamaño de partícula pequeño. Por lo tanto, para reducir el tamaño de partícula de los cristales, se aplica una etapa de micronización. Sin embargo, como se describió adelante, es difícil obtener la sustancia de droga con una alta pureza de polimorfo mediante la micronización de la forma monoclinica de la asenapina.

20

El tamaño de partícula de la sustancia de droga influencia las propiedades biofarmacéuticas del producto de droga. Por ejemplo, el tamaño de partícula de la sustancia de droga afecta la elaboración del producto de droga y la disolución y de esta manera su biodisponibilidad. En razón a que la asenapina se disuelve en

25

la saliva el tamaño de la partícula es importante. Cuando las partículas de sustancia de droga son pequeñas, toma solo cortos períodos de tiempo lograr altas concentraciones. Desde esta perspectiva se prefieren partículas pequeñas. Adicionalmente, el tamaño de partícula más pequeño tiende a mejorar la

5 homogeneidad de las mezclas en polvo, lo cual puede resultar en una uniformidad mejorada de los contenidos del producto de droga. Para el maleato de asenapina, el tamaño de la partícula, en términos de d95, es preferiblemente de aproximadamente 100 μm o menos, más preferiblemente aproximadamente 50 μm o menos, y mucho más preferible aproximadamente 30 μm o menos. Como se

10 utiliza a través de la descripción, el término d95 signifique que el 95% de las partículas (con base en el volumen) son más pequeñas que o iguales al tamaño indicado.

Las partículas más pequeñas de la sustancia de drogan se pueden lograr

15 mediante micronización. El resultado del proceso de micronización, sin embargo, parece ser muy impredecible cuando los cristales de la forma monoclinica fueron sometidos a tal proceso. Los análisis de los cristales luego de la micronización revelaron la presencia de un segundo polimorfo (forma L ortorómbica) además de la forma monoclinica conocida en el material de partida. La forma monoclinica, o la

20 forma ortorómbica o una mezcla de los polimorfos se obtuvo después de la micronización partiendo con la forma monoclinica. Aún cuando el material de partida fue tomado de la misma tanda de la forma monoclinica del maleato de asenapina, la micronización dio como resultado un producto que no era reproducible (ver ejemplos 9 y 10). Además, la sustancia de droga con una alta

25 pureza de polimorfo podría no ser obtenida mediante la micronización de la forma monoclinica del maleato de asenapina.

Es generalmente deseable preparar los agentes terapéuticos de la composición uniforme y definida. Si una mezcla de las formas polimórficas se utiliza como un medicamento grandes inconvenientes están asociados con éste comparados con una forma polimórfica pura. La diferencia en la estructura del cristal puede conducir a diferencias en los parámetros fisicoquímicos tales como estabilidad, índice de disolución, biodisponibilidad, y similares. De esta manera, una mezcla de las formas polimórficas de un compuesto frecuentemente tiene diferentes parámetros fisicoquímicos que las formas puras que comprende la mezcla. Esto es todo lo más importante en razón a que en la práctica es difícil hacer cada tanda de una mezcla de polimorfos de un compuesto idéntico con respecto de su composición. Como consecuencia de estas diferencias, es a menudo indeseable incorporar un mezcla de polimorfos de un compuesto en medicamentos que demanden típicamente que solamente uno de los polimorfos se utilice.

La presente invención suministra una forma ortorómbica de maleato de asenapina que a través del uso de una técnica de cristalización especial, se pueda preparar en una forma altamente pura. Adicionalmente, la forma ortorómbica no desmenuzada tiene un tamaño de partícula comparativamente más pequeño (basado en d95) que la forma monoclinica no desmenuzada del maleato de asenapina. Más aún, se ha encontrado que la micronización de la forma ortorómbica del maleato de asenapina reproduciblemente resulta en maleato de asenapina microcristalina de la forma ortorómbica.

Así un aspecto de la invención suministra una forma cristalina ortorómbica de maleato de asenapina, que contiene 10% o menos de otra forma cristalina, 5% o menos de otra forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de otra forma cristalina, respectivamente.

Otro aspecto de la invención suministra una forma cristalina ortorómbica de maleato de asenapina que es microcristalina. Aquí el término "microcristalina" significa que la forma comprende partículas ~~que tienen~~ una distribución de tamaño caracterizada por un d95 de 30 μ m o menos.

5

Aún otro aspecto de la invención suministra un proceso para la preparación de la forma cristalina ortorómbica de maleato de asenapina. El proceso comprende la cristalización de maleato de asenapina al enfriarla de una mezcla de etanol/agua que contiene maleato de asenapina disuelto. La mezcla preferiblemente es 9:1 v/v etanol/agua. opcionalmente, cuando los cristales de la forma ortorómbica están disponibles, una solución de maleato de asenapina en la mezcla de etanol/agua se puede sembrar con tales cristales. El material cristalizado puede además ser desagregado o seleccionado para remover los grupos de micro cristales.

10

El maleato de asenapina cristalino preparado de acuerdo con la invención es una forma polimórfica particular, que tiene un punto de fusión en el rango de 138-142 °C.

15

El cristal de la forma ortorómbica de la presente invención se puede caracterizar, y así distinguirse de la forma monoclinica, por varias técnicas analíticas conocidas en el arte tales como la Espectroscopia Infrarroja, Espectroscopia Raman, Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Estado Sólido, Calorimetría de Exploración Diferencial, patrones de difracción en polvo de rayos X (XPRD) y muchas otras. Tales técnicas se pueden aplicar individualmente o en combinación.

20

25

La Figura 1 describe los patrones XRPD para la forma monoclinica (patrón superior) y la forma ortorómbica (patrón inferior) de maleato de asenapina. Cada

uno de los patrones se caracteriza por picos de intensidad en ciertos valores específicos del ángulo de difracción 2 teta (θ). La forma monoclinica tiene picos característicos en 2-teta = 9.6 °, 20.4 °, 22.0 °, 23.4 °, 25.2 °, 26.1 °, 26.7 °, 26.8 °, 29.1 ° y 30.0 °, estando los picos más característicos en 9.6 °, 20.4 °, 22.0 °, 23.4 °, 25.2 ° y 26.8 °. Los picos más característicos están en 9.6 °, y 26.8 °.

