



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111397** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 07262	(72) Винахідник(и): Лукич Драган (СУ)
(22) Дата подання заявки: 27.06.2014	(73) Власник(и): Товариство з обмеженою відповідальністю "Фарма Старт", бульв. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03680 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2016	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 80802 C2, 12.11.2007 Абіліфай [Інтернет-публікація], URL: http://web.archive.org/web/20101125175504/http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20812 (збережено Way Back Machine 25.11.2010, знайдено 16.07.2015) WO 2010079506 A2, 15.07.2010 US 20100209495 A1, 19.08.2010 CN 102106826 A, 29.06.2011 US 20140135343 A1, 15.05.2014 CN 102846616 A, 02.01.2013 EP 2082735 A1, 29.07.2009 CN 102670533 A, 19.09.2012 CN 101791287 A, 04.08.2010 US 20120214820 A1, 23.08.2012 US 20070154544 A1, 05.07.2007
(41) Публікація відомостей про заяву: 27.10.2014, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2016, Бюл.№ 8	

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ АРИПІПРАЗОЛУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЙОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ТА КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини та стосується лікарського препарату арипіпразолу у формі таблеток, що містить арипіпразол, розпушувачі і наповнювачі, мікрокристалічну целюлозу, магнію стеарат, причому додатково містить гідроксипропілметилцелюлозу або поліетиленгліколь, органічні кислоти – лимонну кислоту, винну кислоту, та ковзну речовину – кремнію діоксид колоїдний, як розпушувачі використовують кроскармелозу натрію, кросповідон, а як наповнювачі - лактози моногідрат, кальцію дифосфатдигідрат, манітол, при визначеному співвідношенні компонентів. Винахід також стосується способу виготовлення такого препарату та кристалічного складу таблеток лікарського препарату арипіпразолу.

UA 111397 C2

Винахід належить до медицини, а саме до створення лікарського препарату твердої дозованої форми арипіпразолу, яка використовується у вигляді таблеток, до способу його виготовлення, а також до кристалічної структури лікарського препарату, який може бути використаний для лікування шизофренії.

Відомо використання арипіпразолу як антипсихотичного засобу для лікування шизофренії [US 4734416, US 5006528].

Згідно з патентом WO-A-03/026659, заявки на патент Японії № 191256/1990, отримують безводні кристали I типу реакцією 7-(4-бромбутокси)-3,4-дигідрокарбостирілу з 1-(2,3-дихлорфенілпиперидоном) і перекристалізацією з етанолу. Кристали безводного арипіпразолу отримують нагріванням до 80 °C (гідратна форма A). Кристали такої форми дуже гігроскопічні, тому їх переводять у форму типу II нагріванням до 130-140 °C протягом 15 годин.

Але цим способом неможливо отримати субстанції високої чистоти. Тому в патенті фірми Оцуко Фармасьютікел Ко ЛТД US №80802, 25.09.2002, A61P 25/18, C07D 215/227, запропоновано одержання високочистої безводної речовини арипіпразолу B нагріванням гідрату A при 90-125 °C протягом 30-50 годин.

У патенті US №84764, 25.09.2002, A61P 25/18, C07D 215/227, описано спосіб одержання ще однієї форми Арипіпразолу C нагріванням Арипіпразолу A або Арипіпразолу B при 142-148 °C протягом від 30 хв. до 1 год.

У патентах UA № 85235, 25.09.2002, A61P 25/18, C07D 215/227; № 86235, 25.09.2002, A61P 25/18, C07D 215/227; № 84924, 25.09.2002, A61P 25/18, C07D 215/227; № 84923, 25.09.2002, A61P 25/18, C07D 215/227 наведені кристалічні форми арипіпразолу D, E, F, G відповідно.

У Таблиці 1 наведені характеристики дифрактограм кристалічних форм, розрахованих за даними зазначених патентів:

Таблиця 1

Форма А		Форма В		Форма С		Форма D		Форма Е		Форма F		Форма G	
I _{max} =2000		I _{max} =2670		I _{max} =3000		I _{max} =2250		I _{max} =4800		I _{max} =4500		I _{max} =1200	
2θ	lo %	2θ	lo %	2θ	lo %	2θ	lo %	2θ	lo %	2θ	lo %	2θ	lo %
12,6	30	11	21,3	10,5	4,7	8,7	57,8	7,6	12	8,8	10,1	10,1	24,6
14,3	9	12,1	14,04	12,6	15,8	11,2	16,4	8,0	20,8	11,3	39,3	11,3	9,5
14,6	20	12,9	7,9	13,7	17,6	11,6	32,0	10,3	5,5	13,3	80	12,0	7,5
15,5	21,6	14,4	14	14,9	12,5	11,8	16,9	13,3	9,5	15,4	28	12,8	16,67
16,1	10	15,5	7,3	15,4	44,0	12,8	6,0	13,7	24,8	16,5	8,6	13,7	12,5
17,0	13,5	16,6	44,4	16,0	13,9	13,2	7,4	14,0	7,8	17,9	15	15,2	28,33
17,4	54	17,0	12,9	16,5	7,4	13,5	6,4	14,6	27,8	19,1	8,9	17,0	65,0
17,9	60	17,7	11,8	18,1	35,2	14,2	16,4	15,4	10,5	19,6	14,2	17,5	100
18,0	67,5	18,7	7,3	19,0	41,67	14,6	10,0	15,9	15,1	22,3	24,7	18,7	16,3
19,3	27,5	19,3	38,76	19,2	25,8	14,9	10,8	17,6	31,25	22,8	100	19,1	18,75
20,6	32	20,3	100	20,6	100	15,7	33,3	18,5	23,75	23,1	37,2	20,1	55,4
21	10	22,1	86,5	21,5	17,6	16,3	70,67	22,5	79,47	25,2	48,9	21,3	48
21,6	24	22,8	14	22,3	15,3	17,5	60,8	23,7	16,7	26,9	61,1	21,5	27,1
22,2	9,5	24,2	9,6	23,5	33,3	18,6	57,9	24,0	100	31,8	17,8	22,4	49,2
23,0	12,5	24,7	14,6	24,5	19,5	20,3	66,2	24,3	12,4			23,4	65,3
23,8	15	26,0	11,2	25,1	5,1	20,7	28,9	25,3	6,7			23,7	35,4
24,7	100	27,1	18,2	25,6	8,3	21,2	12,2	26,0	6,7			24,5	30,7
26,4	10	27,4	10,7	26,0	8,3	22,1	18,9	26,6	9,3			25,0	22,6
27,4	15	28,4	16,8	27,0	5,6	22,4	11,5	28,0	19,17			25,8	32,5
29,7	12,5	29,6	9,5	26,4	22,2	23,4	89,78	28,5	11,4			26,8	20,0
30,5	10	30,8	6,2	27,2	7,9	25,0	100	29,3	10,7			27,6	15,0
31,5	10	31,6	10,1	28,3	8,6	25,4	16,9	32,7	7,7			28,1	21,7
32	9					25,8	13,1	35,6	5,2			29,8	15,8
35,6	9					26,5	21,33	37,5	7,3				
						26,9	13,33	38,3	5,3				
						27,4	7,3						
						28,7	12,2						
						28,4	6,0						
						31,0	11,6						
						31,5	13,3						
						32,9	12						
						34,2	10,2						
						35,3	9,3						

Показники відображення різних форм, що показані в Таблиці 1, дали змогу проаналізувати, як відтворюються ці форми в ринкових препаратах фірми БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ, що містять дози арипіпразолу 30 мг і 5 мг.

