



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86235 (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 Е, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ КРИСТАЛІЧНИЙ БЕЗВОДНИЙ АРИПІПРАЗОЛ Е, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) а200612801
(22) 25.09.2002
(24) 10.04.2009
(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) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.
(72) БАНДО ТАКУДЗІ, JP/JР, АОКІ САТОСІ, JP/JР, КАВАСАКІ ДЗЮНЬІТІ, JP/JР, ІСІГАМІ МАКОТО, JP/JР, ТАНИГУТІ ЮІТІ, JP/JР, ЯБУУТІ ЧУЙОСІ, JP/JР, ФУДЗІМОТО КІЙОСІ, JP/JР, НІСІОКА ЙОСІХІРО, JP/JР, КОБАЯСІ НОРІЮКІ, JP/JР, ФУДЗІМУРА 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, ООІЙ 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 Е, який має:
(15) порошковий рентгенодифракційний спектр, який має характерні піки порошкової рент-

2

генодифракції при $2\theta = 8,0^\circ, 13,7^\circ, 14,6^\circ, 17,6^\circ, 22,5^\circ$ та $24,0^\circ$; чіткі інфрачервоні смуги поглинання при 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 та 774см^{-1} ; ендотермічний пік на кривій термогравіметрії/ДТА (швидкість нагрівання $5^\circ/\text{хв}$) близько $146,5^\circ\text{C}$.
2. Спосіб одержання кристалічного безводного арипіпразолу Е за п.1, який **відрізняється** тим, що кристали безводного арипіпразолу нагрівають та розчиняють в ацетонітрилі, а потім охолоджують.
3. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічний безводний арипіпразол Е за п.1 разом з фармакологічно прийнятними носіями.
4. Спосіб одержання гранул, який **відрізняється** тим, що провадять вологе гранулювання кристалічного безводного арипіпразолу Е за п.1, висушують одержані гранули при $70-100^\circ\text{C}$, класифікують їх, після чого знову сушать класифіковані гранули при $70-100^\circ\text{C}$.
5. Спосіб одержання фармацевтичної твердої оральної композиції, який **відрізняється** тим, що кристалічний безводний арипіпразол Е за п.1 змішують з одним або кількома фармакологічно прийнятними носіями і сушать при $70-100^\circ\text{C}$.
6. Фармацевтична тверда оральна композиція, яка містить кристалічний безводний арипіпразол Е за п.1 й один або кілька фармакологічно прийнятних носіїв, має принаймні одну швидкість розчинення, вибрану з групи, що містить 60% або більше при рН 4,5 за 30 хвилин, 70% або більше при рН 4,5 за 60 хвилин та 55% або більше при рН 5,0 за 60 хвилин.

Винахід стосується удосконаленої форми арипіпразолу зі зменшеною гігроскопічністю та способу одержання цієї удосконаленої форми.

Арипіпразол, 7-{4-[4(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]-бутоксй}-3,4-дігідрокарбостиріл або 7-{4-[4(2,3-діхлорфеніл)-1-піперазиніл]-бутоксй}-3,4-дігідро-2(1H)-хінолінон, є атиповим антипсихотичним засобом для лікування шизофренії (US 4734416 та 5006528). Шизофренія - це поширений психоз, який характеризується маніями, га-

люцинаціями та повним відчуженням від оточення. Шизофренія, як правило, починається у віці від 16 до 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 кошовну госпіталізацію.

(13) C2

(11) 86235

(19) UA

Згідно з прикладом 1 викладеної [заявки Японії № 191256/1990], кристали безводного арипіпразолу одержують, наприклад, реакцією 7-(4-бромбутоксиди)-3,4-дигідрокарбостирілу з 1-(2,3-дихлорфеніл)піперадином та перекристалізацією одержаного безводного арипіпразолу з етанолом. Також, як витікає з Праць 4-го японо-корейського симпозиуму з розділення (6-8 жовтня 1996р.), кристали безводного арипіпразолу готують нагріванням гідрату арипіпразолу при 80°C. Однак одержані зазначеними способами кристали безводного арипіпразолу 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 волого безводна форма набирає воду й перетворюється на водну. Це пов'язане з низкою незручностей. По-перше, водна форма арипіпразолу має нижчу біодоступність і гірше розчинюється, ніж безводні форми арипіпразолу. По-друге, коливання співвідношення безводних та водних форм арипіпразолу від партії до партії ліків може порушувати стандарти, завдані регулюючими органами. По-третє, при подрібнюванні частки діючої речовини, звичайного безводного арипіпразолу, 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 волого у виробництві цих гігроскопічних безводних арипіпразолів, можливе вбирання волого під час зберігання та перевезення може погіршити розчинність діючої речовини арипіпразолу. Отже, термін зберігання ліків може суттєво скоротитися або зростуть витрати на упакування. Було б украй бажано створити таку форму арипіпразолу, що посідала б низьку гігроскопічність, що полегшило б виробничий процес лікарського продукту, поліпшило б термін зберігання, забезпечило б потрібну розчинність та біодоступність.

