



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112186** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/16** (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 15553	(72) Винахідник(и): Хіраока Сого (JP)
(22) Дата подання заявки: 07.06.2012	(73) Власник(и): ОЦУКА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda- ku, Tokyo 1018535, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2016	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/494,088	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005041937 A2, 12.05.2005 WO 2009017250 A1, 05.02.2009 WO 2005041970 A1, 12.05.2005 True L Rogers et al: "Enhanced Aqueous Dissolution of a Poorly Water Soluble Drug by Novel Particle Engineering Technology: Spray- Freezing into Liquid with Atmospheric Freeze- Drying", Pharmaceutical Research, vol. 20, no. 3, 1 March 2003, pages 485-493 Jiahui Hu et al: "Improvement of dissolution rates of poorly water soluble APIs using novel spray freezing into liquid technology", Pharmaceutical Research, vol. 19, no. 9, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 1278 - 1284
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.06.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2014, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/JP2012/065180, 07.06.2012	

(54) ЛІОФІЛІЗОВАНИЙ СКЛАД АРИПІПРАЗОЛУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується ліофілізованого порошкового складу арипіпразолу, який виявляє гарну диспергованість і легко диспергується в гомогенну суспензію при відновленні водою, який отриманий способом, що включає в себе стадію заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, яка містить арипіпразол, носій для арипіпразолу, воду для ін'єкцій, а також включає стадію сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих частинок.

UA 112186 C2

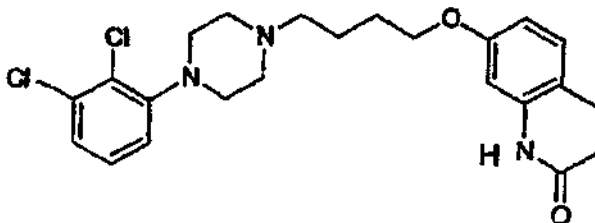
По даній заявці вимагається пріоритет попередньої заявки США із серійним номером 61/494088, зареєстрованої 7 червня 2011 р. під назвою "ЛЮФІЛІЗОВАНИЙ СКЛАД". Опис вищевказаної заявки повністю включений в даний документ шляхом посилання.

Даний винахід стосується ліофілізованого складу, який містить арипіпразол.

5 Рівень техніки

Передумови створення винаходу

У патенті США № 5006528 (Oshiro et al.) розкриті 7-[(4-фенілпіперазино)бутоксикарбостирили, включаючи арипіпразол як антагоністи допамінергічних нейротрансмітерів. Арипіпразол є атипичним антипсихотичним агентом, корисним при лікуванні шизофренії, і має наступну структуру



Арипіпразол погано розчинний у воді (<1 мг/мл при кімнатній температурі).

Стерильний препарат арипіпразолу для ін'єкцій тривалої дії переважний як лікарська форма тим, що він поліпшує дотримання пацієнтами режиму лікування і тим самим знижує частоту рецидивів при лікуванні шизофренії.

Приклади відомих лікарських препаратів тривалої дії для лікування шизофренії включають галоперидолу деканоат і флуфеназину деканоат, обидва вони містять погано розчинні у воді складноєфірні сполуки, розчинені у кунжутній олії. Також відомі мікрокапсули, які містять рисперидон (W095/13814) і оланзапін (W099/12549).

20 Список цитованої літератури

Патентна література

Патентна література: 1: Патент США № 5006528.

Патентна література: 2: WO2005/041937.

Патентна література: 3: W01995/13814.

25 Патентна література: 4: W01999/12549.

Патентна література: 5: WO2003/26659.

Непатентна література

Непатентна література: 1: Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.92, No.2, 319-332(2003).

Короткий опис суті винаходу

30 Технічна проблема

Автори даного винаходу спробували розробити попередньо заповнений шприц (попередньо заповнений шприц для ін'єкцій повинний бути підготовлений безпосередньо перед використанням), який містить ліофілізований препарат арипіпразолу і воду для ін'єкцій, які змішують разом безпосередньо перед застосуванням для відновлення готової до використання суспензії.

Для одержання такого "попередньо заповненого шприца" шприц необхідно заповнити ліофілізованим складом арипіпразолу. Для зручності заповнення переважно використовують ліофілізований порошкоподібний арипіпразол. Зокрема, порошок переважно використовують для одержання точної наважки фармацевтичного препарату для заповнення шприца.

40 Для заповнення шприца порошком звичайно застосовуються способи із використанням сипкого порошку як такого або висушеного розпиленням порошку. Однак при використанні даних способів арипіпразол або частинки, які містять арипіпразол, виявляють погану диспергованість, і неможливе утворення гомогенної суспензії в шприці. Відповідно була здійснена спроба наповнення шприца порошком, отриманим шляхом розмелювання спеченого ліофілізованого складу арипіпразолу, розкритого в WO2005/041937. Однак отриманий порошковий ліофілізований склад арипіпразолу виявляв погану диспергованість при відновленні у воді; тому, утворення гомогенної суспензії було ускладнене. Цей результат був несподіваним, оскільки спечений ліофілізований склад арипіпразолу легко відновлювався в гомогенну суспензію шляхом додавання до нього води. (Зазначений вище результат був виявлений авторами винаходу і не був раніше відомий. Подробиці описані нижче як порівняльний приклад.)

50 Термін "диспергованість" у даному описі стосується рівня дисперсії порошкового складу у воді, коли воду додають у ємність, заповнену порошковим складом. Відповідно, вираз "має

погану диспергованість" або "погане диспергування" у контексті даного документа стосується властивості, коли при додаванні води в ємність, заповнену порошковим складом, вода погано проникає в порошок, а порошковий склад складно диспергувати у воді. При диспергуванні у воді порошкового складу, отриманого шляхом подрібнювання спеченого ліофілізованого складу арипіпразолу, спостерігалися такі проблеми, як утворення грудок, а частина його залишалася у вигляді порошку через те, що в нього не проникала вода.

Тому, існує необхідність у розробці ліофілізованого порошкового складу арипіпразолу, який виявляє гарну диспергованість і легко диспергується в гомогенну суспензію після відновлення водою.

Рішення проблеми

Винахід, викладений у даній заявці, наприклад, включає пункти, перераховані нижче. У даному документі "мас/мас%" означає % маси (% маса/маса), а "мас/об %" означає "% маса/об'єм".

Пункт 1а. Ліофілізований склад арипіпразолу, отриманий способом, який включає в себе стадії розпилення для заморожування суспензії арипіпразолу, яка містить:

- (I) арипіпразол,
- (II) носій для арипіпразолу, і
- (III) воду для ін'єкцій; і сушіння.

Більш конкретно, ліофілізований склад за п. 1а може бути описаний у п. 1б нижче.

Пункт 1б. Ліофілізований склад, отриманий способом, який включає в себе стадії розпилення-заморожування суспензії арипіпразолу, яка містить:

- (I) арипіпразол,
- (II) носій для арипіпразолу, і
- (III) воду для ін'єкцій

із утворенням заморожених розпиленням частинок; і сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих розпиленням частинок.

Пункт 2. Ліофілізований склад за п. 1а або 1б, який складається по суті із частинок (ліофілізованих частинок) із розміром частинок по суті 30 мкм або більше (переважно, 50 мкм або більше, більш переважно, 70 мкм або більше і, ще більш переважно, 75 мкм або більше).

Пункт 3. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-2, який містить арипіпразол у кількості 50 мас/мас% або більше (переважно, 60 мас/мас% або більше і, більш переважно, 70 мас/мас% або більше).

Пункт 4. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-3, який має насипну густину порошку від 0,05 до 0,5 г/мл (переважно, від 0,08 до 0,4 г/мл і, ще більш переважно, від 0,1 до 0,3 г/мл).

Пункт 5. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-4, в якому арипіпразол має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів.

Пункт 6. Ліофілізований склад за п. 5, в якому арипіпразол має середній розмір частинок приблизно 2,5 мікрон.

Пункт 7а. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-6, який містить щонайменше один компонент, вибраний із групи, яка складається із суспендуючих агентів, наповнювачів і буферів.

Пункт 7б. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-7а, в якому суспензія арипіпразолу містить як носій щонайменше один компонент, вибраний із групи, яка складається із суспендуючих агентів, наповнювачів і буферів.

Пункт 8а. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-7б, який містить:

- (II-a) один або декілька суспендуючих агентів,
- (II-b) один або декілька наповнювачів і
- (II-c) один або декілька буферів.

Пункт 8б. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-8а, у якому суспензія арипіпразолу містить як носій,

- (II-a) один або декілька суспендуючих агентів,
- (II-b) один або декілька наповнювачів і
- (II-c) один або декілька буферів.

Пункт 9а. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-8б, який містить:

- (II-a) карбоксиметилцелюлозу або її сіль,
- (II-b) маніт і
- (II-c) фосфат натрію.

Пункт 9b. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1a-9a, у якому суспензія арипіпразолу містить як носій,

(II-a) карбоксиметилцелюлозу або її сіль,

(II-b) маніт і

5 (II-c) фосфат натрію.

Пункт 10a. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1a-9b, додатково містить (IV) рН-регулюючий агент.

Пункт 10b. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1a-10a, у якому суспензія арипіпразолу додатково містить (IV) рН-регулюючий агент.

10 Пункт 11. Ліофілізований склад за п. 10a або 10b, у якому рН-регулюючий агентом є гідроксид натрію.

Пункт 12. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1a-11, який містить:

(I) арипіпразол,

(II-a) карбоксиметилцелюлозу або її натрієву сіль,

15 (II-b) маніт,

(II-c) фосфат натрію (для доведення рН приблизно до 7) і, необов'язково,

(IV) гідроксид натрію (для доведення рН до приблизно 7).

Пункт 13. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1a-12, у якому арипіпразол знаходиться у формі моногідрату.

20 Пункт 14a. Спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу, яка включає в себе стадії:

(e'-1) заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, яка має середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до 10 мікронів, для одержання заморожених розпиленням частинок;

25 (e'-2) сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих частинок.