У Таблиці 2 наведені дані дифрактограм для таблеток фірми БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ, які містять найбільшу дозу арипіпразолу 30 мг:

Таблиця 2

2 θ	θ	d, Å	I імп./сек.	I відн., %	
12,7	6,35	6,97	772	16	Лактоза + Арипіпразол А, В, С
14,5	7,25	6,11	80	1,7	Лактоза + Арипіпразол А, F
16,5	8,25	5,37	800	17	Лактоза + Арипіпразол В, С, D/F
17,0	8,50	5,22	200	4,3	Лактоза + Арипіпразол G, А,
19,2	9,6	4,62	1920	41	Лактоза + Арипіпразол С, В, G
20,0	10,0	4,44	4680	100	Лактоза + Арипіпразол А, D, С, Е, G
22,2	11,1	4,00	160	3,4	Лактоза + Арипіпразол С, D, G, А, В, F
22,5	11,25	3,95	180	3,6	Лактоза + Арипіпразол С, D, F
22,8	11,4	3,90	430	9,2	Лактоза + Арипіпразол В, D, F
23,8	11,9	3,74	510	10,9	Лактоза + Арипіпразол А, D, Е, F
25,7	12,85	3,47	380	8	Лактоза + Арипіпразол С, D, F
26,2	13,1	3,40	150	3,2	Лактоза + Арипіпразол А, В, С, Е
27,6	13,8	3,23	200	4,3	Лактоза + Арипіпразол А, В, D, G
28,4	14,2	3,14	200	4,3	Лактоза + Арипіпразол А, D
30,3	15,15	2,95	40	0,8	Арипіпразол А, С
31,1	15,5	2,87	200	4,3	Лактоза + Арипіпразол С, D, Е
31,7	15,85	2,82	160	3,4	Лактоза + Арипіпразол С, D
33,2	16,6	2,70	150	3,2	Лактоза+ Арипіпразол А, F
34,8	17,4	2,58	250	5,3	Лактоза
36,3	18,15	2,47	170	3,6	Лактоза
37,0	18,5	2,43	230	4,9	Лактоза
37,7	18,85	2,39	490	10,5	Лактоза + Арипіпразол Е
38,3	19,15	2,35	360	7,7	Лактоза
39,9	19,95	2,26	170	3,6	Лактоза
42,5	21,25	2,13	110	2,3	Лактоза
43,0	21,5	2,10	120	2,6	Лактоза

У Таблиці 3 наведені дані дифрактограми для таблеток фірми БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ, які містять дозу арипіпразолу 5 мг:

Таблиця 3

2 θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	
8,20	4,10	10,77662	28	0,52	Арипіпразол В, D
12,60	6,30	7,02151	760	14,07	Лактоза+ Арипіпразол А, В, С
16,50	8,25	5,36962	608	11,26	Лактоза+ Арипіпразол А, В, С, F
17,30	8,65	5,12307	192	3,56	Лактоза+ Арипіпразол G, А, D
19,20	9,60	4,62017	1840	34,07	Лактоза+ Арипіпразол С, В, G
20,00	10,00	4,43714	5400	100,00	Лактоза+ Арипіпразол А, D, С, Е, G
22,30	10,65	4,16917	1040	19,26	Лактоза+ Арипіпразол С, D, G
22,80	11,40	3,89816	480	8,89	Лактоза+ Арипіпразол В, D, F
23,80	11,90	3,73659	368	6,81	Лактоза+ Арипіпразол А, С, D, Е
25,70	12,85	3,46449	304	5,63	Лактоза+ Арипіпразол D, Е, F
26,20	13,10	3,39950	144	2,67	Лактоза+ Арипіпразол А, В, С, Е
27,50	13,75	3,24000	136	2,52	Лактоза+ Арипіпразол А, В, С, D, Е
28,30	14,15	3,15183	136	2,52	Лактоза+ Арипіпразол А, D
30,30	15,15	2,94819	16	0,30	Арипіпразол А, С
31,10	15,55	2,87415	144	2,67	Лактоза+ Арипіпразол С, D, Е

Таблиця 3

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	
31,70	15,85	2,82111	112	2,07	Лактоза+ Арипіпразол C, D
33,20	16,60	2,69700	80	1,48	Лактоза+ Арипіпразол A, F
35,00	17,50	2,56231	168	3,11	Лактоза
36,20	18,10	2,48007	136	2,52	Лактоза
37,00	18,50	2,42827	224	4,15	Лактоза
37,60	18,80	2,39089	482	8,93	Лактоза+Арипіпразол E
38,40	19,20	2,34290	312	5,78	Лактоза
40,00	20,00	2,25279	176	3,26	Лактоза
40,80	20,40	2,21045	56	1,04	Лактоза
41,90	20,95	2,15493	40	0,74	Лактоза
43,00	21,50	2,10231	80	1,48	Лактоза

Як видно з цих даних, у ринковому препараті для різних кутів 2θ відображення можуть належати різним кристалічним формам арипіпразолу, і відсутня істотна різниця в величинах імпульсів для різної дози, яка б характеризувала вклад кількості субстанції в таблетках.

У патенті UA 80802, A61P 25/18 (2006.01) C07D 215/227 (2006.01) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТИКЕЛ КО., ЛТД. (JP), вказано, що вміст кристалів безводного арипіпразолу типів B, C, D, E, F та G у лікарській композиції за винаходом обирається у широких межах залежно від медичного призначення. Як правило, вміст кристалічного безводного арипіпразолу B становить 1-70 мас. % лікарської композиції, зокрема 1-30 мас. %.

Найближчим до винаходу, що заявляється, є препарат під назвою Абіліфай, що містить діючу речовину арипіпрозол і допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлозу, магнію стеарат, барвник - заліза оксид жовтий (таблетки 15 мг); заліза оксид червоний (таблетки 10 мг і 30 мг), лак алюмінієвий блакитний (таблетки 5 мг) при наступному співвідношенні компонентів [http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20812].

Таблетки готують наступним чином: арипіпразол, лактозу, крохмаль кукурудзяний та мікрокристалічну целюлозу гранулюють водним розчином гідроксипропілцелюлози. Отримані гранули висушують при температурі повітря 85 °C. Опудрюють магнію стеаратом і пресують таблетки. Готові таблетки для всіх доз арипіпразолу далі витримують при температурі 90 °C декілька годин. Міцність таблеток, отриманих за таким складом і способом виробництва, як показали дослідження, недостатня для подрібнення таблеток на менші дози.

