



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82561 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/496

A61K 9/19

A61K 47/38

A61K 47/26

A61P 25/18 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СТЕРИЛЬНА ІН'ЄКЦІЙНА КОМПОЗИЦІЯ АРИПІПРАЗОЛУ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ, СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ШИЗОФРЕНІЇ

1

2

(21) а200604046

(22) 18.10.2004

(24) 25.04.2008

(86) РСТ/US2004/034367, 18.10.2004

(31) 60/513,618

(32) 23.10.2003

(33) US

(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.

(72) КОСТАНСЬКИЙ ЯНУШ В., МАТСУДА ТАКАКУНІ,
НЕРУРКАР МАНОЙ, НАРІНГРЕКАР ВІДЖЕЙ Х.

(73) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ КО., ЛТД.

(56) US A 5006528 09.04.91

WO A 2004/017897 04.03.2004

WO A 02/085366 31.10.2002

(57) 1. Стерильна ін'єкційна композиція арипіпразолу з контрольованим вивільненням, що після ін'єкції вивільняє арипіпразол протягом щонайменше одного тижня, яка включає:

(а) арипіпразол, що має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 10 мкм,

(б) його носій, та

(с) воду для ін'єкції.

2. Композиція за п. 1, де згаданий носій включає один або більше суспензійних агентів.

3. Ін'єкційна композиція арипіпразолу з контрольованим вивільненням, яка при ін'єкції вивільняє арипіпразол протягом щонайменше одного тижня, що включає:

(а) арипіпразол, що має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 10 мкм, та

(б) його носій, причому згаданий носій включає:

(1) один або більше суспензійних агентів,

(2) необов'язково один або більше агентів, що збільшують об'єм,

(3) необов'язково один або більше буферних агентів, та

(с) воду для ін'єкції.

4. Композиція за п. 3, що додатково містить агент, що регулює рН.

5. Композиція за п. 3 у формі стерильної суспензії.

6. Композиція за п. 3, розроблена для вивільнення арипіпразолу з контрольованою швидкістю протягом періоду від двох до чотирьох тижнів.

7. Композиція за п. 3 у формі суспензії, де:

(а) арипіпразол присутній у кількості від приблизно 1 до приблизно 40 %,

(б) суспензійний агент присутній у кількості від 0,2 до приблизно 10 %,

(с) агент, що збільшує об'єм, присутній у кількості у діапазоні від приблизно 2 до приблизно 10 %,

(д) буфер присутній у кількості від приблизно 0,02 до приблизно 2 % для регулювання рН суспензії з доведенням її значення від приблизно 6 до приблизно 7,5, причому усі згадані процентні відношення є % відношення вага/об'єм, виходячи з об'єму суспензії.

8. Композиція за п. 3, де суспензійним агентом є карбоксиметилцелюлоза або її натрієва сіль, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або полівінілпіролідон, агентом, що збільшує об'єм, є маніт, сахароза, мальтоза, лактоза, ксиліт або сорбіт, а буфером є фосфат натрію, фосфат калію або Тріс-буфер.

9. Композиція за п. 3, яка при ін'єкції вивільняє арипіпразол протягом від двох до чотирьох тижнів, що включає:

(а) арипіпразол,

(б) карбоксиметилцелюлозу або її натрієву сіль,

(с) маніт,

(д) фосфат натрію для доведення рН до приблизно 7,

(е) необов'язково гідроксид натрію для доведення рН до приблизно 7, та

(ф) воду для ін'єкції.

10. Композиція за п. 9, що включає:

(13) C2

(11) 82561

(19) UA

арипіразол	100 мг	200 мг	400 мг
карбоксиметилцелюлоза	9 мг	9 мг	9 мг
маніт	45 мг	45 мг	45 мг
фосфат натрію	0,8 мг	0,8 мг	0,8 мг
гідроксид натрію	у кількості, достатній для доведення рН до 7	у кількості, достатній для доведення рН до 7	у кількості, достатній для доведення рН до 7
вода для ін'єкції	у кількості, достатній для доведення до 1 мл	у кількості, достатній для доведення до 1 мл	у кількості, достатній для доведення до 1 мл

11. Композиція за п. 1, що забезпечує доставку від приблизно 0,1 до приблизно 600 мг арипіразолу на 1 мл суспензії.

12. Композиція за п. 1, де арипіразол знаходиться в ангідридній формі або у формі моногідрату.

13. Композиція за п. 12, де арипіразол знаходиться у формі кристалів арипіразолу ангідриду В або арипіразолу гідрату А.

14. Стерильна ліофілізована композиція арипіразолу з контрольованим вивільненням, яка включає:

(а) арипіразол, що має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 10 мкм, та

(б) його носій,

яка при змішуванні з водою утворює стерильну ін'єкційну композицію, що при ін'єкції вивільняє арипіразол протягом щонайменше приблизно двох тижнів.

15. Ліофілізована композиція за п. 14, що має середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 10 мкм, яка при змішуванні з водою та ін'єкції вивільняє арипіразол протягом щонайменше приблизно трьох тижнів.

16. Ліофілізована композиція за п. 15, що має середній розмір частинок приблизно 2,5 мкм.

17. Ліофілізована композиція за п. 14, де зазначений носій включає:

(а) один або більше суспензійних агентів,

(б) один або більше агентів, що збільшують об'єм, та

(с) один або більше буферних агентів.

18. Ліофілізована композиція за п. 17, яка додатково містить агент, що регулює рН.

19. Ліофілізована композиція за п. 17, яка після змішування з водою та ін'єкції вивільняє арипіразол протягом щонайменше приблизно трьох тижнів, що включає:

(а) арипіразол,

(б) карбоксиметилцелюлозу або її натрієву сіль,

(с) маніт,

(д) фосфат натрію для доведення рН до приблизно 7, та

(е) необов'язково гідроксид натрію для доведення рН до приблизно 7.

20. Ліофілізована композиція за п. 19, яка після розчинення водою та ін'єкції вивільняє арипіразол протягом приблизно чотирьох тижнів.

21. Ліофілізована композиція за п. 20, де арипіразол знаходиться у формі кристалів ангідриду або у формі моногідрату.

22. Спосіб виготовлення стерильної ліофілізованої композиції за п. 14, що включає наступні етапи:

(а) виготовляють стерильну масу арипіразолу, що має бажаний гранулометричний склад частинок,

(б) виготовляють стерильний носій для стерильної маси арипіразолу,

(с) об'єднують зазначений стерильний арипіразол та зазначений стерильний носій для утворення стерильної первинної суспензії, яка включає стерильну суміш твердих частинок,

(д) знижують середній розмір частинок зазначеної стерильної суміші твердих частинок зазначеної стерильної первинної суспензії до розміру у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 10 мкм для утворення стерильної кінцевої суспензії, та

(е) ліофілізують зазначену стерильну кінцеву суспензію для утворення ліофілізованої композиції.

23. Спосіб за п. 22, де етап зниження середнього розміру частинок стерильної суміші твердих частинок зазначеної стерильної первинної суспензії виконують із застосуванням вологого розмелу.

24. Спосіб за п. 23, де вологий розмел включає вологий розмел на кульовому млині.

