

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40480 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/12; A61K 31/496**
- (43) Date de publication : **31.08.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **40480**
- (22) Date de Dépôt : **24.08.2015**
- (30) Données de Priorité : **25.08.2014 US 201462041341 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/046525 24.08.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Alkermes Pharma Ireland Limited, Connaught House 1 Burlington Road Dublin 4 (IE)**
- (72) Inventeur(s) : **MORALES, Wilfredo Jr. ; ZEIDAN, Tarek A. ; CHIARELLA, Renato A. ; WRIGHT, Steven G. ; PERRY, Jason M.**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15836431.5**
- 
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE CRISTALLISATION DE DÉRIVÉS D'ARIPIRAZOLE DANS DES FORMULATIONS À LIBÉRATION PROLONGÉE POUR LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRÉNIE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés de production d'injection retard d'aripirazole lauroxil recristallisé dans lesquels des particules de l'aripirazole lauroxil ont une surface d'environ 0,50 à environ 3,3 m<sup>2</sup>/g; et des cristaux d'aripirazole lauroxil produits par de tels procédés. La présente invention concerne un procédé de fabrication d'un composé de formule (A) sous forme cristalline dans lequel Ra est CH<sub>2</sub>O(O)R et dans lequel R1 est un fragment aliphatique substitué ou non substitué.

1. Procédé de fabrication du composé de formule (I) sous forme cristalline  
Image disponible sur "Document original"

le procédé comprenant les étapes de:

(a) obtenir une solution médicamenteuse en combinant le composé de formule (I) ou un sel ou solvate de celui-ci avec un premier solvant;  
(b) éventuellement combiner la solution médicamenteuse avec un second solvant pour former un mélange;  
(c) refroidir le mélange; et  
(d) lorsque la température du mélange est dans la plage de 0 à 5 ° C au-dessus d'une température cible, dans laquelle la température cible est de 31 ° C à 38 ° C, homogénéiser le mélange pour former des particules cristallisées du composé de formule ( I) ayant une surface spécifique de 0,50 à 3,3 m<sup>2</sup> / g; dans lequel, lorsque l'étape (b) est absente, l'étape (c) comprend le refroidissement de la solution de médicament de l'étape (a), et l'étape (d) comprend l'homogénéisation du médicament solution pour former des particules cristallisées du composé.

2. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre les étapes de:

(e) arrêter l'homogénéisation, et re-dissoudre les particules cristallisées du composé de formule (I) en chauffant le mélange;  
(f) refroidir le mélange; et  
(g) lorsque la température du mélange est dans la plage de 0 à 5 ° C au-dessus d'une température cible, dans laquelle la température cible est de 31 ° C à 38 ° C, homogénéiser le mélange pour former des particules cristallisées du composé de formule ( I) ayant une surface spécifique de 0,50 à 3,3 m<sup>2</sup> / g.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel les particules cristallisées ont une surface spécifique de 0,80 à environ 1,1 m<sup>2</sup> / g.

4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel les particules cristallisées ont une surface spécifique de 1,00 m<sup>2</sup> / g.

5. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le Dv [50] des particules cristallisées est de 10 à 30 microns, éventuellement dans lequel le Dv [50] des particules cristallisées est de 10 à 20 microns.

6. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le premier solvant est l'acétate d'isopropyle ou un mélange d'acétate d'isopropyle et de n-heptane.

7. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le second solvant est le n-heptane.

8. Procédé selon la revendication 1, dans lequel dans l'étape (b), la température du mélange est dans la gamme de 55 ° C à 65 ° C.

9. Procédé selon la revendication 1, dans lequel à l'étape (d), la température cible est dans la gamme de 31 ° C à 35 ° C.

10. Procédé selon la revendication 1, dans lequel à l'étape (d), la température cible est de 34 ° C.

11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel à l'étape (d), l'homogénéisation commence lorsque la température du mélange est de 0 à 5 ° C au-dessus de la température cible.
12. Procédé selon la revendication 1, dans lequel une ou plusieurs des étapes (a) à (c) sont effectuées sous agitation.
13. Procédé selon la revendication 2, dans lequel une ou plusieurs des étapes (a), (b), (c), (d), (e), (f) et (g) sont effectuées sous agitation.
14. Procédé selon la revendication 1 ou 2, comprenant en outre l'étape de filtrage des particules cristallisées, comprenant éventuellement en outre l'étape de rinçage des particules cristallisées, comprenant en outre éventuellement l'étape de séchage des particules cristallisées.
15. Procédé selon la revendication 1, dans lequel à l'étape (d), l'homogénéisation commence lorsque la température du mélange est dans la plage de 31 ° C à 38 ° C.