



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97286 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ СУСПЕНЗІЇ АРИПІПРАЗОЛУ І ЛІОФІЛІЗОВАНОГО СКЛАДУ

1

(21) а201002139
(22) 30.07.2008
(24) 25.01.2012
(86) РСТ/JP2008/064076, 30.07.2008
(31) 2007-200088
(32) 31.07.2007
(33) JP
(46) 25.01.2012, Бюл.№ 2, 2012 р.
(72) ХІРАОКА СЬОГО, JP, МАТСУДА ТАКАКУНІ, JP, ХАТАНАКА ДЖУНІЧІ, JP
(73) ОЦУКА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., JP
(56) WO 2005/041937 A, 12.05.2005
WO 2006/041970 A, 12.05.2005
US 2007/148100 A1, 28.06.2007
(57) 1. Спосіб виготовлення суспензії арипіпразолу, що включає етапи, на яких:
(а) з'єднують масу арипіпразолу і носій для формування первинної суспензії;
(b) піддають первинну суспензію першому подрібненню для формування вторинної суспензії; і
(с) піддають вторинну суспензію другому подрібненню для формування кінцевої суспензії, де на першому етапі подрібнення (b) вторинну суспензію формують подрібненням первинної суспензії, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву або диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, а на другому етапі подрібнення (с) кінцеву суспензію формують подрібненням вторинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску.
2. Спосіб за п. 1, де на етапі (с) гомогенізатор високого тиску застосовують при тиску подрібнення від 300 до 1000 бар.
3. Спосіб за п. 1, де на етапі (с) гомогенізатор високого тиску застосовують при тиску подрібнення від 300 до 600 бар.
4. Спосіб за п. 1, де на етапі (с) гомогенізатор високого тиску застосовують при температурі на вході від 1 до 70 °С.
5. Спосіб за п. 1, де носій включає щонайменше один суспензійний засіб, вибраний з групи, що містить карбоксиметилцелюлозу, солі карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипро-

2

пілетилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлози і полівінілпіролідон.
6. Спосіб за п. 1, де маса арипіпразолу включає частинки арипіпразолу з розміром частинки 100 мкм або більше в кількості 10 % або більше і має середній розмір частинки від 20 до 1000 мкм.
7. Спосіб за п. 1, де маса арипіпразолу має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм.
8. Спосіб за п. 1, де маса арипіпразолу має середній розмір частинки від 110 до 1000 мкм.
9. Спосіб за п. 1, де маса арипіпразолу має середній розмір частинки від 200 до 400 мкм.
10. Спосіб за п. 1, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм.
11. Спосіб за п. 1, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 1 до 5 мкм.
12. Спосіб за п. 1, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 2 до 4 мкм.
13. Спосіб за п. 1, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 2 до 3 мкм.
14. Спосіб за п. 1, що включає етапи, на яких:
(I) з'єднують стерильну масу арипіпразолу з середнім розміром частинки від 200 до 400 мкм і стерильний носій для формування стерильної первинної суспензії;
(II) піддають стерильну первинну суспензію першому подрібненню, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву або диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, для формування стерильної вторинної суспензії; і
(III) піддають стерильну вторинну суспензію другому подрібненню, застосовуючи гомогенізатор високого тиску, для формування стерильної кінцевої суспензії;
де арипіпразол в стерильній кінцевій суспензії має середній розмір частинок від 1 до 10 мкм.

(13) C2

(11) 97286

(19) UA

15. Спосіб за п. 1, де маса арипіпразолу знаходиться в формі, вибраній з групи, що містить моногідрат та ангідридні кристали В.

16. Спосіб за п. 1, що також включає етап фільтрації кінцевої суспензії на фільтрі, що має номінальну фільтраційну характеристику від 10 до 225 мкм.

17. Спосіб виготовлення суспензії арипіпразолу, що включає етапи, на яких:

(а) з'єднують масу арипіпразолу і носій для формування первинної суспензії;

(б) піддають первинну суспензію першому подрібненню для формування вторинної суспензії; і

(с) піддають вторинну суспензію другому подрібненню для формування кінцевої суспензії, де на першому етапі подрібнення (б) вторинну суспензію формують подрібненням первинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску подрібнення від 50 до 200 бар, а на другому етапі подрібнення (с) кінцеву суспензію формують подрібненням вторинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску при тиску подрібнення від 200 до 1000 бар, де різниця між тиском подрібнення на етапі (б) і тиском подрібнення на етапі (с) становить 100-900 бар.

18. Спосіб за п. 17, де на етапі (б) тиск подрібнення гомогенізатора високого тиску знаходиться в діапазоні від 50 до 200 бар, і на етапі (с) подріб-

нення виконують кілька разів і тиск подрібнення підвищують поступово в діапазоні від 200 до 1000 бар.

19. Спосіб за п. 18, де на етапі (с) кінцевий тиск подрібнення гомогенізатора високого тиску складає 300-600 бар.

20. Спосіб за п. 17, де на етапах (б) і (с) гомогенізатор високого тиску застосовують при температурі на вході від 1 до 50 °С.

21. Спосіб виготовлення ліофілізованого складу, який містить арипіпразолу гідрат А, де спосіб включає етапи, на яких охолоджують суспензію арипіпразолу, виготовлену за способом за п. 1, що містить арипіпразолу гідрат А, до від -20 до -55°C для заморожування суспензії; виконують сушіння при температурі нижче близько 0°C.

22. Спосіб виготовлення ліофілізованого складу, який містить арипіпразол в безводній формі, де спосіб включає етапи, на яких:

(1) охолоджують суспензію арипіпразолу, виготовлену за способом за п. 1, застосовуючи масу арипіпразолу у формі моногідрату або безводних кристалів, до -20...-55°C для заморожування суспензії;

(2) виконують первинне сушіння при температурі нижче близько 0°C; та

(3) виконують вторинне сушіння при температурі вище близько 0°C.

Даний винахід стосується способу виготовлення суспензії арипіпразолу, а також способу виготовлення ліофілізованих складів.

Арипіпразол являє собою лікарський засіб звичайно відомий як нетиповий антипсихотичний засіб. Для введення арипіпразолу пропонується застосування водної суспензії арипіпразолу як ін'єкційного складу. Зокрема, суспензія, отримана суспендуванням арипіпразолу з середнім розміром частинки від близько 1 до близько 10 мкм у водному носії, як відомо, має добрі властивості пролонгованого вивільнення і біодоступність (патентний документ 3).

У відомому рівні техніки асептичне подрібнення маси арипіпразолу було складним на рівні комерційного виготовлення. Наприклад, спосіб гранулювання, який застосовує керамічні гранули, що широко використовують при вологому помелі, має такі проблеми: тертя гранул може викликати забруднення; додатково, гранулятори, що піддаються лінійній стерилізації, в основному комерційно недоступні на даний час.

Крім того, спосіб подрібнення гранулятором може ймовірно включати проблему швидкого проходження, при якому деякі великі частинки, можливо, прослизать крізь гранули. Як показано в патентному документі 4, переважно застосовувати масу арипіпразолу з бажаними невеликим розміром частинки, що переважно має середній розмір частинки близько 100 мкм або менше, більш пере-

важно близько 95% кристалів мають розмір частинки менше ніж 100 мкм з вузьким розподілом розміру частинки. Тем не менш, виготовлення такої маси арипіпразолу з середнім розміром частинки близько 100 мкм або менше передбачає особливі технології кристалізації, такий як спосіб кристалізації струменями, що зіштовхуються, як описано в патентному документі 4.

З іншої сторони, зменшення розміру частинки може бути виконане із застосуванням гомогенізатору високого тиску; тем не менш, коли 10% суспензії арипіпразолу, що має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм, подрібнюється гомогенізатором високого тиску, відбувається закупорювання в лінії, що перешкоджає подрібненню. Тому, бажано застосовувати арипіпразол переважно з середнім розміром частинки 100 мкм або менше.

Однак, суспендування такого арипіпразолу з середнім розміром частинки близько 100 мкм або менше в розчині носія супроводжується спінюванням. Тому, є необхідним змішування у вакуумі для приготування гомогенної суспензії (див. патентний документ 3, приклад 1 і параграф 0089).

Коли змішування виконується у вакуумі, може вводитися зовнішнє повітря, що передбачає міри для запобігання забруднення із зовнішнього середовища. Поліпшення з цієї точки зору є бажаним.

Патентний документ 1 розкриває спосіб виготовлення невеликих частинок, які включають пога-

но розчинний у воді лікарський засіб, що включає етапи, на яких:

(а) змішують при високому зсуві домішки погано розчинного у воді лікарського засобу і одну або більше поверхнево-активних речовин в водному носії у відсутності органічного розчинника в першому діапазоні температури при або вище точки плавлення погано розчинного у воді лікарського засобу для формування нагрітої суспензії, яка включає лікарський засіб, де лікарський засіб розплавлений;

(b) гомогенізують нагріту суспензію в першому діапазоні тиску і в першому діапазоні температури для формування нагрітого гомогенату, який включає лікарський засіб, де лікарський засіб розплавлений;

(c) охолоджують нагрітий гомогенат до другого діапазону температури нижче температури плавлення погано розчинного у воді лікарського засобу для формування короткочасно стабільного охолодженого гомогенату, який включає лікарський засіб;

(d) застосовують енергетичний процес, що стабілізує частинки, до охолодженого гомогенату у другому діапазоні температури нижче точки плавлення лікарського засобу і в другому діапазоні тиску для формування охолодженої дисперсії стабілізованих невеликих частинок, які включають лікарський засіб; і

(е) сушать охолоджену дисперсію для формування сухих невеликих частинок, які включають погано розчинний у воді лікарський засіб.

Однак, в способі патентного документу 1 приготування емульсії, нагрітої при температурі, вищій ніж точка плавлення лікарського засобу, є необхідним, та існує проблема в збереженні кристалічної форми.

Патентний документ 2 розкриває ефективні засоби розчинення або дисперсії погано розчинних сполук за допомогою додавання комбінації попередньо визначеної кількості масляного компоненту (жиру), емульгатора та циклодекстрину. Він повідомляє, що змішувач-гомогенізатор застосовується для грубого емульгування, і що гомогенізатор застосовується для тонкого емульгування. Тем не менш, в патентному документі 2 композиція включає погано розчинну сполуку, що при розчиненні або диспергуванні приймає форму жирової емульсії, а не водну суспензію.