25. Спосіб за п. 22, де зазначений етап ліофілізації виконують охолодженням стерильної кінцевої суспензії до приблизно -40 °C та сушінням зазначеної охолодженої стерильної кінцевої суспензії при температурі нижче приблизно 0 °C для утворення ліофілізованого арипіразолу у формі його моногідрату.

26. Спосіб за п. 22, де етап ліофілізації стерильної кінцевої суспензії виконують у три фази: (1) фаза заморожування, яка включає охолодження стерильної кінцевої суспензії при приблизно -40 °C, (2) фаза первинного сушіння, яку виконують при температурі приблизно нижче 0 °C, та (3) фаза вторинного сушіння, яку здійснюють при температурі приблизно вище 0 °C, для утворення арипіразолу у формі ангідриду.

27. Спосіб лікування шизофренії, який включає введення пацієнту, що потребує лікування, композиції за п. 3.

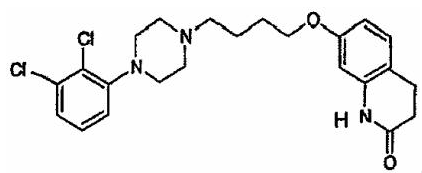
28. Спосіб за п. 27, де композиція вводиться внутрішньом'язово або підшкірно.

Дана заявка заявляє пріоритет по заявці на [патент США №60/513618], повний опис якої включений у даний документ у вигляді посилання.

Даний винахід стосується стерильної ліофілізованої композиції арипіпразолу з контрольованим вивільненням, ін'єкційної композиції, що містить стерильний ліофілізований арипіпразол та вивільняє арипіпразол протягом, щонайменш, одного тижня, способу виготовлення вищезгаданої композиції, способу лікування шизофренії та пов'язаних з нею розладів з використанням вищезгаданої композиції.

У [патенті США №5006528 Oshiro та інші] розкривають 7-[(4-фенілпіперазин)-бутокси]карбостирили, які включають арипіпразол, як антагоністи допамінергічних нейротрансмітерів.

Арипіпразол, який має структуру



є атипичним антипсихотичним агентом, корисним у лікуванні шизофренії. Він має низьку розчинність у воді (<1мкг/мл при кімнатній температурі).

У [патенті США № 6267989 Liversidge та інші] розкрили спосіб попередження росту кристалів та агрегації частинок в композиціях наночастинок, де розмір наночастинок у композиції знижений до оптимального ефективного середнього розміру з використанням методик водного розмелу, включаючи розмел на кульовому млині.

У [патенті США №5314506 Midler та інші] торкаються способу прямої кристалізації фармацевтичної продукції, що має частинки з великою площею поверхні високого степеню чистоти та стабільності, де використовуються потоки струменів, що зіштовхуються, для досягнення високої інтенсивності мікрозмішування частинок фармацевтичної продукції з наступним ядроутворенням та безпосереднім утворенням невеликих кристалів.

Стерильна ін'єкційна композиція арипіпразолу пролонгованої дії має перевагу як дозована форма лікарського препарату, що полягає у посиленні дотримання пацієнтами режиму та схеми лікування та, таким чином, зниженні частоти рецидивів при лікуванні шизофренії. Приклади відомих лікарських препаратів пролонгованої дії для лікування шизофренії включають галоперідолу деканоат та флуфеназину деканоат, обидва з яких містять ефірну сполуку з низькою водорозчинністю, що розчиняється у кунжутівій олії. Також відомі мікрокапсули, що містять рістерідон (W095/13814) та оланзапін (W099/12549).

Даний винахід передбачає стерильну ліофілізовану композицію арипіпразолу, яка при змішуванні з водою та ін'єкції вивільняє арипіпразол у терапевтичних кількостях протягом, щонайменш, приблизно одного тижня, та переважно протягом двох, трьох або чотирьох тижнів та до шести тиж-

нів або більше. Ліофілізована композиція арипіпразолу за даним винаходом включає:

- (а) арипіпразол та
- (b) носій для арипіпразолу,

яка при змішуванні з водою утворює ін'єкційну суспензію, що при введенні, переважно внутрішньом'язово, вивільняє терапевтичні кількості арипіпразолу протягом, щонайменш, одного тижня, переважно протягом двох, трьох або чотирьох тижнів та до шести тижнів або більше.

Ліофілізована композиція арипіпразолу за даним винаходом буде переважно включати:

- (а) арипіпразол,
- (b) один або більше суспензійних агентів,
- (c) необов'язково один або більше агентів, що збільшують об'єм,
- (d) необов'язково один або більше буферів та
- (e) необов'язково один або більше агентів, що регулюють рН.

Середній розмір частинок ліофілізованої композиції арипіпразолу, що знаходиться у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 30мкм, є суттєвим в ін'єкційній композиції, що вивільняє арипіпразол протягом, щонайменш, приблизно одного тижня та до шести тижнів або більше, наприклад, до 8 тижнів.

Виявили, що чим менше середній розмір частинок ліофілізованого арипіпразолу, тим коротше період пролонгованої дії. Таким чином, за даним винаходом, коли середній розмір частинок складає приблизно 1 мкм, арипіпразол буде вивільнятися протягом менш ніж трьох тижнів, переважно приблизно двох тижнів. Коли середній розмір частинок складає більше ніж приблизно 1мкм, арипіпразол буде вивільнятися протягом, щонайменш, двох тижнів, переважно приблизно трьох - чотирьох тижнів та до шести тижнів або більше. Таким чином, тривалість вивільнення арипіпразолу за даним винаходом можна змінити, міняючи розмір частинок арипіпразолу у ліофілізованій композиції.

Вираз "середній розмір частинок" означає розмір середнього діаметру, що виміряли методом розсіяного лазерного випромінювання (LLS). Гранулометричний склад частинок виміряли за допомогою метода LLS, та за гранулометричним складом частинок розраховали середній розмір частинок.

Крім того, стерильна ін'єкційна композиція арипіпразолу з контрольованим вивільненням за даним винаходом у формі стерильної суспензії, тобто ліофілізована композиція за даним винаходом, суспендована у воді для ін'єкції, яка дає можливість при ін'єкції, переважно внутрішньом'язово, вивільнятися терапевтичних кількостям арипіпразолу протягом, щонайменш, одного тижня, включає:

- (а) арипіпразол,
- (b) його носій та
- (c) воду для ін'єкції.

Стерильна ін'єкційна композиція з контрольованим вивільненням за даним винаходом у формі стерильної суспензії допускає високі насиченості лікарського препарату на одиницю об'єму композиції та, тому, дає можливість доставляти відносно високі дози арипіпразолу у невеликому об'ємі ін'є-

кції (0,1-600мг лікарського препарату на 1мл суспензії).

Далі, даний винахід передбачає спосіб виготовлення стерильної ліофілізованої композиції арипіпразолу, що описана вище, який включає етапи:

(а) виготовлення стерильної маси арипіпразолу, що переважно має бажаний гранулометричний склад частинок та середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 5 до приблизно 100мкм,

(б) виготовлення стерильного носія для стерильної маси арипіпразолу,

(с) об'єднання стерильної маси арипіпразолу та стерильного носія для утворення стерильної первинної суспензії,

(d) зниження середнього розміру частинок арипіпразолу у стерильній первинній суспензії до розміру від приблизно 1 до приблизно 30 мкм для утворення кінцевої стерильної суспензії та

(е) ліофілізація кінцевої стерильної суспензії для утворення стерильної ліофілізованої суспензії арипіпразолу бажаної поліморфної форми (ангідриду, моногідрату або їх суміші).