La forma ortorómbica se caracteriza por picos en 2-teta = 10.5 °, 15.7 °, 18.3 °, 19.0 °, 20.3 °, 20.8 °, 22.2 °, 23.2 °, 25.6 °, y 27.5°, estando los picos más característicos en 10.5 °, 15.7 °, 18.3 °, 19.0 °, 22.2 °, 23.2 ° y 27.5 °. Los picos más característicos están en 10.5 °, y 15.7 °.

El valor 2-teta como se indica significa típicamente ese valor específico ± 0.2 .

La forma ortorómbica también se puede caracterizar por sus datos cristalográficos. Los datos cristalográficos de la forma ortorómbica y monoclinica obtenidos por medio de difracción de rayos x de cristal simple se han comparado uno con el otro. Se ha establecido que la estructura de cristal que pertenece a la forma monoclinica consiste de un grupo de espacio $P2_1/n$ y 4 moléculas en la celda unitaria, mientras que la estructura de cristal que pertenece a la forma ortorómbica consiste del grupo de espacio $Pca2_1$ y 8 moléculas en la celda unitaria. Los datos se muestran en las Tablas 1a y 1b. Una longitud del eje en la Tabla 1a típicamente significa ese valor específico ± 0.2 Å. Un ángulo de celda en la Tabla 1a típicamente significa ese valor $\pm 0.2^\circ$. Una posición atómica (x, y, z) en la Tabla 1b típicamente significa aquellos valores ± 0.002 .

	Forma monoclinica	Forma ortorombica
Grupo de espacio	$P2_1/n$	$Pca2_1$
Z	4	8
a (Å)	17.8	11.0
b (Å)	11.0	20.2
c (Å)	10.3	17.3
α (°)	90	90
β (°)	101.0	90
γ (°)	90	90
V (Å ³)	1976	3824
D _c (g cm ⁻³)	1.35	1.40

Tabla 1A: Datos cristalográficos que se relacionan con las celdas unitarias de la forma monoclinica y la forma ortorombica de maleato de asenapina.

- 5 Los datos cristalográficos de las Tablas 1A y 1B se pueden utilizar para calcular los patrones de difracción en polvo de rayos x (patrones XRPD) de la forma monoclinica y de la forma ortorombica de maleato de asenapina. Estos patrones XRPD calculados de la forma monoclinica y la forma ortorombica de maleato de asenapina se pueden utilizar para compararlos con los patrones experimentales.
- 10 Adicionalmente, los datos de la Tabla 1a se pueden utilizar para un ajuste Pawley para comparar los patrones XRPD experimentales con los datos cristalográficos de la forma monoclinica y ortorombica de maleato de asenapina. Aún más, los datos provenientes de la Tabla 1b se pueden utilizar para un Refinamiento Rietveld para comparar los patrones XRPD experimentales con los datos
- 15 cristalográficos de la forma monoclinica y ortorombica del maleato de asenapina.

El cristal de la forma ortorombica de la presente invención también se puede caracterizar, y así distinguir de la forma monoclinica, por su espectro Raman.

La Figura 2 describe el espectro Raman para la forma monoclinica (espectro superior) y la forma ortorombica (espectro inferior) de maleato de asenapina.

Forma monoclinica				Forma ortorombica			
átomo	x	y	z	átomo	x	y	z
N	0.7358	0.3853	0.1998	N	0.0882	0.1628	0.2804
Cl	0.4562	0.1357	0.4683	Cl	0.2828	-0.0176	-0.0076
O	0.5082	0.6250	0.2880	O	-0.1458	-0.0394	0.1668
O	0.2213	0.2168	0.4130	O	0.6740	0.2238	0.0820
O	0.2148	0.3418	0.5767	O	0.8039	0.2030	0.1658
O	0.1918	0.3674	0.0222	O	0.6810	0.2732	-0.0309
O	0.2124	0.2255	0.1745	O	0.8217	0.3188	-0.0987
C	0.6925	0.3634	0.3095	C	-0.0373	-0.0366	0.1285
C	0.6283	0.4583	0.2908	C	-0.0233	-0.0883	0.0727
C	0.5546	0.4192	0.3302	C	0.08133	-0.0807	0.0326
C	0.4951	0.5053	0.3174	C	0.1576	-0.0253	0.0457
C	0.5233	0.6628	0.1686	C	0.1478	0.0243	0.0979
C	0.5739	0.6068	0.1009	C	0.0479	0.0182	0.1397
C	0.6168	0.4892	0.1436	C	0.0327	0.0700	0.1998
C	0.6986	0.4912	0.1216	C	0.1111	0.1377	0.2085
C	0.8191	0.4003	0.2426	C	0.0042	0.2304	0.2844
C	0.5417	0.3050	0.3766	C	0.0412	0.0918	0.3158
C	0.4704	0.2787	0.4075	C	0.0409	0.0281	0.2624
C	0.4126	0.3625	0.3904	C	-0.0561	-0.0353	0.2780
C	0.4253	0.4761	0.3477	C	-0.0564	-0.0657	0.3412
C	0.4869	0.7719	0.1217	C	-0.1415	-0.1239	0.3604
C	0.5008	0.8240	0.0104	C	-0.2254	-0.1491	0.3134
C	0.5508	0.7718	-0.0586	C	-0.2204	-0.1209	0.2504
C	0.5858	0.6647	-0.0133	C	-0.1360	-0.0650	0.2325
C	0.2015	0.4272	0.3663	C	0.7791	0.2274	0.1077
C	0.2133	0.3209	0.4577	C	0.8836	0.2608	0.0697
C	0.1969	0.4327	0.2377	C	0.8897	0.2887	0.0086
C	0.2008	0.3373	0.1384	C	0.7927	0.2950	-0.0432

33

Tabla 1B: Datos cristalográficos con relación a las posiciones atómicas fraccionales de la forma monoclinica y la forma ortorómbica de maleato de asenapina.