Патентний документ 3 розкриває спосіб виготовлення стерильного ліофілізованого складу, що включає наступні етапи:

(а) готують стерильну масу арипіпразолу, що має бажаний розподіл розміру частинки;

(b) готують стерильний носій для стерильної маси арипіпразолу;

(c) з'єднують стерильний арипіпразол і стерильний носій для формування стерильної первинної суспензії, що включає стерильну суміш твердих речовин;

(d) зменшують середній розмір частинки стерильної суміші твердих речовин в стерильній первинній суспензії, наприклад, за допомогою асептичного вологого помелу до діапазону від близько 1

до близько 100 мкм, зокрема від близько 1 до 10 мкм, для формування стерильної кінцевої суспензії; і

(е) ліофілізують стерильну кінцеву суспензію для формування ліофілізованого складу.

Він повідомляє, що вологе гранулювання є переважним як процедура асептичного вологого помелу на етапі (d).

Непатентний документ 1 розкриває, що мікрофлюїдизатори мають дві переваги над іншими способами зменшення середнього розміру частинок: кінцеві продукти не мають забруднювачів, і полегшується промислове виготовлення.

Патентний документ 1: нерозглянута публікація патенту Японії № 2003-531162 Патентний документ 2: нерозглянута публікація патенту Японії № 2005-22989 Патентний документ 3: нерозглянута публікація патенту Японії № 2007-509148 Патентний документ 4: нерозглянута публікація патенту Японії № 2007-509153 Патентний документ 5: патент Японії № 3760264 Патентний документ 6: патент Японії № 3750023

Непатентний документ 1: Kathleen J. Illing, et al., "Use of Microfluidizer Processing for Preparation of Pharmaceutical Suspensions", Pharm. Tech., OCTOBER 1996, pages 78 to 88.

Непатентний документ 2: "Study on Crystal Transformation of Aripiprazole" Satoshi Aoki, et al., The Fourth Japan-Korea Symposium on Separation Technology (October 6th-8th, 1996), p.937-940

Проблеми, що вирішуються винаходом

Суспензії, отримані суспендуванням арипіпразолу з середнім розміром частинки від близько 1 до близько 10 мкм в водному носії, як відомо, мають добрі властивості пролонгованого вивільнення. Вологе гранулювання арипіпразолу, що переважно має середній розмір частинки від близько 100 мкм або менше, більш переважно близько 95% кристалів, що мають розмір частинки 100 мкм або менше, відоме як спосіб виготовлення таких суспензій арипіпразолу з середнім розміром частинки від 1 до 10 мкм, як показано в патентних документах 3 і 4.

Однак, виготовлення маси арипіпразолу, що має середній розмір частинки близько 100 мкм або менше, потребує спеціальних способів, таких як спосіб кристалізації струменями, що зіштовхуються, для виготовлення маси лікарського засобу. Протягом етапу суспендування маси арипіпразолу, що має середній розмір частинки близько 100 мкм або менше, було необхідним змішування в носії.

З цієї причини, бажаним є спосіб виготовлення, що може застосовувати масу порошку, який включає частинки арипіпразолу з розміром частинки 100 мкм або більше в кількості 10% або більше, переважно масу порошку з середнім розміром частинки більше ніж 100 мкм, зокрема від близько 110 мкм до 1000 мкм, більш переважно від 200 мкм до 400 мкм, виготовлену за допомогою групової кристалізації без потреби у вакуумному змішуванні.

Крім того, спосіб вологого гранулювання має наступні недоліки: тертя гранул може викликати забруднення, а гранулятори, що припускають лінійну стерилізацію, в даний час комерційно недоступні. Тому, потрібен спосіб, що рідко викликає

забруднення і застосовує пристрій виготовлення, що припускає лінійну стерилізацію.

Засоби вирішення проблем

У даному винаході виявлено, що навіть при застосуванні маси арипіпразолу, яка включає 10% або більше частинок арипіпразолу з розміром частинки 100 мкм або більше і з середнім розміром частинки від 20 до 1000 мкм, переважно маси арипіпразолу, що має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм, зокрема переважно від 110 мкм до 1000 мкм, найбільш переважно від 200 мкм до 400 мкм, вищезазначені проблеми можуть бути вирішені за допомогою виконання першого етапу подрібнення із застосуванням подрібнювального пристрою високого зсуву, такого як змішувач-гомогенізатор високого зсуву, диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдного млина, ультразвукового диспергуючого пристрою або емульгуючого диспергуючого пристрою високого тиску струминного типу, такого як гомогенізатор високого тиску; і далі виконання другого етапу подрібнення із застосуванням емульгуючого диспергуючого пристрою високого тиску струминного типу, такого як гомогенізатор високого тиску.

Даний винахід був виконаний на основі цих даних і подальших досліджень, і забезпечує наступний спосіб виготовлення.

Пункт 1: Спосіб виготовлення суспензії арипіпразолу, що включає етапи, на яких:

(а) з'єднують масу арипіпразолу і носій для формування первинної суспензії;

(b) піддають первинну суспензію першому подрібненню для формування вторинної суспензії; і

(с) піддають вторинну суспензію другому подрібненню для формування кінцевої суспензії.

Пункт 2: Спосіб по п. 1, де на першому етапі подрібнення (b) вторинну суспензію формують подрібненням первинної суспензії, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву, диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдний млин, ультразвуковий диспергатор або емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу, і на другому етапі подрібнення (с) кінцеву суспензію формують подрібненням вторинної суспензії, застосовуючи емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу.

Пункт 3: Спосіб по п. 1 або п. 2, де на першому етапі подрібнення (b) вторинну суспензію формують подрібненням первинної суспензії, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву або диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, і на другому етапі подрібнення (с) кінцеву суспензію формують подрібненням вторинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску.

Пункт 4: Спосіб по п. 3, де на етапі (с, гомогенізатор високого тиску застосовують при тиску подрібнення від 300 до 1000 бар.

Пункт 5: Спосіб по п. 3 або п. 4, де на етапі (с) гомогенізатор високого тиску застосовують при тиску подрібнення від 300 до 600 бар.

Пункт 6: Спосіб по будь-якому з пп. 3 - 5, де на етапі (с) гомогенізатор високого тиску застосовують при температурі на вході від 1 до 70°C.

Пункт 7: Спосіб по п. 1 або п. 2, де на першому етапі подрібнення (b) вторинну суспензію формують подрібненням первинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску, і на другому етапі подрібнення (с) кінцеву суспензію формують подрібненням вторинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску.

Пункт 8: Спосіб по пп. 1, 2 або 7, де на першому етапі подрібнення (b) вторинну суспензію формують подрібненням первинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску при тиску подрібнення від 50 до 200 бар, і на другому етапі подрібнення (с) кінцеву суспензію формують подрібненням вторинної суспензії, застосовуючи гомогенізатор високого тиску при тиску подрібнення від 200 до 1000 бар, де різниця між тиском подрібнення на етапі (b) і тиском подрібнення на етапі (с) складає від 100 до 900 бар.

Пункт 9: Спосіб по п. 8, де на етапі (b) тиск подрібнення гомогенізатора високого тиску знаходиться у діапазоні від 50 до 200 бар, і на етапі (с) подрібнення виконують кілька разів, і тиск подрібнення підвищують поступово у діапазоні від 200 до 1000 бар.

Пункт 10: Спосіб по п. 9, де на етапі (с) тиск кінцевого подрібнення гомогенізатора високого тиску складає від 300 до 600 бар.

Пункт 11: Спосіб по будь-якому одному з пп. 7 - 10, де на етапах (b) і (с) гомогенізатор високого тиску застосовують при температурі на вході від 1 до 50°C.

Пункт 12: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 11, де носій включає, щонайменше, один суспензійний засіб, вибраний з групи, що містить карбоксиметилцелюлозу, солі карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідону.

Пункт 13: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 12, де маса арипіпразолу включає 10% або більше частинок арипіпразолу з розміром частинки 100 мкм або більше, і має середній розмір частинки від 20 мкм до 1000 мкм.

Пункт 14: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 13, де маса арипіпразолу має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм.

Пункт 15: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 14, де маса арипіпразолу має середній розмір частинки від 110 мкм до 1000 мкм.

Пункт 16: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 15, де маса арипіпразолу має середній розмір частинки від 200 мкм до 400 мкм.

Пункт 17: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 16, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм.

Пункт 18: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 17, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 1 до 5 мкм.

Пункт 19: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 18, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 2 до 4 мкм.

Пункт 20: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 19, де арипіпразол в суспензії арипіпразолу має середній розмір частинки від 2 до 3 мкм.

Пункт 21: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 6, що включає етапи, на яких:

(I) з'єднують стерильну масу арипіпразолу з середнім розміром частинки від 200 мкм до 400 мкм і стерильний носій (переважно стерильний носій, який включає натрієву сіль карбоксиметилцелюлози) для формування стерильної первинної суспензії;

(II) піддають стерильну первинну суспензію першому подрібненню, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву або диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, для формування стерильної вторинної суспензії; і

(III) піддають стерильну вторинну суспензію другому подрібненню, застосовуючи гомогенізатор високого тиску для формування стерильної кінцевої суспензії;

де арипіпразол в стерильній кінцевій суспензії (а саме, бажаній стерильній суспензії арипіпразолу) має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм (переважно від 1 до 5 мкм, зокрема від 2 до 4 мкм).

Пункт 22: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 21, де маса арипіпразолу знаходиться в формі, вибраній з групи, що містить моногідрат та ангідридні кристали В.

Пункт 23: Спосіб по будь-якому одному з пп. 1 - 22, що додатково включає етап фільтрації кінцевої суспензії на фільтрі, що має номінальну фільтраційну характеристику від 10 до 225 мкм.

Пункт 24: Спосіб виготовлення ліофілізованого складу арипіпразолу гідрату А, спосіб включає наступні етапи, на яких: охолоджують суспензію, виготовлену за допомогою способу по будь-якому одному з пп. 1 - 23 і яка включає арипіпразолу гідрат А, до від -20 до -55°C для заморожування суспензії; і потім виконують сушіння при температурі нижче ніж близько 0°C.