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

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

Згідно з винаходом за заявкою [заявки №2003010503] пропонується форма арипіпразолу зі зменшеною гігроскопічністю, більш придатна до виготовлення в умовах фармакологічного виробництва. Винахідники встановили, що ця форма арипіпразолу являє собою кристалічну речовину, яку ми позначаємо як "кристали безводного

арипіпразолу 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 арипіпразолу 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 арипіпразолу 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 арипіпразолу та кристалів безводного арипіпразолу В, зазначених вище, винахід за заявкою № 2003010503 дозволяє одержувати кристали безводного арипіпразолу С-Г

Задачею винаходу за даною виділеною заявкою є створення нових кристалів безводного арипіпразолу Е.

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

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

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

Поставлена задача вирішується тим, що створено кристалічний безводний арипіпразол Е, який має:

порошковий рентгенодифракційний спектр, який має характерні піки порошкової рентгенодифракції при 26,8,0°, 13,7°, 14,6°, 17,6°, 22,5° та 24,0°;

чіткі інфрачервоні смуги вбирання при 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 та 774см⁻¹;

ендотермічний пік на кривій термогравиметрії/ДТА (швидкість нагрівання 5°/хв) біля 146,5°C

Поставлена задача вирішується також тим, що в способі приготування кристалічного безводного арипіпразолу Е відповідно до винаходу кристали безводного арипіпразолу нагрівають та розчиняють в ацетонітрилі, а потім охолоджують.

Поставлена задача вирішується також тим, що створена фармацевтична композиція, яка

містить кристалічний безводний арипіпразол Е за разом з фармакологічно прийнятними носіями.

Поставлена задача вирішується також тим, що в способі приготування гранул відповідно до винаходу провадять вологе гранулювання кристалічного безводного арипіпразолу Е, висушують одержані гранули при 70-100°C, класифікують їх, після чого знову сушать класифіковані гранули при 70-100°C.

Поставлена задача вирішується також тим, що в способі приготування фармацевтичної твердої оральної композиції, відповідно до винаходу фармакологічну тверду оральну композицію, яка містить кристалічний безводний арипіпразол Е за п.1 та один або кілька фармакологічно прийнятних носіїв, сушать при 70-100°C.

Поставлена задача вирішується також тим, що створено фармацевтичну тверду оральну композицію з вмістом кристалічного безводного арипіпразолу Е й одного або кількох фармакологічно прийнятних носіїв, яка має принаймні одну швидкість розчинення, обрану 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 створено на підставі цих відкриттів та набутих знань.

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

Фіг.2 - ^1H -ЯМР спектр (DMSO- d_6 , TMS) кристалів безводного арипіпразолу типу Е, одержаного у прикладі 1.

Фіг.3 - порошкова рентгенодифрактограма кристалів безводного арипіпразолу типу Е, одержаного у прикладі 1.

Фіг.4 - ІЧ-спектр кристалів безводного арипіпразолу типу Е, одержаного у прикладі 1.

Винахід стосується кристалів безводного арипіпразолу (надалі "кристалів безводного арипіпразолу типу Е"), який характеризується наступними фізико-хімічними властивостями (1-4):

(1) Його ендотермічна крива по суті збігається з кривою термогравіметрії / ДТА (швидкість нагрівання 5°C/хв), наведеною на Фіг.1.

(2) Його ^1H -ЯМР спектр по суті збігається з ^1H -ЯМР (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 14 (KBr) спектром, наведеним на Фіг.4.

Винахід стосується способу одержання кристалів безводного арипіпразолу за п.1,

який відрізняється тим, що кристали безводного арипіпразолу нагрівають та розчиняють в ацетонітрилі, після чого охолоджують.

Винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить кристали безводного арипіпразолу Е разом з фармакологічно прийнятними носіями.

Винахід стосується способу одержання гранул, який відрізняється тим, що провадять вологе гранулювання звичайного кристалічного безвод-

ного арипіпразолу або кристалів безводного арипіпразолу Е, сушать одержані гранули при 70-100°C та класифікують їх, а потім знову сушать класифіковані гранули при 70-100°C.

Винахід стосується способу приготування фармацевтичної твердої оральної композиції, який відрізняється тим, що фармакологічну тверду оральну композицію, яка містить звичайний кристалічний безводний арипіпразол або кристали безводного арипіпразолу Е та один або кілька фармакологічно прийнятних носіїв, сушать при 70-100°C.