При виконанні вищезгаданого способу зменшення середнього розміру частинок стерильної первинної суспензії до бажаного середнього розміру виконують з використанням методики асептичного вологого розмелу, що переважно є асептичним вологим розмелом на кульовому млині. Стерильний вологий розмел є необхідним при утворенні гомогенної та стерильної композиції арипіпразолу з бажаним середнім гранулометричним складом частинок.

Крім того, даний винахід передбачає спосіб ліофілізації кінцевої стерильної суспензії арипіпразолу, яким отримують стерильний ліофілізований арипіпразол бажаної поліморфної форми, тобто, ангідрид, моногідрат або їх суміш.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування шизофренії та пов'язаних з нею хвороб, який включає етап введення пацієнту, що потребує лікування, терапевтичних кількостей вищеприписаної ін'єкційної композиції арипіпразолу з контрольованим вивільненням.

Виявили, що суспензія арипіпразолу, яка суспендується у системі водного розчинника, буде підтримувати суттєво постійну концентрацію у плазмі препарату арипіпразолу, введенного ін'єкцією, переважно внутрішньом'язовою ін'єкцією. "Явище вибуху" не спостерігалось, та значно здивував той факт, що постійну концентрацію у плазмі препарату арипіпразолу можна підтримувати від одного (1) до більш ніж восьми (8) тижнів, використовуючи суспензію арипіпразолу за даним винаходом. Денна початкова доза для композиції арипіпразолу орального введення складає п'ятнадцять (15)мг. Щоб забезпечити дозу препарату, еквівалентну розміру однотижневої - більш ніж восьми-тижневої оральної дози, треба ввести дуже великі кількості препарату у формі одиночної дози. Водну ін'єкційну композицію арипіпразолу за даним винаходом можна вводити для доставки великих кількостей препарату без створення проблем дотримання пацієнтом схеми лікування.

Ін'єкційна композиція арипіпразолу за даним винаходом може включати ангідридну або моногідратну кристалічні форми арипіпразолу або їх су-

міші. Якщо застосовується моногідрат, можливо підтримання збільшеної концентрації препарату у плазмі.

Ін'єкційну композицію арипіпразолу за даним винаходом можна вводити як водну готову до вживання суспензію; однак, ліофілізацією даної суспензії можна отримати більш корисний лікарський препарат.

Фігура 1 є графічним зображенням профілів середніх концентрацій у плазмі композиції за даним винаходом (Приклад 1) по відношенню до часу на паціюках;

Фігура 2 є графічним зображенням профілів середніх концентрацій у плазмі композиції за даним винаходом (Приклад 1) по відношенню до часу на собаках;

Фігура 3 є графічним зображенням профілів середніх концентрацій у плазмі композиції за даним винаходом (Приклад 1) по відношенню до часу на людях.

Стерильна ін'єкційна композиція арипіпразолу з контрольованим вивільненням за даним винаходом буде включати арипіпразол у кількості у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 40%, переважно від приблизно 5 до приблизно 20% та більш переважно від приблизно 8 до приблизно 15% за вагою, виходячи з ваги стерильної ін'єкційної композиції.

Як показали, бажаний середній розмір частинок арипіпразолу є суттєвою умовою у виготовленні ін'єкційної композиції, що має бажані властивості контрольованого вивільнення арипіпразолу. Таким чином, для отримання бажаного контрольованого вивільнення, арипіпразол повинен мати середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 30мкм, переважно від приблизно 1 до приблизно 20мкм та більш переважно від приблизно 1 до приблизно 10-15мкм.

Якщо бажаний період контрольованого вивільнення складає, щонайменш, приблизно два - шість тижнів або більше, переважно приблизно три - приблизно чотири тижні, арипіпразол буде мати середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 20, переважно від приблизно 1 до приблизно 10мкм, більш переважно від приблизно 2 до приблизно 4мкм, та найбільш переважно приблизно 2,5мкм. Арипіпразол, що має середній розмір частинок приблизно 2,5 мкм, буде мати наступний гранулометричний склад часток:

Переважний	Більш переважний
95%<20мкм	95%<8мкм
90%<15мкм	90%<6мкм
50%<10мкм	75%<3мкм
10%<2мкм	50%<1,5мкм
	10%<0,5мкм

Композицію арипіпразолу за даним винаходом буде переважно утворена з:

А. арипіпразолу,

В. його носія, який включає:

(а) один або більше суспензійних агентів,

(б) один або більше агентів, що збільшують об'єм,

(с) один або більше буферів та

(d) необов'язково один або більше агентів, що регулюють рН.

Суспензійний агент буде присутнім у кількості у діапазоні від приблизно 0,2 до приблизно 10% ваги, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 5% ваги, виходячи з загальної ваги стерильної ін'єкційної композиції. Приклади суспензійних агентів, придатних для використання включають, але не обмежуються, одним, двома або більше із наступних: натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, переважними є натрію карбоксиметилцелюлоза та полівінілпіролідон. Інші суспензійні агенти, придатні для застосування у носії для арипіпразолу, включають різні полімери, олігомери з низькою молекулярною масою, натуральні продукти та сурфактанти, включаючи неіонні та іонні сурфактанти, такі як цетил піридинію хлорид, желатин, казеїн, лецитин (фосфатиди), декстран, гліцерин, аравійська камедь, холестерин, трагакант, стеаринова кислота, бензалконію хлорид, стеарат кальцію, гліцерину моностеарат, цетостеариловий спирт, цетомакрогол емульгувальний віск, ефіри сорбіту, поліоксиетилен алкільні ефіри (наприклад, ефіри макроголу, такі як цетомакрогол 1000), поліоксиетиленові похідні касторової олії, ефіри поліоксиетилен сорбіту та жирної кислоти (наприклад, комерційно доступні Tweens®; такі як, наприклад, Tween 20® та Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)); поліетиленгліколі (наприклад, Carbowax 3350®, 1450® та Carborol 934® (Union Carbide)), додецил триметил амонію бромід, поліоксиетилен стеарати, колоїдний діоксид кремнію, фосфати, натрію додецилсульфат, карбоксиметилцелюлоза Ті кальцію, гідроксипропіл целюлози (наприклад, HPC, HPC-SL та HPC-L), метилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлози фталат, некристалічна целюлоза, магнію-алюмінію силікат, триетаноламін, полівініловий спирт (PVA), 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенольний полімер з етилен оксидом та формальдегід (також відомий як тілоксапол, суперіон та тритон), поллоксамери (наприклад, Pluronic F68® та F108®, які є блок-сополімерами етиленоксиду та пропіленоксиду); поллоксаміни (наприклад, Tetronic 908®, також відомий як Poloxamine 908®, який є тетрафункціональним блок-сополімером, похідним від послідовного додавання пропіленоксиду та етиленоксиду до етилендіаміну (BASF Wyadotte Corporation, Парсипані, Нью Джерсі), заряджений фосфоліпід, такий як диміристош фосфатидил гліцерин, діоктилсульфосукцинат (DOSS), Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyadotte Corporation), діалкілефіри натрію сульфосукцинової кислоти (наприклад, Aerosol OT®, який є діоктиловим ефіром натрій сульфосукцинової кислоти (American Cyanamid)); Duponol P®, який є натрій лаурил сульфатом (DuPont); Tritons X-200®, який є алкіл арил поліефір сульфонатом (Rohm and Haas); Crodestas F-110®, який є сумішшю стеарату сахарози та дисстеарату сахарози (Croda Inc.), р-ізононілфеноксиполі-(гліцид), також відомий як