Пункт 25: Спосіб виготовлення ліофілізованого складу, який включає арипіпразол в безводній формі, спосіб включає наступні три етапи, на яких:

(1) охолоджують суспензію арипіпразолу, виготовлену за способом по будь-якому одному з пп. 1 - 23, застосовуючи масу арипіпразолу в формі моногідрату або безводних кристалів, до -20 – -55°C для заморожування суспензії;

(2) виконують первинне сушіння при температурі нижче ніж близько 0°C; і

(3) виконують вторинне сушіння при температурі вище ніж близько 0°C.

Даний винахід забезпечує добрі ефекти як описано нижче.

(а) Спосіб виготовлення суспензії арипіпразолу за даним винаходом, який включає двоетапне подрібнення маси арипіпразолу, зокрема ефективний, коли застосовується маса арипіпразолу, яка включає, щонайменше, 10% частинок арипіпразолу, що мають розмір частинки 100 мкм або більше і що мають середній розмір частинки від 20 мкм до 1000 мкм, переважно маса арипіпразолу, що має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм, зок-

рема від 110 мкм до 1000 мкм, більш переважно від 200 мкм до 400 мкм. Однак, незалежно від середнього розміру частинки, спосіб даного винаходу легко виготовляє суспензію арипіпразолу, що має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм, переважно від 1 до 5 мкм, більш переважно від 2 до 4 мкм і найбільш переважно від 2 до 3 мкм.

(b) За допомогою виконання двоетапного подрібнення за даним винаходом, тобто, першого етапу подрібнення, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву (наприклад, змішувач-гомогенізатор високого зсуву), диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдний млин, ультразвуковий диспергатор або диспергатор високого тиску струминного типу (наприклад, гомогенізатор високого тиску), і другого етапу подрібнення, застосовуючи диспергатор високого тиску струминного типу (наприклад, гомогенізатор високого тиску), суспензію арипіпразолу, що має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм можна приготувати, навіть застосовуючи масу порошку з великим середнім розміром частинки, зокрема масу арипіпразолу з середнім розміром частинки більше ніж 100 мкм, отриману за допомогою періодичної кристалізації, і так далі. Тому, на відміну від патентного документа 4, для приготування маси арипіпразолу потрібні спеціальні технології кристалізації, такі як спосіб кристалізації струменями, що зіштовхуються.

(c) Спосіб даного винаходу застосовує як стерильну масу арипіпразолу масу арипіпразолу, який включає, щонайменш, 10% частинок арипіпразолу, що мають розмір частинки 100 мкм або більше і що мають середній розмір частинки від 20 мкм до 1000 мкм, переважно масу арипіпразолу, що має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм, зокрема від 110 мкм до 1000 мкм і найбільш переважно від 200 мкм до 400 мкм, і тому етап з'єднання маси арипіпразолу і носія, перший етап подрібнення і другий етап подрібнення можна виконати без прийняття процесу вакуумного змішування, як застосовується в патентному документі 3. Це включає можливість змішування зовнішнього повітря зі складом при виготовленні стерильного складу, забезпечуючи значні переваги для способу виготовлення стерильних продуктів.

(d) Крім того, оскільки немає ніякого зносу як в грануляторі, немає ніяких проблем забруднення, що спричиняються таким зносом.

(e) Коротке проходження великих частинок, що є проблемою при вологому гранулюванні, менш ймовірно, і тому отримана гомогенна суспензія вільна від крупних частинок арипіпразолу. Як результат, суспензія арипіпразолу може бути фільтрована з меншим розміром пор для видалення сторонніх речовин після подрібнення, а це є перевагою з точки зору контролю сторонніх речовин.

(f) У комерційному масштабі асептичне виготовлення, очистка на місці (CIP) і стерилізація на місці (SIP) є утрудненими у зв'язку з пристроями, такими як гранулятори; тем не менш, пристрої виготовлення, що застосовуються в способі подрібнення (перший етап подрібнення і другий етап подрібнення) даного винаходу припускають CIP і

SIP. Таким чином, пристрій легше утримувати стерильним за допомогою проточної стерилізації.

(g) Коли карбоксиметилцелюлоза або її сіль вибрана як суспензійний засіб для носія в даному способі виготовлення, існує можливість уникнути надмірного подрібнення, при якому середній розмір частинки знижується нижче 1 мкм.

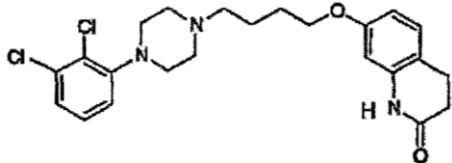
Спосіб виготовлення даного винаходу описаний докладно нижче.

В даному винаході вираз "середній розмір частинки" відноситься до величини середнього діаметру, як виміряли за допомогою способів розсіювання лазерного випромінювання (LLS). Розподіл розміру частинки виміряли за допомогою способів LLS, і середній розмір частинки розраховали з розподілу розміру частинки.

Маса арипіпразолу

Арипіпразол має структуру

[Формула 1]



і є нетиповим антипсихотичним засобом, що застосовується в лікуванні шизофренії. Він має погану розчинність у воді (<1 мкг/мл при кімнатній температурі).

Маса арипіпразолу лікарського засобу або маса порошку може мати будь-який середній розмір частинки і розподіл розміру частинки. В основному, переважно застосовувати масу арипіпразолу, що містить частинки арипіпразолу, що мають розмір частинки 100 мкм або більше в відношенні, щонайменш 10% і, що мають середній розмір частинки від 20 мкм до 1000 мкм, переважно масу арипіпразолу, що має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм, зокрема від 110 мкм до 1000 мкм, і найбільш переважно від 200 мкм до 400 мкм.

Крім того, кристалічна форма маси арипіпразол не обмежена і можуть застосовуватися різні форми. Приклади кристалічних форм арипіпразолу включають моногідрат, розкритий в непатентному документі 2 (в даному описі, вираз "моногідрат", як такий, означає моногідрат, розкритий в непатентному документі 2), гідрат А та ангідридні кристали В, що розкриті в патентному документі 5, ангідридні кристали С, ангідридні кристали D, ангідридні кристали Е, ангідридні кристали F і ангідридні кристали G, що розкриті в патентному документі 6. Серед них моногідрат і ангідридні кристали В є переважними.

В даному винаході, застосовуючи моногідратний кристал (непатентний документ 2) як масу арипіпразолу, отримують суспензію гідрату А (патентний документ 5) способом даного винаходу. Також, застосовуючи гідрат А як масу арипіпразолу, можна отримати суспензію гідрату А способом даного винаходу. Ангідридні кристали В (патентний документ 5), ангідридні кристали С, ангідридні кристали D, ангідридні кристали Е, ангідридні кристали F і ангідридні кристали G (патентний документ 6) також можуть застосовуватися як маса

арипіпразолу. З цими кристалами отримують суспензію арипіпразолу, в якій змішані гідрат А і безводний арипіпразол. Додатково, ангідридні кристали В, ангідридні кристали С, ангідридні кристали D, ангідридні кристали Е, ангідридні кристали F або ангідридні кристали G можуть бути повторно кристалізовані з етанолу і води або подібного попередньо, щоб тим самим приготувати моногідрат, а утворений моногідрат можна застосовувати як масу арипіпразолу.

Носій

Носій, що застосовується в даному винаході, в основному включає:

- (1) один або більше суспензійний засіб,
- (2) воду для ін'єкції,
- (3) необов'язково один або більше засіб збільшення об'єму або ізотонічний засіб,
- (4) необов'язково один або більше буфер і
- (5) необов'язково один або більше засіб, що регулює рН.

Суспензійний засіб буде присутнім в кількості у діапазоні від близько 0,2 до близько 10% за вагою, переважно від близько 0,3 до близько 5% за вагою, більш переважно від близько 0,4 до близько 0,9% за вагою, на основі загальної ваги стерильного ін'єкційного складу (суспензія арипіпразолу даного винаходу). Приклади суспензійних засобів, придатних до застосування, включають, але не обмежені цим, один, два або більше з наступного: карбоксиметилцелюлоза або її сіль (наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію), гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлоза або її сіль, зокрема натрієва сіль, є переважною. Інші суспензійні засоби, придатні для застосування в носії для арипіпразолу, включають різноманітні полімери, олігомери з низькою молекулярною вагою, природні продукти та поверхнево-активні речовини, включаючи неіонні та іонні поверхнево-активні речовини, такі як цетилпіридинію хлорид, желатин, казеїн, лецитин (фосфатиди), декстран, гліцерин, камедь акації, холестерин, трагакант, стеаринова кислота, бензалконію хлорид, стеарат кальцію, гліцерин моностеарат, цетостеариловий спирт, цетомacroголовий емульгуючий віск, ефіри сорбітану, ефіри поліоксиетилена (наприклад, макрогольні ефіри, такі як цетомacroголі 1000), поліоксиетіленові похідні касторової олії, ефіри поліоксиетилена сорбітану та жирних кислот (наприклад, комерційно доступні Tween (зареєстрований товарний знак), наприклад, Tween 20 (зареєстрований товарний знак) та Tween 80 (зареєстрований товарний знак) (ICI Specialty Chemicals)); поліетиленгліколи (наприклад, Carbowaxs 3350 (зареєстрований товарний знак) та 1450 (зареєстрований товарний знак) та Carborol 934 (зареєстрований товарний знак) (Union Carbide)), додецил триметил амонію бромід, поліоксиетилена стеарати, колоїдний діоксид кремнію, фосфати, додецил сульфат натрію, карбоксиметилцелюлоза кальцію, гідроксипропілцелюлози (наприклад, HPC, HPC-SL та HPC-L), метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлози фталат, некристалізована целюлоза, магнію-