Пункт 14b. Спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу, який включає в себе стадії:

(d') зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу в первинній суспензії, отриманої змішуванням арипіпразолу, носія для арипіпразолу і води, до діапазону від приблизно 1 до 30 приблизно 10 мікронів із утворенням кінцевої суспензії;

(e'-1) заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, яка має середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до 10 мікронів, для одержання заморожених розпиленням частинок;

35 (e'-2) сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих частинок.

Пункт 14c. Спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу, який включає в себе стадії:

(c') змішування арипіпразолу, стерильного носія для арипіпразолу і води із одержанням первинної суспензії;

40 (d') зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу в первинній суспензії до діапазону від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів із одержанням кінцевої суспензії;

(e'-1) заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, яка має середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до 10 мікронів, для одержання заморожених розпиленням частинок;

45 (e'-2) сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих частинок.

Способи одержання ліофілізованого складу за пп. 14a-14c є переважними як способи одержання ліофілізованого складу за будь-яким одним із пп. 1a-13.

Пункт 15. Спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу за будь-яким одним із пп. 1a-13, який включає в себе стадії:

50 (a) виготовлення стерильного сипучого арипіпразолу, який має заданий розподіл частинок за розмірами;

(b) виготовлення стерильного носія для стерильного сипкого арипіпразолу;

(c) змішування арипіпразолу і носія із утворенням стерильної первинної суспензії, яка містить арипіпразол;

55 (d) зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу в стерильній первинній суспензії до діапазону від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів для утворення стерильної кінцевої суспензії; і

(e) розпилення для заморожування кінцевої суспензії і сушіння.

Пункт 16. Спосіб за будь-яким одним із пп. 14a-15, у якому зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу у (стерильній первинній) суспензії проводять шляхом вологого помелу.

Пункт 17. Спосіб за будь-яким одним із пп. 14а-16, у якому розпилення на стадії (є) або (є'-І) являє собою або розпилення при низькій температурі для заморожування, або розпилення при зниженому тиску для заморожування.

Пункт 18. Спосіб за будь-яким одним із пп. 14а-17, який додатково включає в себе відбір частинок (ліофілізованих частинок) із розміром частинок 30 мкм або більше (переважно, 50 мкм або більше, більш переважно, 70 мкм або більше або, ще більш переважно, 75 мкм або більше).

Пункт 19. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-13, який має хорошу диспергованість і утворить гомогенну суспензію арипіпразолу при відновленні водою.

Пункт 20. Ліофілізований склад за будь-яким одним із пп. 1а-13 і 19, який містить частинки із розміром менше 75 мкм у кількості 15 мас/мас% або менше.

Пункт 21. Гомогенна суспензія арипіпразолу, відновлена із ліофілізованого складу за будь-яким одним із пп. 1а-13, 19 і 20 шляхом додавання до нього води.

Пункт 22. Склад арипіпразолу, який містить арипіпразол і носій для арипіпразолу, і який знаходиться у формі порошку (переважно, який має розмір частинок 1 мм або менше), причому частинки порошку є сферичними і пористими.

Пункт 23. Склад арипіпразолу за п. 22, який містить ліофілізовані частинки (переважно, ліофілізовані розпиленням частинки), які мають розмір по суті 30 мкм або більше (переважно, 50 мкм або більше, більш переважно, 70 мкм або більше або, ще більш переважно, 75 мкм або більше).

Пункт 24. Склад арипіпразолу за п. 22 або 23, який містить арипіпразол у кількості 50 мас/мас% або більше (переважно, 60 мас/мас% або більше і, ще більш переважно, 70 мас/мас% або більше).

Пункт 25. Склад арипіпразолу за будь-яким одним із пп. 22-24, який має насипну густину матеріалу від 0,05 до 0,5 г/мл, більш переважно, від 0,08 до 0,4 г/мл і, ще більш переважно, від 0,1 до 0,3 г/мл.

Пункт 26. Склад арипіпразолу за будь-яким одним із пп. 22-25, у якому арипіпразол має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів.

Пункт 27. Склад арипіпразолу за п. 26, у якому арипіпразол має середній розмір частинок приблизно 2,5 мікрон.

Пункт 28. Склад арипіпразолу за будь-яким одним із пп. 22-27, який містить частинки із розміром менше 75 мкм у кількості 15 мас/мас% або менше.

Пункт 29. Склад арипіпразолу за будь-яким одним із пп. 22-28, який являє собою ліофілізований склад.

Пункт 30. Склад арипіпразолу за п. 29, який є ліофілізованим розпиленням складом.

Короткий опис креслень

На фіг. 1 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 10 %-ї суспензії і зібраних між ситами 75 мкм і 250 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, а біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 2 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 10 %-ї суспензії і зібраних між ситами 250 мкм і 500 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 3 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 10 %-ї суспензії і зібраних між ситами 500 мкм і 1000 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 4 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 20 %-ї суспензії і зібраних між ситами 75 мкм і 250 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 5 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 20 %-ї суспензії і зібраних між ситами 250 мкм і 500 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 6 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 20 %-ї суспензії і зібраних між ситами 500 мкм і 1000 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 7 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 30 %-ї суспензії і зібраних між ситами 75 мкм і 250 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 8 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 30 %-ї суспензії і зібраних між ситами 250 мкм і 500 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 9 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 30 %-ї суспензії і зібраних між ситами 500 мкм і 1000 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 1 мм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 20 мкм.

На фіг. 10 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 10 %-ї суспензії і зібраних між ситами 75 мкм і 250 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 50 мкм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 4 мкм.

На фіг. 11 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) ліофілізованих розпиленням частинок, отриманих розпилювальним ліофільним сушінням 10 %-ї суспензії і минулих через сито 75 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 50 мкм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 4 мкм.

На фіг. 12 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) порошку, отриманого подрібнюванням продукту, ліофілізованого у флаконі ("ліофілізованого у флаконі продукту"), і зібраного між ситами 75 мкм і 250 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 50 мкм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 4 мкм.

На фіг. 13 показані зовнішній вигляд (фотографія ліворуч) і стан поверхні (фотографія праворуч) порошку, отриманого подрібнюванням продукту, ліофілізованого у флаконі, і минулого через сито 75 мкм. Біла смуга в нижній правій частині фотографії ліворуч указує 50 мкм, і біла смуга в нижній лівій частині фотографії праворуч указує 4 мкм.

На фіг. 14 показаний зовнішній вигляд суспензії, яка отримана диспергуванням у воді не подрібненого (спеченого) ліофілізованого у флаконі продукту.

На фіг. 15 показаний зовнішній вигляд суспензії, яка отримана просіванням ліофілізованого розпиленням продукту для збору порошку, отриманого між ситами 75 мкм і 250 мкм, і диспергуванням порошку у воді.

На фіг. 16 показаний зовнішній вигляд суспензії, яка отримана просіванням ліофілізованого розпиленням продукту для збору порошку, який пройшов через сито 75 мкм, і диспергуванням порошку у воді.

На фіг. 17 показаний зовнішній вигляд суспензії, яка отримана розмелюванням ліофілізованого у флаконі продукту, просіванням порошку для збору порошку, який пройшов через сито 75 мкм, і диспергуванням порошку у воді.

На фіг. 18 показаний зовнішній вигляд суспензії, яка отримана розмелюванням ліофілізованого у флаконі продукту, просіванням порошку для збору порошку, який отриманий між ситами 75 мкм і 250 мкм, і диспергуванням порошку у воді.

Опис варіантів здійснення винаходу

Даний винахід більш докладно описаний нижче. Очевидно, що "мікрон" указує на таку ж довжину як "мкм".

Даний винахід стосується наступного фармацевтичного препарату:

ліофілізованого складу арипіпразолу, який отриманий способом, який включає в себе стадії: розпилення для заморожування суспензії арипіпразолу, який містить:

(I) арипіпразол,

- (II) носій для арипіпразолу, і
(III) воду для ін'єкцій; і сушіння.

Даний ліофілізований склад отриманий шляхом виготовлення суспензії арипіпразолу, яка містить компоненти (I)-(III), і потім шляхом проведення розпилювального ліофільного сушіння суспензії. "Суспензія арипіпразолу" є гомогенною суспензією. Особливо краща "кінцева суспензія арипіпразолу", отримана способом виготовлення, описаним нижче.

Цей ліофілізований склад являє собою порошок і демонструє хорошу диспергованість у воді. Відповідно, ліофілізований склад може легко відновлюватися в гомогенну суспензію шляхом додавання води. Отримана суспензія має ті ж властивості, що і суспензія до проведення розпилювального ліофільного сушіння. Зокрема, коли кількість води, доданої для відновлення, така ж, як кількість води, загублена при ліофілізації, отримана суспензія має такі ж структуру і властивості, як суспензія до проведення розпилювального ліофільного сушіння.

Більш конкретно, ліофілізований склад після відновлення водою може давати суспензію для ін'єкцій, яка здатна вивільняти арипіпразол у терапевтичній кількості протягом щонайменше 1 тижня, переважно, протягом 2, 3 або 4 тижнів і до 6 тижнів або більшого часу, при введенні за допомогою ін'єкції (переважно внутрішньом'язової). Суспензія для ін'єкцій здатна вивільняти арипіпразол у терапевтичній кількості протягом щонайменше 1 тижня, переважно, щонайменше 2 тижнів, більш переважно, щонайменше 3 тижнів і, ще більш переважно, щонайменше 4 тижнів.

Цей ліофілізований склад має форму порошку. Цей порошок складається по суті із частинок, які містять (I) арипіпразол і (II) носій для арипіпразолу. Оскільки ліофілізований склад за даним винаходом отриманий шляхом розпилювального ліофільного сушіння суспензії, отримані частинки звичайно мають розмір частинок 1 мм або менше. У даному описі частинки іноді називають "ліофілізовані розпиленням частинки".