Винахід стосується фармацевтичної твердої оральної композиції, яка містить кристали безводного арипіпразолу Е 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 арипіпразолу типу Е за винаходом відповідають кристалам безводного арипіпразолу типів III-VI, [описаним у заявці JP-2001-348276].

Кристали безводного арипіпразолу типу Е

Кристалічний безводний арипіпразол типу Е за винаходом має наступні фізико-хімічні властивості (11-14):

(11) Його ендотермічна крива по суті збігається з кривою термогравіметрії / ДТА (швидкість нагрівання 5°C/хв), наведеною на Фіг.1. Зокрема, вона відрізняється наявністю ендотермічного піку біля 146,5°C.

(12) Його ^1H -ЯМР спектр по суті збігається з ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , TMS) спектром, наведеним на Фіг.2. 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=2,4 Гц, 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).

(13) Його порошковий рентгенодифракційний спектр по суті збігається зі спектром, наведеним на Фіг.3. Зокрема, він має характерні піки порошкової рентгенодифракції при 29=8,0°, 13,7°, 14,6°, 17,6°, 22,5° та 24,0°.

(14) Його ІЧ спектр по суті збігається з наведеним на Фіг.4 ІЧ (KBr) спектром. Зокрема, він має чіткі інфрачервоні смуги вбирання при 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 та 774 cm^{-1} .

Спосіб одержання кристалів безводного арипіпразолу типу Е

Кристали безводного арипіпразолу типу Е за винаходом одержують, наприклад, перекристалізацією безводного арипіпразолу з ацетонітрилу. Зокрема, безводний арипіпразол додають до толуолу, нагрівають та розчиняють, потім охолоджують одержаний розчин. При цьому кристали безводного арипіпразолу типу Е за винаходом відокремлюють як кристали в ацетонітрилі.

При доданні до ацетонітрилу звичайного безводного арипіпразолу, з розчину відокремлюють кристали безводного арипіпразолу типу I, типу II та типу D, а кристали безводного арипіпразолу типу E залишаються. При 70°C з розчину ацетонітрилу виділяють пластинчасті кристали безводного арипіпразолу типу I, типу II та типу D, тоді як кристали типу E осаджуються як голчасті. При повторному нагріванні розчину ацетонітрилу після видалення цих кристалів (наприклад, до температури вище 75°C) пластинчасті кристали безводного арипіпразолу типу I, типу II та типу D швидко розчиняються, а голчасті типу E, навпаки, не розчиняються.

При повторному охолодженні розчину ацетонітрилу голчасті кристали типу E відокремлюються надалі навкруги голчастих кристалів типу E, що були раніше внесені як затравка. Отже, кристали безводного арипіпразолу типу E можна осаджувати з розчину ацетонітрилу.

Сировиною може слугувати звичайний кристалічний безводний арипіпразол, наприклад, кристали безводного арипіпразолу типу I, типу II та подібні, й ці безводні арипіпразоли можуть бути очищеними або неочищеними. Або сировиною можуть бути кристали безводного арипіпразолу типу B, типу C, типу D, типу F або типу G, одержані згідно з винаходом. Ці безводні арипіпразоли можуть використовуватися окремо або в комбінаціях по два й більше типів.

При охолодженні розчину ацетонітрилу, одержаного нагріванням та розчиненням, до нього можна додавати кристали безводного арипіпразолу типу E як затравку. Далі зародкові кристали можуть утворюватися за рахунок повільного охолодження зазначеного розчину ацетонітрилу, одержаного нагріванням.

Відокремлені кристали безводного арипіпразолу типу E можна виділити та очистити відомими прийомами. Таким чином можна одержати кристали безводного арипіпразолу типу E 100% чистоти.

Сировиною може слугувати звичайний кристалічний безводний арипіпразол, наприклад, кристали безводного арипіпразолу типу I, типу II та подібні, й ці безводні арипіпразоли можуть бути очищеними або неочищеними. Або сировиною можуть бути кристали безводного арипіпразолу типу E, одержані згідно з винаходом. Ці безводні арипіпразоли можуть використовуватися окремо або в комбінаціях по два й більше типів.

Кристали безводного арипіпразолу типу E 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 арипіпразолу високої чистоти, які можна використовувати в промисловому виробництві з високим ступнем відтворюваності.

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

Кристали безводного арипіпразолу, що слугують сировиною при виготовленні кристалів безводного арипіпразолу E, одержують, наприклад, способом "a" або способом "b", як описано нижче.