- 5 Cada uno de los espectros se caracteriza por los picos de intensidad en ciertos valores específicos del número de onda (cm^{-1}). La forma monoclinica tiene picos característicos en 3070 cm^{-1} , 3020 cm^{-1} , 2900 cm^{-1} , 2871 cm^{-1} , 2829 cm^{-1} , 1253 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} , 849 cm^{-1} , 743 cm^{-1} y 711 cm^{-1} , estando los picos más característicos en 3070 cm^{-1} , 3020 cm^{-1} , 2871 cm^{-1} , 849 cm^{-1} y 711 cm^{-1} .
- 10 Los picos más característicos están en 2871 cm^{-1} y 849 cm^{-1} .

- La forma ortorómbica se caracteriza por los picos en 3072 cm^{-1} , 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2909 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 1245 cm^{-1} , 824 cm^{-1} , 747 cm^{-1} , 717 cm^{-1} y 194 cm^{-1} , estando los picos más característicos en 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 824 cm^{-1} y 717 cm^{-1} . Los picos más característicos están en 2888 cm^{-1} y 824 cm^{-1} .
- 15

El valor de número de onda como se indicó anteriormente significa típicamente ese valor específico $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

20

Las nuevas propiedades ventajosamente encontradas suministran como un aspecto adicional de la invención el uso de maleato de asenapina en la forma ortorómbica para la preparación de suspensiones de cristal fino.

- 25 Un aspecto adicional de la invención suministra preparaciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina ortorómbica de maleato de asenapina en asocio con uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además de

34

la forma cristalina ortorómbica, puede estar presente el maleato de asenapina amorfo.

Tales preparaciones farmacéuticas generalmente toman la forma de dosis unitaria tal como una tableta, un cápsula o un supositorio, pero se incluyen otras preparaciones farmacéuticas sólidas o secas. Una preparación farmacéutica preferida está en la forma de una tableta. Una tableta puede contener ciertos excipientes además del principio activo maleato de asenapina en la forma ortorómbica cristalina tal como diluyentes, ligadores, deslizantes y lubricantes, que sirven para impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la tableta, así como también agentes desintegrantes y saborizantes, que le dan características físicas deseables adicionales a la tableta terminada.

Los métodos para elaborar tales dosis unitarias son bien conocidos, por ejemplo de acuerdo con las técnicas estándar tales como aquellas descritas en la referencia estándar, Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, especialmente la Parte 8: Pharmaceuticals Preparations and Their Manufacture).

Una dosis unitaria de maleato de asenapina, adecuada para el tratamiento de desordenes mentales tales como psicosis, desordenes bipolares y esquizofrénicos pueden contener desde aproximadamente 0.005 a 500 mg del ingrediente activo. Una dosis preferida unitaria puede contener 1-50 mg de maleato de asenapina en la forma ortorómbica cristalina.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra patrones XRPD de la forma monoclinica (superior) y la forma ortorombica (inferior) de trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol (Z)-2-butenodioato medido en reflexión.

La Figura 2 muestra el espectro Raman de la forma monoclinica (superior) y la forma ortorombica (inferior) de trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol (Z)-2-butenodioato.

10

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

15 Métodos Generales

Espectro de difracción de polvo de rayos x (XRPD) se obtuvo sobre un difractómetro de Reflexión Pananalítico XPert pro en una configuración Bragg-Brantano, radiación Cu-K α , parámetros 45 kV y 40 mA junto con un detector X'celerator. Los ranuras utilizados: ranura anti-esparcimiento 1°, ranura de divergencia 1/2°, ranuras soller 0.02 rad. Las condiciones de Medición: rango de exploración 5 – 40° 2-teta, tamaño de etapa 0.0167° 2-teta. Las muestras se midieron sobre un disco de muestra rotatorio de Si con una velocidad de 15 rpm. El espectro XRPD de la forma monoclinica cristalina pura y la forma ortorombica pura se describen en la Figura 1.

25

Mediciones de estructura de cristal simple. Los cristales medidos se fijaron con perfluoro-aceite inerte a la punta de un capilar de vidrio Lindemann y transferido a la corriente de nitrógeno fría sobre un Nonius KappaCCD sobre un ánodo rotante. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos (SHELX86) y los refinamientos de F^2 fueron llevados a cabo mediante técnicas de mínimos cuadrados de matriz completa (SHELXL-97-2); no se aplicaron criterios de observancia durante el refinamiento. Los factores de esparcimiento de átomo neutral y las correcciones de dispersión anómalas fueron tomadas de las Tablas Internacionales para Cristalografía. Los cálculos geométricos y las ilustraciones fueron desarrolladas con PLATON. Todos los cálculos fueron desarrollados sobre un Transecto 3.0 GHz de Xeon PC bajo Debian Linux.

Los **Espectros Raman FT** fueron registrados utilizando un espectrómetro Broker RFS 100/S FT-Raman equipado con un láser 1064 nm Adias DPY 421 Nd:YAG con una potencia máxima de 1550 mW y un detector Ge enfriado con nitrógeno líquido. Para cada muestra, se recolectaron 128 exploraciones utilizando un haz enfocado (mancha láser 100 μm), una potencia láser de 150 mW y una resolución de 2 cm^{-1} .

Método LDS. Un líquido de dispersión se ha hecho que consiste de (0.7 mg/ml) lecitina (utilizada como tensoactivo) en un iso-octano saturado con maleato de asenapina. la solución se agita durante toda la noche. Posteriormente la solución se filtra sobre un filtro de 0.22 μm . Las muestras se prepararon al pesar aproximadamente 30 mg de maleato de asenapina en un tubo centrífugo y agregando 2 ml de líquido de dispersión. El tratamiento ultrasónico de las muestras se desarrolló durante 2 minutos en un baño ultrasónico (Transonic 310). Posteriormente, la distribución del tamaño de partícula de la muestra se analizó

utilizando difracción láser (Malvern Mastersizer S, UK). La distribución del tamaño de partícula se ha calculado utilizando el algoritmo Fraunhofer.