Хоча причина не зрозуміла, зазначені ліофілізовані розпиленням частинки із надмірно малим розміром знезацька мають тенденцію погано диспергуватися при додаванні до них води для відновлення. Порошковий склад, отриманий розпилювальним ліофільним сушінням, звичайно не містить частинки із малими розмірами в такій кількості, щоб викликати погану диспергованість, і, тому, видалення частинок малого розміру необов'язково, але бажано.

Тобто, ліофілізований склад, переважно, складається із частинок із розміром частинок більше певного значення. Більш конкретно, ліофілізований склад, переважно, складається із частинок із розміром по суті 30 мкм або більше, більш переважно, із розміром по суті 50 мкм або більше, ще більш переважно, із розміром по суті 70 мкм або більше і, особливо переважно, із розміром 75 мкм або більше. Такий ліофілізований склад може бути отриманий, наприклад, шляхом просівання ліофілізованого розпиленням складу із використанням сита, яке має визначений розмір отворів. Більш конкретно, наприклад, ліофілізований склад, отриманий шляхом розпилювального ліофільного сушіння суспензії, просівають із використанням сита, яке має розмір отворів 30 мкм, і порошок, який залишається на ситі, збирають, одержуючи ліофілізований склад із розміром частинок "по суті 30 мкм або більше". Фраза "по суті 30 мкм або більше" означає "отримані за допомогою методики відбору частинок 30 мкм або більше" (наприклад, просіванням) і не означає, що склад не містить частинок із розміром менше 30 мкм.

Крім того, навіть якщо склад не є "ліофілізованим складом, який складається із частинок із розміром більше визначеного значення", може переважно використовуватися будь-який ліофілізований склад, який не містить частинок малого розміру в такій кількості, щоб викликати погану диспергованість. Як описано вище, через те, що порошок, отриманий шляхом розпилювального ліофільного сушіння, звичайно не містить частинки малого розміру в такій кількості, щоб викликати погану диспергованість, такий ліофілізований розпиленням склад є переважним. Конкретні приклади таких складів включають ліофілізований склад, який містить частинки із розміром менше 75 мкм у кількості, переважно, 15 мас/мас% або менше, більш переважно, 10 мас/мас% або менше і, ще більш переважно, 8 мас/мас% або менше. Частку частинок у складі можна визначити шляхом просівання із використанням сита, яке має розмір отворів 75 мкм, збору частини порошку, яка пройшла через сито, вимірювання маси зібраної частини і обчислення частки цієї частини порошку від загальної маси ліофілізованого складу.

Розмір ліофілізованих розпиленням частинок залежить від ступеня дисперсії аерозолу (розміру крапель аерозолу) під час розпилення, і таким чином може відповідним чином коректуватися за рахунок зміни тиску при розпиленні, отвору сопла розпилювача і т. д. під час розпилення. Крім того, оскільки частинки одержують шляхом розпилювального ліофільного сушіння, частинки можуть бути приблизно сферичними.

Ліофілізований склад (ліофілізовані розпиленням частинки) за даним винаходом, переважно, містить арипіпразол у кількості 50 мас/мас% або більше, більш переважно, 60 мас/мас% або більше і, ще більш переважно, 70 мас/мас% або більше.

Насипна густина ліофілізованого складу за даним винаходом (тобто ліофілізованих розпиленням частинок), переважно, складає від 0,05 до 0,5 г/мл, більш переважно, від 0,08 до 0,4 г/мл і, ще більш переважно, від 0,1 до 0,3 г/мл. Насипна густина у контексті даного винаходу стосується значення, отриманого шляхом засипання ліофілізованого складу (порошку) у мірний

5 циліндр, вимірювання об'єму і маси складу і ділення маси на об'єм.

Носій може включати один або декілька суспендуючих агентів, один або декілька наповнювачів і один або декілька буферів. Більш конкретно, носієм є щонайменше один компонент, вибраний із групи, яка складається із суспендуючих агентів, наповнювачів і буферів.

10 Суспендуючий агент присутній у кількості від приблизно 0,2 до приблизно 10 мас/об%, переважно, від приблизно 0,5 до приблизно 5 мас/об% у розрахунку на "стерильний склад для ін'єкцій". "Стерильний склад для ін'єкцій" у контексті даного винаходу стосується стерильної гомогенної суспензії арипіпразолу, яка містить вищевказані компоненти (I)-(III) (включаючи суспензію до розпилювального ліофільного сушіння і суспензію, отриману шляхом відновлення ліофілізованого складу водою). Приклади суспендуючих агентів, придатних для використання,

15 включають, але не обмежуються ними, один, два або декілька із наступних речовин: натрієву карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу і полівінілпіролідон. Із них натрієва карбоксиметилцелюлоза і полівінілпіролідон є переважними.

Інші суспендуючі агенти, придатні для використання як носій для арипіпразолу, включають

20 різні полімери, низькомолекулярні олігомери, природні сполуки і поверхнево-активні речовини (включаючи неіонних і іонних ПАВ), такі як цетилпіридинілхлорид, желатин, казеїн, лецитин (фосфатид), декстран, гліцерин, аравійську камедь, холестерин, трагакант, стеаринову кислоту, хлорид бензалконію, стеарат кальцію, моностеарат гліцерину, цетостеариловий спирт, цетомакроголевий емульгуючий віск, складні ефіри сорбітану, алкілові ефіри поліоксіетилену

25 (наприклад, макроголефіри, такі як цетомакрогол 1000), поліоксіетиленові похідні рицинової олії, складні ефіри поліоксіетиленсорбітану і жирних кислот (наприклад, доступні у продажу Tween (торгова марка), такі як Tween 20 (торгова марка) і Tween 80 (торгова марка) (ICI Specialty Chemicals); поліетиленгліколі (наприклад, Carbowax 3350 (торгова марка) і Carbowax 1450 (торгова марка), а також Carborol 934 (Union Carbide)), додецилтриметиламоніюбромід,

30 поліоксіетиленстеарати, колоїдний діоксид кремнію, фосфати, додецилсульфат натрію, кальцієву карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу (наприклад, HPC, HPC-SL і HPC-L), метилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, фталат гідроксипропілметилцелюлози, некрystalічну целюлозу, алюмосилікат магнію, триетаноламін, полівініловий спирт (PVA), 4- (1,1,3,3-тетраметилбутил)феноловий полімер із етиленоксидом і

35 формальдегідом (відомий також як тилоксапол, суперіон і тритон), полоксамери (наприклад, Pluronic F68 (торгова марка) і Pluronic F108 (торгова марка), які є блок-співполімерами етиленоксиду і пропіленоксиду); полоксаміни (наприклад, Tetronic 908 (торгова марка), також відомий як Poloxamine 908 (торгова марка), який являє собою тетрафункціональний блок-співполімер, який отриманий у результаті послідовного введення пропіленоксиду і етиленоксиду

40 в етилендіамін (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); заряджені фосфоліпіди, такі як диміристілфосфатидилгліцерин, діоктилсульфосукцинат (DOSS); Tetronic 1508 (торгова марка) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), діалкілові складні ефіри натрієвої солі сульфоянтарної кислоти (наприклад, Aerosol OT (торгова марка), який являє собою діоктиловий ефір натрієвої солі сульфоянтарної кислоти (American Cyanamid); Duponol P (торгова марка), який є лаурилсульфатом натрію (DuPont), Triton X-200 (торгова марка), який є сульфонатом алкіларилового простого поліефіру (Rohm і Haas); Crodestas F-110, який являє собою суміш стеарату сахарози і дистеарату сахарози (Croda Inc); п-ізононілфеноксіполі-(гліцидол), також відомий як Olin-10G (торгова марка) або Surfactant 10-G (торгова марка) (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-400 (Croda, Inc.) і SA90HCO, який являє собою

50 $C_{18}H_{37}CH_2(COM(CH_3))_2CH_2(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.), деканоїл-К-метилглюкамід; н-децил-р-О-глюкопіранозид; н-децил-Р-О-мальтопіранозид; н-додецил-р-О-глюкопіранозид; н-додецил-Р-О-мальтозид; гептаноїл-М-метилглюкамід; н-гептил-р-О-глюкопіранозид; н-гептил-Р-О-тіоглюкозид; н-гексил-р-О-глюкопіранозид; нонаноїл-М-метилглюкамід; н-ноніл-Р-О-глюкопіранозид; октаноїл-Н-метилглюкамід; н-октил-Р-О-глюкопіранозид; октил-р-О-тіоглюкопіранозид і т. п.

55

Більшість цих суспендуючих агентів є відомими фармацевтичними допоміжними речовинами і докладно описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients, спільно публікованої Американською фармацевтичною асоціацією і Фармацевтичним суспільством Великої Британії (The Pharmaceutical Press, 1986), що спеціально включена шляхом посилання. Суспендуючі

60 агенти доступні в продажу і/або можуть бути отримані по методиках, відомих у даній галузі.

Суспендуючі агенти можна використовувати окремо або в комбінації двох або декількох агентів.

Коли середній розмір частинок арипіпразолу в суспензії складає приблизно 1 мікрон або більше, то особливо переважними є карбоксиметилцелюлоза або її натрієві солі.

5 Наповнювач (який також називається "кріопротектором/ліопротектором") може використовуватися в такій кількості, щоб зробити стерильний склад для ін'єкцій приблизно ізотонічним крові під час введення. Більш конкретно, наповнювач є присутнім у кількості від приблизно 1 до приблизно 10 мас/об%, переважно, від приблизно 3 до приблизно 8 мас/об% і, більш переважно, від приблизно 4 до приблизно 5 мас/об% у перерахуванні на стерильний склад для ін'єкцій. "Стерильний склад для ін'єкцій" у контексті даного винаходу стосується стерильної гомогенної суспензії арипіпразолу, яка містить вищевказані компоненти (I)-(III) (включаючи суспензію до розпилювального ліофільного сушіння і суспензію, отриману шляхом відновлення ліофілізованого складу водою). Приклади наповнювачів, придатних для використання в даному винаході, включають, але не обмежуються ними, один, два або декілька із наступних речовин: маніт, сахарозу, мальтозу, ксиліт, глюкозу, крохмаль, сорбіт і т. п. Коли середній розмір частинок арипіпразолу в суспензії складає близько 1 мкм або більше, то краще використовувати маніт.

