



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85235 (13) C2  
(51) МПК  
A61P 25/18 (2006.01)  
C07D 215/227 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНИЙ БЕЗВОДНИЙ АРИПІПРАЗОЛ D, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ КРИСТАЛІЧНИЙ БЕЗВОДНИЙ АРИПІПРАЗОЛ D, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) а200612803  
(22) 25.09.2002  
(24) 12.01.2009  
(31) 2,379,005  
(32) 27.03.2002  
(33) СА  
(31) 2001-290645  
(32) 25.09.2001  
(33) JP  
(31) 2001-348276  
(32) 14.11.2001  
(33) JP  
(62) 2003010503, 25.09.2002  
(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.  
(72) БАНДО, ТАКУДЗІ, АОКІ, САТОСІ, JP/JР, КА-  
ВАСАКІ, ДЗІЮНІТІ, JP/JР, ІСІГАМІ, МАКОТО,  
JP/JР, ТАНІГУТІ, ЮІТІ, JP/JР, ЯБУУТІ, ЧУЙОСІ,  
JP/JР, ФУДЗІМОТО, КІЙОСІ, JP/JР, НІСІОКА ЙО-  
СІХІРО, JP/JР, КОБАЯСІ НОРІЮКІ, JP/JР, ФУДЗІ-  
МУРА ЦУТОМУ, JP/JР, ТАКАХАСІ МАСАНОРІ,  
JP/JР, АБЕ КАОРУ, JP/JР, НАКАГАВА ТОМОНОРІ,  
JP/JР, СІНХАМА КОІТІ, УЦУМІ НАОТО, JP/JР,  
ТОМІНАГА МІТІАКІ, JP/JР, ООЙ ЙОСІХІРО, JP/JР,  
ЯМАДА СЬОХЕЙ, JP/JР, ТОМІКАВА КЕНДЗІ, JP/JР  
(73) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТІКЕЛ КО., ЛТД.  
(56) Yasuo Oshiro et al. J. Med. Chem. 1998, Vol.41,  
No5 pp. 658-667  
EP 0367141  
(57) 1. Кристалічний безводний арипіпразол D,  
який має:  
порошковий рентгенодифракційний спектр, що має  
характерні піки порошкової рентгенодифракції при  
2θ = 8,7°, 11,6°, 16,3°, 17,7°, 18,6°, 20,3°, 23,4° та  
25,0°;

2

чіткі інфрачервоні смуги вбирання при 2946, 1681,  
1375, 1273, 1175 та 862 см<sup>-1</sup>;  
ендотермічний пік на кривій термогравіметрії/ДТА  
(швидкість нагрівання 5°/хв) близько 136,80 °C та  
141,6 °C;  
твердотільний <sup>13</sup>C - ЯМР спектр з характерними  
піками при 32,1 ч. на млн., 62,2 ч. на млн., 66,6 ч.  
на млн., 104,1 ч. на млн., 152,4 ч. на млн., 158,4 ч.  
на млн. та 174,1 ч. на млн.  
2. Спосіб приготування кристалічного безводного  
арипіпразолу D за п. 1, який **відрізняється** тим,  
що провадять перекристалізацію з толуолу.  
3. Фармацевтична композиція, яка містить криста-  
лічний безводний арипіпразол D за п. 1 разом з  
фармакологічно прийнятними носіями.  
4. Спосіб приготування гранул, який **відрізняєть-  
ся** тим, що провадять вологе гранулювання крис-  
талічного безводного арипіпразолу D за п. 1, ви-  
сушують одержані гранули при 70-100 °C,  
класифікують їх, після чого знову сушать класифі-  
ковані гранули при 70-100 °C.  
5. Спосіб одержання фармацевтичної твердої  
оральної композиції, який **відрізняється** тим, що  
кристалічний безводний арипіпразол D за п. 1 змі-  
шують з одним або кількома фармакологічно при-  
йнятними носіями і сушать при 70-100 °C.  
6. Фармацевтична тверда оральна композиція з  
вмістом кристалічного безводного арипіпразолу D  
за п. 1 й одного або кількох фармакологічно при-  
йнятних носіїв, яка має принаймні одну швидкість  
розчинення, вибрану з групи, що містить 60 % або  
більше при pH 4,5 за 30 хвилин, 70 % або більше  
при pH 4,5 за 60 хвилин та 55 % або більше при  
pH 5,0 за 60 хвилин.

Винахід стосується удосконаленої форми ари-  
піпразолу зі зменшеною гігроскопічністю та спосо-  
бу одержання цієї удосконаленої форми.

Арипіпразол, 7-[4-[4(2,3-діхлорфеніл)-1-  
піперазиніл]-бутокс]-3,4-дігідрокاربостиріл або 7-  
[4-[4(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]-бутокс]-3,4-

дігідро-2(1H)-хінолінон, є атипичним антипсихотич-  
ним засобом для лікування шизофренії [US  
4734416 та 5006528]. Шизофренія - це поширений  
психоз, який характеризується маніями, галюци-  
націями та повним відчуженням від оточення. Ши-  
зофренія, як правило, починається у віці від 16 до

(19) UA (11) 85235 (13) C2

25 років та вражає 1 зі 100 людей у світі. Вона поширена набагато більше, ніж хвороба Альцгеймера, множинний склероз, інсулінозалежний діабет та м'язова дистрофія. Рання діагностика та лікування можуть значно полегшити одужання. Більш того, раннє лікарське втручання може відвернути коштovanу госпіталізацію.

Згідно з [прикладом 1 викладеної заявки Японії №191256/1990], кристали безводного аріпіпразолу одержують, наприклад, реакцією 7-(4-бромбутоксиг) 3,4-дігідрокарбостирілу з 1-(2,3-діхлорфеніл)перацином та перекристалізацією одержаного безводного аріпіпразолу з етанолом. Також, як витікає з [Праць 4-го японо-корейського симпозиуму з розділення (6-8 жовтня 1996р.)], кристали безводного аріпіпразолу готують нагріванням гідрату аріпіпразолу при 80°C. Однак одержані зазначеними способами кристали безводного аріпіпразолу мають суттєвий недолік - вони надто гігроскопічні.

Гігроскопічність цих кристалів утруднює їх обробку, бо доводиться вживати коштовних та виснажливих заходів, щоб виключити їхній контакт з вологою при виготовленні та змішуванні. Під дією вологи безводна форма набирає воду й перетворюється на водну. Це пов'язане з низкою незручностей. По-перше, водна форма аріпіпразолу має нижчу біозасвоюваність і гірше розчинюється, ніж безводні форми аріпіпразолу. По-друге, коливання співвідношення безводних та водних форм аріпіпразолу від партії до партії ліків може порушувати стандарти, завдані регулюючими органами. По-третє, при подрібнюванні частки діючої речовини, звичайного безводного аріпіпразолу, можуть прилипати до устаткування, а це призводить до затримок процесу, відволікання уваги оператора, підвищення собівартості, витрат на ремонт та зниження продуктивності. По-четверте, oprіч проблем, пов'язаних з потраплянням вологи у виробництві цих гігроскопічних безводних аріпіпразолів, можливе вбирання вологи під час зберігання та перевезення може погіршити розчинність діючої речовини аріпіпразолу. Отже, термін зберігання ліків може суттєво скоротитися або зростуть витрати на упакування. Було б украй бажано створити таку форму аріпіпразолу, що посідала б низьку гігроскопічність, що полегшило б виробничий процес лікарського продукту, поліпшило б термін зберігання, забезпечило б потрібну розчинність та біозасвоюваність.

Також у [роботах 4-го японо-корейського симпозиуму з розділення (6-8 жовтня 1996р.)] стверджується, що кристали безводного аріпіпразолу існують як кристали типу I та типу II; кристали безводного аріпіпразолу типу I можна приготувати перекристалізацією з розчину аріпіпразолу в етанолі або нагріванням гідрату аріпіпразолу при 80°C, тоді як кристали безводного аріпіпразолу типу II можна приготувати нагріванням кристалів безводного аріпіпразолу типу I при 130-140°C протягом 15 годин.

Описаними вище способами кристали безводного аріпіпразолу типу II з високою чистотою неможливо одержати у промислових умовах з належною відтворюваністю.

Згідно з винаходом за [заявкою заявки

№2003010503] пропонується форма аріпіпразолу зі зменшеною гігроскопічністю, більш придатна до виготовлення в умовах фармакологічного виробництва. Винахідники встановили, що ця форма аріпіпразолу являє собою кристалічну речовину, яку ми позначаємо як "кристали безводного аріпіпразолу В". Розроблено також конкретний спосіб виробництва цієї безводної кристалічної речовини, який становить інший аспект цього винаходу. Зокрема, у межах цього винаходу встановлено, що для одержання кристалів безводного аріпіпразолу В з бажаними фармакологічними властивостями та найбільшою ефективністю процесу гідрат А має слугувати проміжною сполукою. Також встановлено, що для одержання гідрату А потрібне подрібнювання звичайного гідрату. Після цього гідрат А можна перевести в кристали безводного аріпіпразолу В шляхом нагрівання, як зазначено у винаході. Несподівано з'ясовано, що якщо нагрівати звичайний гідрат перед помелом, має місце суттєва агломерація, що робить виробництво неекономічним.