Спосіб "a" одержання сирих кристалів арипіпразолу

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

Суспензію 47г 7-(4-бромбутокси)-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]бутокси}-3,4-дігідрокрбостирілу.

Безбарвні пластівчасті кристали

Точка топлення: 139,0-139,5°C

Спосіб "b" одержання звичайного безводного арипіпразолу

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

Лікарська композиція

Лікарська композиція за винаходом містить кристалічний безводний арипіпразол типу E 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, еритрітол, 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, альбінат натрію, агаровий порошок, порошок ламінарії, бікарбонат натрію, карбонат кальцію, поліоксіетиленсорбітан, ефіри масних кислот, лаурілсульфат натрію, моногліцеридстерат, 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 арипіпразол з різними носіями, 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 порошоків кристалічного безводного арипіпразолу (звичайного або обраного з групи, що включає кристали безводного піперазолу типу Е з різноманітними відомими носіями, як от сухими розріджувачами, подрібнювачами, інгібіторами подрібнення, зволожниками, прискорювачами засвоєння, адсорбентами, мастилами, фарбниками і т. ін. (прикладі таких речовин наведені вище) з доданням 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 напилюють 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 сушці, вакуумній сушці та ін. Як правило, сушку провадять у звичайному режимі, наприклад, у разі сушки киплячого шару процес займає від 10 хвилин до 1 години при витраті повітря 0,5-50м³/хв з температурою на вході 70-100°C. Висушені гранули розсіюють та сушать знову. Повторна сушка у сушці киплячого шару або у барабанній сушці займає від 1 до 6 годин при витраті повітря 0,5-50м³/хв з температурою на вході 70-

100°C. У вакуумній сушці процес ведуть під зниженим тиском біля 0-10 торр 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 арипіпразол, 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 рН 4,5 за 30 хвилин, 70% або більше при рН 4,5 за 60 хвилин, 55% або більше при рН 5,0 за 60 хвилин).

Також можна одержати фармакологічну тверду оральну композицію шляхом гранулювання звичайного кристалічного гідрату арипіпразолу 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 рН 4,5 за 30 хвилин, 70% або більше при рН 4,5 за 60 хвилин, 55% або більше при рН 5,0 за 60 хвилин). З цього можна зробити висновок, що кристали звичайного безводного арипіпразолу або гідрату арипіпразолу, піддані дворазовій сушці, перетворюються у фармацевтичний твердий оральний композиції на кристали безводного арипіпразолу типу В.

Вміст кристалів безводного арипіпразолу типу Е у лікарській композиції за винаходом обирається у широких межах залежно від медичного призначення. Як правило, вміст кристалічного безводного арипіпразолу В 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 арипіпразолу становить 0,1-10мг на 1кг ваги тіла на добу. Одинична доза кристалів безводного арипіпразолу 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) ^1H -ЯМР спектр вимірюють у $\text{DMSO}-d_6$ з використанням TMS як еталону.

(2) Порошкова рентгенодифракція

Картину порошкової дифракції визначають на дифрактометрі RAD-2B фірми Рігаку денкі при кімнатній температурі, використовуючи наповнену $\text{Cu K}\alpha$ трубку (35кВ, 20мА) як джерело випромінювання з ширококутним гоніометром, розсіюючою діафрагмою 1° , світловідсічною щілиною 0,15мм, графітовим вторинним монохроматором та лічильником сцинтиляції. Дані збирають у режимі безперервної розгортки 2 θ , швидкість розгортки 5 $^\circ$ /хв приростає по 0,02 $^\circ$ в інтервалі від 3 $^\circ$ до 40 $^\circ$.

(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 $^\circ\text{C}$ до 200 $^\circ\text{C}$ в атмосфері сухого азоту зі швидкістю 5 $^\circ\text{C}/\text{хв}$. Стандартом слугує α -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 $^\circ\text{C}$ до 200 $^\circ\text{C}$ в атмосфері сухого азоту зі швидкістю 5 $^\circ\text{C}/\text{хв}$. Стандартом слугує α -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 $^\circ\text{C}/\text{BB}$ 100% (вода / десикатор). За 24 години видаляють 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 ^{13}C -ЯМР спектроскопія
Твердотільний ^{13}C -ЯМР спектр вимірюють наступним чином.

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

Комп'ютер: SPARC Station 2 фірми Сан майкросістемс

Операційна система, програмне забезпечення: Solalis I.I.I 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 $^\circ$ 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 $^\circ\text{C}$ зовні вимірювальної трубки

Зовнішній стандарт: метилова група (517,3) гексаметилбензолу.

Далі винахід пояснюється докладніше на порівняльних прикладах, прикладах, зразках та прикладах виготовлення лікарських форм.