Буфер використовується в такій кількості, щоб довести рН водної суспензії ліофілізованого складу арипіпразолу до приблизно 6-8, переважно, до приблизно 7. Для досягнення такого рН, буфер (у залежності від його типу) звичайно використовується у кількості від приблизно 0,02 до приблизно 2 мас/об%, переважно, від приблизно 0,03 до приблизно 1 мас/об% і, більш переважно, у кількості приблизно 0,1 мас/об% у перерахуванні на загальну масу стерильного складу для ін'єкцій. "Стерильний склад для ін'єкцій" у контексті даного винаходу стосується стерильної гомогенної суспензії арипіпразолу, яка містить вищевказані компоненти (I)-(III) (включаючи суспензію до розпилювального ліофільного сушіння і суспензію, отриману шляхом відновлення ліофілізованого складу водою). Приклади буферів, придатних для використання в даному винаході, включають, але не обмежуються ними, один, два або декілька із наступних

буферів: фосфат натрію, фосфат калію і TRIS-буфер. Із них фосфат натрію є переважним.

Ліофілізований склад за винаходом може необов'язково містити рН-регулюючий агент, який використовується в такій кількості, щоб довести рН суспензії до розпилювального ліофільного сушіння і водної суспензії ліофілізованого арипіпразолу (суспензії, отриманої шляхом відновлення ліофілізованого складу водою) до діапазону приблизно 6-7,5, переважно, приблизно до 7, і може являти собою кислоту або основу залежно від необхідності підвищити або понизити рН водної суспензії ліофілізованого арипіпразолу, щоб досягти бажаного нейтрального рН приблизно 7. Таким чином, коли необхідно понизити рН, можна використовувати кислий рН-регулюючий агент, такий як соляна кислота або оцтова кислота, переважно, хлористоводнева кислота. Коли необхідно підвищити рН, можна використовувати основний рН-регулюючий агент, такий як гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат кальцію, оксид магнію, гідроксид магнію або, переважно, гідроксид натрію. Такі рН-регулюючі агенти, можуть використовуватися або окремо в комбінації із двох або декількох агентів.

Ліофілізований склад за даним винаходом одержують заморожуванням розпиленням суспензії арипіпразолу, яка містить вищевказані компоненти (I)-(III), одержуючи заморожені розпиленням частинки арипіпразолу, і сушінням заморожених розпиленням частинок.

Заморожені розпиленням частинки містять компоненти (I)-(III) (однак, вода для ін'єкцій (III) знаходиться у вигляді льоду). Коли заморожені розпиленням частинки далі піддають сушінню, то вода для ін'єкцій (III) віддаляється із частинок із утворенням частинок, які містять компоненти (I) і (II) (ліофілізовані розпиленням частинки). У розпилювальному ліофільному сушінні частинки є пористими (і також можуть бути описані як ті, що мають форму піни). Приблизно, це відбувається тому, що при сушінні частинок губляться тільки ділянки льоду із компонента (III).

Ліофілізований розпиленням склад являє собою частинки, які містять компоненти (I) і (II), описані вище. Співвідношення компонентів (I) і (II) у частинках таке ж, як у ліофілізованій суспензії.

Більш конкретно, кількість суспендуючого агента, переважно, складає від приблизно 1 до приблизно 5 частин за масою на 100 частин за масою арипіпразолу, кількість наповнювача, переважно, складає від приблизно 5 до приблизно 25 частин за масою на 100 частин за масою арипіпразолу, а кількість буфера переважно складає від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 частин за масою на 100 частин за масою арипіпразолу.

Пористість може, приблизно, бути однієї із причин, за якою ліофілізовані розпиленням частинки мають прекрасну диспергованість у воді. Однак для ліофілізованих розпиленням частинок незалежно від їхнього розміру не спостерігається велика різниця у розмірах пор

частинок і т. д., у той час як ліофілізовані розпиленням частинки із надмірно малим розміром частинок, як правило, мають погану диспергованість у воді, як описано вище. Відповідно, диспергованість у воді важко пояснити тільки із точки зору пористості частинок.

Даний винахід додатково стосується способу одержання ліофілізованого складу, який включає в себе наступні стадії:

- (а) виготовлення насипного арипіпразолу, який має заданий розподіл частинок по розмірах;
- (b) виготовлення носія для насипного арипіпразолу;
- (с) змішування арипіпразолу, носія і води для утворення первинної суспензії;
- (d) зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу в первинній суспензії до діапазону від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів для утворення кінцевої суспензії; і
- (е) розпилення для заморожування кінцевої суспензії і сушіння для утворення ліофілізованого складу.

Стадія (е) являє собою розпилювальне ліофільне сушіння суспензії арипіпразолу. Більш конкретно, стадію (е) можна розділити на наступні стадії:

(е'-1) заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, яка має середній розмір частинок від приблизно 1 до 10 мікронів (відповідних кінцевій суспензії), для одержання заморожених розпиленням частинок; і

(е'-2) сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих частинок.

Як описано вище, у способі одержання після виготовлення "первинної суспензії арипіпразолу" (стадія (с)) середній розмір частинок арипіпразолу у первинній суспензії зменшують для одержання "кінцевої суспензії арипіпразолу" (стадія (d)), і кінцеву суспензію заморожують розпиленням і сушать (стадія (е)) для одержання ліофілізованого складу.

Первинна суспензія арипіпразолу в контексті даного винаходу означає просто суспензію, отриману шляхом змішування сипучого арипіпразолу із носієм і водою. Кінцева суспензія арипіпразолу стосується суспензії, отриманої шляхом подрібнювання арипіпразолу для зміни середнього розміру частинок арипіпразолу. Арипіпразол у кінцевій суспензії має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 10 мкм. Кінцева суспензія є гомогенною суспензією. Гомогенна суспензія в контексті даного винаходу стосується "суспензії без пластифікаторів", яка являє собою термін, який використовується в галузі суспензій; вона не стосується "суспензії із пластифікаторами".

У вищевказаному способі, зменшення середнього розміру частинок первинної суспензії до бажаного середнього розміру частинок здійснюється за допомогою асептичної процедури вологого помелу, який переважно здійснюється на кульовому млині. Асептичний вологий помел є особливо переважним для утворення гомогенного, стерильного складу арипіпразолу із бажаним середнім розподілом частинок по розмірах.

Термін "середній розмір частинок" стосується середнього об'ємного діаметра, вимірюваному способами розсіювання лазерного світла (LLS). Розподіл частинок по розмірах вимірюється способами LLS, а середній розмір частинок обчислюється із розподілу частинок по розмірах. Спосіб LLS є синонімом способу лазерної дифракції-розсіювання.

Даний винахід додатково охоплює спосіб одержання ліофілізованого складу, який включає в себе стадію (е), і спосіб одержання ліофілізованого складу, який включає в себе стадії (d) і (е), і спосіб одержання ліофілізованого складу, який включає в себе стадії (с)-(е).

"Спосіб одержання ліофілізованого складу, який включає в себе стадію (е)" можна перефразувати таким чином:

спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу, який включає стадії:

(е'-1) заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу із середнім розміром частинок від приблизно 1 до 10 мікронів для одержання заморожених розпиленням частинок; і

(е'-2) сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих частинок.

"Спосіб одержання ліофілізованого складу, який включає в себе стадії (d) і (е)" можна перефразувати таким чином:

спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу, який включає в себе стадію (d') зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу в первинній суспензії, яка отримана змішуванням арипіпразолу, стерильного носія для арипіпразолу і води, до діапазону від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів для одержання кінцевої суспензії; і стадії (е'-1) і (е'-2).

"Спосіб одержання ліофілізованого складу, який включає в себе стадії (с)-(е)" можна перефразувати таким чином:

спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу, який включає в себе:

стадію (с') змішування арипіпразолу, стерильного носія для арипіпразолу і води; і

вищевказані стадії (d'), (е'-1) і (е'-2).

Ліофілізований склад арипіпразолу за даним винаходом переважно містить арипіпразол у кількості від приблизно 1 до приблизно 40 мас/мас%, більш переважно від приблизно 5 до приблизно 35 мас/мас% і, ще переважно від приблизно 8 до приблизно 30 мас/мас% від маси суспензійного складу, який отриманий відновленням водою. Таким чином, переважно підбирати

5

кількість використовуваної для відновлення води, щоб одержати вміст арипіпразолу в межах вищевказаного діапазону.

Арипіпразол переважно має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 30 мікронів, більш переважно, від приблизно 1 до приблизно 20 мікронів і, ще більш переважно, від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів. Як описано вище, "середній розмір частинок" стосується

10

середнього об'ємного діаметра, вимірюваному способами лазерної дифракції-розсіювання. Для того щоб визначити середній розмір частинок арипіпразолу в суспензії, гомогенну суспензію арипіпразолу, яка містить компоненти (I)-(III) (включаючи суспензію до розпилювального ліофільного сушіння і суспензію, яка отримана шляхом відновлення ліофілізованого складу водою) вимірюють способом лазерної дифракції-розсіювання.

15

Коли бажаний період контрольованого вивільнення складає щонайменше приблизно 2 тижні, переважно, від приблизно 3 до приблизно 4 тижнів, то середній розмір частинок арипіпразолу знаходиться в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 20 мікронів, переважно від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів, більш переважно, від приблизно 2 до приблизно 4 мікронів і, найбільше переважно, складає приблизно 2,5 мікрони. Тобто, коли склад для ін'єкцій відновлюють із ліофілізованого складу за даним винаходом, який має середній розмір частинок арипіпразолу в межах визначеного діапазону, шляхом додавання до нього води, і вводять пацієнту, то період контрольованого вивільнення арипіпразолу складає щонайменше 2 тижні, і може продовжуватися до 6 тижнів або протягом більшого часу. Період контрольованого вивільнення складає, переважно, від 2 до 4 тижнів і, більш переважно, від 3 до 4 тижнів.