алюмінію силікат, триетаноламін, полівініловий спирт (PVA), полімер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенолу з оксидом етилену та формальдегідом (також відомий як тилоксапол, суперіон та тритон), полоксамери (наприклад, Pluronic F68 (zareєстрований товарний знак) та F108 (zareєстрований товарний знак), які є блоксополімерами оксиду етилену та оксиду пропілену); полоксаміни (наприклад, Tetronic 908 (zareєстрований товарний знак), також відомі як Poloxamine 908 (zareєстрований товарний знак), який є чотирьохфункціональним блоксополімером, отриманим від послідовного додавання оксиду пропілену та оксиду етилену до етилендіаміну (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); заряджений фосфоліпід, такий як диміристоїл фосфатидилгліцерин, діоктилсульфосукцинат (DOSS); Tetronic 1508 (zareєстрований товарний знак) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), діалкілові ефіри сульфосукцинатної кислоти натрію (наприклад, Aerosol OT (zareєстрований товарний знак), який являє собою діоктиловий ефір сульфосукцинатної кислоти натрію (American Cyanamid)); Duponol P (zareєстрований товарний знак), який являє собою лаурил сульфат натрію (DuPont); Tritons X-200 (zareєстрований товарний знак), який являє собою алкіл арил поліефір сульфонати (Rohm and Haas); Crodestas F-110 (zareєстрований товарний знак), який являє собою суміш сахарози стеарату та сахарози дистеарату (Croda Inc.); p-ізонілфеноксіполі-(гліцидний спирт), також відомий як Olin-10G (zareєстрований товарний знак) або Surfactant 10-G (zareєстрований товарний знак) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40 (zareєстрований товарний знак) (Croda, Inc.); та SA90HCO, який являє собою $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_4CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); деканоїл-N-метилглюкамід; n-децил β -D-глюкопіранозид; n-децил β -D-мальтопіранозид; n-додецил β -D-глюкопіранозид; n-додецил β -D-мальтозид; гептаноїл-N-метилглюкамід; n-гептил- β -D-глюкопіранозид; n-гептил β -D-тіоглюкозид; n-гексил β -D-глюкопіранозид; нонаноїл-N-метилглюкамід; n-ноніл β -D-глюкопіранозид; октаноїл-N-метилглюкамід; n-октил- β -D-глюкопіранозид; октил β -D-тіоглюкопіранозид та подібні.

Більшість з цих суспензійних засобів відомі як фармакологічні допоміжні засоби та детально описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients, опублікованому Американською Фармацевтичною Асоціацією та Фармацевтичним Товариством Великобританії (The Pharmaceutical Press, 1986), зокрема включені посиланням. Ці суспензійні засоби комерційно доступні та/або можуть бути виготовлені технологіями, відомими в даній галузі.

В даному винаході переважно застосовувати карбоксиметилцелюлозу або її сіль, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілетилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу або полівінілпіролідон як суспензійний засіб для носія. Застосування карбоксиметилцелюлози (далі іноді називають "CMC") або її солі (переважно натрієвої солі (далі іноді називають "CMCNa") зокрема забезпечує запобігання надмірного подрібнення, при якому середній розмір частинки стає нижче 1 мкм, навіть коли по-

дрібнення на другому етапі подрібнення неодноразово виконане або виконане протягом тривалого періоду.

Діапазон в'язкості карбоксиметилцелюлози або її натрієвої солі може бути відповідно вибраним з широкого діапазону. В основному, в'язкість 4% водного розчину при 25°C переважно складає від близько 20 до 400 cps (сантипауз), зокрема близько від 50 до 200 cps.

Якщо бажано, носій даного винаходу може включати засіб, що збільшує об'єм, (також називають як криогенний/ліофілізаційний захисний засіб) або ізотонічний засіб. Засіб буде присутнім в кількості у діапазоні від близько 1 до близько 10% за вагою, переважно від близько 1,5 до близько 8% за вагою, більш переважно від близько 2 до близько 5% за вагою, на основі загальної ваги стерильного ін'єкційного складу (суспензія арипіпразолу даного винаходу). Приклади засобів, що збільшують об'єм, або ізотонічних засобів, придатних тут для застосування, включають, але не обмежені цим, один, два або більше з наступного: маніт, сахароза, мальтоза, ксиліт, глюкоза, крохмаль, сорбіт і подібне, маніт є переважним для складів, де середній розмір частинки близько 1 мікрону або вище.

Як потрібно, носій даного винаходу може включати буфер. Буфер буде використовуватися в кількості, що регулює pH водної суспензії арипіпразолу до від близько 6 до близько 8, переважно близько 7. Щоб отримати таке pH, буфер, залежно від типу, звичайно буде використовуватися в кількості у діапазоні від близько 0,02 до близько 2% за вагою, переважно від близько 0,03 до близько 0,1% за вагою на основі загальної ваги стерильного ін'єкційного складу (суспензія арипіпразолу даного винаходу). Приклади буферів, придатних для застосування тут, включають, але не обмежені цим, один, два або більше з наступного: натрію фосфат, калію фосфат або TRIS буфер, натрію фосфат є переважним.

Носій даного винаходу може необов'язково включати засіб, що регулює pH, який використовується в кількості для регулювання pH водної суспензії арипіпразолу у діапазоні від близько 6 до близько 7,5, переважно близько 7, і може бути кислотою або основою, залежно від того, чи потрібно pH водної суспензії ліофілізованого арипіпразолу підвищити або знизити для досягнення бажаного нейтрального pH близько 7. Таким чином, коли pH треба знизити, можна використовувати кислотний засіб, що регулює pH, такий як соляна кислота або оцтова кислота, переважно соляна кислота. Коли pH треба підвищити, буде використовуватися основний засіб, що регулює pH, такий як гідроксид натрію, гідроксид калію, оксид магнію або гідроксид магнію, переважно гідроксид натрію.

Спосіб виготовлення даного винаходу

Спосіб виготовлення даного винаходу описаний нижче.

Як описано вище, даний винахід забезпечує спосіб виготовлення суспензії арипіпразолу, спосіб, що включає етапи, на яких:

(а) з'єднують масу арипіпразолу і носій для формування первинної суспензії;

(b) піддають первинну суспензію першому подрібненню для формування вторинної суспензії; і

(c) піддають вторинну суспензію другому подрібненню для формування кінцевої суспензії.

Згідно з одним переважним варіантом здійснення даного винаходу передбачений наступний спосіб: спосіб виготовлення стерильної суспензії арипіпразолу, в якій арипіпразол має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм, переважно від 1 до 5 мкм, більш переважно від 2 до 4 мкм, більш переважно близько від 2 до 3 мкм, спосіб, що включає етапи, на яких:

(A) з'єднують стерильну масу арипіпразолу і стерильний носій для формування стерильної первинної суспензії;

(B) піддають стерильну первинну суспензію першому подрібненню, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву, диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдний млин, ультразвуковий диспергатор або емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу для формування стерильної вторинної суспензії; і

(C) піддають стерильну вторинну суспензію другому подрібненню, застосовуючи емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу для формування стерильної кінцевої суспензії.

При виконанні способу виготовлення стерильної суспензії арипіпразолу даного винаходу треба, щоб усе було стерильним, тому стерильний арипіпразол і стерильний носій з'єднані асептично для формування стерильної суспензії.

Однак, коли можливо проводити стерилізацію після отримання бажаної суспензії арипіпразолу, не обов'язково повинні застосовуватися стерильний арипіпразол і стерильний носій в способі, що включає етапи (A), (B) і (C) вище.

(A) Етап з'єднання стерильної маси арипіпразолу і стерильного носія для формування стерильної первинної суспензії

Цей етап (A) містить наступні етапи (A-1), (A-2) і (A-3). (A-1) Етап виготовлення стерильної маси арипіпразолу

На цьому етапі зазвичай готують стерильну масу арипіпразолу, який включає 10% або більше частинок арипіпразолу, що мають розмір частинки 100 мкм або більше і що мають середній розмір частинки від 20 мкм до 1000 мкм, переважно стерильну масу арипіпразолу, що має середній розмір частинки більше ніж 100 мкм, зокрема переважно від 110 мкм до 1000 мкм, найбільш переважно від 200 мкм до 400 мкм.

Спосіб для стерилізації маси арипіпразолу не обмежений, і може бути вибраний з ряду способів, що включають асептичну кристалізацію, автоклавну стерилізацію, газову стерилізацію і радіаційну стерилізацію. Серед них, асептична кристалізація є переважною.

Асептична кристалізація являє собою спосіб, при якому розчин, приготований розчиненням арипіпразолу в розчиннику стерилізується фільтраційною стерилізацією і так далі, а потім виконується кристалізація. Ряд таких процесів, таких як спосіб безперервної кристалізації або спосіб пері-

одичної кристалізації, може бути застосований без обмеження.

Автоклавна стерилізація, газова стерилізація або радіаційна стерилізація можуть бути проведені згідно з традиційними способами, що можуть стерилізувати арипіпразол.

Кристалічна форма стерильного арипіпразолу, як відомо, існує в формі моногідрату, гідрату A, ангідридних кристалів B, ангідридних кристалів C, ангідридних кристалів D, ангідридних кристалів E, ангідридних кристалів F і ангідридних кристалів G і так далі, кожен з яких може бути використаний в складі даного винаходу. Серед них, моногідрат і ангідридні кристали B є найбільш переважними.

(A-2) Етап готування стерильного носія для стерильної маси арипіпразолу

Носій для стерильної маси арипіпразолу готують за допомогою однорідного розчинення вищезазначеного суспензійного засобу і необов'язково засобу, що збільшує об'єм, або ізотонічного засобу, буфера і засобу, що регулює pH, у воді для ін'єкції і стерилізації отриманого розчину носія.

Спосіб стерилізації розчину носія не обмежений, але переважною є фільтрація з фільтром. Розмір пори фільтра переважно складає близько 0,2 мкм.

(A-3) Етап з'єднання стерильного арипіпразолу і стерильного носія для формування стерильної первинної суспензії

Стерильна маса арипіпразолу і стерильний носій асептично змішані для формування стерильної первинної суспензії. Процес асептичного змішування не обмежений тим, що є відомою технікою асептичного змішування, такою як спосіб асептичного змішування, що застосовує механічний прилад, що перемішує, з пропелером. Умови під час змішування не обмежені. Наприклад, переважними умовами змішування є такі, при яких частинки порошку змішані у носії без ціноутворення.

Концентрація стерильної маси арипіпразолу, що підлягає диспергуванню в стерильному носії, може бути відповідно вибрана з широкого діапазону, але в основному складає від близько 10 до 400 мг/мл, переважно від 50 до 250 мг/мл, найбільш переважно близько 100 мг/мл.