Olin-10G® або Сурфактант 10-G® (Olin Chemicals, Стамфорд, Коннектикут); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); та SA9OHCO, який є $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_4CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); деканоїл-N-метилглюкамід; n-децил-β-D-глюкопіранозид; n-децил-β-D-мальтопіранозид; n-додецил-β-D-глюкопіранозид; n-додецил-β-D-мальтозид; гептаноїл-N-метилглюкамід; n-гептил-β-D-глюкопіранозид; n-гептил-β-D-тіоглюкозид; n-гексил-β-D-глюкопіранозид; наноїл-N-метилглюкамід; n-ноніл-β-D-глюкопіранозид; октаноїл-N-метилглюкамід; n-октил-β-D-глюкопіранозид; октил-β-D-тіоглюкопіранозид та подібні.

Більшість з цих суспензійних агентів є відомими фармацевтичними наповнювачами та детально описані у [роботі Handbook of Pharmaceutical Excipients, виданій Американською Фармацевтичною Асоціацією спільно з Фармацевтичною Спілкою Великобританії (The Pharmaceutical Society of Great Britain) (The Pharmaceutical Press, 1986)], зокрема включеної у даний опис посиланням. Суспензійні агенти є комерційно доступними та/або можуть бути виготовлені за методиками, відомими у даній галузі.

Карбоксиметилцелюлоза або її натрієва сіль є особливо переважною, коли бажаний середній розмір частинок складає приблизно 1мкм або вище.

Агент, що збільшує об'єм, (також згадується як криогенний/ліофілізований протектор) буде присутнім у кількості, що знаходиться у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 10% ваги, переважно від приблизно 3 до приблизно 8% ваги, більш переважно від приблизно 4 до приблизно 5% ваги, виходячи з загальної ваги стерильної ін'єкційної композиції. Приклади агентів, що збільшують об'єм, придатних для використання за даним винаходом, включають, але не обмежуються, один, два або більше з наступних: маніт, сахароза, мальтоза, ксиліт, глюкоза, крохмалі, сорбіт та подібне, маніт є переважним для композицій, де середній розмір частинок складає приблизно 1мкм або вище. Виявили, що ксиліт та/або сорбіт підвищують стабільність композиції арипіпразолу інгібуванням росту кристалів та агрегації частинок лікарського препарату, так що можна досягти та підтримувати бажаний розмір частинок.

Буфер буде застосовуватись у кількості, здатній регулювати рН водної суспензії ліофілізованої композиції арипіпразолу у діапазоні від приблизно 6 до приблизно 8, переважно приблизно 7. Для досягнення такої рН, звичайно буфер, в залежності від його типу, буде застосовуватись у кількості, що знаходиться у діапазоні від приблизно 0,02 до приблизно 2% ваги, переважно від приблизно 0,03 до приблизно 1% ваги, та більш переважно приблизно 0,1% ваги, виходячи з загальної ваги стерильної ін'єкційної композиції. Приклади буферів, придатних для застосування за даним винаходом, включають, але не обмежуються, один, два або більше з наступних: фосфат натрію, фосфат калію або Тріс-буфер, переважним є фосфат натрію.

Ліофілізована композиція за даним винаходом може необов'язково включати агент, що регулює

pH, який застосовується у кількості, здатній регулювати pH водної суспензії ліофілізованого арипіпразолу у діапазоні від приблизно 6 до приблизно 7,5, переважно приблизно 7, та може бути кислотою або основою в залежності від необхідності підняти або понизити pH водної суспензії ліофілізованого арипіпразолу для досягнення бажаного нейтрального pH приблизно 7. Таким чином, коли необхідно знизити pH, може застосовуватися кислотний агент, що регулює pH, такий як хлороводнева кислота або оцтова кислота, переважно хлороводнева кислота. Коли pH необхідно підняти, буде застосовуватися основний агент, що регулює pH, такий як гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат кальцію, оксид магнію або гідроксид магнію, переважно гідроксид натрію.

Ліофілізовані композиції арипіпразолу можуть містити кількість води для ін'єкцій для доставки від приблизно 10 до приблизно 400 мг арипіпразолу у об'ємі 2,5 мл або менше, переважно 2 мл для двох-шести тижневої дози.

При виконанні способу виготовлення ліофілізованої композиції арипіпразолу за даним винаходом необхідно, щоб усе було стерильним, так щоб стерильний арипіпразол та стерильний носій були об'єднані асептично для утворення стерильної суспензії, та щоб стерильна суспензія була ліофілізована способом для утворення стерильного ліофілізованого порошку або осаду. Таким чином, застосовується асептична методика для отримання стерильної маси арипіпразолу з бажаним гранулометричним складом частинок. Стерильна маса арипіпразолу буде мати середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 5 до приблизно 100 мкм, переважно від приблизно 10 до приблизно 90 мкм.

Переважно, використовується спосіб кристалізації струменів, що зіштовхуються, для отримання стерильного арипіпразолу з бажаним розміром частинок та вузьким гранулометричним складом, високою площею поверхні, високою хімічною чистотою, високою стабільністю через поліпшену кристалічну структуру при безперервній обробці.

При кристалізації струменів, що зіштовхуються, використовують два потоки струменів, що спрямовані один на одного. Один з потоків несе насичений розчин арипіпразолу, а другий несе антирозчинник, такий як вода. Два потоки зіштовхуються один з одним, що приводить до швидкого гомогенного змішування та перенасичення через високу турбулентність та високу інтенсивність мікрозмішування при ударі. Це негайне досягнення перенасичення ініціює швидке ядроутворення. Загалом, середній розмір кристалу зменшується із збільшенням перенасичення та зменшенням температури антирозчинника. Тому, щоб отримати найменший розмір частинок, доцільно мати максимально можливу концентрацію насиченого розчину та саму низьку температуру антирозчинника.

Носій для стерильної маси арипіпразолу, включаючи суспензійний агент, агент, що збільшує об'єм, буфер, необхідов'язково агент, що регулює pH, та воду, готують та піддають стерилізації. Після цього стерильну масу арипіпразолу та стерильний носій асептично об'єднують для утворення стерильної первинної суспензії, та зменшують розмір

частинок арипіпразолу до бажаного рівня. Це переважно виконують з використанням методики стерильного вологого розмелу, де стерильні частинки арипіпразолу, дисперговані у стерильному носію, піддаються обробці на приладах для розмелу у присутності середовища для розмелу для зменшення розміру частинок арипіпразолу до діапазону від приблизно 1 до приблизно 10 мкм, в залежності від бажаного періоду контрольованого вивільнення.