20

25

Арипіпразол, що міститься у ліофілізованому складі за даним винаходом, який демонструє вищевказаний період контрольованого вивільнення, має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 20 мікронів, переважно, від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів і, більш переважно, від приблизно 2 до приблизно 4 мікронів, а ще більш переважно, складає приблизно 2,5 мікрони.

30

Арипіпразол, який має середній розмір частинок приблизно 2,5 мікрони, має, наприклад, наступний розподіл частинок за розмірами:

Таблиця 1

Переважно	Більш переважно
95 %<50 мікронів	95 %<30 мікронів
90 %<20 мікронів	90 %<15 мікронів
50 %<10 мікронів	75 %<10 мікронів
10 %<2 мікронів	50 %<4 мікронів
	10 %<1 мікрони

Спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу за винаходом переважно проводять у стерильних умовах і із стерильними компонентами. Відповідно, для одержання стерильного сипучого арипіпразолу із бажаним розподілом частинок за розмірами використовується асептична методика. Стерильний сипучий арипіпразол має середній розмір частинок від приблизно 5 до приблизно 1000 мкм і, переважно, від приблизно 110 до приблизно 500 мкм.

35

Для одержання стерильного сипучого арипіпразолу переважно використовують спосіб кристалізації в падаючому струмені і спосіб асептичної кристалізації.

40

Виготовляють і стерилізують носій для стерильного сипучого арипіпразолу, який містить суспендуючий агент, наповнювач, буфер і воду, і може необов'язково містити рН-регулюючий агент. Потім стерильний сипучий арипіпразол і стерильний носій асептично змішують із утворенням стерильної первинної суспензії. Розмір частинок арипіпразолу зменшують до бажаного рівня за допомогою вологого помелу. Це, переважно, проводять за допомогою процедури асептичного вологого помелу, у якій стерильні частинки арипіпразолу, диспергованого у стерильному носії, піддаються подрібнюванню в присутності подрібнюючого середовища, для того, щоб зменшити розмір частинок арипіпразолу до діапазону, переважно, від приблизно 1 до приблизно 20 мікронів, більш переважно, від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів, ще більш переважно, від приблизно 2 до приблизно 4 мікронів і, особливо переважно, до приблизно 2,5 мікронів, залежно від бажаного періоду контрольованого вивільнення.

45

50

Процедура асептичного вологого помелу переважно являє собою спосіб гомогенізації при високому тиску або вологий помел у кульовому млині. Спосіб гомогенізації при високому тиску є більш переважним. Бажаний середній розмір частинок арипіпразолу переважно досягається шляхом зменшення середнього розміру частинок у попередній стадії подрібнювання із високим зусиллям зсуву перед вологим помелом із використанням гомогенізатора високого тиску, а потім зменшення середнього розміру частинок у гомогенізаторі високого тиску до бажаного розміру частинок.

Крім кульових млинів (наприклад, млинів Dyno) і способу гомогенізації при високому тиску можна використовувати інші низькоенергетичні і високоенергетичні млини (такі як вальцовий млин), а також високоенергетичні млини (наприклад, млина Netzsch, млина DC і планетарні млини). Однак процедура подрібнювання і використовуване устаткування повинні бути здатні виробляти стерильний склад арипіпразолу із бажаним середнім розміром частинок.

Інші способи зменшення розміру частинок, які можуть використовуватися, включають асептичну регульовану кристалізацію, гомогенізацію із високим зусиллям зсуву і мікрофлюїдизацію для одержання частинок із середнім розміром частинок у діапазоні від приблизно 1 до приблизно 100 мікронів (переважно, від приблизно 1 до приблизно 20 мікронів, більш переважно, від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів, ще більш переважно, від приблизно 2 до приблизно 4 мікронів і, особливо переважно, що складають приблизно 2,5 мікрони).

Стадію заморожування розпиленням за даним винаходом (тобто розпилення для заморожування) можна проводити відповідно до відомих способів. Приклади використовуваних способів включають, але не обмежуються ними, спосіб розпилення в рідкому азоті, спосіб розпилення при низьких температурах для заморожування і спосіб розпилення при зниженому тиску для заморожування через теплоту випаровування рідини.

Стадію сушіння заморожених розпиленням частинок, отриманих на стадії заморожування розпиленням, також можна виконувати відповідно до відомих способів. Однак сушіння, переважно, здійснювати, підтримуючи частинки в замороженому стані. Відповідно, етап сушіння переважно здійснювати при низьких температурах (температура, при якій сублімується лід, наприклад, при температурі приблизно -5 °C або нижче). Крім того, зниження тиску в сушарці може сприяти сушінню і, таким чином, є переважним. Наприклад, зміни тиску повітря до 50 Па або менше, переважно, до 20 Па або менше є переважним. Більш конкретно, наприклад, частинки, отримані заморожуванням при розпиленні, поміщають у ліофільну сушарку і витримують при -5 °C і 20 Па або меншому тиску протягом не менше 24 годин для здійснення сушіння. Перед сушінням, може бути виконана стадія підтримки в замороженому стані. Наприклад, перед сушінням заморожені розпиленням частинки можуть зберігатися при низькій температурі (наприклад, приблизно -40 °C) протягом від приблизно 1 до приблизно 5 годин, а потім висушуватися. Шляхом підтримки в замороженому стані навіть внутрішня частина заморожених частинок може бути добре заморожена. (Ліофілізовані розпиленням частинки, включаючи їх внутрішню частину миттєво заморожуються при сушінні розпиленням, але як обережність можна включити стадію підтримки в замороженому стані).

Арипіпразол може використовуватися в бажаній кристалічній формі. Приклади кристалічних форм містять у собі моногідрат (арипіпразолу гідрат А) і ряд безводних форм, а саме, безводні кристали В, безводні кристали С, безводні кристали D, безводні кристали Е, безводні кристали F і безводні кристали G. Наведені вище кристалічні форми і інші кристалічні форми арипіпразолу і способи виготовлення таких кристалічних форм розкриті у WO 2003/26659, який опублікований 4 квітня 2003 року.

Як описано вище, арипіпразол є присутнім у кількості від близько 1 до близько 40 мас/об%, переважно, від приблизно 5 до приблизно 35 мас/об% і, більш переважно, від приблизно 8 до приблизно 30 мас/об%, у водному складі для ін'єкцій, тобто суспензії. У переважних варіантах здійснення винаходу ліофілізований склад арипіпразолу відновлений у воді для ін'єкцій у кількості, яка забезпечує від приблизно 10 до приблизно 800 мг, переважно від приблизно 200 до приблизно 600 мг арипіпразолу у 2,5 мл або меншому об'ємі, переважно, у 2 мл складу. Більш конкретно, арипіпразол є присутнім, переважно, у водному складі для ін'єкцій, тобто в суспензії, у кількості від приблизно 50 до приблизно 800 мг на 2 мл складу, більш переважно, від приблизно 100 до приблизно 700 мг на 2 мл складу, ще більш переважно, від приблизно 160 до приблизно 600 мг на 2 мл складу і, ще більш переважно, від приблизно 200 до приблизно 600 мг на 2 мл складу. Таку суспензію вводять один раз на кожні 2-6 тижнів (тобто кожні 2, 3, 4, 5 або 6 тижнів), як описано вище. Суспензія у контексті даного винаходу включає суспензію до розпилювального ліофільного сушіння і суспензію, отриману шляхом відновлення ліофілізованого складу водою. Однак, як описано вище, концентрація відновленої суспензії

змінюється залежно від кількості води, яка використовується для відновлення. Відповідно, суспензія до розпилювального ліофільного сушіння і суспензія, отримана шляхом відновлення ліофілізованого складу водою, не обов'язково мають однакову концентрацію, а можуть мати різні концентрації.

У наведеному вище способі одержання ліофілізованого складу, описаний середній розмір частинок арипіпразолу у суспензії арипіпразолу. Оскільки ліофілізований склад за даним винаходом одержують шляхом розпилювального ліофільного сушіння суспензії арипіпразолу, описаної вище, то середній розмір частинок арипіпразолу, що міститься у ліофілізованому складі, є таким же, як для арипіпразолу, що міститься у суспензії, яка використовується для виготовлення складу.

Відповідно, середній розмір частинок арипіпразолу, який міститься у ліофілізованому складі (ліофілізованих розпиленням частинок) за даним винаходом, переважно, складає від приблизно 1 до приблизно 20 мікронів, більш переважно, від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів, ще більш переважно, від приблизно 2 до приблизно 4 мікронів і, особливо переважно, складає приблизно 2,5 мікрони.

У суспензії, отриманій шляхом відновлення ліофілізованого складу за даним винаходом водою, носій розчиняється у воді. Таким чином, середній розмір частинок арипіпразолу, який міститься у ліофілізованому складі, можна легко одержати шляхом виміру середнього розміру частинок арипіпразолу в суспензії методом лазерної дифракції-розсіювання. Середній розмір частинок арипіпразолу, який міститься у ліофілізованому складі за даним винаходом, вимірюють у такий спосіб.

Переважні приклади відновлених суспензійних складів, отриманих за даним винаходом, наведені нижче:

Таблиця 2

Арипіпразол	100 мг	200 мг	400 мг
Карбоксиметилцелюлоза	9мг	9мг	9 мг
Маніт	45 мг	45 мг	45 мг
Фосфат натрію	0,8 мг	0,8 мг	0,8 мг
Гідроксид натрію	кількість, достатня для доведення рН до 7	кількість, достатня для доведення рН до 7	кількість, достатня для доведення рН до 7
Вода для ін'єкцій	до об'єму 1 мл	до об'єму 1 мл	до об'єму 1 мл

Після відновлення водою суспензійної складу, склад арипіпразолу за винаходом використовується для лікування шизофренії і споріднених розладів (наприклад, біполярного розладу і деменції) у пацієнтів. Переважне дозування складу для ін'єкцій за винаходом складає від приблизно 100 до приблизно 400 мг арипіпразолу на дозу. Ця кількість арипіпразолу вводиться однією ін'єкцією або декількома ін'єкціями. Склад можна вводити один або два рази на місяць. Більш конкретно, переважним дозуванням є одноразова ін'єкція або багаторазові ін'єкції, які включають від приблизно 100 до приблизно 400 мг арипіпразолу/мл, один або два рази на місяць. Склад для ін'єкцій переважно вводити внутрішньом'язово, хоча підшкірна ін'єкція також прийнятна.