Порівняльний приклад 1

19,4г 7-(4-хлорбутоксид)-3,4-дігідрокрбостирілу та 16,2г 1-(2,3-діхлорфеніл)піперадин-1-гідрохлориду 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 $^\circ\text{C}$ й одержують 20,4г сирого арипіпразолу (вихід 74,2%).

30г одержаного таким чином сирого арипіпразолу перекристалізують з 450мл етанолу, як описано у викладеній [заявці Японії № 191256/1990], і одержані кристали сушать 40 годин при 80 $^\circ\text{C}$, одержуючи кристалічний безводний арипіпразол. Вихід становить 29,4г (98,0%).

Точка топлення кристалів безводного арипіпразолу - 140 $^\circ\text{C}$, що збігається з точкою топлення кристалічного безводного арипіпразолу, описаного у викладеній заявці Японії № 191256/1990.

Після 24-годинного перебування у десикаторі при вологості 100% і температурі 60 $^\circ\text{C}$ продукт показує гігроскопічність 3,28% (див.табл.1 далі).

Порівняльний приклад 2

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

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

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 арипіпразолу, одержаного у порівняльному прикладі 2, сушать 2 години при 50°C і одержують 780г кристалічного гідрату арипіпразолу. За методом Карла Фішера він має вміст вологи 3,82%. 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.

Порошковий рентгенодифракційний спектр гідрату арипіпразолу, одержаного таким способом, показує характерні піки при 26=12,6°, 15,1°, 17,4°, 18,2°, 18,7°, 24,8° та 27,5°.

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

Порівняльний приклад 4

Готують таблетки з вмістом 15мг кристалів безводного арипіпразолу типу I, одержаного у порівняльному прикладі 2.

525г кристалів безводного арипіпразолу типу I, 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 3м³/хв с температурою на вході 70°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°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 95 мг кожна.

Вміст води у таблетках вимірюють за методом волюметричного титрування Карла Фішера, 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±10°C.

Витрата азоту: біля 150мл/хв.

Порівняльний приклад 5

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

4500г кристалів безводного арипіпразолу типу В, 17100г лактози, 3000г кукурудзяного крохмалю та 3000г кристалічної целюлози засипають до сушилки-гранулятора киплячого шару (NEW-MARUMERIZERNQ-500 фірми Фудзі Паудал ко.лtd) і перемішують там при псевдозріджуванні біля 3 хвилин при витраті повітря 10-15м/хв с температурою на вході 70°C. Після того на гранульовані компоненти при псевдозріджуванні в таких само умовах набризкують біля 12000 г 5% водного розчину гідроксіпропилцелюлози, одержуючи вологі гранули. Гранули сушать 28 хвилин при температурі повітря на вході 85°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 арипіпразолу типу Е)

40г кристалічного безводного арипіпразолу типу I, одержаного у порівняльному прикладі 2, розчиняють у 1000мл ацетонітрилу при нагріванні до 80°C. Розчин ацетонітрилу охолоджують за 10 хвилин до 70°C та витримують при цій температурі 30 хвилин, щоб утворилися зародки кристалів. Після того повільно підіймають температуру розчину до 75°C і протягом 1 години вирощують кристали при такій температурі. Далі розчин охолоджують до 10°C за 4 години та відфільтровують осад кристалів. Одержані кристали лишають на ніч сушитися на повітрі. Таким чином одержують 37,28г кристалічного безводного арипіпразолу типу Е (вихід 93,2%, чистота 100%). Точка топлення у цих кристалів 145°C, вони безбарвні й мають голчасту форму.

Кристалічний безводний арипіпразол типу Е, одержаний у такий спосіб, має ендотермічну криву, яка по суті збігається з кривою термогравіметрії / ДТА (швидкість нагрівання 5°C/хв), наведеною на Фіг.1. Зокрема, вона відрізняється наявністю ендотермічного піку біля 146,5°C.

Кристалічний безводний арипіпразол типу Е, одержаний у такий спосіб, має ¹H-ЯМР спектр, який по суті збігається з ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, TMS) спектром, наведеним на Фіг.2. 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 арипіпразол типу Е, одержаний у такий спосіб, має порошковий рентгенодифракційний спектр, який по суті збігається зі спектром, наведеним на Фіг.3. Зокрема, він має характерні піки порошкової рентгенодифракції при $2\theta=8,0^\circ$, $13,7^\circ$, $14,6^\circ$, $17,6^\circ$, $22,5^\circ$ та $24,0^\circ$.

Кристалічний безводний арипіпразол типу Е, одержаний у такий спосіб, має 14 спектр, який по суті збігається з наведеним на Фіг.4 ІЧ (KBr) спектром. Зокрема, він має чіткі інфрачервоні смуги вбирання при 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 та 774 см^{-1} .