Методика асептичного вологого розмелу є переважно розмелом на кульовому млині. Якщо бажаний середній розмір частинок арипіпразолу складає вище приблизно 1 мкм, первинну суспензію (об'єднаних арипіпразолу та носія) пропускають крізь вологий кульовий млин один раз (одиночне пропускання) при від приблизно 5 до приблизно 15 л/година, переважно від приблизно 8 до приблизно 12 л/година та більш переважно приблизно 10 л/година для зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу до бажаного діапазону, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 5 мкм.

Крім кульових млинів, таких як млини Duno mill, можуть застосовуватися інші млини з низькою та високою потужністю, такі як валковий млин, та можуть застосовуватися млини з високою потужністю, такі як млини Netzsch, млини DC та планетарні млини. Однак, суттєво, що методика розмелу та обладнання, що застосовується, придатні для утворення стерильної композиції арипіпразолу з бажаним середнім розміром частинок.

Інші методики зменшення розміру частинок, що можуть застосовуватися, включають асептичну контрольовану кристалізацію, гомогенізацію з великим зусиллям зсуву, гомогенізацію під високим тиском та мікрофлюїдизацію для отримання частинок, що мають середній розмір у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 100 мкм..

Утвореною фінальною суспензією асептично заповнюють стерильні ампули та асептично загрузають у стерилізовану сублимаційну сушарку. Суттєво, що ретельно розроблений цикл ліофілізації застосовують, щоб утворити та/або підтримати бажану кристалічну форму арипіпразолу, який, як відомо, існує у формі моногідрату (арипіпразолу гідрат А), також як і у множині ангідридних форм, а саме кристали ангідриду В, кристали ангідриду С, кристали ангідриду D, кристали ангідриду Е, кристали ангідриду F та кристали ангідриду G, усі, які можуть застосовуватися у композиції за даним винаходом.

Арипіпразолу моногідрат (гранули) або гідрат, як згадано нижче, за даним винаходом мають фізико-хімічні властивості, приведені у пунктах (1)-(5) нижче. Даний арипіпразолу гідрат описаний далі як "арипіпразолу гідрат А".

(1) Він має ендотермічну криву, що характеризується появленням невеликого піку при приблизно 71°C та поступового ендотермічного піку біля 60°C-120°C.

(2) Він має спектр $^1\text{H-NMR}$ (ядерного магнітного резонансу) з характерними піками при 1,55-1,63 частин на мільйон (m, 2H), 1,68-1,78 частин на мільйон (m, 2H), 2,35-2,46 частин на мільйон (m, 4H), 2,48-2,56 частин на мільйон (m,

4H+DMSO(диметилсульфоксид)), 2,78 частин на мільйон (t, J=7,4Hz, 2H), 2,97 частин на мільйон (brt, J=4,6Hz, 4H), 3,92 частин на мільйон (t, J=6,3Hz, 2H), 6,43 частин на мільйон (d, J=2,4Hz, 1H), 6,49 частин на мільйон (dd, J=8,4Hz, J=2,4Hz, 1H), 7,04 частин на мільйон (d, J=8,1Hz, 1H), 7,11-7,17 частин на мільйон (m, 1H), 7,28-7,32 частин на мільйон (m, 2H) та 10,00 частин на мільйон (s, 1H).

(3) Він має спектр рентгенівської порошкової дифрактометрії з характерними піками при $2\theta=12,6^\circ$, $15,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $22,5^\circ$ та $24,8^\circ$.

(4) Він має чіткі інфрачервоні поглинальні смуги при 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187,963 та 784cm^{-1} у IR (інфрачервоному) спектрі (KBr).

(5) Він має середній розмір гранул 50мкм або менше.

Арипіпразолу гідрат А виготовлений традиційним розмелом арипіпразолу гідрату.

Для розмелу арипіпразолу гідрату застосовуються способи традиційного розмелу. Наприклад, арипіпразол гідрат можна змолоти у машині для розмелу. Можуть застосовуватись широко розповсюджені машини для розмелу, такі як машина для найтоншого розмелу, штифтовий млин, струминний млин або кульовий млин. Серед них переважно є машина для найтоншого розмелу.

Відносно специфічних умов розмелу, якщо застосовується машина для найтоншого розмелу, для головної осі може, наприклад, використовуватись швидкість обертання 5000-15000об/хвилина з обертанням механізму подачі 10-30об/хвилина та розміром отворів екрану 1-5мм.

Середній розмір гранул арипіпразолу гідрату А, отриманих розмелом, звичайно повинен складати 50мкм або менше, переважно 30мкм або менше. Середній розмір гранул можна визначити способом вимірювання розміру гранул, описаним далі.

Вимірювання розміру гранул: 0,1г гранул, що треба виміряти, суспендували у 20мл розчину 0,5г соєвого лецитину у n-гексані, та розмір гранул виміряли з використанням приладу вимірювання гранулометричного складу (Microtrack HRA, Microtrack Co.).

Кристали арипіпразолу ангідриду за даним винаходом мають фізико-хімічні властивості, приведені у пунктах (6)-(10) нижче. Ці кристали арипіпразолу ангідриду згадуються далі як "кристали арипіпразолу ангідриду В".

(6) Вони мають спектр $^1\text{H-NMR}$, який по суті є таким самим як спектр $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS (тетраметилсилан)). Зокрема, вони мають характерні піки при 1,55-1,63 частин на мільйон (m, 2H), 1,68-1,78 частин на мільйон (m, 2H), 2,35-2,46 частин на мільйон (m, 4H), 2,48-2,56 частин на мільйон (m, 4H+DMSO), 2,78 частин на мільйон (t, J=7,4Hz, 2H), 2,97 частин на мільйон (brt, J=4,6Hz, 4H), 3,92 частин на мільйон (t, J=6,3Hz, 2H), 6,43 частин на мільйон (d, J=2,4Hz, 1H), 6,49 частин на мільйон (dd, J=8,4Hz, J=2,4Hz, 1H), 7,04 частин на мільйон (d, J=8,1Hz, 1H), 7,11-7,17 частин на мільйон (m, 1H), 7,28-7,32 частин на мільйон (m, 2H) та 10,00 частин на мільйон (s, 1H).

(7) Вони мають спектр рентгенівської порошкової дифрактометрії з характерними піками при $2\theta=11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ та $22,1^\circ$.

(8) Вони мають чіткі інфрачервоні поглинальні смуги при 2945, 2812, 1678, 1627,1448,1377,1173,960 та 779cm^{-1} у IR спектрі (KBr).

(9) Вони демонструють ендотермічний пік біля приблизно $141,5^\circ\text{C}$ при термогравіметричному/диференційному термічному аналізі (швидкість нагрівання $5^\circ\text{C}/\text{хвилина}$).

(10) Вони демонструють ендотермічний пік біля приблизно $140,7^\circ\text{C}$ при диференційній скануючій калориметрії (швидкість нагрівання $5^\circ\text{C}/\text{хвилина}$).

Кристали арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом мають низьку гігроскопічність. Наприклад, кристали арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом зберігають вміст води 0,4% або менше після 24 годин знаходження у десикаторі при температурі 60°C та вологості 100%.

Можуть застосовуватись відомі методи вимірювання вмісту води, оскільки, це методи, що звичайно застосовуються для вимірювання вмісту води у кристалах, наприклад, такий як метод Karl Fischer.