Окрім гідрату А аріпіпразолу та кристалів безводного аріпіпразолу В, зазначених вище, [винахід за заявкою № 2003010503] дозволяє одержувати кристали безводного аріпіпразолу С-Г.

Сутність винаходу за даною виділеною заявкою є створення нових кристалів безводного аріпіпразолу D.

Більш того, іншою задачею винаходу є створення кристалів безводного аріпіпразолу, які не перетворюються легко на гідрати та не втрачають початкової розчинності навіть після тривалого зберігання фармацевтичної композиції, що містить безводний аріпіпразол.

Наступною задачею винаходу є створення способу, що дозволяє одержувати кристали безводного аріпіпразолу високої чистоти у промислових умовах з належною відтворюваністю.

Автори винаходу провели дослідження, скеровані на досягнення вищезазначених цілей. У процесі досліджень вони встановили, що цільові кристали безводного аріпіпразолу можна одержувати нагріванням звичайного безводного аріпіпразолу при певній температурі. Далі було встановлено, що цільові кристали безводного аріпіпразолу можна одержати перекристалізацією звичайного безводного аріпіпразолу у певних розчинниках. Більш того, автори винаходу встановили також, що цільові кристали безводного аріпіпразолу можна одержувати суспендуванням звичайного безводного аріпіпразолу у певному розчиннику та нагріванням одержаної суспензії.

Винахід створено на підставі цих відкриттів та набутих знань.

Фіг.1 - крива термогравіметрично-диференційного термічного аналізу з урахуванням ендотермічної кривої кристалів безводного аріпіпразолу типу D, одержаного у прикладі 13.

Фіг.2 - <sup>1</sup>H-ЯМР спектр (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) кристалів безводного аріпіпразолу типу D, одержаного у прикладі 2.

Фіг.3 - порошкова рентгенодифрактограма кристалів безводного аріпіпразолу типу D, одержаного у прикладі 2.

Фіг.4 - ІЧ-спектр кристалів безводного аріпіп-

разолу типу D, одержаного у прикладі 13.

Фіг.5 - твердотільний  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр кристалів безводного аріпіпразолу типу D, одержаного у прикладі 2.

1. Винахід стосується кристалів безводного аріпіпразолу (надалі "кристалів безводного аріпіпразолу типу D"), який характеризується наступними фізико-хімічними властивостями (1-5):

(1) Його ендотермічна крива по суті збігається з кривою термогравіметрії/ДТА (швидкість нагрівання  $5^\circ\text{C}/\text{хв}$ ), наведеною на Фіг.1.

(2) Його  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр по суті збігається з  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS) спектром, наведеним на Фіг.2.

(3) Його порошковий рентгенодифракційний спектр по суті збігається зі спектром, наведеним на Фіг.3.

(4) Його ІЧ спектр по суті збігається з ІЧ (KBr) спектром, наведеним на Фіг.4.

(5) Його твердотільний  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр по суті збігається з твердотільним  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектром, наведеним на Фіг.5.

2. Винахід стосується способу одержання кристалів безводного аріпіпразолу типу D, який відрізняється тим, що кристали безводного аріпіпразолу нагрівають при температурі вище  $140^\circ\text{C}$  й нижче  $150^\circ\text{C}$ .

3. Винахід стосується способу одержання кристалів безводного аріпіпразолу за п.1, який відрізняється тим, що проводять перекристалізацію з толуолу.

4. Винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить кристали безводного аріпіпразолу за вищенаведеним п.1 разом з фармакологічно прийнятними носіями.

5. Винахід стосується способу одержання гранул, який відрізняється тим, що провадять вологе гранулювання звичайного кристалічного безводного аріпіпразолу або кристалів безводного аріпіпразолу D, сушать одержані гранули при  $70$ - $100^\circ\text{C}$  та класифікують їх, а потім знову сушать класифіковані гранули при  $70$ - $100^\circ\text{C}$ .

6. Винахід стосується способу приготування фармацевтичної твердої оральної композиції, який відрізняється тим, що фармакологічну тверду оральну композицію, яка містить звичайний кристалічний безводний аріпіпразол або кристали безводного аріпіпразолу D та один або кілька фармакологічно прийнятних носіїв, сушать при  $70$ - $100^\circ\text{C}$ .

7. Винахід стосується фармацевтичної твердої оральної композиції, яка містить кристали безводного аріпіпразолу D та один або кілька фармакологічно прийнятних носіїв і відрізняється тим, що зазначена фармацевтична тверда оральна композиція має принаймні одну швидкість розчинення, обрану з групи, яка містить 60% або більше при pH 4,5 за 30 хвилин, 70% або більше при pH 4,5 за 60 хвилин та 55% або більше при pH 5,0 за 60 хвилин.

Кристали безводного аріпіпразолу типу D за винаходом відповідають кристалам безводного аріпіпразолу типів III-VI, описаним у [заявці JP-2001-348276].

Кристали безводного аріпіпразолу типу D

Кристалічний безводний аріпіпразол типу D за

винаходом має наступні фізико-хімічні властивості (6-10):

(6) Його ендотермічна крива по суті збігається з кривою термогравіметрії/ДТА (швидкість нагрівання  $5^\circ\text{C}/\text{хв}$ ), наведеною на Фіг.1. Зокрема, вона відрізняється наявністю ендотермічного піку біля  $136,8^\circ\text{C}$  та  $141,6^\circ\text{C}$ .

(7) Його  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр по суті збігається з  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS) спектром, наведеним на Фіг.14. Зокрема, він має характерні піки при 1,55-1,63 ч. на млн. (m, 2H), 1,68-1,78 ч. на млн. (m, 2H), 2,35-2,46 ч. на млн. (m, 4H), 2,48-2,56 ч. на млн. (m, 4H+DMSO), 2,78 ч. на млн. (t,  $J=7,4\text{Гц}$ , 2H), 2,97 ч. на млн. (brt,  $J=4,6\text{Гц}$ , 4H), 3,92 ч. на млн. (t,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 6,43 ч. на млн. (d,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H), 6,49 ч. на млн. (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H), 7,04 ч. на млн. (d,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H), 7,11-7,17 ч. на млн. (m, 1H), 7,28-7,32 ч. на млн. (m, 2H) та 10,00 ч. на млн. (s, 1H).

(8) Його порошковий рентгенодифракційний спектр по суті збігається зі спектром, наведеним на Фіг.3. Зокрема, він має характерні піки порошкової рентгенодифракції при  $2\theta=8,7^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $20,3^\circ$ ,  $23,4^\circ$  та  $25,0^\circ$ .

(9) Його ІЧ спектр по суті збігається з наведеним на Фіг.16 ІЧ (KBr) спектром. Зокрема, він має чіткі інфрачервоні смуги вбирання при 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 та  $862\text{см}^{-1}$ .

(10) Твердотільний  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр по суті збігається з наведеним на Фіг.5. Зокрема, він має характерні піки при 32,1 ч. на млн., 62,2 ч. на млн., 66,6 ч. на млн., 104,1 ч. на млн., 152,4 ч. на млн., 158,4 ч. на млн. та 174,1 ч. на млн.

Спосіб одержання кристалів безводного аріпіпразолу типу D

Кристали безводного аріпіпразолу типу D за винаходом одержують, наприклад, перекристалізацією безводного аріпіпразолу з толуолу. Зокрема, безводний аріпіпразол додають до толуолу, нагрівають та розчиняють, потім охолоджують одержаний розчин. При цьому кристали безводного аріпіпразолу типу D за винаходом відокремлюють як кристали у толуолі.

Сировиною може слугувати звичайний кристалічний безводний аріпіпразол, наприклад, кристали безводного аріпіпразолу типу I, типу II та подібні, й ці безводні аріпіпразоли можуть бути очищеними або неочищеними. Або сировиною можуть бути кристали безводного аріпіпразолу типу B, типу C, типу E, типу F або типу G, одержані згідно з винаходом за [заявкою №2003010503]. Ці безводні аріпіпразоли можуть використовуватися окремо або в комбінаціях по два й більше типів.

При охолодженні розчину, одержаного нагріванням та розчиненням, до нього можна додавати кристали безводного аріпіпразолу типу D як затравку. Далі зародкові кристали можуть утворюватися за рахунок повільного охолодження зазначеного розчину, одержаного нагріванням та розчиненням. У присутності затравки можна відокремлювати кристали безводного аріпіпразолу типу D.

Відокремлені кристали безводного аріпіпразолу типу D можна виділити та очистити відомими прийомами. Наприклад, після нагрівання безводного аріпіпразолу до вищезазначеної температури та охолодження до кімнатної температури можна одержати кристали безводного аріпіпразолу типу

D 100% чистоти.

Кристали безводного аріпіпразолу типу D за винаходом не перетворюються з легкістю на відповідні гідрати і по суті не втрачають початкової розчинності навіть після тривалого зберігання.

Згідно з винаходом створені способи одержання кристалів безводного аріпіпразолу високої чистоти, які можна використовувати в промисловому виробництві з високим ступнем відтворюваності.

Згідно з винаходом створені фармакологічні композиції, що містять кристали безводного аріпіпразолу, в якого не погіршується розчинність і які не втрачають відмінної стабільності навіть при тривалому зберіганні.