Процедура змішування на етапі (A-3) може бути виконана при звичайному тиску (атмосферному тиску) або підвищеному тиску. На відміну від патентного документа 3, немає потреби приймати умови вакууму або зменшеного тиску. При підвищеному тиску, в основному, процедура змішування переважно виконана при еталонному тиску від близько 0 до 0,3 МПа. Переважні температурні умови на етапі (A-3) складають від близько 5 до 80°C, зокрема від близько 10 до 40°C. На відміну від патентного документа 1, немає потреби застосовувати температури, близькі до точки плавлення або вище точки плавлення маси арипіпразолу.

(B) Етап піддавання стерильної первинної суспензії першому подрібненню, застосовуючи подрібнювальний пристрій високого зсуву (наприклад, змішувач-гомогенізатор високого зсуву), диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдний млин, ультразвуковий диспергатор або емульгуючий диспергатор висо-

кого тиску струминного типу (наприклад, змішувач-гомогенізатор високого тиску) для формування стерильної вторинної суспензії

Розмір частинки арипіпазолу зменшений до бажаного рівня за допомогою першого етапу подрібнення. Приклади подрібнювальних пристроїв, що застосовуються на першому етапі подрібнення, включають такі, що можуть відповідно виробляти частинки, що мають цільовий розмір частинки, такі як подрібнювальний пристрій високого зсуву, диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдний млин, ультразвуковий диспергатор (подрібнювальний пристрій) або емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу (наприклад, змішувач-гомогенізатор високого тиску). Переважно застосовуються подрібнювальний пристрій високого зсуву або диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється. Як такі подрібнювальні пристрої високого зсуву, наприклад, змішувач-гомогенізатор високого зсуву, доступні різні комерційні продукти, такі як "Clearmix" (торгова назва, виготовлений M-Technique Co., Ltd.). Однак, вони не обмежені тим, що вони є подрібнювальними пристроями високого зсуву, що герметичні і вільні від піноутворення.

Умови, при яких виконують подрібнення, застосовуючи змішувач-гомогенізатор високого зсуву, можуть бути такими, що можна придатно отримати цільовий розмір частинки. Цільовий розмір частинки може бути таким, що лінія потоку змішувача-гомогенізатора, що застосовується в наступному другому етапі подрібнення, не буде закупорена. Типові умови можуть бути такими, що середній розмір частинки зменшиться до від близько 5 до 100 мкм, переважно від 5 до 50 мкм.

Подрібнення на першому етапі подрібнення переважно виконують за допомогою вищезазначеного пристрою з поворотною лопаткою (ротор), колова швидкість якої зазвичай складає від 5 до 50 м/секунда, переважно від 10 до 40 м/секунда і більш переважно від близько 15 до 35 м/секунда. Зокрема ефективно використовувати подрібнювальний пристрій високого зсуву, такий як змішувач-гомогенізатор високого зсуву (наприклад, доступний під торговою назвою Clearmix), при такій колдовій швидкості. Наприклад, вторинна суспензія з середнім розміром частинки від 10 до 20 мкм отримана з первинної суспензії (4 л, лабораторний масштаб), що піддається першому подрібненню за допомогою Clearmix CLM-I.5S при колдовій швидкості 28,3 м/секунда, а також з первинних суспензій (40 л, промисловий масштаб), що піддається першому подрібненню за допомогою Clearmix CLM-9S або Clearmix CLM-15S при колдовій швидкості 28,3 м/секунда.

Температурні умови на етапі (B) складають від близько 5 до 80°C, зокрема від близько 10 до 40°C.

Замість змішувача-гомогенізатора високого зсуву може бути застосований диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що диспергують, а саме, диспергатор, що розвиває зусилля зсуву до частинок арипіпазолу під час обробки. Доступні різні комерційні продукти як такі диспер-

гатори, включаючи диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, (торгова назва: "T-50 Basic", виготовлений IKA Japan, Inc.). Умови для подрібнення такими диспергаторами можуть бути такими, що можна відповідно отримати цільовий розмір частинки. Цільовий розмір частинки може бути таким, що лінія потоку змішувача-гомогенізатора, що застосовується в наступному другому етапі подрібнення, не закупорюється. Типові умови можуть бути такими, що середній розмір частинки зменшується до від близько 5 до 100 мкм, переважно від 5 до 50 мкм.

Колоїдні млини, ультразвуковий диспергатор (подрібнювальний пристрій) або емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу також можуть застосовуватись при по суті тих самих умовах, як згадувалося вище.

Подрібнення на етапі (B) може бути проведено при звичайному тиску (атмосферному тиску) або підвищеному тиску. На відміну від патентного документа 3 не має потреби приймати умови вакууму або зменшеного тиску. При підвищеному тиску, в основному, процедура змішування переважно виконується при надлишковому тиску від близько 0 до 0,3 МПа.

(C) Етап піддавання стерильної вторинної суспензії другому подрібненню із застосуванням емульгуючого диспергатора високого тиску струминного типу (наприклад, змішувача-гомогенізатора високого тиску) для формування стерильної кінцевої суспензії

Розмір частинки арипіпазолу зменшений до бажаного рівня за допомогою другого етапу подрібнення. Приклади подрібнювальних пристроїв, що застосовуються на другому етапі подрібнення, включають емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу, що обробляє рідини при високому тиску. Переважним емульгуючим диспергатором високого тиску струминного типу є гомогенізатор високого тиску, в якому технологічна рідина, що подається насосом, викидається як струминний потік при високому тиску за допомогою регулювання спеціально сконструйованого клапану в секції, що викидає. Типові моделі такого типу включають EmulsiFlex (вироблений Avestin) і змішувачі-гомогенізатори високого тиску, виготовлені APV, NIRO SOAVI, або Sanwa Machine Co., Inc. Також можуть застосовуватись інші диспергатори, в яких технологічні рідини проходять при високому тиску крізь отвори різних форм, розташованих в такому напрямку, що технологічні рідини зіштовхуються одна з одною. Типові моделі такого типу включають Microfluidizer (вироблений Microfluidics), Starburst (Sugino Machine Ltd.), Nanomizer (Yoshida Kikai Co., Ltd.) та інші.

Тиск подрібнення гомогенізатору високого тиску складає переважно від близько 300 до 1000 бар, більш переважно від близько 300 до 600 бар. Температура на вході гомогенізатору високого тиску може бути відповідно вибрана з широкого діапазону, але складає в основному від близько 1 до 70°C, переважно від близько 5 до 40°C.

Виконанням другого етапу подрібнення при вищевказаних умовах середній розмір частинки арипіпазолу в кінцевій суспензії переважно підга-

няють до від близько 1 до 10 мкм, переважно від 1 до 5 мкм, більш переважно від 2 до 4 мкм, найбільш переважно від 2 до 3 мкм. Застосовується суспензія арипіпразолу, що має середній розмір частинки від 2 до 3 мкм, тому що має добрий профіль поглинання і не піддається седиментації протягом процесу виробництва.

Другий етап подрібнення етапу (C) може бути виконаний за допомогою проходження суспензії крізь гомогенізатор високого тиску кілька разів. В такому разі, можна застосовувати спосіб дискретного проходження і спосіб рециркуляції, що дають подібні результати (див. приклади 1-5 і приклад 6, описані нижче). Обидві системи також можуть бути об'єднані (див. приклад 7, описаний нижче).

Спосіб дискретного проходження зокрема відноситься до способу, в якому суспензія обробляється проходженням порцій суспензії крізь, наприклад, гомогенізатор високого тиску, до обробки всіх порцій, при відновленні обробленої суспензії. Коли суспензія обробляється кілька разів способом дискретного проходження, відновлена суспензія обробляється проходженням порцій відновленої суспензії крізь гомогенізатор високого тиску, до обробки всіх порцій, при відновленні обробленої суспензії, і цю процедуру повторюють.

Спосіб рециркуляції зокрема відноситься до способу, в якому ємність або посудина, які містять суспензію, з'єднані з входом, наприклад, гомогенізатору високого тиску, і також з'єднані з виходом гомогенізатору через лінію рециркуляції, і суспензія в ємності або посудині безперервно обробляється гомогенізатором без відновлення, так що оброблена суспензія рециркулює крізь лінію рециркуляції до ємності або посудини, де вона змішується з необробленою суспензією, і суміш безперервно проходить крізь гомогенізатор, і, таким чином, суспензія обробляється з рециркуляцією.

Подрібнення на етапі (C) не вимагає умов вакууму або зменшеного тиску на відміну від патентного документу 3.

Коли гомогенізатор високого тиску застосовується і на першому, і на другому етапах подрібнення, етапи (B) і (C) способу виготовлення, що включають вищевказані етапи від (A) до (C) даного винаходу, переважно виконуються як показано в наступних етапах (BB) і (CC), відповідно.

Етап (BB)

Етап (BB) даного винаходу є першим етапом подрібнення, на якому стерильна первинна суспензія, отримана на етапі (A), подрібнюється із застосуванням гомогенізатора високого тиску при тиску подрібнення від 50 до 200 бар, переважно від 70 до 150 бар, для отримання вторинної суспензії. Виявили, що коли приймається цей етап, вирішується проблема забивання, що згадувалась вище.

Іншими словами, застосування гомогенізатору високого тиску при тиску подрібнення в діапазоні від 50 до 200 бар, переважно від 70 до 150 бар, запобігає забиванню лінії потоку гомогенізатору високого тиску.

Температура на вході гомогенізатора високого тиску може бути відповідно, вибрана з широкого

діапазону, але в основному складає від близько 1 до 50°C, переважно від близько 5 до 40°C.

Стерильну вторинну суспензію отримують цим способом.

Етап (CC)

Етап (CC) даного винаходу є другим етапом подрібнення, на якому стерильна вторинна суспензія, отримана на етапі (BB), подрібнюється із застосуванням гомогенізатора високого тиску при тиску подрібнення від 200 до 1000 бар для отримання стерильної кінцевої суспензії. Цей етап забезпечує суспензію арипіпразолу, що має бажаний середній розмір частинки від 1 до 10 мкм, переважно від 1 до 5 мкм, більш переважно від 2 до 4 мкм, найбільш переважно близько 2,5 мкм.