Нижченаведені приклади представляють кращі варіанти здійснення винаходу. Позначення "%" для концентрації суспензії означає "мас/об%".

Приклади

Виготовлення 10 %-ї, 20 %-ї і 30 %-ї суспензій арипіпразолу

Спочатку була виготовлена 30 %-а суспензія. Більш конкретно, кожен компонент розчиняли або суспендували у воді, із одержанням суспензії (первинну суспензію), у підсумку, яка містить 12,48 мг карбоксиметилцелюлози, 62,4 мг маніту і 1,11 мг моногідрату дигідрофосфату натрію і 312,0 мг гідрату арипіпразолу на мл суспензії. Показник рН для первинної суспензії підводили приблизно до 7 за допомогою гідроксиду натрію. Первинну суспензію попередньо подрібнювали за допомогою ротаційного гомогенізатора із високим зусиллям зсуву (Clearmix, продукція M Technique Co., Ltd.), а потім неодноразово піддавали вологому помелу із тиском приблизно 550 бар, використовуючи гомогенізатор високого тиску (продукція Niro), щоб досягти середнього розміру частинок арипіпразолу 3 мкм або менше, у результаті чого одержуючи суспензію (кінцеву суспензію), яка містить приблизно 30 % арипіпразолу. 30 %-у суспензію арипіпразолу розбавляли водою, одержуючи 10 %-у суспензію і 20 %-у суспензію.

Розпилювальне ліофільне сушіння суспензій

Приблизно по 100 мл кожної із суспензій із даними різними концентраціями наливали в кожен флакон для розпилення (кат. №: 4-5002-01, продукція AS ONE Corporation, тип розпилення - ручне натискання клапана). Рідкий азот наливали в алюмінієвий лоток приблизно 250 мм \times приблизно 300 мм на висоту приблизно 10 мм. Кожну суспензію розпилювали над поверхнею рідкого азоту на висоті приблизно 200 мм до спустіння кожного флакона. У результаті, кожна із суспензій, розпилених у рідкому азоті, була заморожена у формі зерен, утворюючи заморожені розпилення частинки. Після розпилення і до повного випаровування рідкого азоту із лотка, лотки над яким розпилювали такі суспензії із різними концентраціями, поміщали на полицю ліофільної сушарки, охолодженої до -40°C , щоб почати ліофільне сушіння. Використовували наступні умови ліофільного сушіння:

(а) підтримка в замороженому стані: продукт залишали при -40°C протягом щонайменше 3 годин;

(б) сушіння: тиск у камері встановлювали 20 Па або менше, температуру на полиці підвищували до приблизно 5°C , і сушіння продовжували в цих умовах щонайменше протягом 24 годин.

У цьому прикладі стадію заморожування проводили шляхом розпилення в рідкому азоті. Однак, спосіб не обмежений даним варіантом, за умови, що може бути виконане заморожування розпиленням. Наприклад, можуть використовуватися спосіб, який включає розпилення при низькій температурі для заморожування, і спосіб, який включає розпилення при зниженому тиску для заморожування внаслідок теплоти випаровування рідини.

Просівання отриманих ліофілізованих продуктів

Після ліофільного сушіння кожний із отриманих ліофілізованих продуктів поміщали на сито із діаметром 80 мм і розміром комірок (тобто, розміром отворів) 1000 мкм. Сита із розмірами комірок 500 мкм, 250 мкм і 75 мкм складали в стопку під ситом із розміром комірок 1000 мкм і проводили просівання. Збирали ліофілізовані продукти, які залишаються між ситами 75 мкм і 250 мкм, які залишаються між ситами 250 мкм і 500 мкм, і залишаються між ситами 500 мкм і 1000 мкм. У даному документі ліофілізований продукт (частинки), які залишалися між ситами із визначеним розміром комірок і зібрані відтіля, також можуть бути описані як "частинки, зібрані між ситами із меншим розміром комірок і із великим розміром комірок". Наприклад, ліофілізований продукт, який залишається між ситами 75 мкм і 250 мкм і зібраний відтіля, описаний як "частинки, зібрані між ситами 75 мкм і 250 мкм".

У даному винаході використовували сита, зазначені в 16-му виданні Фармакопеї Японії: сито № 200 (розмір отворів: 75 мкм), № 60 (розмір отворів: 250 мкм), № 30 (розмір отворів: 500 мкм) і № 16 (розмір отворів: 1000 мкм).

Перша оцінка отриманих ліофілізованих продуктів

Отримані ліофілізовані продукти досліджували за допомогою скануючого електронного мікроскопа. Результати показані на фіг. 1-9. На фіг. 1-3 показані результати ліофілізованих продуктів, отриманих із використанням 10 %-ї суспензії. На фіг. 4-6 показані результати ліофілізованих продуктів, отриманих із використанням 20 %-ї суспензії. На фіг. 7-9 показані результати ліофілізованих продуктів, отриманих із використанням 30 %-ї суспензії. На фіг. 1, 4 і 7 показаний зовнішній вигляд (фотографії ліворуч) і стан поверхні (фотографії праворуч) частинок, зібраних між ситами 75 мкм і 250 мкм. На фіг. 2, 5 і 8 показаний зовнішній вигляд (фотографії ліворуч) і стан поверхні (фотографії праворуч) частинок, зібраних між ситами 250 мкм і 500 мкм. На фіг. 3, 6 і 9 показаний зовнішній вигляд (фотографії ліворуч) і стан поверхні (фотографії праворуч) частинок, зібраних між ситами 500 мкм і 1000 мкм. Усі ліофілізовані продукти за зовнішнім виглядом були приблизно сферичними і пористими. На фіг. 1-9 показано 50 \times збільшення для зовнішнього вигляду (фотографії ліворуч) і 2500 \times збільшення для стану поверхні (фотографії праворуч).

Була виміряна насипна густина отриманих ліофілізованих продуктів. Більш конкретно, ліофілізований продукт (порошок) поміщали в 25-мл мірний циліндр до відмітки 5 мл і вимірювали масу поміщеного порошку, щоб обчислити насипну густину. У результаті насипна густина складала від приблизно 0,1 до приблизно 0,3 г/мл.

Зважували приблизно 325 мг кожного порошку (приблизно 250 мг у перерахунку на арипіпразол) і поміщали у скляні флакони. У них додавали воду для ін'єкцій у такій кількості, щоб підготувати суспензію арипіпразолу приблизно 20 %. Кожен флакон закривали гумовою пробкою і струшували вручну, щоб одержати ресуспендовану суспензію (тобто суспензію, відновлену шляхом додавання води для ін'єкцій). Порошок легко ресуспендувався так само, як ліофілізований у флаконі ліофілізований продукт (відповідний спеченому ліофілізованому складу арипіпразолу, який розкритий у WO2005/041937), при цьому не спостерігалось утворення порошкових агломератів унаслідок поганої дисперсії.

Ресуспендовану суспензію із флакона відбирали, використовуючи пластиковий шприц без голки, який має ділянку отвору із внутрішнім діаметром приблизно 1,7 мм, до якого приєднують голку. Після відбору суспензії у флаконі не спостерігали ніякого залишку порошку. Для виходу суспензії на даний шприц надягали голку 27G (внутрішній діаметр: 0,22 мм). Суспензія виходила із шприца, не забиваючи голку. Результати підтвердили, що отримана відновлена суспензія ліофілізованого продукту, не містила агрегатів порошку із розміром 1,7 мм або більше, і не утворювалися агрегати, які могли забити голку із внутрішнім діаметром 0,22 мм.

Після ресуспендування середній розмір частинок вимірювали на лазерному дифракційному аналізаторі розподілу частинок за розмірами SALD-3100, виготовленому Shimadzu Corporation. Вимірювання проводили із використанням проточної замкнутої комірки із показником переломлення 2,00-0,20і, використовуючи воду як середовище для вимірювання. Більш конкретно, 330 мл води циркулювало через вимірювальний пристрій усередині апарата, і до неї додавали приблизно 0,05 мл суспензії, яка підлягає вимірюванню, і проводили вимірювання. Суспензію обробляли ультразвуком протягом 1 хвилини, використовуючи генератор ультразвукових хвиль, приєднаний до аналізатора розподілу частинок за розмірами. Середній розмір частинок суспензії після обробки ультразвуком вимірювали аналогічним чином. Якщо при вимірюванні після обробки ультразвуком спостерігалось зменшення середнього розміру частинок на 0,5 мкм або більше, то суспензію оцінювали, як "агреговану". У даному винаході термін "середній розмір частинок" стосується середнього об'ємного діаметра, який виміряний способом лазерної дифракції-розсіювання (LLS). Цим способом вимірюється розподіл частинок за розмірами, а середній розмір частинок вираховується із розподілу частинок за розмірами. У таблиці 3 показані результати вимірювань. Результати вимірювань указують, що в жодному випадку не спостерігалось агрегації, і що всі ліофілізовані продукти ресуспендувалися із гарною диспергованістю.