Кристали безводного аріпіпразолу, що слугують сировиною при виготовленні кристалів безводного аріпіпразолу D, одержують, наприклад, способом "а" або способом "b", як описано нижче.

Спосіб "а" одержання сирих кристалів аріпіпразолу

Кристали звичайного безводного аріпіпразолу одержують відомим способом, як описано у прикладі 1 викладеної [заявки Японії 191256/1990].

Суспензію 47г 7-(4-бромбутоксид)-3,4-дігідрокрбостирілу, 35г йодиду натрію у 600мл ацетонітрилу нагрівають зі зворотнім холодильником 30 хвилин. До цієї суспензії додають 40г 1-(2,3-діхлорфеніл)піперазину та 33мл триетиламіну й нагрівають суміш зі зворотнім холодильником ще 3 години. Після видалення розчинника випарюванням одержаний осад розчиняють у хлороформі, промивають водою та сушать з безводним сульфатом магнію. Розчинник видаляють випарюванням, а одержаний осад двічі перекристалізують з етанолу, одержуючи 57,1г 7-{4-[4-(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]бутоксид}-3,4-дігідрокрбостирілу.

Безбарвні пластівчасті кристали

Точка топлення: 139,0-139,5°C

Спосіб "b" одержання звичайного безводного аріпіпразолу

Спосіб описано у [роботах 4-го японо-корейського симпозиуму з розділення (6-8 жовтня 1996р.)].

Більш того, кристали безводного аріпіпразолу B за винаходом готують, наприклад, нагріванням звичайного гідрату аріпіпразолу при 90-125°C. Час нагрівання становить, як правило, 3-50 годин і встановлюється залежно від температури нагрівання. Час та температура нагрівання знаходяться у зворотній залежності, отже, нагрівання триває тим довше, чим нижче температура нагрівання, і навпаки. Зокрема, якщо гідрат А аріпіпразолу нагрівають при 100°C, час нагрівання становить біля 24 годин, тоді як при температурі 120°C час нагрівання скорочується до біля 3 годин.

Гідрат аріпіпразолу, який слугує сировиною для виготовлення кристалів безводного аріпіпразолу B за винаходом, одержують способом "с", як описано далі.

Спосіб "с" одержання звичайного гідрату

Гідрат аріпіпразолу одержують розчиненням кристалів безводного аріпіпразолу, одержаних способом "а", у водному розчиннику, нагріванням та наступним охолодженням одержаного розчину.

Цим способом осаджують кристали гідрату аріпіпразолу з водного розчинника.

Водним розчинником звичайно слугує органічний розчинник з вмістом води. Органічний розчинник має змішуватися з водою. Це може бути спирт, як метанол, етанол, пропанол або ізопропанол, кетон, як ацетон, етер, як тетрагідрофуран, діметилформамід, або їхня суміш, причому перевага віддається етанолу. Вміст води у водному розчиннику може становити 10-25об.%, переважно біля 20об.%.  
Лікарська композиція

Лікарська композиція за винаходом містить кристалічний безводний аріпіпразол типу D у фармакологічно прийнятному носії або комбінації носіїв.

Фармакологічно прийнятними носіями є загально поширені у фармації розріджувачі та наповнювачі, як то наповнювачі, сухі розріджувачі, зв'язуючі, зволожники, подрібнювачі, ПАР та мастила.

Лікарська композиція за винаходом може являти собою звичайну лікарську форму, як от таблетки, швидкорозчинні таблетки, пілюлі, порошки, рідини, суспензії, емульсії, гранули, капсули, супозиторії або речовини для ін'єкцій (рідини, суспензії та ін.)

У разі таблеток можна використовувати велике розмаїття відомих носіїв. Це лактоза, сахароза, хлорид натрію, глюкоза, ксилітол, маннітол, еритритол, сорбітол, сечовина, крохмаль, карбонат кальцію, каолін, кристалічна целюлоза, кремнезем та інші наповнювачі; вода, етанол, пропанол, простий сироп, рідка глюкоза, рідкий крохмаль, розчин желатину, карбоксиметилцелюлоза, шелак, метилцелюлоза, фосфат калію, полівінілпіролідон та інші зв'язуючі; сушений крохмаль, альгінат натрію, агаровий порошок, порошок ламінарії, бікарбонат натрію, карбонат кальцію, поліоксіетиленсорбітан, ефіри масних кислот, лаурілсульфат натрію, моногліцеридстеарат, крохмаль, лактоза та інші подрібнювачі; сахароза, стеарин, олія какао, гідрогенізована олія та інші інгібітори подрібнення; четвертинні солі амонію, лаурілсульфат натрію та інші агенти, що сприяють засвоєнню; гліцерин, крохмаль та інші утримувачі вологи; крохмаль, лактоза, каолін, бентоніт, колоїдний діоксид кремнію та інші адсорбенти; очищений тальк, стеарат, порошок борної кислоти, поліетиленгліколь та інші мастила і т.ін. Таблетки за потреби можна виготовляти зі звичайним покриттям, наприклад, цукровим, желатиновим, ентеропокриттям або плівковим покриттям, або як подвійні та багатошарові таблетки.

При виробництві пілюль можна використовувати безліч відомих носіїв, наприклад, глюкозу, лактозу, крохмаль, олію какао, стверджену рослинну олію, каолін, тальк та інші наповнювачі; порошок гуміарабіку, порошок тракаганту, желатин, етанол та інші зв'язуючі; ламінаран, агар та інші подрібнювачі й т.ін.

Носіями для супозиторіїв можуть бути поліетиленгліколь, олія какао, вищі спирти, ефіри вищих спиртів, желатин, напівсинтетичний гліцерид та ін.

Капсули готують відомим способом, змішуючи кристалічний безводний аріпіпразол з різними но-

сіями, що зазначені вище, та вміщуючи суміш до твердих желатинових капсул, м'яких капсул, капсул з ГПМЦ (гідроксіпропілметилцелюлози) та ін.

Крім того, до лікарської композиції можна вводити фарбники, консерванти, парфуми, смакові та солодкі добавки, а також інші діючі засоби.

Якщо оральний твердий лікарський препарат готують у вигляді гранул, то це можна робити шляхом вологого гранулювання суміші порошків кристалічного безводного аріпіпразолу (звичайного або обраного з групи, що включає кристали безводного піперазолу типів В, С, D, E, F та G) з різноманітними відомими носіями, як от сухими розріджувачами, подрібнювачами, інгібіторами подрібнення, зволожниками, прискорювачами засвоєння, адсорбентами, мастилами, фарбниками і т.ін. (приклади таких речовин наведені вище) з додаванням рідини (як правило, води або водних розчинів зв'язуючих речовин). Вологу грануляцію можна здійснювати різними прийомами, наприклад, грануляція у киплячому шарі, місильна грануляція, грануляція в екструдері, барабанна грануляція та ін. У разі грануляції у киплячому шарі компоненти гранул, що містять різні носії, змішують з повітрям на вході, потім при постійному псевдозрідженні напілюють суміш та рідину з одержанням гранул. У разі місильної грануляції компоненти ретельно перемішують, а потім додають рідину, продовжуючи перемішування, й одержують гранули. Якщо потрібно, одержані гранули розсіюють до потрібного розміру за допомогою відповідного сита або млина. Розсіяні гранули піддають повторній сушці. Способи сушки теж можуть бути різними, наприклад, сушка у киплячому шарі, барабанній сушильці, вакуумній сушильці та ін. Як правило, сушку провадять у звичайному режимі, наприклад, у разі сушилки киплячого шару процес займає від 10 хвилин до 1 години при витраті повітря 0,5-50м<sup>3</sup>/хв з температурою на вході 70-100°C. Висушені гранули розсіюють та сушать знову. Повторна сушка у сушильці киплячого шару або у барабанній сушильці займає від 1 до 6 годин при витраті повітря 0,5-50м<sup>3</sup>/хв з температурою на вході 70-100°C. У вакуумній сушильці процес ведуть під зниженим тиском біля 0-10торр при температурі сорочки 70-100°C протягом 1-6 годин.

Одержані таким чином гранули можуть призначатися безпосередньо для орального прийому або при потребі формуватися у таблетки. Якщо з висушених гранул формують таблетки, їх потім знову піддають сушці.

Одержана таким чином тверда оральна лікарська композиція містить кристалічний безводний аріпіпразол, який по суті не перетворюється на гідрат навіть при тривалому зберіганні, а тому швидкість розчинення композиції майже не погіршується (швидкість розчинення для підтримання максимальної концентрації ( $C_{max}$ ): 60% або більше при pH 4,5 за 30 хвилин, 70% або більше при pH 4,5 за 60 хвилин, 55% або більше при pH 5,0 за 60 хвилин).

Також можна одержати фармакологічну тверду оральну композицію шляхом гранулювання звичайного кристалічного гідрату аріпіпразолу описаними вище способами, сушки звичайним способом у подібних умовах та повторної сушки.