Таблетки трьох доз арипіпразолу мають однакову вагу і відрізняються кольором, для чого містять в своєму складі барвники. Це викликає труднощі у виробництві і є причиною неоднорідності зовнішнього вигляду таблеток.

Недоліком існуючого способу є необхідність сушіння при температурах більш 80 °C протягом 3-5 годин при отриманні грануляту або для готових таблеток. Це потребує великих енергетичних затрат.

Відомо кристалічний склад комбінованого препарату анальгетичної, протизапальної та жарознижувальної дії, визначений методом рентгеноструктурного аналізу за допомогою дифрактометра ДРОН 3 [UA №59402, C07D 209/00, 2011].

Цей кристалічний склад встановлено для можливості визначення зміни параметрів при виробництві препарату.

Серед багатьох кристалічних форм, які описані в літературі, не визначена необхідність застосування конкретної кристалічної форми.

В основу винаходу поставлена задача створення лікарського препарату з таким складом допоміжних речовин, який би забезпечив необхідну розчинність важкорозчинної діючої речовини, високі фізико-механічні властивості і достатню міцність таблеток.

Друга задача, яка поставлена в основу винаходу, - це створення способу виготовлення лікарського препарату арипіпразолу у формі таблеток шляхом використання вологої грануляції, який би дозволив виготовити таблетки без використання високих температур і забезпечити менші затрати часу і енергоємності процесу.

Третя задача, поставлена в основу винаходу, - це визначення кристалічної структури лікарського препарату арипіпразолу у формі таблеток для прогнозування якості лікарського препарату.

Першу поставлену задачу вирішують тим, що лікарський препарат арипіпразолу у формі таблеток, який містить арипіпразол, розпушувачі і наповнювачі, мікрокристалічну целюлозу,

магнію стеарат, згідно з винаходом, додатково містить гідроксипропілметилцелюлозу, органічні кислоти та ковзні речовини у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Назва компоненту	Кількість, %
Арипіразол	7,0-8,5
Органічні кислоти	3,0-4,2
Гідроксипропіл-метилцелюлоза	1,0-1,25
Розпушувачі	20,0-24,0
Мікрокристалічна целюлоза	20-25
Ковзні речовини	1,5-3,0
Магнію стеарат	0,7-2,0
Наповнювачі	до 100.

- Першу поставлену задачу також вирішують тим, що лікарський препарат арипіразолу у формі таблеток, який містить арипіразол, розпушувачі і наповнювачі, мікрокристалічну целюлозу, магнію стеарат, згідно з корисною моделлю, додатково містить поліетиленгліколь, органічні кислоти та ковзні речовини, у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Назва компоненту	Кількість, %
Арипіразол	7,0-8,5
Органічні кислоти	3,0-4,2
Поліетиленгліколь	5,0-9,0
Розпушувачі	20,0-24,0
Мікрокристалічна целюлоза	20-25
Ковзні речовини	1,5-3,0
Магнію стеарат	0,7-2,0
Наповнювачі	до 100.

Таблетки обох варіантів виготовлені з дозами 10 або 15 мг арипіразолу і мають ризики для можливості розділення таблетки.

В обох варіантах як органічні кислоти використовують лимонну або винну кислоту.

- 10 Як наповнювачі використовують розчинні або гідрофільні допоміжні речовини - лактозу, манітол, сорбітол, кальцію гідрофосфатдигідрат.

Як розпушувачі використовують кроскармелозу натрію, калію поліакрилін, кросповідон, похідні крохмалю або їх суміші.

Як ковзні речовини використовують кремнію діоксид, тальк та їх суміші.

- 15 Другу поставлену задачу вирішують тим, що в способі виготовлення лікарського препарату арипіразолу у формі таблеток, який включає змішування компонентів, зволоження суміші, сушіння, опудрювання, пресування, згідно з винаходом, водно-спиртовим розчином гранулюючої речовини зволожують суміш арипіразолу з частиною гідрофільного або водорозчинного наповнювача (лактози моногідрату, манітолу, кальцію дигідрофосфатдигідрату, або їх суміші), частиною целюлози мікрокристалічної, розпушувачів - кроскармелози натрію, калію поліакриліну, кросповідону, похідних крохмалю або їх суміші - сушать до залишкової ваги 2,5-4 %, опудрюють залишками наповнювачів, целюлози мікрокристалічної і розпушувачів, та кремнію діоксидом колоїдним, перемішують, потім додають антиадгезивну речовину - магнію стеарат, повторно перемішують і пресують таблетки.

- 25 Для зволожуючих розчинів використовують гідроксипропілметилцелюлозу або поліетиленгліколі з молекулярною масою 4000-8000, при цьому використовують концентрацію гідроксипропілметилцелюлози 3,0-5,0 % або концентрацію поліетиленгліколів з молекулярною масою 4000-8000 8,5-10,5 % у 70 % водно-спиртових розчинах.

- 30 Для зволожуючих розчинів використовують концентрацію органічних кислот - лимонної або винної 3,0-5,0 % в 70 % водно-спиртових розчинах.

Водорозчинний наповнювач містить лактозу моногідратну або манітол, або кальцію дигідрофосфатдигідрат або їх суміші.

- 35 Третю поставлену задачу вирішують тим, що кристалічна структура лікарського препарату арипіразолу у формі таблеток, до складу якої входять інгредієнти в кристалічній формі, включаючи арипіразол і допоміжні речовини, і яка отримана методом рентгеноструктурного аналізу при випромінюванні 1,5405Å, згідно з винаходом, наступний кристалічний склад

Таблетки арипіпразолу

θ	θ	$d, \text{\AA}$	I	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$
12,6	6,30	7,025	144	14,3
16,4	8,20	5,405	144	14,3
19,2	9,60	4,623	448	44,4
19,8	9,90	4,484	576	57,1
20,0	10,00	4,439	1008	100
20,7	10,35	4,291	224	22,2
21,3	10,65	4,171	352	34,9
22,0	11,00	4,04	176	17,5
22,8	11,40	3,90	216	21,4
23,3	11,65	3,817	176	17,5
23,8	11,90	3,739	160	15,9
25,0	12,50	3,562	72	7,1
25,6	12,80	3,480	88	8,7
26,2	13,10	3,401	56	5,6
27,5	13,75	3,243	40	4,0
28,5	14,25	3,132	32	3,2
31,0	15,50	2,885	32	3,2
31,6	15,80	2,831	32	3,2
33,2	16,60	2,698	20	2,0
35,0	17,50	2,564	40	4,0
36,2	18,10	2,481	48	4,8
37,0	18,50	2,430	56	5,6
37,7	18,85	2,386	112	11,1
38,2	19,10	2,356	80	7,9
39,9	19,95	2,259	48	4,8