Кристали арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом отримують, наприклад, нагріванням вищезгаданого арипіпразолу гідрату А при $90-125^\circ\text{C}$. Час нагрівання складає звичайно приблизно 3-50 годин в залежності від температури нагрівання. Час нагрівання та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності, так що, наприклад, час нагрівання буде тим більше, чим нижче температура нагрівання, та тим менше, чим вище температура нагрівання. Зокрема, якщо температура нагрівання арипіпразолу гідрату А складає 100°C , час нагрівання звичайно повинен складати 18 годин або більше або переважно приблизно 24 годин. Якщо температура нагрівання арипіпразолу гідрату А складає 120°C , з іншого боку, час нагрівання може бути приблизно 3 години. Кристали арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом можна отримати звичайно нагріванням арипіпразолу гідрату А протягом приблизно 18 годин при 100°C та потім нагріванням його протягом приблизно 3 годин при 120°C .

До того ж, кристали арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом отримують, наприклад, нагріванням звичайних кристалів арипіпразолу ангідриду при $90-125^\circ\text{C}$. Час нагрівання складає звичайно приблизно 3-50 годин в залежності від температури нагрівання. Час нагрівання та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності, як описано вище. Зокрема, якщо температура нагрівання кристалів арипіпразолу ангідриду складає 100°C , час нагрівання може бути приблизно 4 години, а якщо температура нагрівання складає 120°C , час нагрівання може бути приблизно 3 години.

Кристали арипіпразолу ангідриду, які є сировиною для виготовлення кристалів арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом виготовлені, наприклад, за Способом а або b нижче.

Спосіб а

Кристали арипіпразолу ангідриду В виготовляють за відомими способами, наприклад, реакцією 7-(4-бромбутоксигі)-3,4-дигідрокарбостирилу з 1-(2,3-дихлорфеніл)-піперидином та перекристалізацією утворених неочищених кристалів арипіпразолу з етанолу, як описано у [Прикладі 1 патентного документу Японії №191256/1990].

Спосіб b

Кристали арипіпразолу ангідриду В виготовляють нагріванням звичайного арипіпразолу гідрату при температурі, щонайменш, 60°C та менш ніж 90°C. Час нагрівання звичайно складає приблизно 1-30 годин в залежності від температури нагрівання. Час нагрівання та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності, як описано вище. Зокрема, якщо температура нагрівання арипіпразолу гідрату складає приблизно 60°C, то час нагрівання може бути приблизно 8 годин, тоді як, якщо температура нагрівання складає 80°C, час нагрівання може бути приблизно 4 години.

Спосіб b описаний у [Матеріалах четвертого японо-корейського симпозиуму по технології розділення (Жовтень 6-8, 1996)].

Крім того, кристали арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом отримують, наприклад, нагріванням звичайного арипіпразолу гідрату при 90-125°C. Час нагрівання складає звичайно приблизно 3-50 годин, в залежності від температури нагрівання. Час нагрівання та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності. Зокрема, якщо температура нагрівання арипіпразолу гідрату складає 100°C, час нагрівання може бути приблизно 24 години, тоді як, якщо температура нагрівання складає 120°C, час нагрівання може бути приблизно 3 години.

Арипіпразолу гідрат, який є сировиною для виготовлення кристалів арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом, отримують, наприклад, за Способом c нижче.

Спосіб c

Арипіпразолу гідрат отримують розчиненням кристалів арипіпразолу ангідриду, виготовлених за Способом a вище, у водному розчиннику, нагріванням, а потім охолодженням утвореного розчину. Застосовуючи даний спосіб, арипіпразолу гідрат осаджують у вигляді кристалів у водному розчиннику.

Як водний розчинник звичайно застосовують органічний розчинник, що містить воду. Органічний

розчинник, такий як, наприклад, спирт, такий як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, кетон, такий як ацетон, ефір, такий як тетрагідрофур, диметилформамід, або їх суміш, повинен змішуватися з водою, особливо переважним є етанол. Кількість води у водному розчиннику може складати 10-25% ваги розчинника або переважно близько 20% ваги.

Як згадано вище, кристали арипіпразолу ангідриду В за даним винаходом отримують нагріванням при 90-125°C арипіпразолу гідрату А, звичайні кристали арипіпразолу ангідриду або звичайний арипіпразолу гідрат та арипіпразолу гідрат А, звичайні кристали арипіпразолу ангідриду або звичайний арипіпразолу гідрат можуть застосовуватися або окремо, або у комбінації.

Вищезгадані кристалічні форми та інші кристалічні форми арипіпразолу та способи виготовлення таких кристалічних форм, які можна застосовувати за даним винаходом, включають гідрат А та кристали ангідриду В, а також кристали ангідриду С, кристали ангідриду D, кристали ангідриду Е, кристали ангідриду F та кристали ангідриду G, як описано в [патентному документі РСТ WO 03/26659, опублікованому 4 квітня, 2003].

Якщо у ліофілізованій композиції бажана моногідратна форма арипіпразолу, тоді цикл ліофілізації повинен включати охолодження композиції до приблизно -40°C з придатною швидкістю охолодження. Первинне сушіння треба виконувати при температурі нижче близько 0°C, при придатному вакуумі та тривалості.

Якщо в ліофілізованій композиції бажана ангідридна форма арипіпразолу, тоді цикл ліофілізації повинен включати три фази: заморожування, первинне сушіння та вторинне сушіння. Фаза заморожування повинна включати охолодження композиції до приблизно -40°C з придатною швидкістю охолодження. Первинне сушіння треба виконувати при температурі нижче близько 0°C, при придатному вакуумі та тривалості. Вторинне сушіння треба виконувати при температурі вище близько 0°C, при придатному вакуумі та тривалості.

Ампули з утвореною ліофілізованою суспензією арипіпразолу асептично закупорюють при атмосферному тиску або частковому вакуумі та герметизують.

Переважні ін'єкційні композиції у формі водних суспензій приведені нижче:

Переважний розмір частинок приблизно 1-10мкм (переважно приблизно 2,5мкм)

	Діапазон % вага/об'єм	Переважний діапазон % вага/об'єм
(1) Стерильний арипіпразол – (середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 5 мкм)	1 - 40	8 - 15
(2) Суспензійний агент (переважно натрієва сіль карбоксиметилцелюлози)	0,2 - 10	0,5 - 5

(3) Агент, що збільшує об'єм, (переважно маніт)	1 - 10	4 - 5
(4) Буфер (переважно фосфат натрію) (регулює рН від приблизно 6 до приблизно 7,5)	0,02 - 2	0,03 - 1
(5) Агент, що регулює рН, (переважно гідроксид натрію) (регулює рН від приблизно 6 до приблизно 7,5)	По необхідності	По необхідності
(6) Вода для ін'єкції	По необхідності	По необхідності

Арипіпразол буде присутнім у водній ін'єкційній композиції у кількості від приблизно 1 до приблизно 40% (вага/об'єм), переважно від приблизно 5 до приблизно 20% (вага/об'єм) та більш переважно від приблизно 8 до приблизно 15% (вага/об'єм), виходячи із загальної ін'єкційної композиції.

У переважному варіанті здійснення арипіпразол буде присутнім у водній ін'єкційній композиції від приблизно 50 до приблизно 400мг/2мл композиції, переважно від приблизно 100 до приблизно 200мг/мл композиції.