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

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

Таблиця 1

Зразок	Початковий вміст води, %	Вміст води години	через 24 %
Порівняльний приклад 1	0,04	3,28	
Порівняльний приклад 2	0,04	1,78	
Приклад 1	0,06	0,09	

Приклад 2

а) Підготовка гранул таблеток з вмістом по 30мг кристалічного безводного арипіпразолу до додаткової сушки

Готують таблетки з вмістом 15мг кристалів безводного арипіпразолу типу І, одержаного у порівняльному прикладі 2.

1500г кристалів безводного арипіпразолу типу В, 5700г лактози, 1000г кукурудзяного крохмалю та 1000г кристалічної целюлози засипають до сушилки -гранулятора киплячого шару (Flow coater FLO-5M фірми Фройнт сангьо к.к.) і перемішують там при псевдозріджуванні біля 3 хвилин при витраті повітря 3-4 $\text{м}^3/\text{хв}$ з температурою на вході 60°C . Після того на гранульовані компоненти при псевдозріджуванні в таких само умовах набризкують біля 4000г водного розчину гідроксипропілцелюлози, одержуючи вологі гранули. Гранули сушать 20 хвилин при температурі повітря на вході 85°C . Одержані висушені гранули містять 3,8% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

б) 4кг висушених гранул, одержаних у прикладі 2-а, класифікують на млині Fiore F-0 фірми Токудзю корп.

3кг класифікованих гранул засипають до сушилки-гранулятора киплячого шару (Flow coater FLO-5M фірми Фройнд індастріал кол.лtd.) і сушать там 2 години при витраті повітря $2\text{м}^3/\text{хв}$ з температурою на вході 85°C . Одержані висушені гранули містять 3,6% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

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.

с) 3кг висушених гранул, одержаних у прикладі 2-а, засипають до вакуумної сушилки-гранулятора (моделі VG-50 фірми Кікусуй сейсакусьо кол.лtd.) і сушать там 1 годину під зниженим тиском 5 торр при температурі сорочки 70°C . Одержані висушені гранули містять 3,1% води (виміряно за методикою, наведеною у порівняльному прикладі 4).

До розсіяних гранул примішують біля 1мас.% стеарату магнію, після чого подають на таблету-

вальну машину моделі Virgo фірми Кікусуй сейсакусьо. Одержані таблетки мають масу 190мг кожна.

Приклад 3

а) 156г кристалічного гідрату арипіпразолу, одержаного у порівняльному прикладі 3,570г лактози, 100г кукурудзяного крохмалю та 100г кристалічної целюлози засипають до гранулятора-сушилки киплячого шару (NEW-MARUMERIZERNQ-160 фірми Фудзі Паудал ко.лtd.) і перемішують там при псевдозріджуванні біля 3 хвилин при витраті повітря 1,0-1,5 $\text{м}^3/\text{хв}$ 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 гідроксипропілцелюлози, 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 3-а, подають до багатокамерної сушилки киплячого шару MP-01 фірми Паурекс корпорейшн та сушать 2 години при витраті повітря 0,5 $\text{м}^3/\text{хв}$ з 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 3-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).

д) До розсіяних гранул, одержаних у прикладі 3-б, 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 3-е, примішують біля 1мас.% стеарату магнію,

після чого подають на таблетувальну машину №2В фірми Кікусуй сейсакусьо й випресовують таблетки масою 191 мг кожна.

Випробування розчинності

Кожну з одержаних таблеток фармакологічних твердих оральних препаратів витримують відповідно при 25°C/ВВ 60% протягом 6 місяців або при 40°C/ВВ 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 на відкритому повітрі при 40°C/ВВ 75% протягом 1 тижня, представлені у табл.3.

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 арипіпразолу або гідрату арипіпразолу випробували у випробувальному буферному розчині 900мл оцтової кислоти (рН 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 арипіпразолу 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 вбирання, 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 арипіпразолу = масі стандартного зразка арипіпразолу

$(\text{мг}) \times \text{At} \times \text{As} \times 9/5 \times 20/C$

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

As: стандартний розчин

C: вказана кількість арипіпразолу (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 1000 мл розчину додають воду до 0,9мл соляної кислоти.