Арипіпразол, має наступні показники кристалічності

2θ	θ	$d, \text{\AA}$	I	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$
8,40	4,20	10,52048	16	1,79
11,10	5,55	7,96677	172	19,20
12,00	6,00	7,37120	40	4,46
12,80	6,40	6,91225	40	4,46
14,50	7,25	6,10544	124	13,84
14,80	7,40	5,98235	76	8,48
16,70	8,35	5,30576	416	46,43
17,50	8,75	5,06497	152	16,96
19,50	9,75	4,54977	248	27,68
20,40	10,20	4,35103	832	92,86
22,20	11,10	4,00214	896	100,00
23,10	11,55	3,84821	292	32,59
24,50	12,25	3,63139	384	42,86
26,80	13,40	3,24000	160	17,86
28,50	14,25	3,13017	104	11,61
29,80	14,90	2,99651	40	4,46
31,50	15,75	2,83856	48	5,36
33,00	16,50	2,71288	20	2,23
36,00	18,00	2,49339	32	3,57
37,20	18,60	2,41567	40	4,46
38,30	19,15	2,34878	32	3,57
39,60	19,80	2,27462	28	3,13
40,20	20,10	2,24205	36	4,02
41,00	20,50	2,20013	36	4,02
43,80	21,90	2,06575	58	6,47
45,00	22,50	2,01342	32	3,57
49,50	24,75	1,84040	24	2,68

Лактоза, має наступні показники кристалічності

№ п/п	2θ	м	d, Å	I імп./сек.	I відн., %
1	12,7	6,35	6,29	280	6
2	16,5	8,25	5,37	160	3
3	17,2	8,6	5,16	80	2
4	19,2	9,6	4,62	1160	24
5	19,5	9,75	4,55	1600	33
6	20,0	10,0	4,44	4800	100
7	20,8	10,4	4,27	400	8
8	21,2	10,6	4,19	840	17
9	22,8	11,4	3,90	120	2
10	23,8	11,9	3,74	160	3
11	25,7	12,85	3,47	160	3
12	26,2	13,1	3,40	120	2
13	27,6	13,8	3,23	80	1,7
14	28,4	14,2	3,14	80	1,7
15	31,1	15,5	2,87	80	1,7
16	31,7	15,85	2,82	80	1,7
17	33,2	16,6	2,70	40	1
18	34,8	17,4	2,58	80	1,7
19	36,3	18,15	2,47	120	2
20	37,0	18,5	2,43	160	3
21	37,7	18,85	2,39	480	10
22	38,3	19,15	2,35	240	5
23	39,5	19,75	2,28	120	3
24	40,0	20,0	2,55	160	3
25	40,8	20,4	2,21	120	2

5 Лікарська субстанція відтворена в кристалічному складі у кутах, що характерні для лактози, і має незалежне відтворення при 2θ 8,2 і 30,2° з незначною відносною інтенсивністю.

В таблетках відтворені різні кристалічні форми лікарської субстанції.

10 Якісні зміни в складі таблеток, зокрема, використання кислоти лимонної або винної для грануляції порошоків, і кількісні зміни допоміжних речовин дають новий технологічний результат, дозволяючи збільшити розчинність (кінетику розчинення) без витримання сухого грануляту або готових таблеток тривалого часу (до 5 годин) при температурі 85-90 °С, як це запропоновано в патентах прототипу. Склад, що пропонується, дає можливість виготовлення таблеток арипіпразолу з достатньою кінетикою розчинення з використанням більш прийнятих технологічних параметрів сушіння - 1 годину при 65 °С.

15 Таким чином, ця технологія дозволяє виготовити таблетки без використання високих температур і забезпечує менші затрати часу і енергомосткості процесу. Винахід пояснюється прикладами.

Таблиця 4

Склад, мас. %	Приклад 1		Приклад 2	
Арипіпразол	15,0 мг	7,9 %	10,00 мг	7,7 %
Гідроксипропілметилцелюлоза	2,1 мг	1,1 %	1,50 мг	1,15 %
Кислота лимона	7,2 мг	3,8 %	4,00 мг	3,07 %
Кроскармелоза натрію	43,5 мг	22,9 %	28,00 мг	21,54 %
Лактози моногідрат	74,0 мг	38,9 %	50,00 мг	38,46 %
Целюлоза мікрокристалічна	43,5 мг	22,8 %	32,00 мг	24,62 %
Кремнію діоксид колоїдний	3,0 мг	1,6 %	2,00 мг	1,54 %
Магнію стеарат	1,7 мг	0,9 %	2,50 мг	1,92 %
Маса таблетки	190 мг	100 %	130 мг	100 %

Спосіб виготовлення.

20 1. Приготування зволожувального розчину.

В етиловому спирті розчиняють кислоту лимону, до прозорого розчину додають 40-45 % водного розчину гідроксипропілметилцелюлози.

2. Арипіпразол, 60-80 % лактози моногідратної, кроскармелози натрію, целюлози мікрокристалічної змішують і зволожують розчином, виготовленим за п. 1.

5 3. Сушіння гранул.

Вологу масу сушать у сушильному апараті або в апараті киплячого шару до остаточної вологи 3-4 %.

4. Калібрування та опудрювання гранул.

10 Калібрують гранули крізь сітку з діаметром отвору 1 мм. Опудрюють залишковою кількістю лактози моногідратної, кроскармелози натрію, целюлози мікрокристалічної і кремнію діоксидом колоїдним, перемішують, потім додають антиадгезивну речовину - магнію стеарат, повторно перемішують і пресують таблетки.

Приклад 3

Таблиця 5

Склад, мас. %		
Арипіпразол	10,00 мг	8,33 %
Гідроксипропілметилцелюлоза	1,50 мг	1,25 %
Кислота винна	5,00 мг	4,17 %
Кроскармелоза натрію	25,00 мг	20,83 %
Лактози моногідрат	35,00 мг	29,16 %
Целюлоза мікрокристалічна	25,00 мг	20,83 %
Кальцію дигідрофосфат	15,00 мг	12,5 %
Кремнію діоксид колоїдний	2,50 мг	2,09 %
Магнію стеарат	1,00 мг	0,84 %
Маса таблетки	120,0 мг	100 %

15 Спосіб виготовлення

1. Приготування зволожувального розчину.

У 40-45 % води розчиняють гідроксипропілметилцелюлозу і додають розчин винної кислоти в етиловому спирті.

20 2. Арипіпразол, 60-80 % лактози моногідратної, кроскармелози натрію, целюлози мікрокристалічної змішують і зволожують розчином, виготовленим за п. 1.

3. Сушіння гранул.

Вологу масу сушать у сушильному апараті або в апараті киплячого шару до остаточної вологи 3-4 %.

25 4. Калібрування та опудрювання гранул.