Método DSC. La Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) se ha utilizado para la determinación del punto de fusión (temperatura de arranque en °C) de maleato de asenapina. El equipo DSC contenía una celda de medición basada en un principio de flujo de calor con un sensor cerámico y un suministro de horno que se puede utilizar en el rango de temperatura de 0 a 300 °C. La tasa de calentamiento estaba por lo menos en el rango de 1-20 °C/min. El gas de purga es nitrógeno (N₂) con un flujo controlado en 50 mL/min. La sustancia de droga de maleato de asenapina (2-5 mg) fue pesada de manera precisa en un recipiente de aluminio para muestra. La tasa de calentamiento aplicada fue de 5°C/min y el programa de temperatura fue lineal de 0-250 °C.

Ejemplo 1: Síntesis de maleato de asenapina para asenapina y ácido maléico

El compuesto de base libre (1), trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol (30 kg), se disolvió en 60 L de etanol y se evaporó en vacío en 65°C. El etanol (90 L) se agregó al residuo y se agregaron 1.8 kg de carbón vegetal a la solución a 60°C. Se continuó la agitación durante 30 minutos a 60 °C y la solución se filtró libre de polvo sobre una ayuda de filtro. La ayuda de filtro se lavó con 30 L de etanol a 60 °C. A 60 °C, una solución de 13.5 kg de ácido maléico en 90 L de etanol se agregó a los filtrados combinados y se continuó la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a -10 °C (± 2 °C), se agitó durante 2 horas y los cristales fueron filtrados. Los cristales se

lavaron con 5 L de etanol (-10 °C) y recolectados. Los cristales húmedos son directamente utilizados en la recrystalización que se describe en los ejemplos 2-8.

Ejemplo 2: Cristalización de tanda C1 (polimorfo monoclinico)

5

Se preparó maleato de asenapina (10 kg) de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se disolvió en 24 L de etanol a temperatura de ebullición. Después de enfriamiento a 20 °C la solución se agitó durante 1 hora y se enfrió a -10 °C (± 2 °C). Se continuó la agitación durante 2 horas, los cristales se recolectaron y se lavaron dos veces con 3.5 L de etanol frío (-10 °C). El perfil de impureza del producto se determinó mediante análisis GLC. Los cristales se secaron al vacío a 6° °C.

Rendimiento: 10 kg = 100% (m/m) de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato (1:1) (maleato de asenapina 2).

DSC: 140.6 °C

XRPD: cumple la referencia del polimorfo monoclinico

Pureza polimórfica: ~90% forma monoclinica y 10% forma ortorómbica

20 Tamaño de partícula por LDS: $d_{95} < 199 \mu\text{m}$

Ejemplo 3: Cristalización del polimorfo ortorómbico

Se preparó maleato de asenapina (260 g) de acuerdo al ejemplo 1 se disolvió en una mezcla de etanol (480 ml) y agua (50 ml) al calentar a 57 °C. Luego la solución se le permitió enfriarse lentamente y se inició la cristalización. Después de agitar durante 72 horas la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se agitó

durante otras horas. Luego se recolectaron los cristales por filtración. Esto suministró la forma ortorómbica de maleato de asenapina (224 g, 86%).

XRPD: >95% forma ortorómbica

5 **Ejemplo 4: Cristalización de tanda C2 (polimorfo monoclinico)**

Se preparó otra tanda de acuerdo al ejemplo 2

Rendimiento: 10 kg = 100% (m/m) maleato de asenapina.

DSC: 141.0 °C

10 XRPD: cumple la referencia del polimorfo monoclinico

Pureza polimórfica: >95% forma monoclinica

Tamaño de partícula por LDS: $d_{95} < 221 \mu\text{m}$

Ejemplo 5: Cristalización de tanda C3 (polimorfo ortorómbico)

15

Se preparó maleato de asenapina (~30 kg) de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, se disolvió en 57 L de etanol y 6.5 L de agua desmineralizada a 55 °C. La solución se filtró libre de polvo y el filtrado se enfrió lentamente a 20 ± 5 °C. El filtrado se sembró con 30 g de Org 5222 (forma ortorómbica polimórfica) y se enfrió durante 48 ± 6 horas a 20 ± 5 °C. Los cristales se recolectaron y se secaron al vacío a 60°C.

20

Rendimiento: 20.06 kg = 69 % (m/m) de maleato de asenapina.

DSC: 139.1 °C

XRPD: cumple la referencia del polimorfo ortorómbico > 95% puro

25

Ejemplo 6: Cristalización de tanda C4 (polimorfo ortorómbico)

El procedimiento fue como se describió en el ejemplo 5 con 28.9 kg de base libre de asenapina.

Rendimiento: 20.88 kg = 72 % (m/m) de maleato de asenapina (1, forma ortorómbica).

5 DSC: 139.2 °C

XRPD: cumple la referencia del polimorfo ortorómbico > 95% puro

Ejemplo 7: Cristalización de tanda C5 (polimorfo ortorómbico)

10 El procedimiento fue como se describió bajo el ejemplo 4 con 26.9 kg de base libre de asenapina.

Rendimiento: 22.85 kg = 85 % (m/m) de maleato de asenapina (1, forma ortorómbica).

DSC: 139.9 °C

15 XRPD: cumple la referencia del polimorfo ortorómbico > 95% puro

LDS: tamaño de partícula promedio ~30 µm

Fotografía microscópica: partícula hasta de 100 µm

Ejemplo 8: Cristalización de tanda C6 (polimorfo ortorómbico)

20

El procedimiento fue como se describió bajo el ejemplo 5 con 28.9 kg de base libre de asenapina.

Rendimiento: 24.2 kg = 84 % (m/m) de maleato de asenapina

DSC: 139.2 °C

25 XRPD: cumple la referencia del polimorfo ortorómbico > 95% puro

Ejemplo 9-15: Micronización de las tandas C1-C6 para dar M1-M6

Los productos puros de las tandas C1 a C6 como se describieron en los ejemplos 2, y 4-8 fueron micronizados en un Jet Mill de acero inoxidable Chrispo MC200, utilizando nitrógeno como el gas portador y una presión de micronización de 7 bar.