Таблиця 3

Суспензія	Розмір комірок сит, які використовуються для збору	Насипна густина (г/мл)	Середній розмір частинок після повторного диспергування (мкм)	
			Виміряний без ультразвукової обробки	Виміряний із ультразвуковою обробкою
10 %	75 мкм і 250 мкм	0,131	1,92	1,98
	250 мкм і 500 мкм	0,123	Не вимірювали	Не вимірювали
	500 мкм і 1000 мкм	0,107	Не вимірювали	Не вимірювали
20 %	75 мкм і 250 мкм	0,178	1,97	1,96
	250 мкм і 500 мкм	0,170	Не вимірювали	Не вимірювали
	500 мкм і 1000 мкм	0,147	Не вимірювали	Не вимірювали
30 %	75 мкм і 250 мкм	0,266	1,98	1,98
	250 мкм і 500 мкм	0,238	Не вимірювали	Не вимірювали
	500 мкм і 1000 мкм	0,200	2,06	2,06

Друга оцінка отриманих ліофілізованих продуктів

Щоб одержати ліофілізований продукт, 10 % суспензію арипіпразолу піддавали розпилювальному ліофільному сушінню таким же чином, як описано вище. Ліофілізований продукт переносили на сито із розміром комірок 250 мкм і діаметром 80 мм. Сито із розміром комірок 75 мкм поміщали під сито із розміром комірок у 250 мкм, а під сито із розміром комірок 75 мкм поміщали лоток. Через сита просівали ліофілізований продукт. Збирали ліофілізований продукт, який залишався між ситами 75 мкм і 250 мкм, і ліофілізований продукт, який проходив через сито 75 мкм і залишався на лотку.

Як порівняльний приклад, ліофілізований продукт одержували шляхом ліофільного сушіння суспензії у флаконі (ліофілізований у флаконі продукт). Більш конкретно, ліофілізований продукт був отриманий таким чином.

Спочатку одержували 10 %-у суспензію таким чином. Більш конкретно, кожен компонент розчиняли або суспендували у воді, одержуючи суспензію (первинну суспензію), у підсумку, яка містить 4,16 мг карбоксиметилцелюлози, 20,8 мг маніту і 0,37 мг дигідрофосфату натрію моногідрату і 104,0 мг гідрату арипіпразолу, на мл суспензії. Показник рН первинної суспензії підводили

приблизно до 7 за допомогою гідроксиду натрію. Первинну суспензію попередньо подрібнювали за допомогою ротаційного гомогенізатора із високим зусиллям зсуву (Clearmix,

продукція M Technique Co., Ltd.), а потім неодноразово піддавали вологому помелу із тиском приблизно 550 бар, використовуючи гомогенізатор високого тиску (продукція Niro), щоб досягти середнього розміру частинок арипіпразолу 3 мкм або менше. Таким чином була отримана суспензія (кінцева суспензія), яка містить приблизно 10 % арипіпразолу. Кінцева суспензія була
 5 однаковою із 10 %-ю суспензією, яка отримана як описано вище для "одержання 10 %-ї, 20 %-ї і 30 %-ї суспензій арипіпразолу".

Дану суспензію у кількості 4,75 мл поміщали в скляний флакон із діаметром 23 мм і висотою 43 мм і ліофілізували при наступних умовах:

(а) підтримка в замороженому стані: продукт залишали при -40 °C протягом щонайменше 3
 10 годин;

(б) сушіння: тиск у камері встановлювали 20 Па або менше, температуру на полиці підвищували до -5 °C, і сушіння продовжували в цих умовах щонайменше протягом 24 годин.

Після ліофільного сушіння одержували ліофілізований у флаконі продукт. Ліофілізований у флаконі продукт відповідає спеченому ліофілізованому складу арипіпразолу, який розкритий у
 15 WO2005/041937.

Ліофілізований у флаконі продукт подрібнювали у порошок у флаконі за допомогою шпателя. Отриманий порошок видаляли із флакона і переносили на сито із розміром комірок 250 мкм і діаметром 80 мм. Сито із розміром комірок 75 мкм поміщали під сито із розміром комірок у 250 мкм, а під сито із розміром комірок 75 мкм поміщали лоток. Через сита просівали
 20 ліофілізований продукт. Збирали ліофілізований продукт, який залишався між ситами 75 мкм і 250 мкм, і ліофілізований продукт, який проходив через сито 75 мкм і залишався на лотку.

Мікроскопічне дослідження

Кожний із зібраних ліофілізованих продуктів досліджували за допомогою скануючого електронного мікроскопа. Результати показані на фіг. 10-13. На фіг. 10 і 11 показані результати
 25 для продукту, ліофілізованого розпиленням. На фіг. 12 і 13 показані результати для порошку, отриманого із продукту, ліофілізованого у флаконі. На фіг. 10 і 12 показаний зовнішній вигляд (фотографії ліворуч) і стан поверхні (фотографії праворуч) частинок, зібраних між ситами 75 мкм і 250 мкм. На фіг. 11 і 13 показаний зовнішній вигляд (фотографії ліворуч) і стан поверхні (фотографії праворуч) частинок, які пройшли через сито 75 мкм. На фіг. 10-13 показане 200x
 30 збільшення для зовнішнього вигляду (фотографії ліворуч) і 2500x збільшення для стану поверхні (фотографії праворуч).

Частинки ліофілізованого розпиленням продукту, які пройшли через сито 75 мкм і які залишилися на ситі 75 мкм, усі були сферичними і пористими. Між ними не спостерігалось
 різниці за станом поверхні.

У відношенні частинок порошку, отриманих подрібнюванням ліофілізованого у флаконі продукту, частинки, які пройшли через сито 75 мкм і які залишилися на ситі 75 мкм, усі мали
 35 несиметричну форму. Між ними не спостерігалось різниці за станом поверхні.

Оцінка диспергованості у воді

Порошки, отримані шляхом просівання, поміщали у флакони діаметром 23 мм і висотою 43
 40 мм у такій кількості, щоб кожен флакон містив приблизно 475 мг арипіпразолу. Кожен флакон закривали гумовою пробкою. Ліофілізований продукт, отриманий шляхом розпилювального ліофільного сушіння, містив лише дуже невелику кількість частинок, які пройшли через сито 75 мкм. Відповідно, просівання повторювали багато разів, щоб зібрати частинки в кількості приблизно 475 мг у перерахуванні на арипіпразол.

Припускаючи, що при транспортуванні буде відбуватися вібрація, по нижній частині кожного флакона злегка постукували 5 разів. Після цього видаляли гумову пробку, і у флакон додавали 1,9 мл води. Після того, як посудину знову закривали гумовою пробкою, флакон обережно струшували вручну 5 разів. Після струшування гумову пробку видаляли, і флакон перевертали, щоб видалити вміст із флакона. Вміст злегка обдували повітрям і спостерігали диспергованість
 50 у воді. Ліофілізований у флаконі продукт, до цього здрібнений за допомогою шпателя (а саме ліофілізований продукт, який спікся), також досліджували аналогічним чином, як описано вище. На фіг. 14-17 показані результати спостережень.

Ліофілізований у флаконі (спечений) продукт легко повторно диспергувався без проблем, і ніякі агломерати не спостерігалися в суспензії, вилученій із флакона (фіг. 14).

Порошок, отриманий просіванням ліофілізованого розпиленням продукту і зібраний між ситами 75 мкм і 250 мкм також легко повторно диспергувався без проблем, і ніякі агломерати не спостерігалися в суспензії, вилученій із флакона (фіг. 15). Проте, порошок, який проходив через сито 75 мкм цілком повторно не диспергувався і деяка його кількість залишалася у вигляді порошку (фіг. 16).

Порошок, отриманий шляхом подрібнювання у флаконі ліофілізованого у флаконі продукту і просівання, легко повторно не диспергувався і деяка кількість порошку залишилася у вигляді порошку, незалежно від того або проходили частинки порошку через сито 75 мкм або були зібрані між ситами 75 мкм і 250 мкм (фіг. 17: порошок із розміром частинок менше 75 мкм; фіг. 18: порошок із розміром частинок від 75 мкм до 250 мкм).

Наведені вище результати показують, що порошок, отриманий шляхом подрібнювання ліофілізованого у флаконі продукту, демонструє погану диспергованість у воді, незалежно від розміру частинок, а порошок, отриманий шляхом розпилювального ліофільного сушіння суспензії, демонструє гарну диспергованість у воді, коли частинки мають діаметр більше визначеного рівня. В області ліофільного сушіння вважається, що в міру збільшення швидкості заморожування і зменшення об'єму рідини, яка заморожується, утворюються більш дрібні кристали льоду, що інгібує агрегацію частинок (див., наприклад, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 92, No.2, 319-332 (2003)). Таким чином, при розпилювальному ліофільному сушінні, яке дозволяє швидку ліофілізацію дрібних крапель, передбачається, що агрегація частинок інгібується більш ефективно в міру зменшення розміру отриманих частинок. Тому, отримані результати були несподіваними.

У порошок, отриманому розпилювальним ліофільним сушінням, дрібні частинки були присутні в незначній кількості. Тому, просівання для видалення частинок із малим розміром, не є особливо необхідним, і отриманий порошок виявляв фактичну диспергованість навіть без просівання (тобто порошок виявляв гарну диспергованість, і виходила гомогенна суспензія).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ліофілізований склад арипіпразолу, отриманий способом, який включає в себе стадії: заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, яка містить:

(I) арипіпразол,

(II) носій для арипіпразолу, і

(III) воду для ін'єкцій; і

сушіння заморожених розпиленням частинок.

2. Ліофілізований склад за п. 1, який складається по суті із частинок із розміром частинок по суті 30 мкм або більше.

3. Ліофілізований склад за п. 1, який містить арипіпразол у кількості 50 мас./мас. % або більше.

4. Ліофілізований склад за п. 1, який має насипну густину порошку від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 г/мл.

5. Ліофілізований склад за п. 1, у якому арипіпразол має середній розмір частинок від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів.

6. Ліофілізований склад за п. 5, у якому арипіпразол має середній розмір частинок приблизно 2,5 мікрона.

7. Ліофілізований склад за п. 1, який містить щонайменше один з компонентів, вибраний із групи, яка складається із суспендуючих агентів, наповнювачів і буферів.