Калібрують гранули крізь сітку з діаметром отвору 1 мм. Опудрюють залишковою кількістю лактози моногідратної, кроскармелози натрію, целюлози мікрокристалічної і кремнію діоксидом колоїдним, перемішують, потім додають антиадгезивну речовину - магнію стеарат, повторно перемішують і пресують таблетки.

30 Приклад 4.

Таблиця 6

	Склад мг	Мас%
Арипіпразол	10,00	8,33 %
Манітол	42,00	35,00
Целюлоза мікрокристалічна	25,00	20,83
Кросповідон	23,00	19,17
Кислота лимонна	5,00	4,17
Поліетиленгліколь 4000	10,00	8,33
Кремнію діоксид колоїдний	3,50	2,92
Магнію стеарат	1,50	1,25
Середня маса	120	100,00

Спосіб виготовлення

1. Приготування зволожувального розчину.

В етиловому спирті розчиняють кислоту лимону, до прозорого розчину додають 40-45% водного розчину полі етиленгліколю 4000.

2. Арипіпразол, 60-80 % манітолу, кросповідону, целюлози мікрокристалічної змішують і зволожують розчином, виготовленим за п. 1.

5 3. Сушіння гранул.

Вологу масу сушать у сушильному апараті або в апараті киплячого шару до остатньої вологи 3-4 %.

4. Калібрування та опудрювання гранул.

10 Калібрують гранули крізь сітку з діаметром отвору 1 мм. Опудрюють залишковою кількістю кальцію дифосфатдигідрату, натрію кроскармелози, целюлози мікрокристалічної змішують з кремнію діоксидом колоїдним, перемішують, потім додають антиадгезивну речовину - магнію стеарат, повторно перемішують і пресують таблетки.

Приклад 5

Таблиця 7

	Склад мг	Мас%
Арипіпразол	10,00	7,7
Кальцію дифосфатдигідрат	41,50	31,92
Целюлоза мікрокристалічна	32,00	24,61
Натрію кроскармелоза	30,00	23,08
Поліетиленгліколь	7,00	5,38
Кислота винна	5,00	3,85
Кремнію діоксид колоїдний	3,50	2,69
Магнію стеарат	1,00	0,77
Середня маса	130	100

15 Спосіб виготовлення

1. Приготування зволожувального розчину.

В етиловому спирті розчиняють кислоту винну і додають 40-45 % водного розчину поліетиленгліколю 4000.

20 2. Арипіпразол, 60-80 % кальцію дифосфатдигідрат, натрію кроскармелози, целюлози мікрокристалічної змішують і зволожують розчином, виготовленим за п. 1.

3. Сушіння гранул.

Вологу масу сушать у сушильному апараті або в апараті киплячого шару до остаточної вологи 3-4 %.

25 4. Калібрування та опудрювання гранул.

Калібрують гранули крізь сітку з діаметром отвору 1 мм. Опудрюють залишковою кількістю манітолу, целюлози мікрокристалічної і кремнію діоксидом колоїдним, перемішують, потім додають антиадгезивну речовину магнію стеарат, повторно перемішують і пресують таблетки.

30 Технічний результат, який досягається використанням запропонованих складів таблеток полягає в тому, що, як показали приклади 1-5, можливо при одержанні таблеток не використовувати високих температур 85-90 °С протягом довгого часу і можливе досягнення необхідної міцності і розчинності.

Можливе відтворення компонентів в кристалічному складі таблеток арипіпразолу, отриманих за винаходом (приклади 1, 2), наведено в Таблиці 8:

Таблиця 8

Таблетки арипіпразолу					
2θ	θ	d, Å	l	lo=l/lmax*100	
12,6	6,30	7,025	200	16	лактоза
16,3	8,15	5,44	264	21	лакт+арипіпразол A, B, C, F
17,2	8,60	5,15	96	8	лакт+арипіпразол G, D
19,1	9,55	4,65	504	40	лакт+арипіпразол B, C, G
19,9	9,95	4,46	1248	100	лакт+арипіпразол A, D, C, E, G
21,2	10,60	4,19	288	23	лакт+арипіпразол D, G
22,3	11,15	3,98	160	12,8	лакт+арипіпразол A, B, C, D,

Таблиця 8

Таблетки арипіпразолу					
2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
					G
22,8	11,40	3,90	240	19	лакт+арипіпразол A, B, C, D, G
23,8	11,90	3,74	144	12	лакт+арипіпразол.C,D,E
25,5	12,75	3,49	144	12	лакт+арипіпразол D,E,F
27,5	13,75	3,24	64	5	лактоза
28,5	14,25	3,13	64	5	лактоза +арипіпразол B, C, D, E
31,0	15,50	2,88	56	4,5	лактоза
31,7	15,85	2,82	64	5	лактоза +арипіпразол A, B, D
34,8	17,40	2,58	64	5,0	лактоза
36,2	18,10	2,48	48	4,0	лактоза
36,9	18,45	2,20	64	5,0	лактоза
37,5	18,75	2,40	128	10,0	лакт+арипіпразол E
38,3	19,15	2,35	88	7,0	лактоза+арипіпразол E

Кристалічна структура одержана при дослідженні дифрактограм зразків таблеток і субстанції при наступних умовах:

дифрактометр ДРОН 3, сцинтиляційний детектор;

5 мідний антикатод $\lambda=1,5405\text{\AA}$, напруга 40 кВ, сила струму 40 мА;

розміщення θ - θ ; діапазон вимірювань 5-40°;

безперервна реєстрація на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с;

приріст перед кожним вимірюванням 0,02°;

10 графітовий монохроматор на відбитому промені.

При вирішенні питань прогнозування якості таблеток арипіпразолу необхідно визначити, як впливає різниця в кристалічній структурі цього препарату на дифрактограму лікарського продукту - таблеток, які містять також як кристалічні, так і аморфні допоміжні речовини.

У таблиці 9 наведено дифрактограму арипіпразолу фірми Jubilant Organosys Limited, з якого 15 були виготовлені таблетки за прикладами 1 та 2:

Таблиця 9

Субстанція арипіпразолу Jubilant Organosys Limited, серії 3APR3/09001.