Якщо сушені гранули, одержані відомим шляхом, формують у таблетки, їх сушать знов і одержують фармакологічну тверду оральну композицію зі збереженою швидкістю розчинення (швидкість розчинення для підтримання максимальної концентрації ( $C_{max}$ ): 60% або більше при pH 4,5 за 30 хвилин, 70% або більше при pH 4,5 за 60 хвилин, 55% або більше при pH 5,0 за 60 хвилин). З цього можна зробити висновок, що кристали звичайного безводного аріпіпразолу або гідрату аріпіпразолу, піддані дворазовій сушці, перетворюються у фармацевтичній твердій оральній композиції на кристали безводного аріпіпразолу типу В.

Вміст кристалів безводного аріпіпразолу типу D у лікарській композиції за винаходом обирається у широких межах залежно від медичного призначення. Як правило, вміст кристалічного безводного аріпіпразолу становить 1-70мас.% лікарської композиції, зокрема, 1-30мас.%.

Спосіб введення лікарської композиції за винаходом обирається залежно від її складу, від віку, статі та інших особливостей (в тому числі тяжкості хвороби) пацієнта. Таблетки, пілюлі, рідини, суспензії, емульсії, гранули та капсули вводять перорально. Ін'єкції роблять внутрішньовенно, причому вводять або чисту композицію, або розріджують її, наприклад, глюкозою чи амінокислотами. Чисту композицію можна також вводити внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно або внутрішньочеревно. Супозиторії вводять внутрішньоректально.

Дозування лікарської композиції за винаходом обирають залежно від призначення, віку, статі, інших особливостей пацієнта, тяжкості його стану і т.н., але звичайно доза кристалічного безводного аріпіпразолу становить 0,1-10мг на 1кг ваги тіла на добу. Одиначна доза кристалів безводного аріпіпразолу В має знаходитися в межах 1-100мг, зокрема, 1-30мг.

Лікарська композиція за винаходом є надзвичайно стабільна, і її розчинність не погіршується навіть після тривалого зберігання.

Лікарська композиція за винаходом ефективна для профілактики та лікування розладів центральної нервової системи, наприклад, шизофренії, а також для лікування важковиліковної (наркогенної, хронічної) шизофренії з порушенням розумової діяльності й без порушення, тривожних станів, в тому числі м'яких, маній, в тому числі гострої манії біполярного розладу та гострої манії, біполярних розладів, депресій, включаючи депресію біполярного розладу, аутизму, синдрому Дауна, гіперактивного розладу з дефіцитом уваги (ГРДУ), хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона та інших нейродегенеративних хвороб, панічних станів, нав'язливих примусових розладів (НПР), розладів сну, сексуальних дисфункцій, алкогольної та наркотичної залежності, блювання, захитування, опасистості, мігренів та погіршення розумової діяльності.

Аналітичні методи

(1) <sup>1</sup>H-ЯМР спектр вимірюють у DMSO-d<sub>6</sub> з використанням TMS як еталону.

(2) Порошкова рентгенодифракція

Картину порошкової дифракції визначають на дифрактометрі RAD-2B фірми Ріаку денкі при кімнатній температурі, використовуючи наповнену

Cu Ka трубку (35кВ, 20мА) як джерело випромінювання з ширококутним гоніометром, розсіюючою діафрагмою 1°, світловідсічною щілиною 0,15мм, графітовим вторинним монохроматором та лічильником сцинтиляцій. Дані збирають у режимі безперервної розгортки 2 $\theta$ , швидкість розгортки 5°/хв приростає по 0,02° в інтервалі від 3° до 40°.

(3) ІЧ спектри вимірюють по KBr.

(4) Термогравіметричний/диференціальний термічний аналіз

Аналіз виконують на блоці керування Сейко SSC 5200 та вимірювальному блоці одночасного термогравіметричного та диференціального термічного аналізу TG/DTA 220. Зразки по 5-10мг вміщують до відкритих алюмінієвих піддонів та нагрівають від 20°C до 200°C в атмосфері сухого азоту зі швидкістю 5°C/хв. Стандартом слугує  $\alpha$ -окис алюмінію.

(5) Диференціальна скануюча калориметрія

Аналіз виконують на блоці керування Сейко SSC 5200 та диференціальному скануючому калориметрі DSC 220C. Зразки по 5-10мг вміщують до гофрованих алюмінієвих піддонів та нагрівають від 20°C до 200°C в атмосфері сухого азоту зі швидкістю 5°C/хв. Стандартом слугує  $\alpha$ -окис алюмінію.

(6) Вимірювання розміру часток

0,1г часток суспендують у розчині 0,5г соєвого лецитину в 20мл n-гексану й вимірюють розмір часток на вимірювальному приладі Microtrack HRA фірми Майкротрек ко.

(7) Випробування на гігроскопічність

1г зразку точно відважують до бюкса (діаметр 5см), вкривають серветками та залишають у середовищі 60°C/BB 100% (вода/десикатор). За 24 години видалають бюкс, ставлять його до середовища з кімнатною температурою та BB біля 30% (насичений водний розчин гексагідрату хлориду магнію/десикатор), залишають там на 24 години та вимірюють вміст води у зразку за методом Карла Фішера.

(8) Твердотільна <sup>13</sup>C-ЯМР спектроскопія

Твердотільний <sup>13</sup>C-ЯМР спектр вимірюють наступним чином.

Вимірювальний прилад: твердотільний ЯМР спектрометр CMX-360 фірми Кемагнетік інк.

Комп'ютер: SPARC Station 2 фірми Сан майкросистемс

Операційна система, програмне забезпечення: Solalis 1.1.1 Rev.B (UNIX), Spinsight Ver.2.5

Назва замірюваного імпульсу: метод TOSS (назва програми в апаратурі) з застосуванням методу CP/MAS.

Ширина замірюваного імпульсу: імпульс 90° в умовах комбінованої парності.

Вимірювальна трубка: цирконієва, зовнішній діаметр 7,5мм, місткість 0,8мл

Число обертів: 4250Гц (обертів за секунду)

Час контакту: 1мс

Час чекання: 20с

Кратність: 512 разів

Температура вимірювання: біля 25°C зовні вимірювальної трубки

Зовнішній стандарт: метилова група ( $\delta$ 17,3) гексаметилбензолу.

Далі винахід пояснюється докладніше на порівняльних прикладах, прикладах, зразках та при-

кладах виготовлення лікарських форм.

Порівняльний приклад 1

19,4г 7-(4-хлорбутоксид)-3,4-дігідрокарбостирілу та 16,2г 1-(2,3-діхлорфеніл)піперадин-1-гідрохлориди додають до розчину 8,39г карбонату калію у 140мл води та перемішують 3 години. Після реакції суміш охолоджують та відфільтровують осад кристалів. Їх розчиняють у 350мл етилацетату й нагріванням зі зворотнім холодильником видаляють біля 210мл азеотропної водно-етилацетатної суміші. Решту розчину охолоджують та відфільтровують осад кристалів. Кристали сушать 14 годин при 60°C й одержують 20,4г сирого аріпіпразолу (вихід 74,2%).

30г одержаного таким чином сирого аріпіпразолу перекристалізують з 450мл етанолу, як описано у викладеній [заявці Японії №191256/1990], і одержані кристали сушать 40 годин при 80°C, одержуючи кристалічний безводний аріпіпразол. Вихід становить 29,4г (98,0%).

Точка топлення кристалів безводного аріпіпразолу - 140°C, що збігається з точкою топлення кристалічного безводного аріпіпразолу, описаного у викладеній [заявці Японії №191256/1990].

Після 24-годинного перебування у десикаторі при вологості 100% і температурі 60°C продукт показує гігроскопічність 3,28% (див. табл.1 далі).

Порівняльний приклад 2

6930г проміжного сирого аріпіпразолу, одержаного у порівняльному прикладі 1, розчиняють при нагріванні у 138л етанолу з вмістом води 20% за способом, описаним у Працях 4-го японо-корейського симпозиуму з техніки розділення, поступово (2-3 години) охолоджують до кімнатної температури, а потім заморожують до близько 0°C. Осад відфільтровують і одержують біля 7200г вологого гідрату аріпіпразолу.

Одержані кристали сушать 30 годин при 80°C і одержують 6480г кристалів звичайного безводного аріпіпразолу (вихід 93,5%). Точка топлення продукту становить 139,5°C. За методом Карла Фішера встановлено, що ці кристали безводні, вони містять лише 0,03% води.

Після 24-годинного перебування у десикаторі при вологості 100% і температурі 60°C продукт показує гігроскопічність 1,78% (див. табл.1 далі).

Порівняльний приклад 3

820г проміжного вологого гідрату аріпіпразолу, одержаного у порівняльному прикладі 2, сушать 2 години при 50°C і одержують 780г кристалічного гідрату аріпіпразолу. За методом Карла Фішера він має вміст води 3,82%. Як видно з Фіг.6, термогравіметричний/ДТА аналіз показує ендотермічні піки при 75,0, 123,5 та 140,5°C. Оскільки обезводжування починається біля 70°C, чітко вираженої точки топлення немає.

Як видно на Фіг.7, порошковий рентгенодифракційний спектр гідрату аріпіпразолу, одержаного таким способом, показує характерні піки при 2 $\theta$ =12,6°, 15,1°, 17,4°, 18,2°, 18,7°, 24,8° та 27,5°.

Порошковий рентгенодифракційний спектр цього продукту збігається зі спектром гідрату аріпіпразолу, представленого на 4-му японо-корейському симпозиумі з техніки розділення.