Переважна індивідуальна доза ін'єкційних композицій за даним винаходом викладена нижче:

арипіпразол	100 мг	200 мг	400 мг
карбоксиметилцелюлоза	9 мг	9 мг	9 мг
маніт	45 мг	45 мг	45 мг
фосфат натрію	0,8 мг	0,8 мг	0,8 мг
гідроксид натрію	у кількості, достатній для доведення рН до 7	у кількості, достатній для доведення рН до 7	у кількості, достатній для доведення рН до 7
вода для ін'єкції	у кількості, достатній для доведення до 1 мл	у кількості, достатній для доведення до 1 мл	у кількості, достатній для доведення до 1 мл

Композиції арипіпразолу за даним винаходом застосовують для лікування шизофренії та пов'язаних з нею розладів, таких як біполярний розлад та деменція, у людей. Переважним дозуванням для ін'єкційних композицій за даним винаходом буде одиночна ін'єкція або багаторазові ін'єкції, що містять від приблизно 100 до приблизно 400 мг арипіпразолу на мл, що дають один - два рази на місяць. Ін'єкційна композиція переважно вводиться внутрішньом'язово, але підшкірні ін'єкції також прийнятні.

Наступні приклади представляють переважні варіанти здійснення за даним винаходом.

Приклади

Приклад 1

Ін'єкційну (внутрішньом'язову пролонговану) водну суспензію арипіпразолу (200мг арипіпразолу на 2мл, 200мг/ампула) виготовили наступним чином.

Мікросуспензія арипіпразолу, виготовлена за допомогою середовища для розмелу

Дисперсію мікрочастинок арипіпразолу виготовили з використанням DYNOC®-MLL (тип KDL A, виробництва Willy A. Bachoffen AG Maschinenfabrik, Базель, Швейцарія).

Наступні інгредієнти помістили до 3л скляної посудини с подвійними стінками, яку тримали при 15°C (±5°C), для утворення стерильної первинної суспензії:

Арипіпразол	100г
Карбоксиметилцелюлоза, натрієва сіль 7L2P	9,0г
Маніт	45г
Фосфат натрію, одноосновний	0,8г
Розчин гідроксиду натрію, 1н	у кількості, достатній для доведення рН до 7
Вода для ін'єкції	у кількості, достатній для доведення до 1040г

Первинну суспензію змішували при 500-1000об/хвилина протягом приблизно 0,5 години та потім при 300-500об/хвилина протягом ще 1 години під вакуумом до 20"Hg (±5"Hg).

Середовище для розмелу отримали за способом виготовлення середовища для розмелу. Контейнер для розмелу частково наповнили гранулами оксиду цирконію, та дисперсію пропустили крізь млин, що працює у наступних умовах:

Контейнер для 0,6л посудина з нержавіючої сталі з подвійними стінками, заповненими водою

Температура охолодження: 15°C (±5°C)

Швидкість перемішування: 2500об/хвилина

Середовище для 500мл надщільних (VHD) розмелу: гранул оксиду цирконію

Швидкість потоку суспензії: 10л/година

Час розмелу: 6 хвилин

Після однократного розмелу зразок суспензії, що обробляється, витягли та оцінили на гранулометричний склад частинок з використанням Лазерного Аналізатору Гранулометричного Складу Частинок Horiba LA-910. Частинок повинні були мати середній розмір 2,5мкм та наступний гранулометричний склад: 10%<0,4мкм, 50%<1,6мкм, 75%<3,3мкм, 90%<5,9мкм та 95%<7,6мкм.

Стерильні ампули асептично заповнили 2,5мл вищезгаданої суспензії, які потім асептично частково закупорили стерильними пробками. Ампули асептично передали до сублімаційної сушарки та ліофілізували за наступним циклом:

(а) термічна обробка: заморозили продукт при -40°C протягом 0,1-1 години та витримували при -40°C протягом, щонайменш, 3 годин,

(b) охолодили конденсатор до -50°C або нижче,

(c) первинне сушіння: знизили тиск у камері до приблизно 100мкм Hg та підвищили температуру продукту до -5°C протягом приблизно 2 годин; продовжили первинне сушіння при -5°C та 100мкм Hg протягом, щонайменш, 48 годин,

(d) закупорили ампули під атмосферним тиском або частковим вакуумом з використанням стерильного азоту або повітря та витягли їх з сублімаційної сушарки,

(у) запечатали ампули відповідними печатками та етикеткою.

Приклад 2

Ін'єкційну (внутрішньом'язову пролонговану) водну суспензію арипіпазолу (200мг арипіпазолу на 2мл, 200мг/ампула) виготовили наступним чином.

Мікросуспензія арипіпазолу, виготовлена кристалізацією струменів, що зіштовхуються

Дисперсію мікрочастинок арипіпазолу виготовили з використанням кристалізації струменів, що зіштовхуються.

Для утворення стерильної маси арипіпазолу застосовували наступну методику:

1. Суспендували 100г арипіпазолу у 2000мл 95% етанолу. Нагріли суспензію до 80°C, доки вона не стала прозорим розчином.

2. Просвітили розчин арипіпазолу фільтруванням у посудину для тимчасового зберігання та тримали при 80°C.

3. Профільтрували 2000мл води в іншу посудину для тимчасового зберігання та нагріли до 80°C.

4. Прокачали розчин арипіпазолу через форсунку діаметром 0,02 дюйми при 0,25кг/хвилина, та зіштовхнули її струмінь із струменем 30°C води,

що подавали при 0,25кг/хвилина через форсунку діаметром 0,02 дюйми, для утворення суспензії кристалів, яку зібрали у посудину для зіткнення.

5. Змішували утворену суспензію кристалів у посудині для зіткнення при безперервному подаванні її до приймача для підтримання постійного об'єму у посудині для зіткнення.

6. Після зіткнення охолодили суспензію у приймачі до кімнатної температури.

7. Суспензію відфільтрували.

8. Сушили вологий осад при 35°C під вакуумом до утворення 100г (96% відновлення) арипіпазолу із зменшеним розміром частинок (90%<100мкм).

Наступні інгредієнти помістили до 3л скляної посудини з подвійними стінками, що тримали при 15°C (±5°C), для утворення стерильної первинної суспензії:

Арипіпазол (виготовлений кристалізацією струменів, що зіштовхуються) 100г

Карбоксиметилцелюлоза, натрієва сіль 7L2P 9,0г

Маніт 45г

Фосфат натрію, одноосновний 0,8г

Розчин гідроксиду натрію, 1н у кількості, достатній для доведення pH до 7

Вода, USP у кількості, достатній для доведення до 1040г

Стерильну суспензію змішували при 500-1000об/хвилина протягом приблизно 0,5 години та потім при 300-500об/хвилина протягом ще 1 години під вакуумом до 20"Hg (±5"Hg).