2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	Кристалічні форми
8,80	4,40	10,04315	128	17,49	D, E, F, G
11,80	5,90	7,49569	132	18,03	B, D, G
13,10	6,55	6,75462	44	6,01	B, D, E, F
14,40	7,20	6,14762	60	8,20	A, B, D
15,00	7,50	5,90303	40	5,46	C, D, G
16,40	8,20	5,40213	188	25,68	B, C, D, F
17,80	8,90	4,98028	180	24,59	A, B, E, ?G
18,70	9,35	4,74257	100	13,66	B, D, E, G
20,60	10,30	4,30923	732	100,00	A, B, C, D,
22,20	11,10	4,00214	332	45,36	A, B, D, C, F, G
23,50	11,75	3,78361	656	89,62	C, D, E, G
25,10	12,55	3,54593	616	84,15	C, D, E,
26,60	13,30	3,34928	80	10,93	A, D, E, F, G
27,20	13,60	3,24000	40	5,46	A, B, C, D, G
28,50	14,25	3,13017	15	2,05	B, C, D, E
31,50	15,75	2,83856	144	19,67	A, B, D
32,70	16,35	2,73708	36	4,92	D, E
37,60	18,80	2,39089	482	65,85	E
38,40	19,20	2,34290	312	42,62	E

Визначена дифрактограма ринкової субстанції арипіразолу фірми TAIZHOUCANDORLYSEABIOCHEMICAL&HEALTHPRODUCTSCO. LTD, яка наведена в Таблиці 10:

5

Таблиця 10

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	Кристалічні форми
8,40	4,20	10,52048	16	1,79	E
11,80	5,55	7,96677	172	19,20	D, G
12,00	6,00	7,37120	40	4,46	B, D, G
12,80	6,40	6,91225	40	4,46	A, B, D, G
14,50	7,25	6,10544	124	13,84	A, B, D, E
14,80	7,40	5,98235	76	8,48	C, D
16,60	8,35	5,30576	416	46,43	B, C, F
17,50	8,75	5,06497	152	16,96	B, D, E, G
19,50	9,75	4,54977	248	27,68	A, B, F, G
20,40	10,20	4,35103	832	92,86	A, B, D
22,20	11,10	4,00214	896	100,00	A, B, C, D, F, G
23,10	11,55	3,84821	292	32,59	A, B, F
24,50	12,25	3,63139	384	42,86	A, B, C, E, G
26,80	13,40	3,24000	160	17,86	C, D, E, F, G
28,50	14,25	3,13017	104	11,61	B, C, D, E
29,80	14,90	2,99651	40	4,46	A, B
31,50	15,75	2,83856	48	5,36	A, B, D,
33,00	16,50	2,71288	20	2,23	D, E
38,30	19,15	2,34878	32	3,57	E

Як видно з аналізу дифрактограм арипіразолу різних фірм, які пропонують цю субстанцію на ринку, існує деяка різниця в показниках відносно її інтенсивності, особливо для значень 2θ, при яких цей показник не є дуже великим.

10

У Таблиці 11 наведена характеристика дифрактограми другого кристалічного компоненту таблеток арипіразолу - лактози:

Таблиця 11

№ п/п	2θ	θ	d, Å	I імп./сек.	I відн., %.
1	12,7	6,35	6,29	280	6
2	16,5	8,25	5,37	160	3
3	17,2	8,6	5,16	80	2
4	19,2	9,6	4,62	1160	24
5	19,5	9,75	4,55	1600	33
6	20,0	10,0	4,44	4800	100
7	20,8	10,4	4,27	400	8
8	21,2	10,6	4,19	840	17
9	22,8	11,4	3,90	120	2
10	23,8	11,9	3,74	160	3
11	25,7	12,85	3,47	160	3
12	26,2	13,1	3,40	120	2
13	27,6	13,8	3,23	80	1,7
14	28,4	14,2	3,14	80	1,7
15	31,1	15,5	2,87	80	1,7
16	31,7	15,85	2,82	80	1,7
17	33,2	16,6	2,70	40	1
18	34,8	17,4	2,58	80	1,7
19	36,3	18,15	2,47	120	2
20	37,0	18,5	2,43	160	3
21	37,7	18,85	2,39	480	10

Таблиця 11

№ п/п	2θ	θ	d, Å	I імп./сек.	I відн., %.
22	38,3	19,15	2,35	240	5
23	39,5	19,75	2,28	120	3
24	40,0	20,0	2,55	160	3
25	40,8	20,4	2,21,	120	2

Як видно з порівняння даних таблиць 9, 10, 11, інтенсивність для лактози вище, ніж для арипіразолу.

При вивченні дифрактограми лактози декількох виробників різних країн виявилось, що вони дуже близькі. З дифрактограм лікарського препарату видно, що вони майже повністю повторюють дифрактограми лактози.

Найвагомішою різницею в дифрактограмах лікарського препарату і компонентів - арипіразолу і лактози - є те, що лікарський препарат має два значення гало в діапазонах 2θ° 10-29. Ці гало відображають, що половина складу таблеток містить аморфні речовини.

Порівняння таблиць 9 і 11 показує, що для ринкового препарату не можна визначити, в яких конкретно формах використовується субстанція арипіразолу.

Вияток мають значення при 2θ° 11 - арипіразол визначається у формі В, але інтенсивне відображення є дуже незначне і може бути порівняно з похибкою експерименту.

Ці результати дозволяють зробити висновок, що окремі форми арипіразолу не визначаються в ринковому препараті.

Було вивчено вплив на кристалічний склад зміни в технології гранулювання і використаних аморфних полімерних допоміжних речовин.

У Таблиці 12 наведена дифрактограма таблеток, в яких використано зволоження розчином кислоти лимонної:

Таблиця 12

Таблетки арипіразолу					
2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	
12,6	6,30	7,025	200	16	лакт+арипіразол А, В, С
16,3	8,15	5,44	264	21	лакт+арипіразол А, В, С, F
17,2	8,60	5,15	96	8	лакт+арипіразол G, А, D
19,1	9,55	4,65	504	40	лакт+арипіразол В, С, G
19,9	9,95	4,46	1248	100	лакт+арипіразол А, D, С, Е, G
21,2	10,60	4,19	288	23	лакт+арипіразол D,G
22,3	11,15	3,98	160	12,8	лакт+арипіразол А, В, С, D, F, G
22,8	11,40	3,90	240	19	лактоза
23,8	11,90	3,74	144	12	лактоза
25,5	12,75	3,49	144	12	лактоза
26,2	13,10	3,40	40	3	лактоза
27,5	13,75	3,24	64	5	лактоза+арипіразол А, В, С, D, G
28,5	14,25	3,13	64	5	лактоза+арипіразол В, С, D, Е
31,0	15,50	2,88	56	4,5	лактоза
31,7	15,85	2,82	64	5	лактоза+арипіразол А, В, D
34,8	17,40	2,58	64	5,0	лактоза
36,2	18,10	2,48	48	4,0	лактоза
36,9	18,45	2,20	64	5,0	лактоза
37,5	18,75	2,40	128	10,0	лакт+арипіразол Е
38,3	19,15	2,35	88	7,0	лактоза+арипіразол Е

У таблиці 13 наведена дифрактограма таблеток, в яких використано зволоження розчином гідроксипропілметилцелюлози без кислоти лимонної (приклад 3):