Порівняльний приклад 4

Готують таблетки з вмістом 15мг кристалів

безводного аріпіпазолу типу I, одержаного у порівняльному прикладі 2.

525г кристалів безводного аріпіпазолу типу 1, 1995г лактози, 350г кукурудзяного крохмалю та 350г кристалічної целюлози засипають до сушилки-гранулятора киплячого шару (Flow coater FLO-5 фірми Фройнд індастріал) і перемішують там при псевдозріджуванні біля 3 хвилин при витраті повітря  $3\text{ м}^3/\text{хв}$  з температурою на вході  $70^\circ\text{C}$ . Після того на гранульовані компоненти при псевдозріджуванні в таких само умовах набризкують біля 1400г водного розчину, одержуючи вологі гранули. Гранули сушать 15 хвилин при температурі повітря на вході  $80^\circ\text{C}$ . Одержані висушені гранули містять 4,3% води (вихід 99%). Висушені гранули розсіюють на ситі 710мкм.

До розсіяних гранул примішують біля 1мас.% стеарату магнію, після чого подають на таблетувальну машину 12НУК фірми Кікусуй сейсакусьо. Одержані таблетки мають масу 95мг кожна.

Вміст води у таблетках вимірюють за методом волюметричного титрування Карла Фишера, описаним у Японській фармакопеї, або за методом електричного кількісного титрування.

Методика вимірювання вмісту води:

Зразок (0,1-0,5г; у даному разі 1 таблетка) точно зважують і вимірюють вміст води на спеціальному приладі.

Волюметричне титрування:

Автоматичний прилад для вимірювання вмісту води, модель KF-06 фірми Міцубісі кемікл корп.

Електричне кількісне титрування:

Автоматичний мікроприлад для вимірювання вмісту води, модель AQ-7F фірми Хіранума сангьо;

Автоматична установка випарювання води, модель LE-20S фірми Хіранума сангьо.

Температура нагрівання:  $165 \pm 10^\circ\text{C}$ .

Витрата азоту: біля  $150\text{ мл}/\text{хв}$ .

Порівняльний приклад 5

Готують таблетки з вмістом 15мг кристалів безводного аріпіпазолу типу В.

4500г кристалів безводного аріпіпазолу типу В, 17100г лактози, 3000г кукурудзяного крохмалю та 3000г кристалічної целюлози засипають до сушилки-гранулятора киплячого шару (NEW-MARUMIZER NQ-500 фірми Фудзі Паудал колтд) і перемішують там при псевдозріджуванні біля 3 хвилин при витраті повітря  $10\text{--}15\text{ м}^3/\text{хв}$  з температурою на вході  $70^\circ\text{C}$ . Після того на гранульовані компоненти при псевдозріджуванні в таких само умовах набризкують біля 12000г 5% водного розчину гідроксіпропилцелюлози, одержуючи вологі гранули. Гранули сушать 28 хвилин при температурі повітря на вході  $85^\circ\text{C}$ . Одержані висушені гранули містять 3,8% води (виміряно за методикою, наведеною в порівняльному прикладі 4) (вихід 96%). Висушені гранули розсіюють на ситі 850мкм.

До розсіяних гранул примішують біля 1мас.% стеарату магнію, після чого подають на таблетувальну машину 12 НУК фірми Кікусуй сейсакусьо. Одержані таблетки мають масу 95мг кожна.

Приклад 1 (одержання кристалічного безводного аріпіпазолу типу D)

Кристали безводного аріпіпазолу типу I, одержані у порівняльному прикладі 2, розчиняють у 200мл толуолу при нагріванні до  $74^\circ\text{C}$ . Після повного розчинення розчин толуолу охолоджують до  $7^\circ\text{C}$  і осад кристалів відфільтровують. Кристали піддають природній сушці на повітрі й одержують 17,9г кристалічного безводного аріпіпазолу типу D (вихід 89,5%).

Кристаличний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має ендотермічну криву, яка по суті збігається з кривою термогравіметрії/ДТА (швидкість нагрівання  $5^\circ\text{C}/\text{хв}$ ), наведеною на Фіг.13. Зокрема, вона відрізняється наявністю ендотермічного піку біля  $136,8^\circ\text{C}$  та  $141,6^\circ\text{C}$ .

Кристаличний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр, який по суті збігається з  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ , TMS) спектром, наведеним на Фіг.14. Зокрема, він має характерні піки при 1,55-1,63 ч. на млн. (m, 2H), 1,68-1,78 ч. на млн. (m, 2H), 2,35-2,46 ч. на млн. (m, 4H), 2,48-2,56 ч. на млн. (m, 4H+DMSO), 2,78 ч. на млн. (t, J=7,4Гц, 2H), 2,97 ч. на млн. (brt, J=4,6Гц, 4H), 3,92 ч. на млн. (t, J=6,3Гц, 2H), 6,43 ч. на млн. (d, J=2,4Гц, 1H), 6,49 ч. на млн. (dd, J=8,4Гц, J=2,4Гц, 1H), 7,04 ч. на млн. (d, J=8,1Гц, 1H), 7,11-7,17 ч. на млн. (m, 1H), 7,28-7,32 ч. на млн. (m, 2H) та 10,00 ч. на млн. (s, 1H).

Кристаличний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має порошковий рентгенодифракційний спектр, який по суті збігається зі спектром, наведеним на Фіг.15. Зокрема, він має характерні піки порошкової рентгенодифракції при  $2\theta=8,7^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $18,6^\circ$ ,  $20,3^\circ$ ,  $23,4^\circ$  та  $25,0^\circ$ .

Кристаличний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має ІЧ спектр, який по суті збігається з наведеним на Фіг.16 ІЧ (KBr) спектром. Зокрема, він має чіткі інфрачервоні смуги вбирання при 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 та  $862\text{ см}^{-1}$ .

Твердотільний  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр кристалічного безводного аріпіпазолу типу D, одержаного у такий спосіб, по суті збігається з наведеним на Фіг.17. Зокрема, він має характерні піки при 32,1 ч. на млн., 62,2 ч. на млн., 66,6 ч. на млн., 104,1 ч. на млн., 152,4 ч. на млн., 158,4 ч. на млн. та 174,1 ч. на млн.

Вищенаведені дані з ендотермічної кривої термогравіметричного/ДТА аналізу (швидкість нагрівання  $5^\circ\text{C}/\text{хв}$ ) та порошкового рентгенодифракційного спектру підтверджують утворення кристалічного безводного аріпіпазолу саме типу D.

Кристаличний безводний аріпіпазол D, одержаний вищеописаним способом, містить не більше ніж 0,4% вологи після перебування протягом 24 годин у десикаторі при температурі  $60^\circ\text{C}$  та вологості 100%. (Див. табл.1 далі).

Приклад 2 (одержання кристалів безводного аріпіпазолу типу D)

Кристали безводного аріпіпазолу типу I, одержані у порівняльному прикладі 2, розчиняють у 18л ацетону при нагріванні. Розчин толуолу охолоджують до  $40^\circ\text{C}$  і додають 36г кристалічного безводного аріпіпазолу типу D, одержаного у прикладі 12, як затравку. Розчин охолоджують до  $10^\circ\text{C}$  і дають відстоятися. Осад кристалів відфільтровують, сушать 18 годин при  $60^\circ\text{C}$  й одержують

1073г кристалічного безводного аріпіпазолу типу D (вихід 86,8%, чистота 100%). Це безбарвні пластинчасті кристали.

Кристалічний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має ендотермічну криву, яка по суті збігається з кривою термогравіметрії/ДТА (швидкість нагрівання 5°C/хв), наведеною на Фіг.13. Зокрема, вона відрізняється наявністю ендотермічного піку біля 136,8°C та 141,6°C.

Кристалічний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має <sup>1</sup>H-ЯМР спектр, який по суті збігається з <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) спектром, наведеним на Фіг.14. Зокрема, він має характерні піки при 1,55-1,63 ч. на млн. (m, 2H), 1,68-1,78 ч. на млн. (m, 2H), 2,35-2,46 ч. на млн. (m, 4H), 2,48-2,56 ч. на млн. (m, 4H+DMSO), 2,78 ч. на млн. (t, J=7,4Гц, 2H), 2,97 ч. на млн. (brt, J=4,6Гц, 4H), 3,92 ч. на млн. (t, J=6,3Гц, 2H), 6,43 ч. на млн. (d, J=2,4Гц, 1H), 6,49 ч. на млн. (dd, J=8,4Гц, J=2,4Гц, 1H), 7,04 ч. на млн. (d, J=8,1Гц, 1H), 7,11-7,17 ч. на млн. (m, 1H), 7,28-7,32 ч. на млн. (m, 2H) та 10,00 ч. на млн. (s, 1H).

Кристалічний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має порошковий рентгенодифракційний спектр, який по суті збігається зі спектром, наведеним на Фіг. 15. Зокрема, він має характерні піки порошкової рентгенодифракції при 2θ=8,7°, 11,6°, 16,3°, 17,7°, 18,6°, 20,3°, 23,4° та 25,0°.