На етапі (CC) тиск подрібнення гомогенізатора високого тиску повинен бути підвищеним в порівнянні з тиском подрібнення на етапі (BB). В основному, тиск подрібнення на етапі (CC) переважно встановлюється вище, ніж на етапі (BB), та складає від близько 100 до 900 бар, зокрема від близько 200 до 500 бар.

Переважний тиск подрібнення гомогенізатора високого тиску на етапі (CC) складає від 200 до 1000 бар, зокрема від близько 300 до 600 бар.

Також, коли подрібнення виконується кілька разів на етапі (CC), тиск подрібнення може бути підвищений поступово в діапазоні від 200 до 1000 бар. У цьому випадку кінцевий тиск складає переважно від близько 300 до 1000 бар, більш переважно від близько 300 до 600 бар.

Температура на вході гомогенізатора високого тиску є відповідно вибраною з широкого діапазону, але в основному складає від близько 1 до 50°C, переважно від близько 5 до 40°C.

Другий етап подрібнення етапу (CC) може бути виконаний шляхом проходження суспензії крізь гомогенізатор високого тиску кілька разів. Спосіб дискретного проходження і спосіб рециркуляції, що згадувались вище, можуть бути використані, і дають такі самі результати. Обидва способи також можуть бути об'єднані.

Подрібнення на етапі (CC) не вимагає умов вакууму або зменшеного тиску на відміну від патентного документу 3.

В даному винаході можливо проводити очищення і стерилізацію поверхонь, що піддаються дії рідин, пристроїв, що застосовуються в даному винаході, таких як подрібнювальний пристрій високого зсуву, диспергатор, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдний млин, ультразвуковий диспергатор і емульгуючий диспергатор високого тиску струминного типу, проведенням очистки на місці (CIP) і стерилізації на місці (SIP). Також можлива поточна стерилізація. CIP може бути виконана із застосуванням води, гарячої води, лужної води, кислотної води або органічного розчинника, з обов'язковим додаванням одного або більше засобу, що чистить, який звичайно застосовується, такого як лужні детергенти, нейтральні детергенти і кислотні детергенти. SIP може бути виконана із застосуванням чистої пари, води високого тиску високої температури і подібне.

Таким чином, стерильна суспензія арипіпразолу, де арипіпразол має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм, отримана за допомогою асептичного подрібнення на етапі (b), стерильна первинна суспензія арипіпразолу, виготовлена на етапі (a) із застосуванням подрібнювального пристрою високого зсуву (такого як змішувач-гомогенізатор високого зсуву), диспергатора, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, колоїдного млина, ультразвукового диспергатора або емульгуючого диспергатора високого тиску струминного типу (такого як гомогенізатор високого тиску), чиї поверхні, що піддаються дії рідин, мають бути стерилізовані для формування стерильної вторинної суспензії і асептичного подрібнення отриманої стерильної вторинної суспензії на етапі (c) із застосуванням емульгуючого диспергатора високого тиску струминного типу (такого як гомогенізатор високого тиску), чиї поверхні, що піддаються дії рідин, мають бути стерилізовані.

Водна суспензія арипіпразолу

Арипіпразол в водній суспензії арипіпразолу, виготовлений за допомогою способу виготовлення даного винаходу, має середній розмір частинки від 1 до 10 мкм, переважно від 1 до 5 мкм, більш переважно від 2 до 4 мкм, найбільш переважно від близько 2 до 3 мкм.

За способом виготовлення даного винаходу не має значення, наскільки великий середній розмір частинки маси арипіпразолу, середній розмір частинки арипіпразолу в отриманій кінцевій суспензії регулюється в межах вищевказаного діапазону. Тому, спосіб має великі переваги: небагато обмежень в виготовленні стерильної маси порошку; коли застосовують масу порошку з великим розміром частинки, захоплення повітряних бульбашок дуже рідко відбувається при приготуванні суспензії, і процес піногаєння простий; немає потреби для зменшення тиску, і можливість забруднення із зовнішнього повітря значно знижена.

За способом виготовлення даного винаходу може бути виготовлена однорідна кінцева суспензія, вільна від крупних частинок арипіпразолу, і, внаслідок, отримана кінцева суспензія (а саме, бажана суспензія арипіпразолу) може бути фільтрована для видалення сторонніх речовин, якщо це бажано. Фільтр, що застосовується, має такий розмір пор, що фільтр має номінальну фільтраційну характеристику від 10 до 225 мкм, переважно від 20 до 70 мкм. Тому, спосіб виготовлення даного винаходу може додатково включати етап фільтрації кінцевої суспензії, отриманої на етапі (c), на фільтрі, що має номінальну фільтраційну характеристику від 10 до 225 мкм.

Утворена кінцева суспензія (а саме бажана суспензія арипіпразолу) переважно має концентрацію арипіпразолу від близько 10 до 400 мг/мл, більш переважно від близько 50 до 250 мг/мл, найбільш переважно 100 мг/мл.

Стерильна суспензія арипіпразолу, отримана за допомогою способу виготовлення даного винаходу, вводиться, наприклад, внутрішньом'язово і підшкірно, як склад для ін'єкції.

Спосіб виготовлення ліофілізованого складу

Стерильна суспензія арипіпразолу, отримана за допомогою в вищезгаданого способу, може бути ліофілізована для вироблення ліофілізованого складу.

Зокрема, кінцева суспензія арипіпразолу може бути ліофілізована до ліофілізованого складу бажаної поліморфної форми (ангідрат, гідрат А або їх суміш). Для отримання ліофілізованого складу арипіпразолу гідрату А, моногідрат або гідрат А застосовується як маса арипіпразолу, і суспензія гідрату А, отримана за допомогою способу даного винаходу, піддається наступному циклу ліофілізації.

Цикл ліофілізації включає охолодження суспензії до від -20°C до -55°C при придатній швидкості охолодження для заморожування суспензії і виконання етапу сушки при температурі, нижчій близько 0°C (переважно від близько 0°C до -15°C), під придатним вакуумом (наприклад, від близько 1 до 100 Па) і з придатною тривалістю (наприклад, до отримання ліофілізованого складу; зазвичай від близько 10 до 100 годин).

Якщо бажаним є ліофілізований склад, який включає арипіпразол в безводній формі, застосовується арипіпразол в формі моногідрату або безводних кристалів як маса арипіпразолу, і суспензія, отримана за допомогою способу даного винаходу, піддається наступному циклу ліофілізації. Цикл ліофілізації включає три етапи (замороження, первинне сушіння, вторинне сушіння). Зокрема, цикл ліофілізації включає охолодження суспензії до від -20°C до -55°C при придатній швидкості охолодження для заморожування суспензії; виконання первинного сушіння при температурі нижче близько 0°C (переважно від близько 0°C до -20°C) при придатному вакуумі (наприклад, від близько 1 до 100 Па) і придатній тривалості (зазвичай від близько 10 до 100 годин); і виконання вторинного сушіння при температурі вище близько 0°C (переважно від 0°C до 60°C) при придатному вакуумі (наприклад, від близько 0,1 до 20 Па) і придатній тривалості (наприклад, до отримання ліофілізованого складу; зазвичай від близько 10 до 100 годин).

Ліофілізований склад, виготовлений таким чином, може бути легко відтворений в бажану суспензію арипіпразолу із застосуванням води для ін'єкції безпосередньо перед введенням. Тому, ліофілізований склад застосовується як склад, приготований безпосередньо перед застосуванням. Однорідна суспензія арипіпразолу може бути отримана, навіть за допомогою способу відтворення, такого легкого, як додавання води для ін'єкції до складу і струшування суміші вручну.

ПРИКЛАДИ

Приклади передбачені нижче описують даний винахід більш детально.

В кожному прикладі середній розмір частинки є об'ємним середнім діаметром, визначеним за допомогою розсіювання лазерного випромінювання (LLS) дифракційного аналізатора розміру частинок (лазерний дифракційний аналізатор розміру частинок SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Вирази "10% діаметр", "50% діаметр" і "90% діаметр" відносяться в розподілі розміру частинки до діаметру

частинки точки, де крива розподілу інтеграції (%) перетинається з 10% значенням інтегрованого значення, діаметра частинки точки перетину з 50% значенням і діаметра частинки точки перетину з 90% значенням, відповідно. Умови визначення є наступними. Середовище: вода; показник заломлення: від 2,00 до 0,20; кювета: проточна кювета.

В кожному прикладі обидва етапи приготування носія і з'єднання маси арипіпазолу і носія для формування первинної суспензії виконані при кімнатній температурі (від 20 до 30°C), якщо не вказано інше. Перший етап подрібнення для подрібнення первинної суспензії виконаний при від 20 до 45°C, якщо не вказано інше.

Гомогенізатор високого тиску, що застосовується в кожному прикладі, є комерційно доступним змішувачем-гомогенізатором високого тиску (торгова назва "PANDA 2K Туре", вироблений NIRO SOAVI).

Приклад 1

(а) Карбоксиметилцелюлозу натрію (18,30 г), 91,52 г маніту і 1,63 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага складала 2059,2 г. Розчин довели до рН 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В утвореному фільтраті (1872 г) масу арипіпазолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 258 мкм; 10% діаметра = 99 мкм; 50% діаметра = 280 мкм; 90% діаметра = 609 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Процедуру диспергування для виготовлення первинної суспензії провели, застосовуючи Three-One Motor (вироблений HEIDON) для перемішування з лопаттями діаметром 100 мм при від близько 200 до 400 г/хв (обертів на хвилину). (Те саме стосується наступного прикладу, якщо не вказано інше.)

(b) Первинну суспензію подрібнили за допомогою змішувача-гомогенізатора високого зсуву (торгова назва: "Clearmix (CLM-I.5S)" виготовленого M Technique Co., Ltd.) при 18000 г/хв протягом 7,5 хвилин на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

(c) Отриману вторинну суспензію охолоджували або нагрівали так, щоб підтримати температуру на вході близько 10°C, близько 20°C, близько 40°C і близько 60°C. Суспензію подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар способом дискретного проходження.

Середній розмір частинок суспензій, що подрібнювалася один раз і що подрібнювалася 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинок (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

подрібнення	10°C	20°C	40°C	60°C
1	5,1	5,0	4,5	4,9
10	1,8	1,9	2,3	3,9

Таблиця 1 показує наступне.