Таблиця 13

Таблетки арипіпразолу					
2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
12,6	6,30	7,025	144	14,3	лакт+арипіпразол А, В, С
16,4	8,20	5,405	144	14,3	лакт+арипіпразол А, В, С, F
19,2	9,60	4,623	448	44,4	лакт+арипіпразол В, С, G
19,8	9,90	4,484	576	57,1	лакт+арипіпразол А, D, C, E, G
20,0	10,00	4,439	1008	100	лакт+арипіпразол А, D, C, E, G
20,7	10,35	4,291	224	22,2	лакт+арипіпразол А, В, С, D
21,3	10,65	4,171	352	34,9	лакт+арипіпразол D, G
22,0	11,00	4,04	176	17,5	лактоза
22,8	11,40	3,90	216	21,4	лактоза
23,3	11,65	3,817	176	17,5	лактоза
23,8	11,90	3,739	160	15,9	лактоза
25,6	12,80	3,480	88	8,7	лактоза
26,2	13,10	3,401	56	5,6	лактоза
27,5	13,75	3,243	40	4,0	лактоза+арипіпразол А, В, С, D, G
28,5	14,25	3,132	32	3,2	лактоза+арипіпразол В, С, D, E
31,0	15,50	2,885	32	3,2	лактоза
31,6	15,80	2,831	32	3,2	лактоза+арипіпразол А, В, D
35,0	17,50	2,564	40	4,0	лактоза
36,2	18,10	2,481	48	4,8	лактоза
37,0	18,50	2,430	56	5,6	лактоза
37,7	18,85	2,386	112	11,1	лактоза+арипіпразол E
38,2	19,10	2,356	80	7,9	лактоза+арипіпразол E

Порівняння даних таблиць 12 і 13 показує, що дифрактограми не мають значних розбіжностей, і вплив використання лимонної кислоти при зволоженні не визначається на дифрактограмі.

Порівняння дифрактограм вказує, що вони мають два гало, які утворені за рахунок використання полімерних речовин, причому зміна кількісного складу полімеру майже не впливає на положення і площину цих гало. Незначні відмінності в дифрактограмах кристалічного складу не дають змогу зробити висновок про зміну кристалічного складу таблеток у залежності від кристалічної структури субстанції і кількісної зміни кристалічних наповнювачів і аморфних полімерних речовин. Арипіпразол має незалежне відтворення лише при 2θ = 8,2 і 30,2° і має дуже незначну відносну інтенсивність, яка недостатня для визначення кристалічної форми субстанції в таблетках.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Лікарський препарат арипіпразолу у формі таблеток, що містить арипіпразол, розпушувачі і наповнювачі, мікрокристалічну целюлозу, магнію стеарат, який **відрізняється** тим, що додатково містить гідроксипропілметилцелюлозу, органічні кислоти - лимонну кислоту, винну кислоту, та ковзну речовину - кремнію діоксид колоїдний, як розпушувачі використовують кроскармелозу натрію, кросповідон, а як наповнювачі - лактози моногідрат, кальцію дифосфатдигідрат, манітол, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Назва компоненту	Кількість, %
Арипіпразол	7,0-8,5
Органічні кислоти - лимонна кислота, винна кислота	3,0-4,2
Гідроксипропілметилцелюлоза	1,0-1,25
Розпушувачі - кроскармелоза натрію, кросповідон	20,0-24,0
Мікрокристалічна целюлоза	20-25
Ковзна речовина – кремнію	1,5-3,0

діоксид колоїдний	
Магнію стеарат	0,7-2,0
Наповнювачі - лактози моногідрат, кальцію дифосфатдигідрат, манітол	до 100

2. Лікарський препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що таблетки виготовлені з дозами 10 або 15 мг арипіпразолу і мають ризики для можливості розділення таблетки.

3. Спосіб виготовлення лікарського препарату арипіпразолу у формі таблеток, що включає змішування компонентів, зволоження суміші, сушіння, опудрювання, пресування, який **відрізняється** тим, що водно-спиртовим розчином гранулюючої речовини - гідроксипропілметилцелюлозою - зволожують суміш арипіпразолу з частиною гідрофільного або водорозчинного наповнювача - лактози моногідрату, манітолу, кальцію дигідрофосфатдигідрату або їх суміші, частиною целюлози мікрокристалічної, розпушувачів - кроскармелози натрію, калію поліакриліну, кросповідону, похідних крохмалю або їх суміші, сушать до залишкової ваги 2,5-4 %, опудрюють залишками наповнювачів, целюлози мікрокристалічної і розпушувачів, та кремнію діоксидом колоїдним, перемішують, потім додають антиадгезивну речовину - магнію стеарат, повторно перемішують і пресують таблетки, при цьому компоненти використовують у наступному співвідношенні, мас. %:

Назва компоненту	Кількість, %
Арипіпразол	7,0-8,5
Органічні кислоти - лимонна кислота, винна кислота	3,0-4,2
Гідроксипропілметилцелюлоза	1,0-1,25
Розпушувачі - кроскармелоза натрію, кросповідон	20,0-24,0
Мікрокристалічна целюлоза	20-25
Ковзна речовина - кремнію діоксид колоїдний	1,5-3,0
Магнію стеарат	0,7-2,0
Наповнювачі - лактози моногідрат, кальцій дифосфатдигідрат, манітол	до 100

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що використовують концентрацію гідроксипропілметилцелюлози 3,0-5,0 % у 70 % водно-спиртових розчинах.

5. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що для зволожуючих розчинів використовують концентрацію органічних кислот - лимонної або винної 3,0-5,0 % в 70 % водно-спиртових розчинах.

6. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що водорозчинний наповнювач містить лактози моногідрат або манітол, або кальцію дигідрофосфатдигідрат, або їх суміші.

7. Лікарський препарат арипіпразолу у формі таблеток, що містить арипіпразол, розпушувачі і наповнювачі, мікрокристалічну целюлозу, магнію стеарат, який **відрізняється** тим, що додатково містить поліетиленгліколь, органічні кислоти - лимонну кислоту, винну кислоту, та ковзну речовину - кремнію діоксид колоїдний, як розпушувачі використовують кроскармелозу натрію, кросповідон, а як наповнювачі - лактози моногідрат, кальцію дифосфатдигідрат, манітол, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Назва компоненту	Кількість, %
Арипіпразол	7,0-8,5
Органічні кислоти - лимонна кислота, винна кислота	3,0-4,2
Поліетиленгліколь	5,0-9,0
Розпушувачі - кроскармелоза натрію, кросповідон	20,0-24,0
Мікрокристалічна целюлоза	20-25
Ковзна речовина - кремнію діоксид колоїдний	1,5-3,0

Магнію стеарат	0,7-2,0
Наповнювачі - лактози моногідрат, кальцію дифосфатдигідрат, манітол	до 100

8. Лікарський препарат за п. 7, який **відрізняється** тим, що таблетки виготовлені з дозами 10 або 15 мг арипіпразолу і мають ризики для можливості розділення таблетки.