б) Методика випробування розчинності таблеток з 30мг діючої речовини

Одну таблетку фармакологічного твердого орального препарату з вмістом 30мг безводного арипіпразолу або гідрату арипіпразолу випробували у випробувальному буферному розчині 900мл оцтової кислоти (рН 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 арипіпразолу 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 10 мм), 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 арипіпразолу = масі стандартного зразка арипіпразолу

$(\text{мг}) \times \text{At} \times \text{As} \times 9/5 \times 20/C$

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

As: стандартний розчин

C: вказана кількість арипіпразолу (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/ВВ60%		Витримано при 40°C/ВВ75%	
	Початково	За 6 місяців	Початково	За 1 тиждень
Таблетка 15мг за порівнювальним прикладом 4	83,4%	44,3%	83,4%	44,1%
Таблетка 15мг за порівнювальним прикладом 5	90,1%	61,9%	90,1%	65,2%

Таблиця 3

Зразок	Початково	За 1 тиждень
Таблетка 30мг за прикладом 3-d	96,5%	84,5%
Таблетка 30мг за прикладом 3-е (сушка 2 години)	92,5%	74,4%
Таблетка 30мг за прикладом 3-е (сушка 6 годин)	96,2%	83,4%

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 видно з даних, наведених у табл.2, у порівнянні з таблеткою, що вміщує 15мг звичайного кристалічного безводного арипіпразолу (порівняльний приклад 4), швидкість

0 розчинення таблетки з вмістом 15мг кристалічного безводного арипіпразолу типу В

(порівняльний приклад 5) є достатня для підтримання максимальної концентрації діючої речовини (C_{max}) при рН 5,0 навіть після 6 місяців зберігання на відкритому повітрі при 25°C/BB60% або 1 тижня на відкритому повітрі при 40°C/BB75%.

З даних таблиці 3 видно, що таблетки з вмістом 30мг (приклади 3-d та 3-е) гранул звичайного гідрату арипіпразолу, двічі висушені та піддані 2 тижням зберігання на відкритому повітрі при 40°C/BB75%, за 60 хвилин після випробувань при рН 4,5 показують швидкість розчинення, достатню для підтримання максимальної концентрації діючої речовини (C_{max}).

Приготування зразка	
Кристали безводного арипіпразолу Е	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 арипіпразолу, одержана шляхом помелу або подрібнення звичайного гідрату арипіпразолу з наступним його нагріванням для переведення до безводної форми (Кристали безводного арипіпразолу В).

Приклад складання композиції 1

Швидкорозчинні таблетки готують наступним чином:

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/см² у звичайному ущільнювачі з отвором такої форми, що ущільнена маса виходить звідти у вигляді стрічок. Стрічки класифікують на ситі 30 меш (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 текучість та відсутність проблем з потьоканнями, заокругленням 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
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 та розсіюють, 5 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 0 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

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 арипіразол, готують наступним чином:

Внутрішні компоненти гранул:

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Арипіразол	0,5	1
Ксилітол (300) Ксилісорб	27	54
АвіцелРН 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

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

Внутрішні компоненти гранул:

Компонент	Частка, мас. %	Мг на таблетку
Арипіразол	15	30
Ксилітол (300) Ксилісорб	25	50
АвіцелРН 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:

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, 5 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 10 одержують кінцеву композицію. Пресовані з неї таблетки мають міцність на зруйнування 2,3кПа та руйнуються за 10с у 5мл води.