Кристалічний безводний аріпіпазол типу D, одержаний у такий спосіб, має ІЧ спектр, який по суті збігається з наведеним на Фіг.16 ІЧ (KBr) спектром. Зокрема, він має чіткі інфрачервоні смуги вбирання при 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 та 862см<sup>-1</sup>.

Твердотільний <sup>13</sup>C-ЯМР спектр кристалічного безводного аріпіпазолу типу D, одержаного у такий спосіб, по суті збігається з наведеним на Фіг.17. Зокрема, він має характерні піки при 32,1 ч. на млн., 62,2 ч. на млн., 66,6 ч. на млн., 104,1 ч. на млн., 152,4 ч. на млн., 158,4 ч. на млн. та 174,1 ч. на млн.

Вищенаведені дані з ендотермічної кривої термогравіметричного/ДТА аналізу (швидкість нагрівання 5°C/хв) та порошкового рентгенодифракційного спектру підтверджують утворення кристалів безводного аріпіпазолу саме типу D.

Кристалічний безводний аріпіпазол D, одержаний вищеописаним способом, містить не більше ніж 0,4% вологи після перебування протягом 24 годин у десикаторі при температурі 60°C та вологості 100%. (Див. табл.1 далі).

Таблиця 1

Зразок	Початковий вміст вологи, %	Вміст вологи через 24 години, %
Порівняльний приклад 1	0,04	3,28
Порівняльний приклад 2	0,04	1,78
Приклад 1	0,04	0,03
Приклад 2	0,04	0,03

#### Приклад 3

а) Підготовка гранул таблеток з вмістом 30мг

кристалічного безводного аріпіпазолу типу В

4500г кристалів безводного аріпіпазолу типу В, 17100г лактози, 3000г кукурудзяного крохмалю та 3000г кристалічної целюлози засипають до сушилки-гранулятора киплячого шару (NEW-MARUMERIZER NQ-500 фірми Фудзі Паудал ко.лtd.) і перемішують там при псевдозріджуванні біля 3 хвилин при витраті повітря 10-15м<sup>3</sup>/хв з температурою на вході 70°C. Після того на гранульовані компоненти при псевдозріджуванні в таких умовах набризкують біля 12000г 5% водного розчину гідроксіпропілцелюлози, одержуючи вологі гранули. Гранули сушать 30 хвилин при температурі повітря на вході 85°C. Одержані висушені гранули містять 3,6% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4). Вихід становить 96%. Висушені гранули класифікують на млині Fiore F-0 фірми Токудзю корп.

До розсіяних гранул примішують біля 1мас.% стеарату магнію, після чого подають на таблетувальну машину моделі Virgo фірми Кікусуй сейсакусьо. Одержані таблетки мають масу 190мг кожна.

б) 5кг таблеток, одержаних у прикладі 18-а, засипають до барабанної сушилки фірми Фройнд індастріал ко.лtd. та сушать 6 годин при витраті повітря 2м<sup>3</sup>/хв з температурою на вході 90°C. Одержані висушені гранули містять 3,3% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

с) 3кг висушених таблеток, одержаних у прикладі 18-а, засипають до вакуумної сушилки-гранулятора (моделі VG-50 фірми Кікусуй сейсакусьо ко.лtd.) і сушать там 4 години під зниженим тиском 5торр при температурі сорочки 80°C. Одержані висушені гранули містять 2,7% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

#### Приклад 4.

За способом, описаним у прикладі 3-а, готують таблетки масою 190мг кожна з вмістом кристалічного безводного аріпіпазолу типу D.

#### Приклад 5

а) 156г кристалічного гідрату аріпіпазолу, одержаного у порівняльному прикладі 3, 570г лактози, 100г кукурудзяного крохмалю та 100г кристалічної целюлози засипають до гранулятора-сушилки киплячого шару (NEW-MARUMERIZER NQ-160 фірми Фудзі Паудал ко.лtd.) і перемішують там при псевдозріджуванні біля 3 хвилин при витраті повітря 1,0-1,5м<sup>3</sup>/хв з температурою на вході 60°C; швидкість обертання диску 400об/хв. Після того на гранульовані компоненти при псевдозріджуванні в таких само умовах набризкують біля 500г 4% водного розчину гідроксіпропілцелюлози, одержуючи вологі гранули. Температуру повітря на вході підвищують до 85°C й сушать, доки температура продукту не досягне 46°C. Одержані висушені гранули класифікують на ситі 850мкм. Одержані висушені гранули містять 4,37% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

б) 200г висушених гранул, одержаних у прикладі 22-а, подають до багатокамерної сушилки киплячого шару MP-01 фірми Паурекс корпорейшн та сушать 2 години при витраті повітря 0,5м<sup>3</sup>/хв с



температурою на вході 85°C. Одержані висушені гранули містять 3,50% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

с) 100г висушених гранул, одержаних у прикладі 22-а, завантажують до вакуумної сушилки-гранулятора LCV-232 фірми Табаї кол.лtd. та сушать 2 години під вакуумом 760мм рт.ст. при температурі лотка 80°C. Висушені гранули продовжують сушити в тих самих умовах ще 6 годин. Одержані висушені гранули містять 2,88% води (після 6-годинної сушки; виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

d) До розсіяних гранул, одержаних у прикладі 22-b, примішують біля 1мас.% стеарату магнію, після чого подають на таблетувальну машину №2В фірми Кікусуй сейсакусьо й випресовують таблетки масою 191мг кожна.

е) До розсіяних гранул, одержаних у прикладі 22-с, примішують біля 1мас.% стеарату магнію, після чого подають на таблетувальну машину №2В фірми Кікусуй сейсакусьо й випресовують таблетки масою 191мг кожна.

#### Випробування розчинності

Кожну з одержаних таблеток фармакологічних твердих оральних препаратів витримують відповідно при 25°C/BB 60% протягом 6 місяців або при 40°C/BB 75% протягом 1 тижня, після чого визначають швидкість розчинення за нижченаведеними методиками. Швидкості розчинення, одержані за 60 хвилин після витримки, наведені у табл.2 та 3. Швидкості розчинення за 60 хвилин для таблеток, що витримувалися при 40°C/BB 75% протягом 2 тижнів, представлені у табл.4 та 5. Швидкості розчинення за 60 хвилин для таблеток, що витримувалися на відкритому повітрі при 40°C/BB 75% протягом 1 тижня, представлені у табл.4.

Апаратура для випробування розчинності згідно з USP (Американською фармакопеею).

Модель NTR-6100 фірми Тояма сангьо ко.лtd.

Модель DT-610 фірми Джаско Корпорейшн

а) Методика випробування розчинності таблеток з 15мг діючої речовини

Одну таблетку з вмістом 15мг безводного аріпіразолу або гідрату аріпіразолу випробували у випробувальному буферному розчині 900мл оцтової кислоти (pH 5,0) (примітка 1), використовуючи лопатеву мішалку на швидкості 100об/хв згідно з методикою USP (примітка 2).

Випробувальні розчини, одержані за 10 хвилин, 20 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин та 60 хвилин після початку випробувань, називаються відповідно T10, T20, T30, T45 та T60.

З іншого боку, точно відважують зразок аріпіразолу близько 0,05г, розчиняють його в 95% етанолі й виготовляють точно 50мл розчину в етанолі. Відбирають точно 20мл цього розчину й готують точно 1000мл стандартного розчину, додаючи 0,01моля/літр реактивного розчину соляної кислоти (примітка 3).

Випробувальний та стандартний розчини відфільтровують на фільтрі з діаметром мікропор 10-20мкм, потім кожний з фільтратів пропускають крізь спектрофотометр з проточною коміркою (довжина комірки 10мм), заміряють вбирання на довжині хвилі 249нм та вбирання на довжині хвилі 325нм й визначають різницю між величинами вби-

рання, яка позначається At10, At20, At30, At45 та At60 відповідно.

Після вимірювання випробувальні розчини T10, T20, T30 та T45 повертають до своїх відповідних посудин. Далі повторюють описані операції з іншими п'ятьма випробувальними розчинами.

Швидкість розчинення (%) відносно вказаної кількості аріпіразолу має стандартного зразка аріпіразолу (мг)хAtxAsx9/5x20/C

де: At: At10, At20, At30, At45 або At60

As: стандартний розчин

C: вказана кількість аріпіразолу (мг).

(Примітка 1): Для одержання 1000мл розчину (0,1моля/л) додають воду до 1,97г оцтової кислоти (100) та 9,15г тригідрату ацетату натрію.

(Примітка 2): Метод з лопатеву мішалкою

(Примітка 3): Для одержання 1000мл розчину додають воду до 100мл 0,1моля/л соляної кислоти (примітка 4).

(Примітка 4): Для одержання 1000мл розчину додають воду до 0,9мл соляної кислоти.

b) Методика випробування розчинності таблеток з 30мг діючої речовини

Одну таблетку фармакологічного твердого орального препарату з вмістом 30мг безводного аріпіразолу або гідрату аріпіразолу випробували у випробувальному буферному розчині 900мл оцтової кислоти (pH 5,0) (примітка 5), використовуючи лопатеву мішалку на швидкості 75об/хв згідно з методикою USP (примітка 6).

Випробувальні розчини, одержані за 10 хвилин, 20 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин та 60 хвилин після початку випробувань, називаються відповідно T10, T20, T30, T45 та T60.