5 Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Se demostró que la micronización de los cristales de maleato de asenapina del polimorfo ortorómbico tiene lugar consistentemente con la retención de la forma polimórfica. Esto se evidencia mediante los resultados de la micronización de las tandas C3-C5, que ajustan las tandas micronizadas M4, M5, M6, y M7 (ejemplos 10 12-15). Las tandas micronizadas M4-M7 todas se caracterizaron como el polimorfo ortorómbico con una partícula pequeña es decir: $d_{95} < 30 \mu\text{m}$, como se muestra en la Tabla 2. Además, la pureza polimórfica del producto es muy alta (>95% forma ortorómbica) como la sustancia del polimorfo monoclinico podría no ser detectada mediante XRPD.

15

Ejemplo 16: Composición farmacéutica

Principio

El maleato de asenapina de la forma ortorómbica se mezcló en una matriz de gelatina/manitol y se dosificó en peso en bolsillos preformados. La matriz se 20 congeló dentro de los bolsillos mediante el paso a través de un túnel de congelamiento. Las tabletas congeladas se secaron entonces al sublimar el hielo en un secador de congelamiento.

Procedimiento para la elaboración

25

2000 g de Gelatina y 1500 g de manitol se dispersaron en 45.01 kg de agua purificada, mientras se agita y calienta en un mezclador de vacío. Después de la

disolución se filtra la matriz, la forma 1406 g de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil- 1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato ortorómbica se agrega y se mezcla. La mezcla se dispersó utilizando bombas de dosificación en bolsillos con vejigas preformadas (250 mg en cada bolsillo). Los bolsillos llenos
5 se congelaron al pasar a través de un túnel congelado con nitrógeno líquido. Las tabletas congeladas se secaron en un secador por congelamiento utilizando un ciclo de secado pre-programado. Cada bolsillo contenía una dosis unitaria farmacéutica que comprende 7.03 mg de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato, 10.0 mg de
10 gelatina y 7.5 mg de manitol.

Ejemplo 17: Recristalización para obtener la forma ortorómbica

Se disolvió la forma monoclinica de maleato de asenapina cruda (20 kg) en
15 acetona (87.6 kg) y se calentó a 55°C. La solución se pasó a través de un filtro para remover los materiales no disueltos. Se agregó heptano (25.5 kg) y la temperatura regresó a 55°C. Los cristales semilla de la forma ortorómbica de maleato de asenapina (aproximadamente 100 g) se agregaron y se agitaron durante 1 hora. Posteriormente se agregó heptano (62.8 kg) a una tasa constante
20 durante 2 horas. Después de agitar la mezcla a 57°C durante 2 horas, la temperatura se llevó a 10°C durante 6 horas. El maleato de asenapina se aisló mediante filtración y se lavó con una mezcla de 1:1 de acetona y heptano (30 kg) enfriada a 10°C. Los materiales fueron posteriormente secados. El rendimiento fue de 90-96%. El análisis XRPD mostró que se obtuvo >95% de la forma ortorómbica.

Ejemplo	Muestra de Cristalización	D95 (µm)	DSC	Polimorfo	Muestra de Micronización	D95 (µm)	DSC	Polimorfo
9	C1	199	140.6	monoclínico	M1	<12		>95% ortorómbico
10	C2	221	141	monoclínico	M2	<14	141	>95% monoclínico
11	C2		141	monoclínico	M3	<16	138	80% ortorómbico, 20% monoclínico
12	C3		139.1	ortorómbico	M4	<9	138.2	>95% ortorómbico
13	C4		139.2	ortorómbico	M5	<6	139.2	>95% ortorómbico
14	C5	30-100	139.9	ortorómbico	M6	<10	139.9	>95% ortorómbico
15	C6		139.2	ortorómbico	M7	<12	139.2	>95% ortorómbico

Tabla 2 Micronización de maleato de asenapina

REIVINDICACIONES

1. trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato ortorómbico.
2. El compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato caracterizado porque el compuesto es una forma de cristal ortorómbica que contiene 10% o menos de otra forma cristalina, 5% o menos de otra forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de otra forma cristalina.
3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos x obtenido con radiación $\text{Cu}\alpha$ con picos en valores de 2-teta (2θ) de 10.5° y 15.7° .
4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos x obtenido con radiación $\text{Cu}\alpha$ con picos en valores de 2-teta (2θ) de 10.5° , 15.7° , 18.3° , 19.0° , 22.2° , 23.2° y 27.5° .
5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos x obtenido con radiación $\text{Cu}\alpha$ con picos en valores de 2-teta (2θ) de 10.5° , 15.7° , 18.3° , 19.0° , 20.3° , 20.8° , 22.2° , 23.2° , 25.6° y 27.5° .
6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que se caracteriza por un patrón espectroscópico Raman con picos en valores de 2888 cm^{-1} y 824 cm^{-1} .

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que se caracteriza por un patrón espectroscópico Raman con picos en valores de 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 824 cm^{-1} y 717 cm^{-1} .
8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que se caracteriza por un patrón espectroscópico Raman con picos en valores de 3072 cm^{-1} , 3051 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 3011 cm^{-1} , 2909 cm^{-1} , 2888 cm^{-1} , 1245 cm^{-1} , 824 cm^{-1} , 747 cm^{-1} , 717 cm^{-1} y 194 cm^{-1} .
9. Un método de preparación del compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque el trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato se cristaliza de una mezcla de etanol/agua.
10. El método de la reivindicación 9 caracterizado porque la mezcla de etanol/agua está en una proporción de volumen 9:1.
11. Uso de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato de acuerdo a las reivindicaciones 1-8 en la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esquizofrenia o desorden bipolar.
12. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato en la forma de cristal ortorómbica.

13. Un método para tratar afecciones mentales en un mamífero, que incluye un humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato en la forma de cristal ortorómbica.