Fig. 4

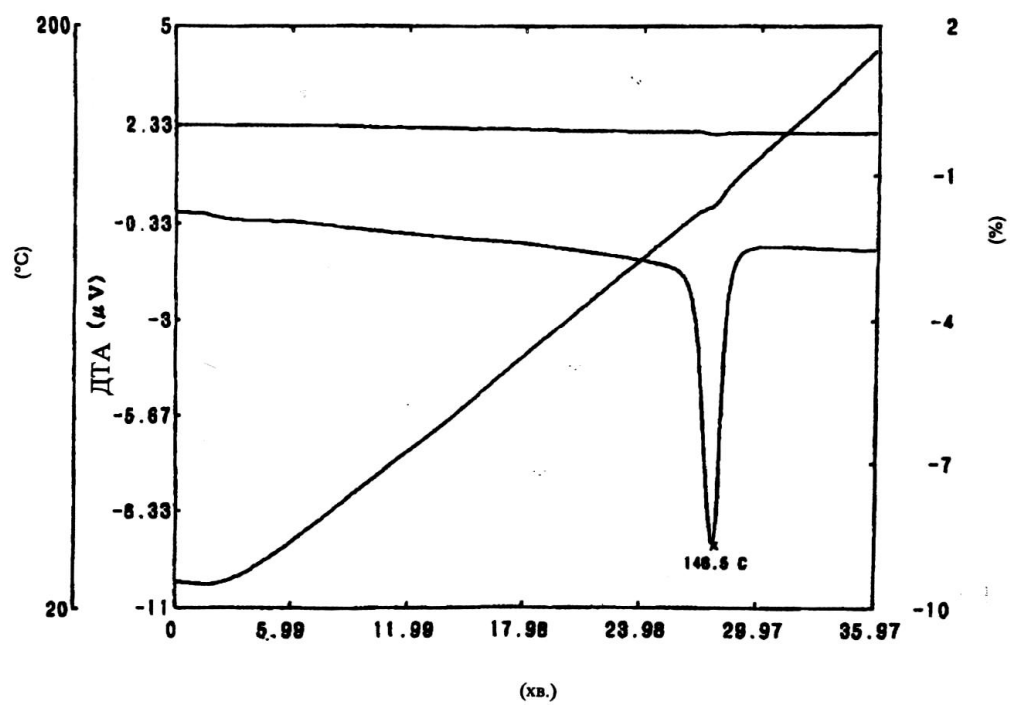
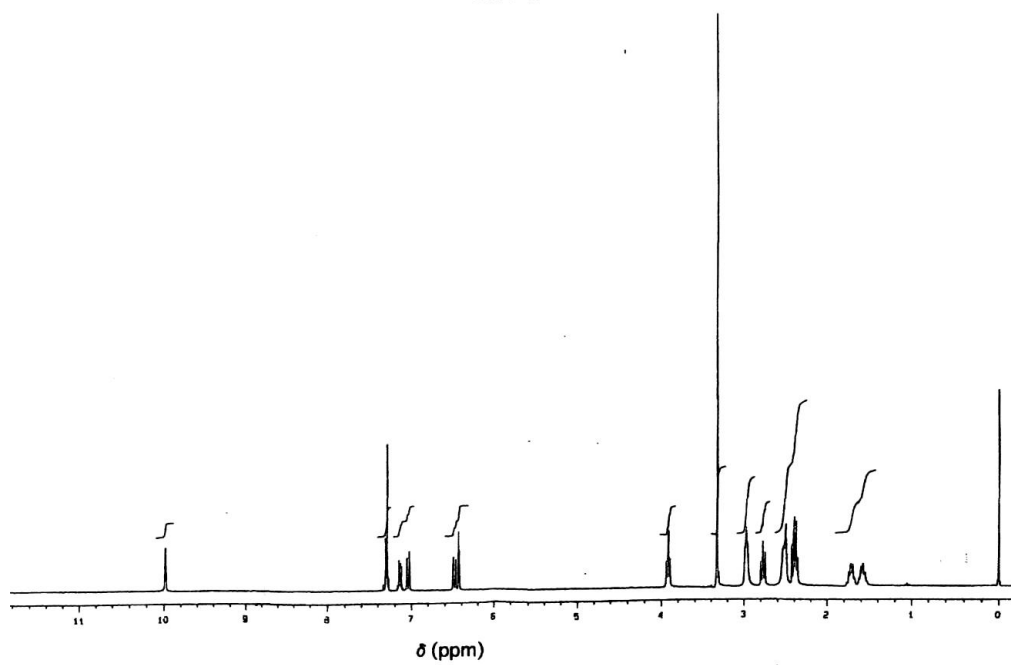
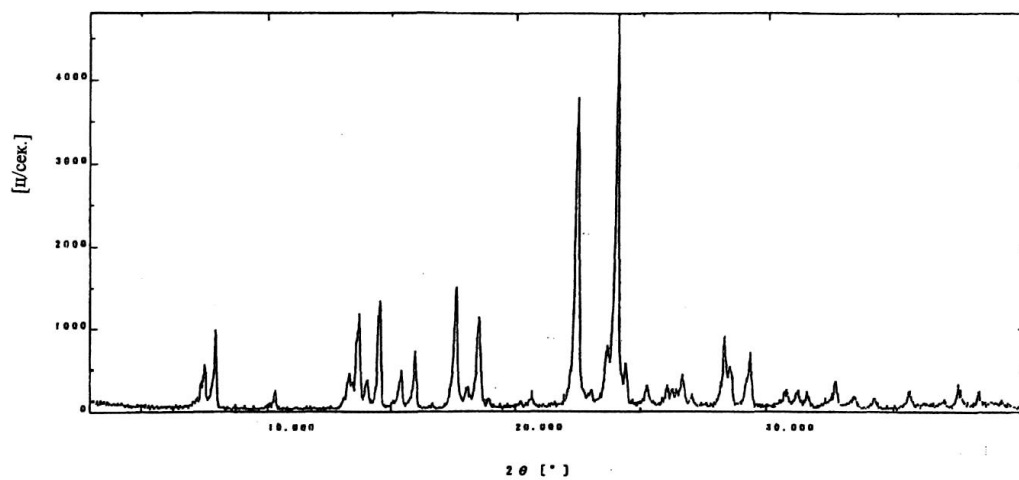


Fig. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