З іншого боку, точно відважують зразок аріпіразолу близько 0,05г, розчиняють його в 95% етанолі й виготовляють точно 50мл розчину в етанолі. Відбирають точно 20мл цього розчину й готують точно 1000мл стандартного розчину, додаючи 0,01моля/літр реактивного розчину соляної кислоти (примітка 7).

Випробувальний та стандартний розчини відфільтровують на фільтрі з діаметром мікропор 10-20мкм, потім кожний з фільтратів пропускають крізь спектрофотометр з проточною коміркою (довжина комірки 10мм), заміряють вбирання на довжині хвилі 249нм та вбирання на довжині хвилі 325нм й визначають різницю між величинами вбирання, яка позначається At10, At20, At30, At45, At60 та As відповідно.

Після вимірювання випробувальні розчини T10, T20, T30 та T45 повертають до своїх відповідних посудин. Далі повторюють описані операції з іншими п'ятьма випробувальними розчинами.

Швидкість розчинення (%) відносно вказаної кількості аріпіразолу має стандартного зразка аріпіразолу (мг)хAtxAsx9/5x20/C

де: At: At10, At20, At30, At45 або At60

As: стандартний розчин

C: вказана кількість аріпіразолу (мг).

(Примітка 5): Для одержання 1000мл розчину (0,1моля/л) додають воду до 1,91г оцтової кислоти (100) та 2,99г тригідрату ацетату натрію.

(Примітка 6): Метод з лопатеву мішалкою

(Примітка 7): Для одержання 1000мл розчину додають воду до 100мл 0,1моля/л соляної кислоти

(примітка 8).

(Примітка 8): Для одержання 1000мл розчину

додають воду до 0,9мл соляної кислоти.

Таблиця 2

Зразок	Витримано при	25°C/BB 60%	Витримано при	40°C/BB 75%
	Початково	За 6 місяців	Початково	За 6 місяців
Таблетка 30мг за прикладом 3-а	96,7%	77,1%	96,7%	75,9%
Таблетка 30мг за порівнювальним прикладом 3-б	97,2%	95,3%	97,2%	97,8%
Таблетка 30мг за порівнювальним прикладом 3-е	97,8%	96,3%	97,8%	96,9%

Таблиця 3

Зразок	Початково	За 2 тижні
Таблетка 30мг за прикладом 3-а	94,8%	94,7%
Таблетка 30мг за прикладом 4	94,8%	90,9%

Таблиця 4

Зразок	Початково	За 2 тижні
Таблетка 30мг за прикладом 5-d	96,5%	84,5%
Таблетка 30мг за прикладом 5-е (сушка 2 години)	92,5%	74,4%
Таблетка 30мг за прикладом 5-е (сушка 6 годин)	96,2%	83,4%

(Примітка: Випробування розчинності у табл.3 проводилися за методикою "b) Методика випробування розчинності таблеток з 30мг діючої речовини", за винятком того, що випробувальним розчином слугував буферний розчин оцтової кислоти (рН 4,0), а швидкість обертання мішалки становила 50об/хв).

Як впливає з даних табл.3, у таблеток з вмістом 30мг кристалічного безводного аріпіпразолу типу D (приклад 4), підданих 2 тижням зберігання на відкритому повітрі при 40°C/BB 75%, за 60 хвилин після випробувань при рН 4,0 швидкість розчинення суттєво не змінюється.

З даних табл.4 видно, що таблетки з вмістом 30мг (приклади 5-d та 5-е) гранул звичайного гідрату аріпіпразолу, двічі висушені та піддані 2 тижням зберігання на відкритому повітрі при 40°C/BB 75%, за 60 хвилин після випробувань при рН 4,5 показують швидкість розчинення, достатню для підтримання максимальної концентрації діючої речовини ( $C_{max}$ ).

Приготування зразка 1

Кристали безводного аріпіпразолу D	5мг
Крохмаль	131мг
Стеарат магнію	4мг
Лактоза	60мг
Разом	200мг

Таблетки вищенаведеного складу готують відомим способом.

Приклади складання композиції

У нижченаведених прикладах використовується лікарська субстанція аріпіпразолу, одержана

шляхом помелу або подрібнення звичайного гідрату аріпіпразолу з наступним його нагріванням для переведення до безводної форми

Внутрішні компоненти гранул:

Компонент	Частка, мас.%	Мг на таблетку
Ксилітол (300) Ксилісорб	26	52
Авіцел РН 102	12	24
Силікат кальцію	43,35	86,7
Кросповідон	3	6
Аморфний діоксид кремнію	2	4
Аспартам	2	4
Есенція дикої вишні	0,15	0,3
Винна кислота	2	4
Ацесульфам К	2	4
Стеарат магнію	0,25	0,5
Разом маса	92,75	185,5

Компоненти, крім стеарату магнію, гомогенізують у звичайному змішувачі у геометричних пропорціях по 5 хвилин кожний до повної гомогенізації. Потім додають стеарат магнію й перемішують суміш ще 3 хвилини. Суміш пресують під тиском 30-35кгс/см<sup>2</sup> у звичайному ущільнювачі з отвором такої форми, що ущільнена маса виходить звідти у вигляді стрічок. Стрічки класифікують на ситі 30меш (600мкм), утворюючи стабільні гранули розміром 150-400мкм.

Компоненти поза гранул:

Компонент	Частка, мас.%	Мг на таблетку
Гранули	92,75	185,5
Авіцел РН 200	3	6
Кросповідон	4	8
Стеарат магнію	0,25	0,5
Разом маса	100	200

Гранули вміщують до змішувача, подають туди Авіцел РН 200 та кросповідон і перемішують 5 хвилин. Після того додають стеарат магнію, перемішують ще 3 хвилини та одержують кінцеву композицію. Пресовані з неї таблетки мають міцність на зруйнування 2,3кПа та руйнуються за 10с у 5мл води. Змішування композиції показує відмінну і текучість та відсутність проблем з потьоканням, закриванням та налипанням. Встановлено, що застосування Авіцелу РН 102 у складі гранул та Авіцелу РН 200 як компонента поза гранул поліпшує якість готових таблеток.

Приклад складання композиції 2  
Швидкорозчинні таблетки, що містять комбінацію двох сортів силікату кальцію, готують наступним чином:

Внутрішні компоненти гранул:

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Ксилітол (300) Ксилісорб	26	52
Авіцел РН 102	12	24
Силікат кальцію (кристалічний, альфа-триклинний)	33,35	66,7
Губерсорб 600 NF (аморфний силікат кальцію)	10	20
Кросповідон	3	6

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Аморфний діоксид кремнію	2	4
Аспартаме	2	4
Есенція дикої вишні	0,15	0,3
Винна кислота	2	4
Ацесульфам К	2	4
Стеарат магнію	0,25	0,5
Разом маса	92,75	185,5

Компоненти, крім стеарату магнію, гомогенізують у звичайному змішувачі у геометричних пропорціях по 5 хвилин кожний до повної гомогенізації. Потім додають стеарат магнію й перемішують суміш ще 3 хвилини. Суміш пресують та розсіюють, утворюючи стабільні гранули за способом, описаним у прикладі складання композиції 1.

Компоненти поза гранул:

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Гранули	92,75	185,5
Авіцел РН 200	3	6
Кросповідон	4	8
Стеарат магнію	0,25	0,5
Разом маса	100	200

Гранули вміщують до змішувача, подають туди Авіцел РН 200 та кросповідон і перемішують 5 хвилин. Після того додають стеарат магнію, перемішують ще 3 хвилини та одержують кінцеву композицію. Пресовані з неї таблетки мають міцність на зруйнування 2,0кПа та руйнуються за 10с у 5мл води.

Приклад складання композиції 3

Швидкорозчинні таблетки, що містять аріпіпразол - діючий засіб проти шизофренії - готують наступним чином:

Внутрішні компоненти гранул:

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Аріпіпразол	15	30
Ксилітол (300) Ксилісорб	25	50
Авіцел РН 102	6	12
Силікат кальцію	37	74
Кросповідон	3	6

Аморфний діоксид кремнію	2	6
Аспартаме	2	6
Есенція дикої вишні	0,15	0,3
Винна кислота	2	4
Ацесульфам К	2	4
Стеарат магнію	0,25	0,5
Разом маса	94,4	188,5

Компоненти, крім стеарату магнію, гомогенізують у звичайному змішувачі у геометричних пропорціях по 5 хвилин кожний до повної гомогенізації. Потім додають стеарат магнію й перемішують суміш ще 3 хвилини. Суміш пресують та розсіюють, утворюючи стабільні гранули за способом, описаним у прикладі складання композиції 1.

Компоненти поза гранул:

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Гранули	94,4	188,8
Авіцел РН 200	1,1	2,2
Кросповідон	4	8
Стеарат магнію	0,5	1
Разом маса	100	200

Гранули вміщують до змішувача, подають туди Авіцел РН 200 та кросповідон і перемішують 5 хвилин. Після того додають стеарат магнію, перемішують ще 3 хвилини та одержують кінцеву композицію. Пресовані з неї таблетки мають міцність на зруйнування 2,0кПа та руйнуються за 10с у 5мл води.