9. Спосіб виготовлення лікарського препарату арипіпразолу у формі таблеток, що включає змішування компонентів, зволоження суміші, сушіння, опудрювання, пресування, який **відрізняється** тим, що водно-спиртовим розчином гранулюючої речовини - поліетиленгліколем - зволожують суміш арипіпразолу з частиною гідрофільного або водорозчинного наповнювача - лактози моногідрату, манітолу, кальцію дигідрофосфатдигідрату або їх суміші, частиною целюлози мікрокристалічної, розпушувачів - кроскармелози натрію, калію поліакриліну, кросповідону, похідних крохмалю або їх суміші, сушать до залишкової ваги 2,5-4 %, опудрюють залишками наповнювачів, целюлози мікрокристалічної і розпушувачів, та кремнію діоксидом колоїдним, перемішують, потім додають антиадгезивну речовину - магнію стеарат, повторно перемішують і пресують таблетки, при цьому компоненти використовують у наступному співвідношенні, мас. %:

Назва компоненту	Кількість, %
Арипіпразол	7,0-8,5
Органічні кислоти - лимонна кислота, винна кислота	3,0-4,2
Поліетиленгліколь	5,0-9,0
Розпушувачі - кроскармелоза натрію, кросповідон	20,0-24,0
Мікрокристалічна целюлоза	20-25
Ковзна речовина - кремнію діоксид колоїдний	1,5-3,0
Магнію стеарат	0,7-2,0
Наповнювачі - лактози моногідрат, кальцію дифосфатдигідрат, манітол	до 100

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що для зволожуючих розчинів використовують поліетиленгліколь з молекулярною масою 4000-8000.

11. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що використовують концентрацію поліетиленгліколю з молекулярною масою 4000-8000 8,5-10,5 % в 70 % водно-спиртових розчинах.

12. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що для зволожуючих розчинів використовують концентрацію органічних кислот - лимонної або винної 3,0-5,0 % в 70 % водно-спиртових розчинах.

13. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що водорозчинний наповнювач містить лактози моногідрат або манітол, або кальцію дигідрофосфатдигідрат або їх суміші.

14. Кристалічний склад таблеток лікарського препарату арипіпразолу, до складу якого входять інгредієнти в кристалічній формі, включаючи арипіпразол і допоміжні речовини, і який отриманий методом рентгеноструктурного аналізу при випромінюванні 1,5405 Å, який **відрізняється** тим, що має наступний кристалічний склад:

Таблетки арипіпразолу

2θ	θ	d, Å	I	I ₀ = I/I _{max} *100
12,6	6,30	7,025	144	14,3
16,4	8,20	5,405	144	14,3
19,2	9,60	4,623	448	44,4
19,8	9,90	4,484	576	57,1
20,0	10,00	4,439	1008	100
20,7	10,35	4,291	224	22,2
21,3	10,65	4,171	352	34,9
22,0	11,00	4,04	176	17,5
22,8	11,40	3,90	216	21,4

Таблетки арипіпразолу

2θ	θ	$d, \text{\AA}$	I	$I_0 = I/I_{\max} \cdot 100$
23,3	11,65	3,817	176	17,5
23,8	11,90	3,739	160	15,9
25,0	12,50	3,562	72	7,1
25,6	12,80	3,480	88	8,7
26,2	13,10	3,401	56	5,6
27,5	13,75	3,243	40	4,0
28,5	14,25	3,132	32	3,2
31,0	15,50	2,885	32	3,2
31,6	15,80	2,831	32	3,2
33,2	16,60	2,698	20	2,0
35,0	17,50	2,564	40	4,0
36,2	18,10	2,481	48	4,8
37,0	18,50	2,430	56	5,6
37,7	18,85	2,386	112	11,1
38,2	19,10	2,356	80	7,9
39,9	19,95	2,259	48	4,8

15. Кристалічний склад за п. 14, який **відрізняється** тим, що кристалічний склад таблеток, обумовлений арипіпразолом, має наступні показники кристалічності:

2θ	θ	$d, \text{\AA}$	I	$I_0 = I/I_{\max} \cdot 100$
8,40	4,20	10,52048	16	1,79
11,10	5,55	7,96677	172	19,20
12,00	6,00	7,37120	40	4,46
12,80	6,40	6,91225	40	4,46
14,50	7,25	6,10544	124	13,84
14,80	7,40	5,98235	76	8,48
16,70	8,35	5,30576	416	46,43
17,50	8,75	5,06497	152	16,96
19,50	9,75	4,54977	248	27,68
20,40	10,20	4,35103	832	92,86
22,20	11,10	4,00214	896	100,00
23,10	11,55	3,84821	292	32,59
24,50	12,25	3,63139	384	42,86
26,80	13,40	3,24000	160	17,86
28,50	14,25	3,13017	104	11,61
29,80	14,90	2,99651	40	4,46
31,50	15,75	2,83856	48	5,36
33,00	16,50	2,71288	20	2,23
36,00	18,00	2,49339	32	3,57
37,20	18,60	2,41567	40	4,46
38,30	19,15	2,34878	32	3,57
39,60	19,80	2,27462	28	3,13
40,20	20,10	2,24205	36	4,02
41,00	20,50	2,20013	36	4,02
43,80	21,90	2,06575	58	6,47
45,00	22,50	2,01342	32	3,57
49,50	24,75	1,84040	24	2,68

5

16. Кристалічний склад за п. 14, який **відрізняється** тим, що кристалічний склад таблеток, обумовлений лактозою, має наступні показники кристалічності:

№ п/п	2 θ	θ	d, Å	I імп./сек.	I відн. %
1	12,7	6,35	6,29	280	6
2	16,5	8,25	5,37	160	3
3	17,2	8,6	5,16	80	2
4	19,2	9,6	4,62	1160	24
5	19,5	9,75	4,55	1600	33
6	20,0	10,0	4,44	4800	100
7	20,8	10,4	4,27	400	8
8	21,2	10,6	4,19	840	17
9	22,8	11,4	3,90	120	2
10	23,8	11,9	3,74	160	3
11	25,7	12,85	3,47	160	3
12	26,2	13,1	3,40	120	2
13	27,6	13,8	3,23	80	1,7
14	28,4	14,2	3,14	80	1,7
15	31,1	15,5	2,87	80	1,7
16	31,7	15,85	2,82	80	1,7
17	33,2	16,6	2,70	40	1
18	34,8	17,4	2,58	80	1,7
19	36,3	18,15	2,47	120	2
20	37,0	18,5	2,43	160	3
21	37,7	18,85	2,39	480	10
22	38,3	19,15	2,35	240	5
23	39,5	19,75	2,28	120	3
24	40,0	20,0	2,25	160	3
25	40,8	20,4	2,21	120	2

- 5 17. Кристалічний склад за п. 14, який **відрізняється** тим, що лікарська субстанція відтворена в кристалічному складі у кутах, що характерні для лактози, і має незалежне відтворення при 2 θ 8,2 і 30,2° з незначною відносною інтенсивністю.
18. Кристалічний склад за п. 14, який **відрізняється** тим, що в таблетках відтворені різні кристалічні форми лікарської субстанції.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601