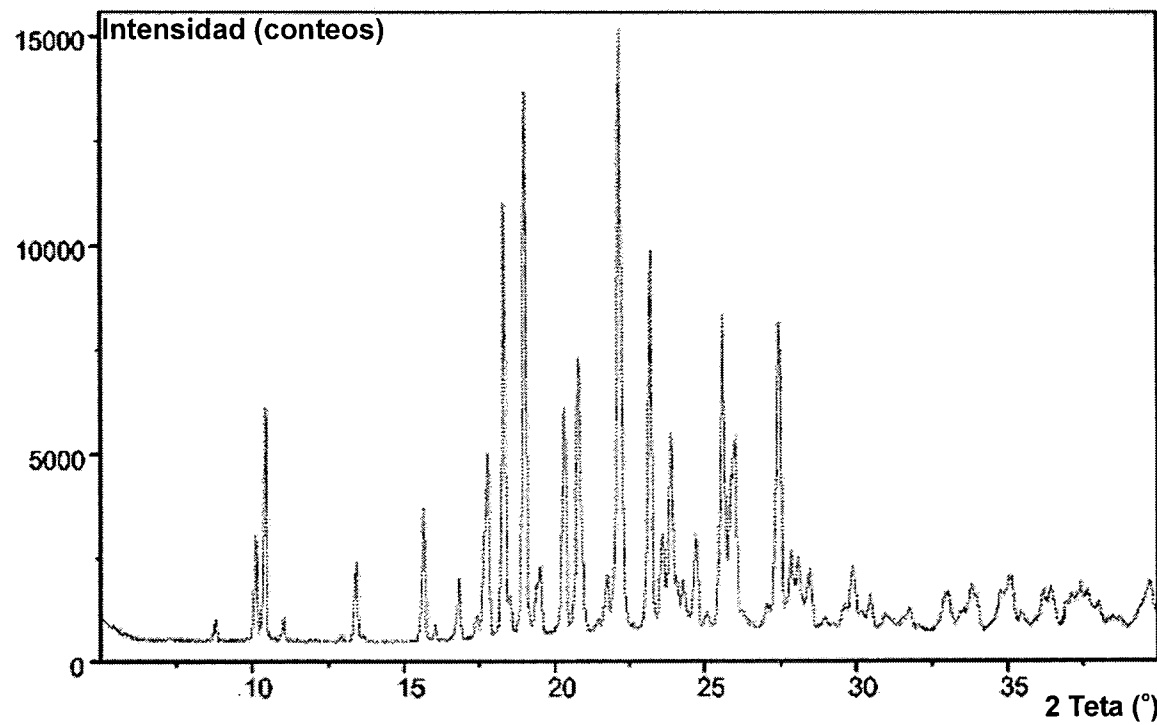
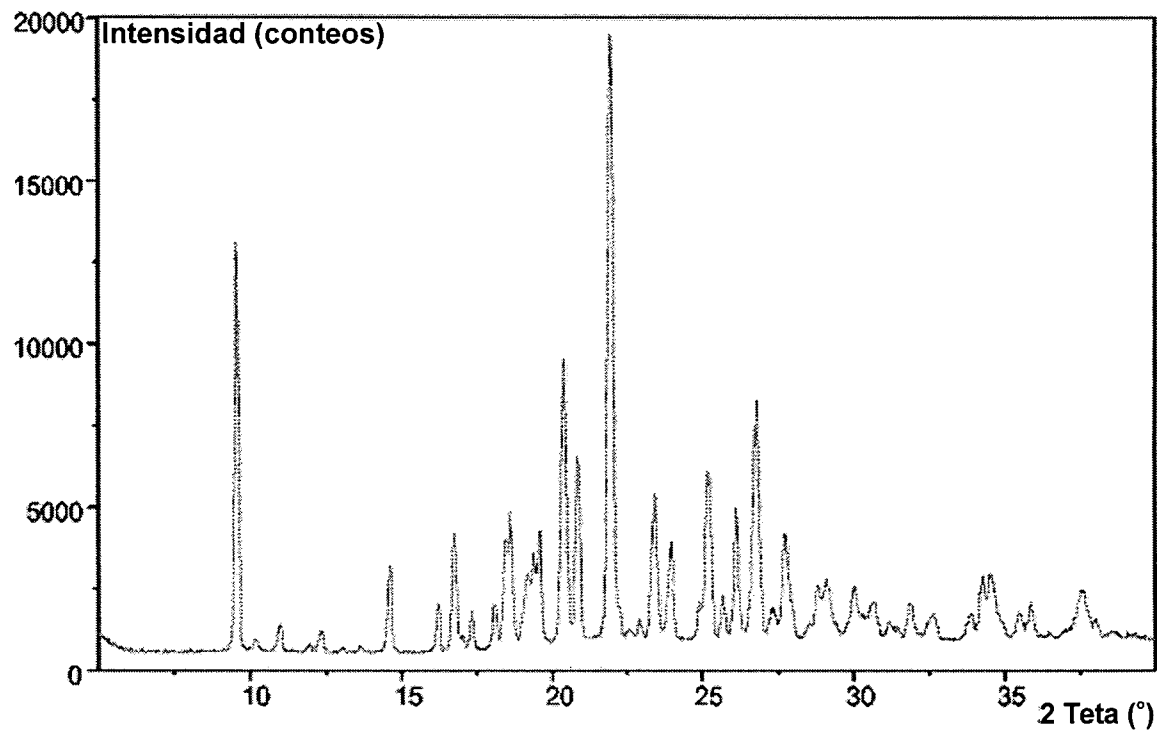
FORMA DE CRISTAL DE MALEATO DE ASENAPINA

Resumen:

La invención se relaciona con una forma de cristal ortorómbico del compuesto trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3:6,7] oxepino [4,5-c] pirrol (Z)-2-butenodioato, con métodos para la preparación de esta forma de cristal y con composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de cristal ortorómbica.^o