Стерильна суспензія, як з'ясували, містить частинки з середнім розміром 2,5мкм та наступним гранулометричним складом:

10%<0,4мкм

50%<1,6мкм

75%<3,3мкм

90%<5,9мкм

95%<7,5мкм

Стерильні ампули асептично заповнили 2,5мл вищезгаданої суспензії, які потім асептично частково закупорили стерильними пробками. Ампули асептично передали до сублімаційної сушарки та ліофілізували за наступним циклом:

(а) термічна обробка: заморозили продукт при -40°C за 0,1-1 годину та витримували при -40°C протягом, щонайменш, 6 годин,

(b) знизили температуру у холодильнику до -50°C або нижче,

(c) первинне сушіння: знизили тиск у камері до приблизно 100мкм Hg та підвищили температуру продукту до -5°C протягом приблизно 2 годин; продовжили первинне сушіння при -5°C та 100мкм Hg протягом, щонайменш, 48 годин,

(d) закупорили ампули під атмосферним тиском або частковим вакуумом з використанням стерильного азоту або повітря та витягають з сублімаційної сушарки,

(е) запечатали ампули відповідними печатками та етикеткою.

Приклад 3 (Фармакокінетичні дані тварин)

А. Однократна внутрішньом'язова пролонгована доза, досліджувана на пацюках

Внутрішньом'язову пролонговану композицію арипіразолу, виготовлену за Прикладом 1, ввели у м'яз стегна п'ятнадцяти пацюкам (М-самці, Ф-самки) дозами 12,5, 25 та 50 мг/кг. Зразки крові для оцінки системного впливу після внутрішньом'язового пролонгованого введення арипіразолу відбирали у дні 1 (6 годин після введення), 2, 4, 7, 10, 15, 22, 28, 36 та 43 та аналізували на арипіразол. На Фігурі 1 показані профілі середніх концентрацій арипіразолу у плазмі пацюків в залежності від часу.

В. Однократна внутрішньом'язова пролонгована доза, досліджувана на собаках

Внутрішньом'язову пролонговану композицію арипіразолу, виготовлену за Прикладом 1, ввели у м'яз стегна п'яти собакам (М-самці, Ф-самки) дозами 100, 200 та 400 мг. Зразки крові для оцінки системного впливу після внутрішньом'язового пролонгованого введення арипіразолу відбирали у дні 1 (10 та 30 хвилин та 1,3 і 8 годин після введення), 2,4,7,10,15,22,28, 36 та 42 та аналізували на арипіразол. На Фігурі 2 показані профілі середніх концентрацій арипіразолу у плазмі собак в залежності від часу.

Фармакокінетичні профілі

На Фігурі 1 графічно зображені профілі середньої концентрації арипіразолу у сироватці пацюків в залежності від часу. Водні суспензії арипіпра-

золу показали стійку концентрацію в сироватці протягом, щонайменш, 4 тижнів на моделі пацюків.

На Фігурі 2 графічно зображені профілі середньої концентрації арипіразолу у сироватці собак в залежності від часу. Водні суспензії арипіразолу показали стійку концентрацію в сироватці протягом 3-4 тижнів на моделі собак.

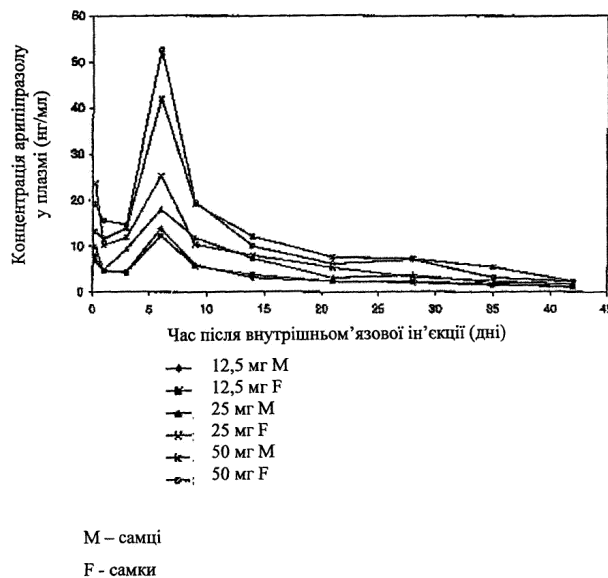
Приклад 4 (Фармакокінетичні дані людей)

Однократна внутрішньом'язова пролонгована доза, досліджувана на пацієнтах

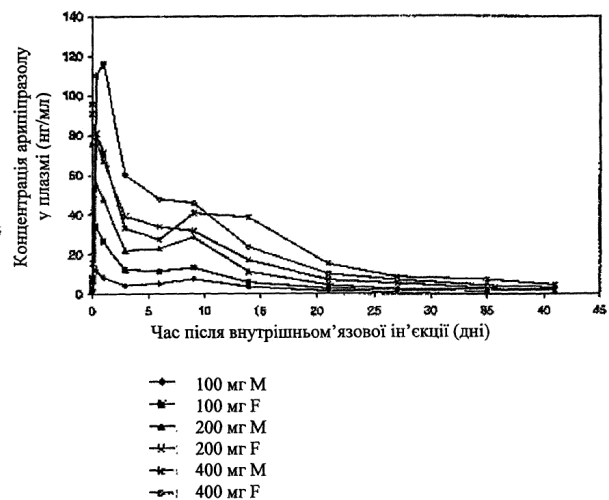
Внутрішньом'язову пролонговану композицію арипіразолу, виготовлену за Прикладом 1, вводили внутрішньом'язово пацієнтам з діагнозом хронічної, стабільної шизофренії або шизоафективного розладу. План дослідження включав введення 5мг дози розчину арипіразолу усім суб'єктам з наступною однократною внутрішньом'язовою пролонгованою дозою - 15, 50 та 100мг кожному пацієнту. Зразки для фармакокінетичного аналізу відбирали доки концентрації арипіразолу у плазмі не стали менше, ніж нижча границя визначення кількості (LLQ) при 2 послідовних вимірюваннях.

На Фігурі 3 показані профілі середніх концентрацій арипіразолу у плазмі в залежності від часу у суб'єктів 2 та 3, яким ввели 15мг внутрішньом'язової пролонгованої дози, та у суб'єктів 4 та 5, які отримали 50мг внутрішньом'язової пролонгованої дози. В усіх випадках рівні арипіразолу у плазмі показали швидкий початок вивільнення та тривалість вивільнення протягом, щонайменш, 30 днів.

Фігура 1

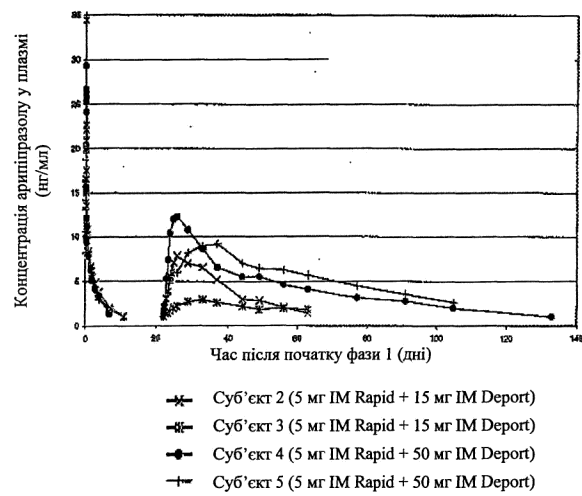


Фігура 2



Фігура 3

Попередні фармакокінетичні результати внутрішньом'язового
продовжаного арипіразолу у людей



IM Rapid – внутрішньом'язовий швидкого вивільнення

IM Deport – внутрішньом'язовий пролонгований