8. Ліофілізований склад за п. 1, який містить:

(II-a) один або декілька суспендуючих агентів,

(II-b) один або декілька наповнювачів, і

(II-c) один або декілька буферів.

9. Ліофілізований склад за п. 1, який містить:

(II-a) карбоксиметилцелюлозу або її сіль,

(II-b) маніт, і

(II-c) фосфат натрію.

10. Ліофілізований склад за п. 1, який додатково містить (IV) рН-регулюючий агент.

11. Ліофілізований склад за п. 10, у якому рН-регулюючим агентом є гідроксид натрію.

12. Ліофілізований склад за п. 1, який містить:

(I) арипіпразол,

(II-a) карбоксиметилцелюлозу або її натрієву сіль,

(II-b) маніт,

(II-c) фосфат натрію, і, необов'язково,

(IV) гідроксид натрію.

13. Ліофілізований склад за п. 1, у якому арипіпразол знаходиться у формі моногідрату.

14. Спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу, який включає в себе стадії:

(e'-1) заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, який має середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до 10 мікронів, для одержання заморожених розпиленням частинок; і

(e'-2) сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих розпиленням частинок.

15. Спосіб одержання ліофілізованого складу арипіпразолу за п. 14, який включає в себе стадії: (d') зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу в первинній суспензії, яка отримана змішуванням арипіпразолу, носія для арипіпразолу і води, до діапазону від приблизно 1 до приблизно 10 мікронів для утворення кінцевої суспензії;

(e'-1) заморожування розпиленням суспензії арипіпразолу, який має середній розмір частинок у діапазоні від приблизно 1 до 10 мікронів, для одержання заморожених розпиленням частинок; і (e'-2) сушіння заморожених розпиленням частинок для одержання ліофілізованих частинок.

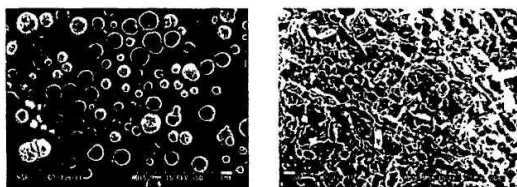
16. Спосіб за п. 15, у якому зменшення середнього розміру частинок арипіпразолу в стерильній первинній суспензії проводять шляхом вологого помелу.

17. Спосіб за п. 14, у якому розпилення на стадії (e'-1) являє собою або розпилення при низькій температурі для заморожування, або розпилення при зниженому тиску для заморожування.

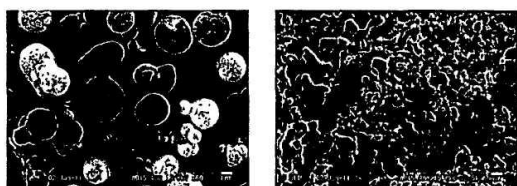
18. Спосіб за п. 14, який додатково включає в себе відбір частинок із розміром частинок 30 мкм або більше.

19. Ліофілізований склад за п. 1, який виявляє гарну диспергованість і утворює гомогенну суспензію арипіпразолу при відновленні водою.

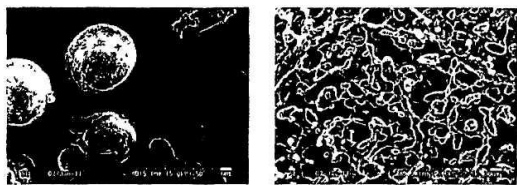
20. Ліофілізований склад за п. 1, який містить частинки із розміром менше 75 мкм у кількості 15 мас./мас. % або менше.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

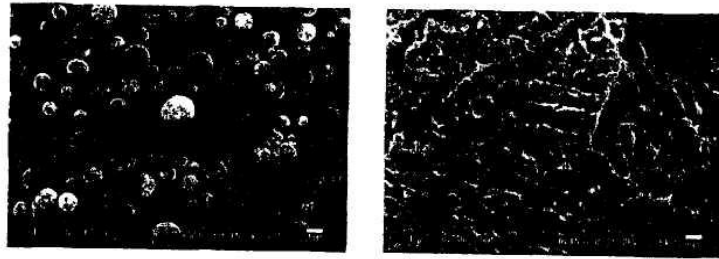


Fig. 4

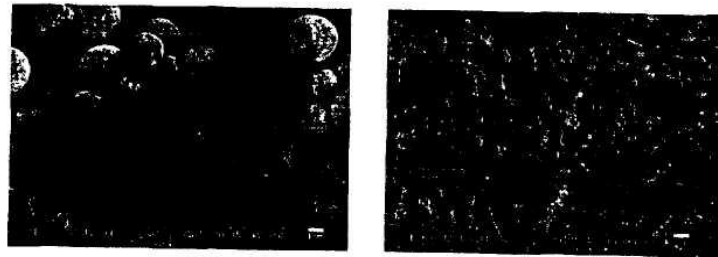


Fig. 5

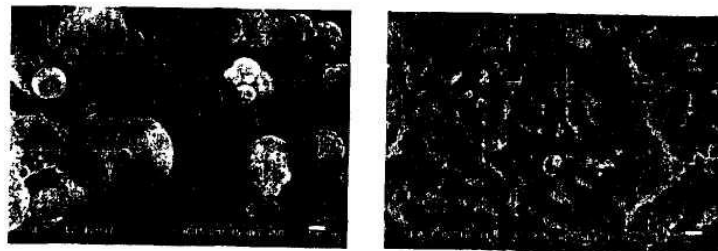


Fig. 6

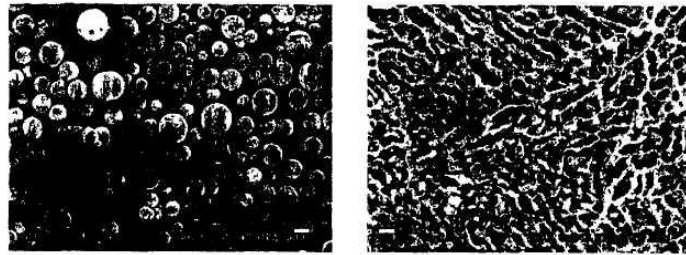


Fig. 7

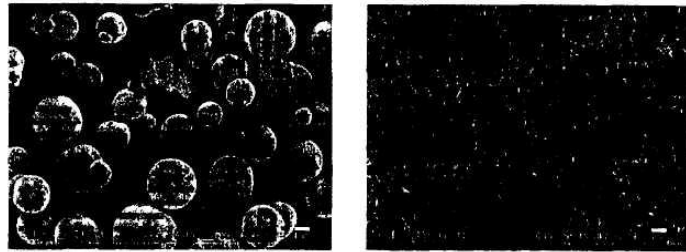


Fig. 8

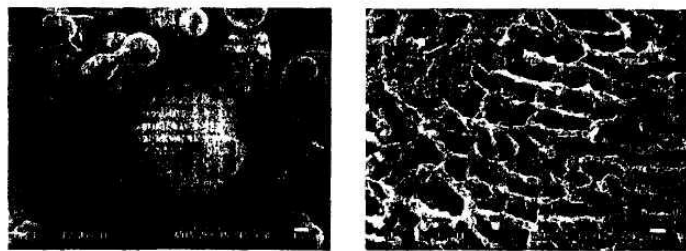


Fig. 9

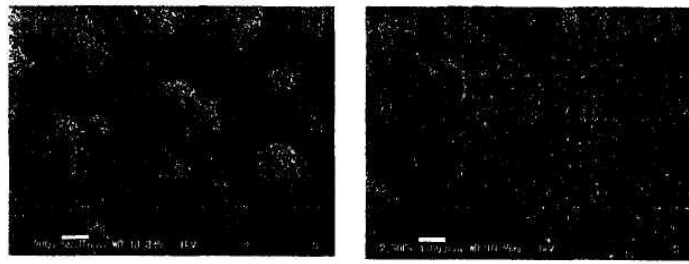


Fig. 10

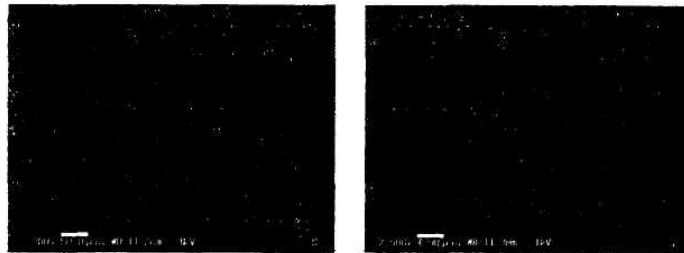


Fig. 11

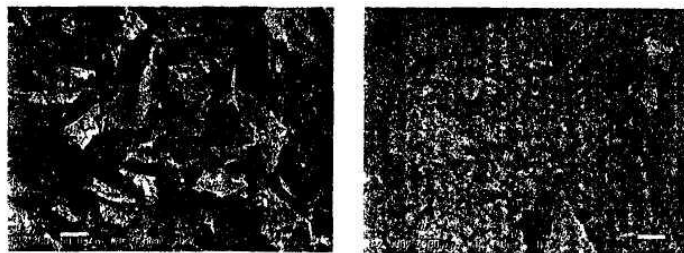


Fig. 12

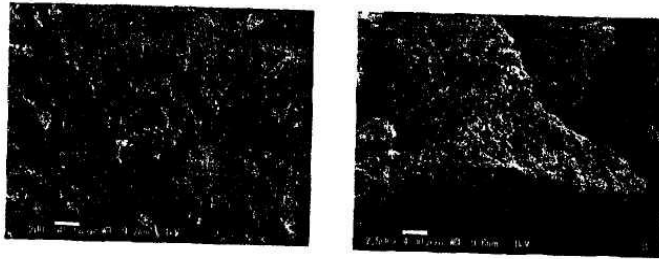


Fig. 13



Fig. 14

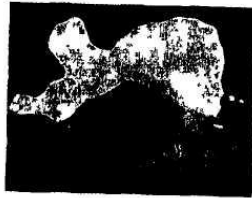


Fig. 15



Fig. 16



Фіг. 17



Фіг. 18

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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