Приклад складання композиції 4

Швидкорозчинні таблетки, що містять аріпіпразол, готують наступним чином:

Внутрішні компоненти гранул:

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Аріпіпразол	0,5	1
Ксилітол (300) Ксилісорб	27	54
Авіцел РН 102	12	24
Силікат кальцію (кристалічний, альфа-триклинний)	42	84
Кросповідон	3	6
Аморфний діоксид кремнію	2	4
Аспартаме	2	4
Есенція дикої вишні	0,15	0,3
Винна кислота	2	4
Ацесульфам К	2	4
Стеарат магнію	0,25	0,5
Разом маса	92,7	185,8

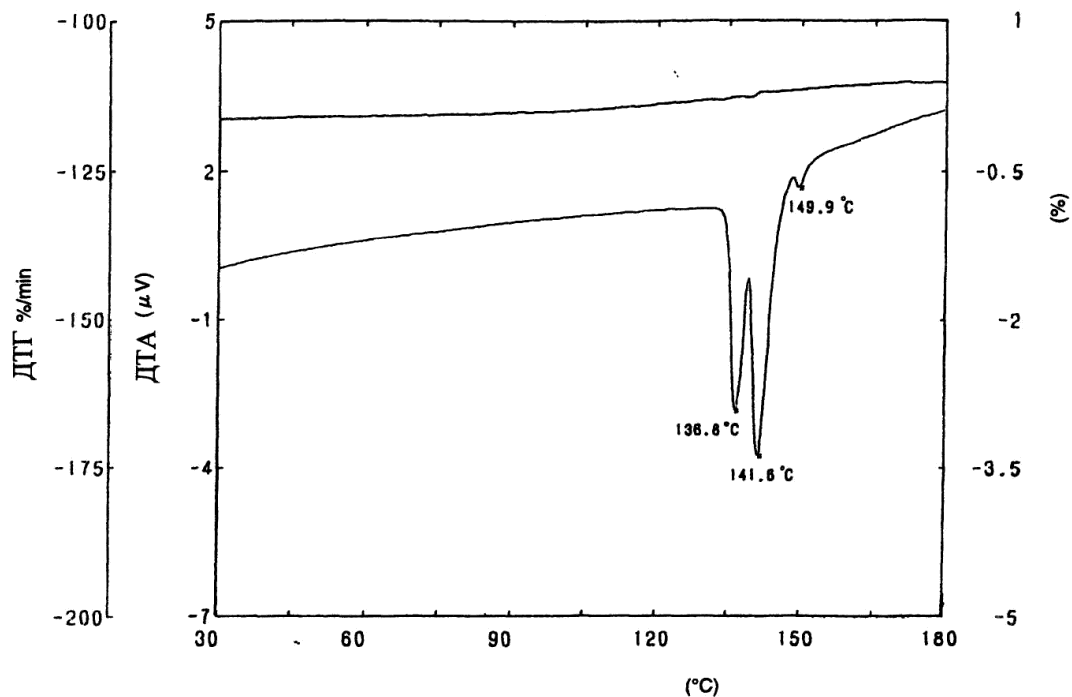
Компоненти, крім стеарату магнію, гомогенізують у звичайному змішувачі у геометричних пропорціях по 5 хвилин кожний до повної гомогенізації. Потім додають стеарат магнію й перемішують суміш ще 3 хвилини. Суміш пресують та розсіюють, утворюючи стабільні гранули за способом, описаним у прикладі складання композиції 1.

Компоненти поза гранул:

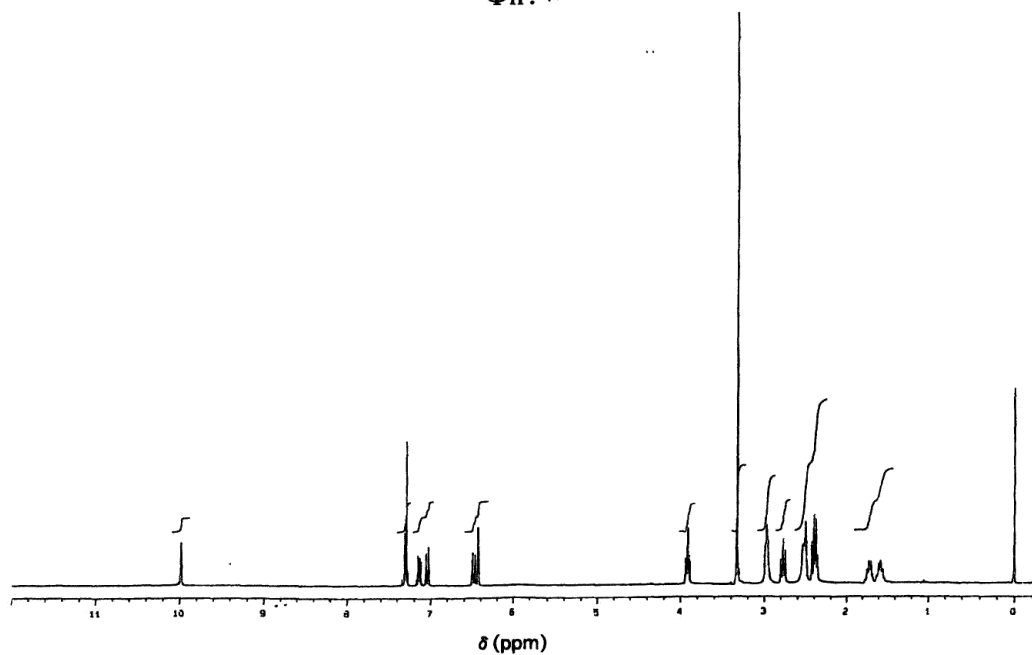
Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Гранули	92,9	185,8
Авіцел РН 200	2,6	5,2
Кросповідон	4	8
Стеарат магнію	0,5	1
Разом маса	100	200

Гранули вміщують до змішувача, подають туди Авіцел РН 200 та кросповідон і перемішують 5 хвилин. Після того додають стеарат магнію, перемішують ще 3 хвилини та одержують кінцеву композицію. Пресовані з неї таблетки мають міцність на зруйнування 2,3кПа та руйнуються за 10с у 5мл води.

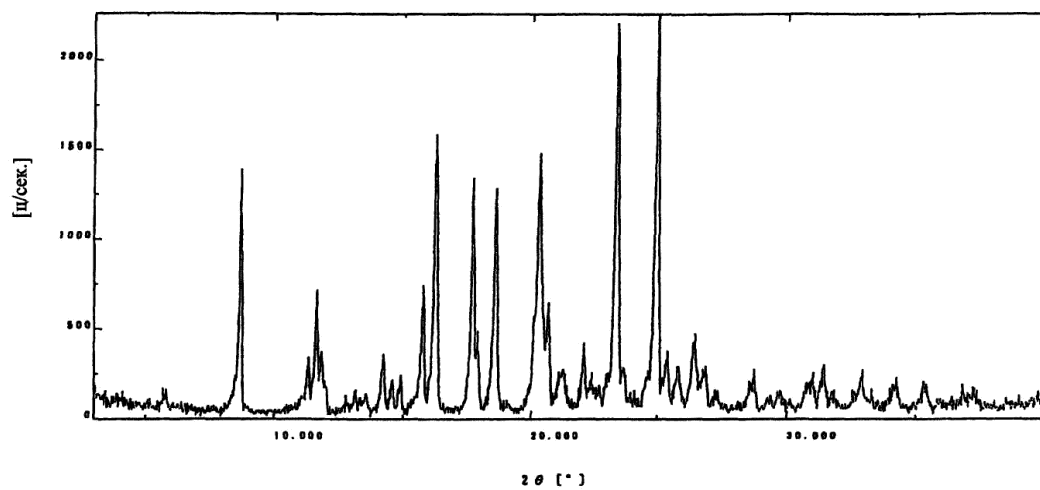
Фіг. 1



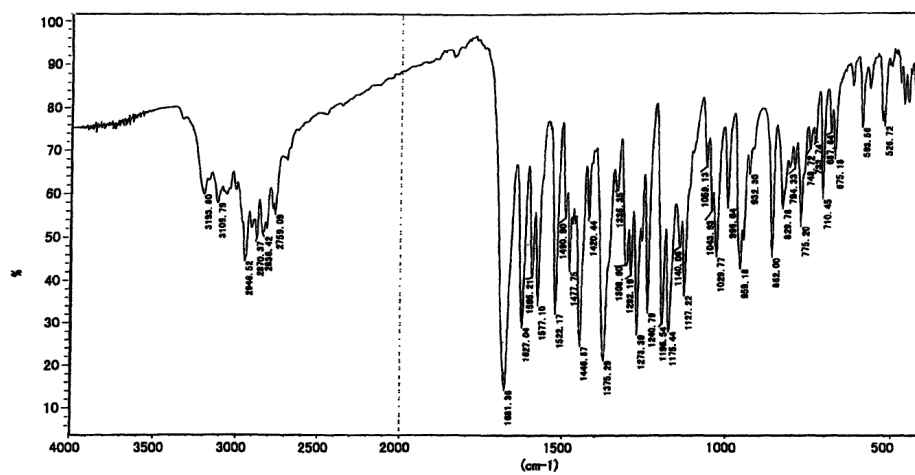
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