(i) Навіть коли застосовують масу арипіпазолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації, проходження суспензії один раз крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар при температурі на вході від 10 до 60°C на другому подрібненні (етап (c)) дозволяє приготування суспензії арипіпазолу з середнім розміром частинки від 1 до 10 мкм.

(ii) Проходження суспензії 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар при температурі на вході від 10 до 60°C на другому подрібненні (етап (c)) дозволяє приготування суспензії арипіпазолу з середнім розміром частинки від близько 2 до 4 мкм.

(iii) Проходження суспензії 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар при температурі на вході від 10 до 40°C на другому подрібненні (етап (c)) дозволяє приготування суспензії арипіпазолу з середнім розміром частинки від близько 2 до 3 мкм.

Це показує, що суспензію з бажаним середнім розміром частинки (1-10 мкм, переважно 1-5 мкм, більш переважно від 2 до 4 мкм) отримують навіть за допомогою застосування маси порошку з великим середнім розміром частинки, що є одним з ефектів даного винаходу.

Ті самі результати, як вказано вище, отримані навіть із застосуванням стерильної маси арипіпазолу і стерильного носія. Те саме відноситься до наступних прикладів.

Приклад 2

Карбоксиметилцелюлозу натрію (45,76 г), 228,80 г маніту і 4,07 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага складала 5148 г. Розчин довели до рН 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В утвореному фільтраті (1872 г) масу арипіпазолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 239 мкм; 10% діаметра = 99 мкм; 50% діаметра = 276 мкм; 90% діаметра = 632 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнили за допомогою Clearmix (CLM- 1.5S) при 18000 г/хв протягом 7,5 хвилин на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отриману вторинну суспензію охолодили так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 20°C, і подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 300 бар, 600 бар і 1000 бар способом дискретного проходження. Середній розмір частинок суспензій, що подрібнювалася один раз і що подрібнювалася 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинок (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 1

Кількість разів	Середній розмір частинки (мкм)
-----------------	--------------------------------

Таблиця 2

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки (мкм)		
	300 бар	600 бар	1000 бар
1	5,7	4,5	4,3
10	2,6	1,9	2,5

Таблиця 2 вказує наступне.

(i) Навіть коли застосовують масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації, проходження суспензії один раз крізь гомогенізатор високого тиску при від 300 до 1000 бар дозволяє приготування суспензії арипіпразолу з середнім розміром частинки від 1 до 10 мкм.

(ii) Проходження суспензії 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при від 300 до 1000 бар дозволяє приготування суспензії арипіпразолу з середнім розміром частинки від 2 до 3 мкм.

(iii) Приготування суспензії арипіпразолу з середнім розміром частинки від 2 до 3 мкм також можливе при 1000 бар. Однак, бажана суспензія арипіпразолу може бути ефективно отримана при від 300 до 600 бар.

Приклад 3

Карбоксиметилцелюлозу натрію (45,76 г), 228,80 г маніту і 4,07 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага складала 5148 г. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр. Застосовували два види карбоксиметилцелюлози натрію з в'язкістю 93 cps (4% водний розчин, 25°C) і 187 cps (4% водний розчин, 25°C).

В отриманому фільтраті (1872 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку, що застосовується для вивчення карбоксиметилцелюлози натрію з в'язкістю 93 cps = 258 мкм; 10% діаметра = 99 мкм; 50% діаметра = 280 мкм; 90% діаметра = 609 мкм; середній розмір частинки маси порошку, що застосовується для вивчення карбоксиметилцелюлози натрію з в'язкістю 187 cps = 239 мкм; 10% діаметра = 99 мкм; 50% діаметра = 276 мкм; 90% діаметра = 632 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Кожну з первинних суспензій подрібнили на Clearmix (CLM-I.5S) при 18000 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отриману вторинну суспензію охолодили так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 20°C, і подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар способом дискретного проходження. Середній розмір частинок суспензії, що подрібнювалась один раз і що подрібнювалась 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинок (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 3

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки (мкм)	
	В'язкість карбоксиметилцелюлози натрію	
	93cps	187 cps
1	5,0	4,5
10	1,9	1,9

Таблиця 3 вказує, що різниця у в'язкості CMCNa (карбоксиметилцелюлоза натрію) не впливає на подрібнення.

Приклад 4

Карбоксиметилцелюлозу натрію (33,28 г), 166,40 г маніту і 2,96 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага складала 3744 г. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В утвореному фільтраті (1872 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 386 мкм; 10% діаметра = 118 мкм; 50% діаметра = 356 мкм; 90% діаметра = 1640 мкм), диспергували для формування первинної суспензії. Процедурі диспергування для виготовлення первинної суспензії провели із застосуванням Three-One Motor (вироблений HEIDON) для перемішування з лопаттями з діаметром 50 мм при від близько 700 до 800 rpm.

Первинну суспензію подрібнили на Clearmix (CLM-1.5S) при 18000 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Без контролю температури отриману вторинну суспензію подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар способом дискретного проходження. Середній розмір частинок суспензії, що подрібнювалась один раз і що подрібнювалась 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинок (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 4

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки (мкм)
1	5,0
10	3,0

Таблиця 4 показує, що навіть без регулювання температури на вході може бути приготована суспензія арипіпразолу з середнім розміром частинки від близько 3 до 5 мкм. Коли регулюють температуру на вході, може бути отримана суспензія арипіпразолу з середнім розміром частинки менше, ніж 3 мікрони (див. приклади 1 і 2).

Приклад 5

Карбоксиметилцелюлозу натрію (45,76 г), 228,80 г маніту і 4,07 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага складала 5148 г. Карбоксиметилцелюлоза натрію з в'язкістю 93 cps (4% водний розчин, 25°C) і 187 cps (4% водний розчин, 25°C) застосовували

для приготування. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В утвореному фільтраті (1872 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 239 мкм; 10% діаметра = 99 мкм; 50% діаметра = 276 мкм; 90% діаметра = 632 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнили на Clearmix (CLM- 1.5S) при 18000 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отримані вторинні суспензії охолодили так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 20°C, і подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 300 бар способом дискретного проходження.

Середній розмір частинок суспензій, що подрібнювалась один раз і що подрібнювалась 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинок (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 5

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинок (мкм)	
	В'язкість карбоксиметилцелюлози натрію	
	93cps	187 cps
1	5,3	5,7
10	2,5	2,6

Таблиця 5 показує, що на другому етапі подрібнення, навіть хоча тиск подрібнення гомогенізатору високого тиску складає 300 бар, різниця у в'язкості CMCNa не впливає на подрібнення, як в прикладі 3.

Приклад 6

Карбоксиметилцелюлозу натрію (183 г), 915 г маніту і 16,3 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага складала 20592 г. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В отриманому фільтраті (18720 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (2080 г; середній розмір частинки маси порошку = 246 мкм; 10% діаметра = 103 мкм; 50% діаметра = 260 мкм; 90% діаметра = 548 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнили на Clearmix (CLM- 9S) при 5700 rpm протягом 2,1 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Утворену вторинну суспензію (500 мл) рециркулювали крізь гомогенізатор високого тиску і охолодили на виході гомогенізатора високого тиску для регулювання температури на вході до від близько 15°C до близько 25°C. Суспензію подрібнювали протягом 32,5 хвилин при тиску подрібнення 500 бар до випускання з гомогенізатора високого тиску при швидкості 155 мл/хвилина.

Середній розмір частинки суспензій, що подрібнювалась протягом 3,25 хвилини і що подрібнювалась протягом 32,5 хвилини, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинки (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 6

Час подрібнення (хвилини)	Середній розмір частинки (мкм)
3,25	3,5
32,5	1,7

Таблиця 6 показує, що бажане подрібнення також можливе за допомогою способу рециркуляції, як подрібнення за допомогою способу дискретного проходження, як застосовується в прикладах 1-5. Додатково видно, що навіть коли подрібнення способом рециркуляції неодноразово виконували впродовж тривалого часу, середній розмір частинки не зменшувався нижче 1 мкм.

Приклад 7

Карбоксиметилцелюлозу натрію (45,76 г), 228,80 г маніту і 4,07 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага складала 5148 г. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В отриманому фільтраті (1872 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 256 мкм; 10% діаметра = 109 мкм; 50% діаметра = 272 мкм; 90% діаметра = 566 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнили із застосуванням Clearmix (CLM- 1.5S) при 18000 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отриману вторинну суспензію (500 мл) охолодили так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 20°C, і подрібнили за допомогою проходження чотири рази крізь гомогенізатор високого тиску при 500 бар. Потім, суспензія циркулювала крізь гомогенізатор високого тиску і була охолоджена на виході гомогенізатору високого тиску для регулювання температури на вході до близько 20°C. Далі суспензію подрібнили способом рециркуляції протягом 42 хвилин при тиску подрібнення 500 бар, до випускання при швидкості 155 мл/хвилина.

Середній розмір частинки суспензій, що подрібнювалась один раз, що подрібнювалась чотири рази за допомогою способу дискретного проходження та що подрібнювалась чотири рази за допомогою способу дискретного проходження з подальшим подрібненням протягом 42 хвилин способом рециркуляції, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинки (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 7

Кількість разів подрібнення або час подрібнення	Середній розмір частинок (мкм)
1	4,0
4	2,6
42 хвилини після чотирьохразового подрібнення ¹⁾	1,6

¹⁾ Суспензію подрібнювали чотири рази способом дискретного проходження і далі подрібнювали протягом 42 хвилин способом рециркуляції

Таблиця 7 показує, що спосіб дискретного проходження може бути поєднаний зі способом рециркуляції. Крім того, навіть коли рециркуляційне подрібнення неодноразово виконане протягом тривалого часу, середній розмір частинки не зменшується нижче 1 мкм.