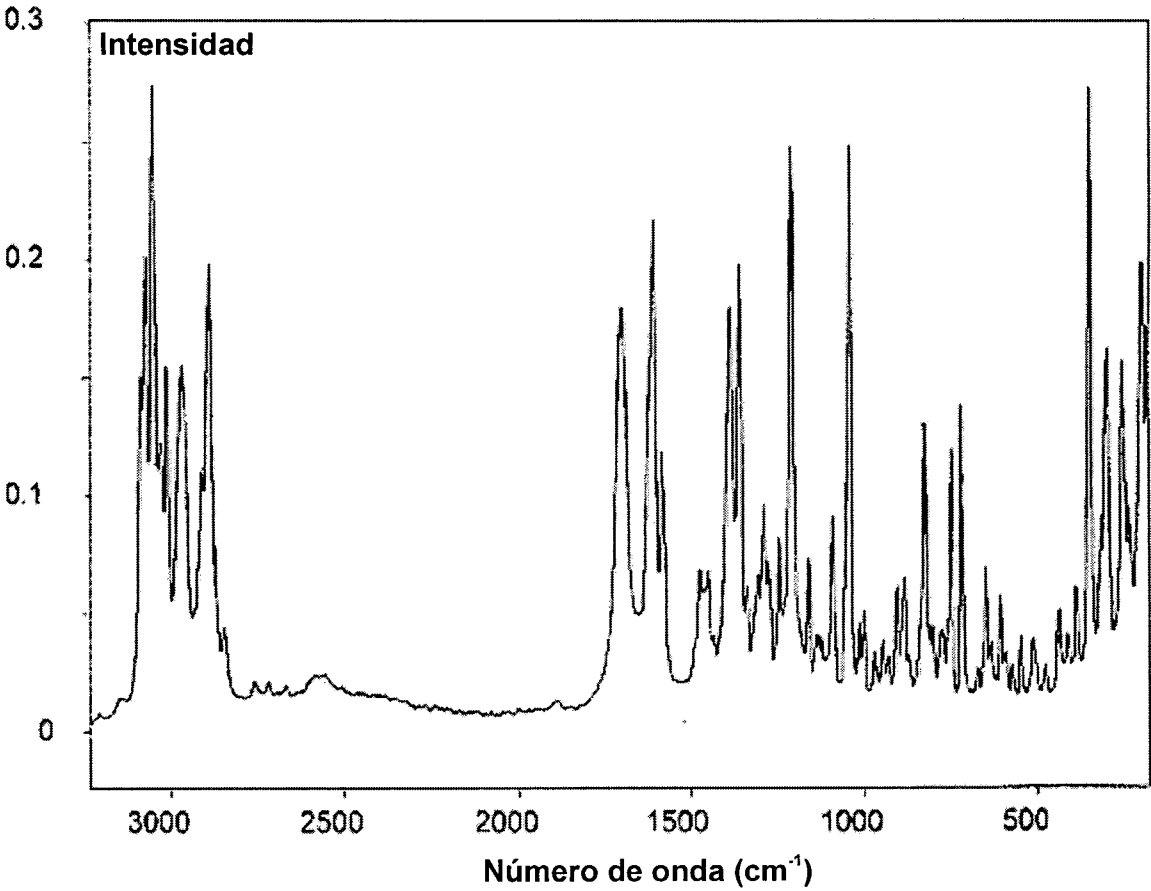
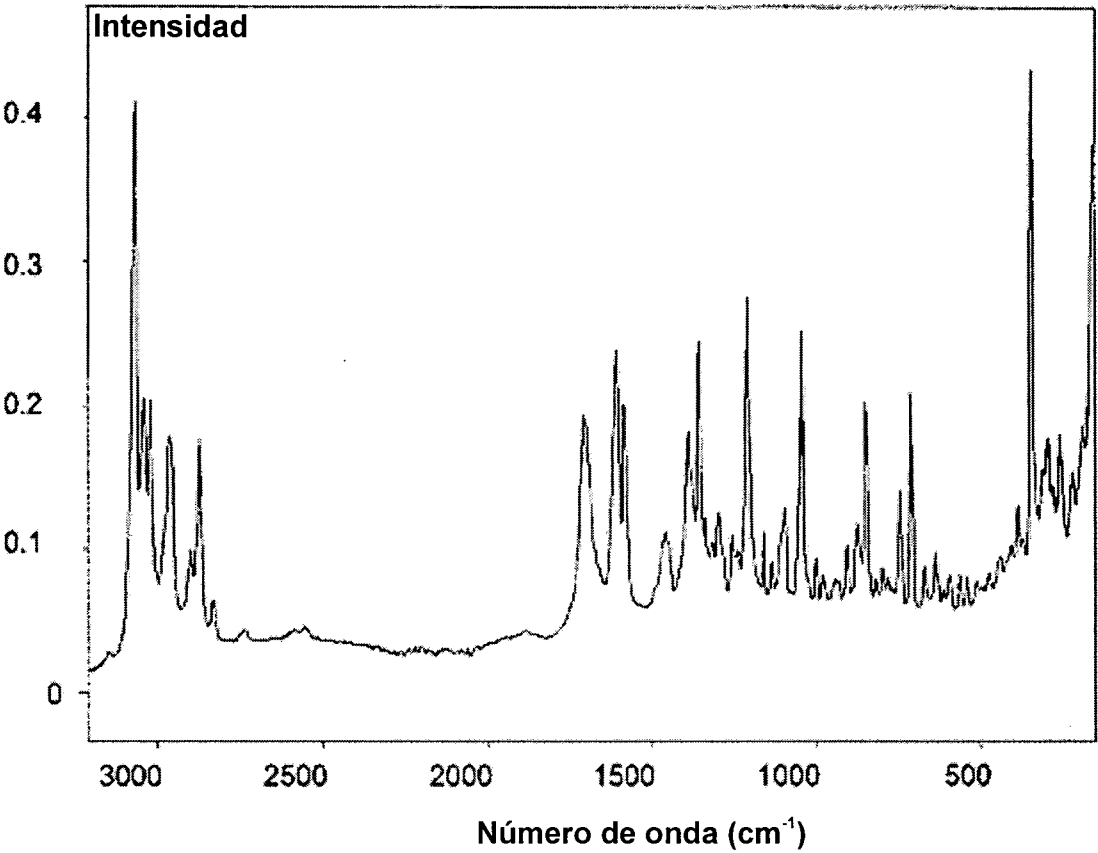
1/2