Приклад 8

Карбоксиметилцелюлозу натрію (450 г), 2250 г маніту, 40 г дигідрофосфату моногідрату натрію і 160 г 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага становила 50625 г. Розчин фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр. У фільтраті (748,8 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (83,2 г; середній розмір частинки маси порошку = 256 мкм; 10% діаметра = 109 мкм; 50% діаметра = 272 мкм; 90% діаметра = 566 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнювали на диспергаторі, що прикладає зусилля зсуву до матеріалу, що обробляється, (торгова назва: "T-50 Basic", виготовлений IKA Japan, Inc.) із застосуванням валу, що є доступним під загальною назвою валогенератор (торгова назва: "S50N-G45G", виготовлений IKA Japan, Inc.) при 6400 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отриману вторинну суспензію охолоджували так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 20°C, і подрібнили загалом п'ять разів за допомогою проходження крізь гомогенізатор високого тиску один раз при 300 бар і чотири рази при 500 бар способом дискретного проходження. Середній розмір частинки суспензії, що подрібнювалась один раз і що подрібнювалась п'ять разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинки (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 8

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки (мкм)
1	6,4
5	2,7

Таблиця 8 вказує, що для першого подрібнення можуть застосовуватися будь-які подрібнювальні пристрої, при умові, що вони мають деякий ступінь зусилля зсуву для подрібнення маси порошку. Придатними є не тільки вищезгадані змі-

шувачі-гомогенізатори високого зсуву (наприклад, Clearmix), але також диспергатори (наприклад, "T-50 Basic", виготовлений IKA Japan, Inc.).

Приклад 9

Карбоксиметилцелюлозу натрію (450 г), 2250 г маніту, 40 г дигідрофосфату моногідрату натрію і 160 г 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага становила 50625 г. Розчин фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр. У фільтраті (748,8 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовленого груповою кристалізацією (83,2 г; середній розмір частинки маси порошку = 256 мкм; 10% діаметра = 109 мкм; 50% діаметра = 272 мкм; 90% діаметра = 566 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію охолоджували так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 20°C, і подрібнювали загалом шість разів за допомогою способу дискретного проходження крізь гомогенізатор високого тиску один раз при 100 бар (перший етап подрібнення), один раз при 300 бар і чотири рази при 500 бар (другий етап подрібнення). Середній розмір частинки суспензії, що подрібнювалась один раз, що подрібнювалась двічі і що подрібнювалась шість разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинки (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 9

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки (мкм)
1	18,6
2	4,7
6	2,4

Таблиця 9 показує, що навіть гомогенізатор високого тиску може бути застосований для першого етапу подрібнення без викликання закупорювання в лінії, якщо застосовується більш низький тиск подрібнення.

Приклад 10

Карбоксиметилцелюлозу натрію (16,64 г), 83,20 г маніту і 1,48 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага становила 3704 г. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В утвореному фільтраті (1852 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 238 мкм; 10% діаметра = 72 мкм; 50% діаметра = 274 мкм; 90% діаметра = 811 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнили на Clearmix (CLM- 1.5S) при 18000 rpm при 7,5 хвилин на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Без регулювання температури отриману вторинну суспензію подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар способом дискретного проходження. Середній розмір частинки суспензії, що подрібню-

валась один раз і що подрібнювалась 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинок (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 10

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки (мкм)
1	4,5
10	3,4

Таблиця 10 вказує, що навіть без регулювання температури на вході може бути приготована суспензія арипіпразолу з середнім розміром частинки від близько 3 до 5 мкм. З регулюванням температури на вході може бути отримана суспензія арипіпразолу з середнім розміром частинки менше, ніж 3 мікрони (див. приклад 11 нижче).

Приклад 11

Карбоксиметилцелюлозу натрію (16,64 г), 83,20 г маніту і 1,48 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага становила 3704 г. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В отриманому фільтраті (1852 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 238 мкм; 10% діаметра = 72 мкм; 50% діаметра = 274 мкм; 90% діаметра = 811 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнили на Clearmix (CLM- 1.5S) при 18000 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отриману вторинну суспензію охолодили так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 20°C, і подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар способом дискретного проходження.

Середній розмір частинки суспензій, що подрібнювалась один раз і що подрібнювалась 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинок (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 11

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки
1	4,6
10	1,9

Таблиця 11 вказує, що навіть коли концентрація CMCNa як суспензійного засобу є низькою, перше проходження дозволяє приготування суспензії з середнім розміром частинки від 1 до 5 мкм, а 10-разове проходження дозволяє приготування суспензії з середнім розміром частинки 2 мкм.

Приклад 12

Карбоксиметилцелюлозу натрію (16,64 г), 83,20 г маніту і 1,48 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага становила 3704 г. Розчин довели до pH 7,0 за до-

помогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В отриманому фільтраті (1852 г), масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (208 г; середній розмір частинки маси порошку = 258 мкм; 10% діаметра = 99 мкм; 50% діаметра = 280 мкм; 90% діаметра = 609 мкм), диспергували для формування первинної суспензії.

Первинну суспензію подрібнили на Clearmix (CLM- 1.5S) при 18000 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отриману вторинну суспензію охолоджували або нагрівали так, щоб підтримувати температуру на вході при близько 10°C, близько 20°C, близько 40°C і близько 60°C, і подрібнили за допомогою проходження 10 разів крізь гомогенізатор високого тиску при 600 бар способом дискретного проходження. Середній розмір частинки суспензій, що подрібнювалась один раз і що подрібнювалась 10 разів, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинки (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 12

Кількість разів подрібнення	Середній розмір частинки (мкм)			
	10°C	20°C	40°C	60°C
1	4,6	4,4	4,5	4,7
10	1,8	2,1	2,3	4,2

Таблиця 12 вказує наступне.

(i) Навіть коли концентрація CMCNa є низькою, може бути приготована суспензія з середнім розміром частинки від 1 до 5 мкм, як в прикладі 1.

(ii) Навіть коли концентрація CMCNa є низькою, може бути приготована суспензія з середнім розміром частинки від 2 до 3 мкм, як в прикладі 1, за допомогою регулювання температури на вході до 40°C або менше.

Приклад 13

Карбоксиметилцелюлозу натрію (8,32 г), 41,60 г маніту і 0,74 г дигідрофосфату моногідрату натрію розчинили в очищеній воді. Загальна вага становила 1852 г. Розчин довели до pH 7,0 за допомогою 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію і фільтрували крізь 0,2 мкм фільтр.

В отриманому фільтраті (740,8 г) масу арипіпразолу моногідрату, виготовлену за допомогою групової кристалізації (83,2 г; середній розмір частинки маси порошку = 256 мкм; 10% діаметра = 99 мкм; 50% діаметра = 280 мкм; 90% діаметра = 609 мкм), диспергували для формування первинної суспензії. Процедuru диспергування для виготовлення первинної суспензії провели, застосовуючи Three One Motor (вироблений HEIDON) для перемішування з лопаттями з діаметром 50 мм при від близько 300 до 500 rpm.

Первинну суспензію подрібнили на Clearmix (CLM- 1.5S) при 18000 rpm протягом 7,5 хвилини на літр. В результаті отримали вторинну суспензію.

Отриману вторинну суспензію (450 мл) циркулювали крізь гомогенізатор високого тиску і охолоджували на виході з гомогенізатора високого

тиску для доведення вхідної температури до близько 20°C.

Суспензію подрібнили за допомогою способу рециркуляції протягом 72,5 хвилин при тиску подрібнення 500 бар до випускання з гомогенізатору високого тиску при швидкості 155 мл/хвилина. Середній розмір частинки суспензії, що подрібнювалась протягом 14,5 хвилин і що подрібнювалась протягом 72,5 хвилин, визначили за допомогою аналізатора розподілу розміру частинки (SALD-3000J, Shimadzu Corp.). Результати показані нижче.

Таблиця 13

Час подрібнення (хвилини)	Середній розмір частинок (мкм)
14,5	2,2
72,5	1,5

Таблиця 13 показує, що навіть якщо концентрація СМСНа є низькою, бажане подрібнення можливе завдяки способу рециркуляції; додатково, навіть коли рециркуляційне подрібнення неодноразово виконане за тривалий час, середній розмір частинки не зменшується нижче 1 мкм.

Приклад 14

Кожну з суспензій арипіпразолу, отриманих за допомогою способу, як показано в прикладах 1-13 (2,5 мл), вилили у скляну ампулу і ампулу нещільно закупорили гумовою пробкою. Ампули перенесли до ліофілізатора і ліофілізували при наступних умовах:

(а) заморожування: ампули охолоджували до -40°C при 1°C/хвилина і потім витримували при -40°C протягом 6 годин;

(б) сушіння: тиск в камері знизили до близько 13 Па, і температуру полиці ліофілізатора підвищили до -5°C при швидкості 0,3°C/хвилина; потім

сушіння тривало 55,5 години, доки ступінь вакууму тримався близько 13 Па, а температура полиці трималась близько -5°C;

(с) ампули закупорили при атмосферному тиску або частковому вакуумі із застосуванням азоту або повітря, і потім витягають з ліофілізатора; і

(д) ампули закупорили алюмінієвими пломбами.

Арипіпразол кожної з отриманих ліофілізованих суспензій арипіпразолу був гідратом А.

Приклад 15

Кожну з суспензій арипіпразолу, отриманих за допомогою способу, як показано в прикладах 1-13, вилили у скляну ампулу і ампулу нещільно закупорили гумовою пробкою. Ампули перенесли до ліофілізатора і ліофілізували при наступних умовах:

(а) заморожування: ампули охолоджували до -40°C при 1°C/хвилина, а потім витримували при -40 °C протягом 6 годин;

(б) первинне сушіння: тиск в камері знизили до близько 13 Па, а температуру полиці ліофілізатора підвищили до -5°C при швидкості 0,3°C/хвилина; первинне сушіння проводили протягом 55,5 години, доки ступінь вакууму тримався близько 13 Па, а температура полиці трималась близько -5°C;

(с) вторинне сушіння: температуру полиці підвищили до 25°C, і сушіння проводили протягом 24 години, доки ступінь вакууму тримався близько 13 Па; потім температуру полиці підвищили до 50°C, і сушіння продовжували протягом 24 години, доки ступінь вакууму тримався близько 13 Па;

(д) ампули закупорили при атмосферному тиску або частковому вакуумі із застосуванням азоту або повітря, і потім витягають з ліофілізатора; і

(е) ампули закупорили алюмінієвими пломбами.

Арипіпразол кожної з отриманих ліофілізованих суспензій арипіпразолу був у безводній формі.