Figura 1



2/2

Figura 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D491/04 A61K31/407 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)
C07D A61K

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/110437 A (ORGANON IRELAND LTD; TONNAER, JEROEN, ALPHONS, DOROTHEA, MARIA) 23 December 2004 (2004-12-23) page 4, lines 8-17; claim 1; example 1	1-13
A	US 5 763 476 A (DELBRESSINE ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) column 1, lines 39-46; claims 4,12; examples 1-8	1-13
A	US 4 145 434 A (VAN DER BURG ET AL) 20 March 1979 (1979-03-20) column 1, lines 46-52; example 4	1-13
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

24 July 2006

Date of mailing of the international search report

28/07/2006

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

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061408

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FUNKE C W ET AL: "PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND STABILITY OF TRANS-5-CHLORO-2- METHYL-2,3,3A, 12B-TETRAHYDRO-1H-DIBENZ-2,3:6,7O OXEPINO-4,5-C) PYRROLIDINE MALEATE" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH, ECV EDITIO CANTOR VERLAG, AULENDORF, DE, vol. 40, no. 5, 1 May 1990 (1990-05-01), pages 536-539, XP000561359 ISSN: 0004-4172 paragraphs [04.5], [04.6]	1-13
A	VADER J ET AL: "THE SYNTHESSES OF RADIOLABELLED ORG 5222 AND ITS MAIN METABOLITE ORG 30526" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, JOHN WILEY, CHICHESTER, GB, vol. 34, no. 9, 1994, pages 845-869, XP008058294 ISSN: 0362-4803 page 868, first paragraph	1-13

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/061408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004110437 A	23-12-2004	AU 2004246820 A1	23-12-2004
		BR PI0411237 A	11-07-2006
		CA 2528365 A1	23-12-2004
		US 2006128688 A1	15-06-2006
US 5763476 A	09-06-1998	AT 167057 T	15-06-1998
		AU 692530 B2	11-06-1998
		AU 1947895 A	18-09-1995
		BR 1100625 A3	28-12-1999
		BR 9506924 A	30-09-1997
		CA 2182981 A1	08-09-1995
		CN 1143320 A	19-02-1997
		CZ 9602541 A3	15-10-1997
		DE 69502939 D1	16-07-1998
		DE 69502939 T2	22-10-1998
		DK 746317 T3	22-03-1999
		WO 9523600 A1	08-09-1995
		ES 2118584 T3	16-09-1998
		FI 963398 A	30-08-1996
		HK 1008417 A1	07-05-1999
		HU 76319 A2	28-08-1997
		JP 9509674 T	30-09-1997
		NO 963639 A	30-10-1996
		NZ 282394 A	19-12-1997
		PL 316080 A1	23-12-1996
		RU 2139051 C1	10-10-1999
US 4145434 A	20-03-1979	AU 509073 B2	17-04-1980
		AU 2533177 A	23-11-1978
		BE 854915 A1	23-11-1977
		CA 1122976 A1	04-05-1982
		CH 637382 A5	29-07-1983
		CH 633536 A5	15-12-1982
		DE 2723209 A1	15-12-1977
		DE 2760372 C2	29-05-1991
		DK 227477 A	25-11-1977
		ES 459024 A1	01-11-1978
		ES 470407 A1	01-01-1979
		ES 470408 A1	01-01-1979
		FI 771635 A	25-11-1977
		FR 2352800 A1	23-12-1977
		GB 1567862 A	21-05-1980
		HU 173795 B	28-08-1979
		IE 45419 B1	25-08-1982
		JP 1432301 C	24-03-1988
		JP 61178965 A	11-08-1986
		JP 62038348 B	17-08-1987
		JP 1367795 C	11-03-1987
		JP 53002465 A	11-01-1978
		JP 61034426 B	07-08-1986
		LU 77387 A1	29-08-1977
		NL 7605526 A	28-11-1977
		SE 436202 B	19-11-1984
		SE 7705957 A	25-11-1977
		ZA 7702752 A	26-04-1978

53

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 06 July 2006 (06.07.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2005.893_WO	
International application No. PCT/EP2006/061408	International filing date (day/month/year) 06 April 2006 (06.04.2006)

The following indications appeared on record concerning:

- ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address HEERES, Gerardus, Johannes N.V. Organon P.O. Box 20 NL-5340 BH Oss Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

- ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address HEERES, Gerardus, Johannes N.V. Organon P.O. Box 20 NL-5340 BH Oss Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Zoltanski Andrzej Facsimile No. +41 22 338 89 75 Telephone No. +41 22 338 86 08
---	---

27 FEB 2007

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/061408

59

Retransmitted date	RW
Adm. opposition	7
Priority date	
IPC	
Co-owner, d.d.	
Allegation	h2

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2007 (20.02.2007)	To: VAN WEZENBEEK, P., M., G., F. P.O. Box 20 NL-5340 BH Oss PAYS-BAS
Applicant's or agent's file reference 2005 893_WO	
International application No. PCT/EP2006/061408	IMPORTANT NOTIFICATION
	International filing date (day/month/year) 06 April 2006 (06.04.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

- ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address: ORGANON IRELAND LTD. Drynam Road Swords Co. Dublin Ireland	State of Nationality IE	State of Residence IE
	Telephone No. +31 412 666 380	
	Facsimile No. +31 412 650 592	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

- ☐ the person ☒ the name ☒ the address ☒ the nationality ☒ the residence

Name and Address: N.V. ORGANON Joosterstraat 6 NL-5349 AB Oss Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Mathieu
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 75
Form PCT/IB/306 (October 2005)	Telephone No. +41 22 338 89 17

I/C5SFQT9X0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 74,962
FECHA : SEPTIEMBRE 17 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104772- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:15:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769923	17/09/2007	38,934,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 00299-841-015-9

57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104772- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:15:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Neiva C.
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia