



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59383 (13) C2
(51) 7 A61K31/33,31/40,31/41,31/495МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ЗИПРАЗИДОНУ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПСИХОЗІВ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ВЕЛИКИХ КРИСТАЛІВ ЗИПРАЗИДОНУ

1

(21) 99063279
(22) 14 06 1999
(24) 15 09 2003
(31) 60/089,229
(32) 15 06 1998
(33) US
(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.
(72) Буш Френк Роберт, US, Хаусбергер Енжела Керол, US, Расади Біджан, US, Аренсон Деніел Рей, US
(73) Пфайзер Продактс ІНК, US
(56) US, 4831031, 16 05 1989
US, 5312925, 17 05 1994
(57) 1 Композиція, яка містить частинки кристалічного зипразидону у вигляді вільної основи або кристалічного зипразидону гідрохлориду, що мають середній розмір частинок, який дорівнює або менший ніж 85 мкм, та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій
2 Композиція згідно з п. 1, де згадана композиція містить монодрат гідрохлориду зипразидону
3 Композиція згідно з п. 1, де згаданий середній розмір частинок дорівнює або менший ніж 50 мкм
4 Композиція згідно з п. 3, де згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 50 мкм
5 Композиція згідно з п. 4, де згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 40 мкм
6 Композиція згідно з п. 5, де згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 30 мкм
7 Композиція згідно з п. 1, котра проявляє AUC та/або C_{max} , що є принаймні 80% середнього значення AUC та/або C_{max} , що спостерігається для еквівалентного пропису, яка відрізняється тим, що середній розмір частинок зипразидону гідрохлориду є 20 мкм
8 Композиція згідно з п. 1, в якій, коли кількість згаданої лікарської форми, що еквівалентна 100 мгА або менше зипразидону, поміщають у апарат USP-2, що містить 900 мл водного NaH_2PO_4 буфера з pH 7,5, котрий містить 2 % (ваг/об) натрію додецилсульфату та обладнаний лопатевою мішалкою при 75 об/хв, принаймні 70% зипразидону розчиняється протягом 45 хвилин
9 Спосіб лікування психозів, при якому призначають пацієнту, котрий потребує такого лікування, ефективну кількість композиції, що зазначена у пункті 1

2

10 Спосіб згідно з п. 9, де згадана композиція містить зипразидону гідрохлориду монодрат
11 Спосіб згідно з п. 9, де згаданий середній розмір частинок дорівнює або менший ніж 50 мкм
12 Спосіб згідно з п. 11, де згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 50 мкм
13 Спосіб згідно з п. 12, де згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 40 мкм
14 Спосіб згідно з п. 13, де згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 30 мкм
15 Спосіб згідно з п. 9, в якому згадана композиція проявляє AUC та/або C_{max} , що є принаймні 80% значення AUC та/або C_{max} , що спостерігається для еквівалентного пропису, який відрізняється тим, що розмір частинок зипразидону гідрохлориду є 20 мкм
16 Спосіб згідно з п. 9, в якому, коли кількість згаданої композиції, що еквівалентна 100 мгА або менше зипразидону, поміщають у апарат USP-2, що містить 900 мл водного NaH_2PO_4 буфера з pH 7,5, котрий містить 2 % (ваг/об) натрію додецилсульфату та обладнаний лопатевою мішалкою при 75 об/хв, принаймні 70% зипразидону розчиняється протягом 45 хвилин
17 Композиція, яка містить частинки кристалічного зипразидону у формі вільної основи або кристалічного зипразидону гідрохлориду, що мають середній розмір частинок, який дорівнює або менший ніж 85 мкм, визначений світлорозсіянням за методом Malvern, та фармацевтично прийнятний носій, і згадана композиція проявляє AUC та/або C_{max} такі, які є принаймні 80% значення AUC, що проявляється композицією, еквівалентною композиції, яка відрізняється тим, що вона має середній розмір частинок кристалічного зипразидону гідрохлориду 20 мкм
18 Композиція згідно з п. 17, котра містить монодрат гідрохлориду зипразидону
19 Композиція згідно з п. 17, в якій згаданий середній розмір частинок дорівнює або менший ніж 50 мкм
20 Композиція згідно з п. 19, в якій згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 50 мкм
21 Композиція згідно з п. 20, в якій згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 40 мкм

(13) C2

(11) 59383

(19) UA

22 Композиція згідно з п. 21, в якій згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 30 мкм

23 Композиція згідно з п. 17, в якій, коли кількість згаданої композиції, що еквівалентна 100 мгА або менше зипразидону, поміщають у апарат USP-2, що містить 900 мл водного NaH_2PO_4 буфера з рН 7,5, котрий містить 2 % (ваг/об) натрію додецилсульфату та обладнаний лопатевою мішалкою при 75 об/хв, принаймні 70% зипразидону розчиняється протягом 45 хвилин

24 Спосіб лікування психозів, при якому признають пацієнту, котрий потребує такого лікування, ефективну кількість композиції, що зазначена у пункті 17

25 Спосіб згідно з п. 24, в якому згадана композиція містить зипразидону гідрохлориду моногідрат

26 Спосіб згідно з п. 24, в якому згаданий середній розмір частинок дорівнює або менший ніж 50 мкм

27 Спосіб згідно з п. 26, в якому згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 50 мкм

28 Спосіб згідно з п. 27, в якому згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 40 мкм

29 Спосіб згідно з п. 28, в якому згаданий середній розмір частинок лежить в межах від 5 до 30 мкм

30 Спосіб згідно з п. 24, в якому, коли кількість згаданої композиції, що еквівалентна 100 мгА або менше зипразидону, поміщають у апарат USP-2, що містить 900 мл водного NaH_2PO_4 буфера з рН 7,5, котрий містить 2 % (ваг/об) натрію додецилсульфату та обладнаний лопатевою мішалкою при 75 об/хв, принаймні 70% зипразидону розчиняється протягом 45 хвилин

31 Спосіб одержання великих кристалів зипразидону гідрохлориду моногідрату, при якому проводять стадії

1) розчинення зипразидону вільної основи у розчиннику, що містить ТГФ та воду, у об'ємному співвідношенні приблизно 22:35 об'ємних одиниць ТГФ до приблизно 1,5-8 об'ємів води,

2) нагрівання розчину, отриманого на стадії (1),

3) додавання HCl до розчину, отриманого на стадії (2), та

4) охолодження розчину, отриманого на стадії (3)

32 Спосіб згідно з п. 31, у якому об'ємне співвідношення ТГФ та води у згаданому розчиннику становить від 24:30 до 2:6

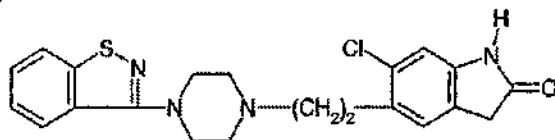
33 Спосіб згідно з п. 31, у якому у згаданій стадії (3) температура згаданого розчину підтримується нижче температури кипіння

34 Спосіб згідно з п. 33, де згадана температура становить 60-64°C

Цей винахід відноситься до композиції, суттю якої є фармацевтичний пропис зипразидону, що містить кристалічні частинки зипразидону, що мають максимальний розмір cutoff та методу лікування психозів таким прописом

Передумови створення винаходу

Зипразидон є відомою сполукою, що має структуру



Він розкритий у американських патентах 4 831 031 та 5 312 925, обидва з яких тут V V включені посиланнями, має корисність як нейролептик та є таким чином корисним, *inter alia*, як антипсихотик. Він типово призначається у вигляді солі приєднання соляної кислоти. Корисність гідрохлоридної солі полягає в тому, що вона є ліками високої проникності, фактором, який сприятливо впливає на біодоступність. Гідрохлоридна сіль, однак, володіє відносно слабкою водорозчинністю, фактором, що не сприяє біодоступності.

Низька розчинність сполуки може бути проблематичною для фармацевтики перспективних прописів. Типові підходи можуть включати (1) використання конкретних екіпієнтів пропису, котрі підвищують розчинність, наприклад поверхнево-активних сполук, та/або (2) одержання ліків з частинок малого розміру, завдяки чому підвищується площа поверхні медикаменту, що полегшує швидку розчинність. Останній спосіб, однак, може зумо-

влювати складний та дорогий пропис, та необхідність контролю якості.

Зараз визначено, що композиції, що містять кристалічний зипразидон у формі вільної основи або гідрохлорид зипразидону (тут надалі обидва інколи згадуються як «зипразидон» для зручності), що має середній розмір частинок, рівний або менший, ніж 85мкм, проявляють гарну розчинність при фізіологічному рН. Несподівано, що прописи, які містять частинки зипразидону у формі вільної основи або гідрохлорид зипразидону, розмір яких рівний або менший, ніж 85мкм, в основному є біоеквівалентними, розуміється, що, якими б не були фактори, що впливають на біоеквівалентність зипразидону, вони в значній мірі незалежні розміру частинок, менших приблизно 85 мкм. Таким чином, даний винахід передбачує фармацевтичну композицію, що містить кристалічний зипразидон у формі вільної основи або частинки кристалічного гідрохлориду зипразидону, що мають середній розмір частинок рівний або менший, ніж 85мкм, визначений світловим розсіянням Malvern, та фармацевтичне прийнятний розбавник або носій. Є переважним, що частинки зипразидону у композиції мають D_{90} , що не перевищує 170мкм. Необхідно зазначити, що запис D_x означає, що X% частинок має діаметр менший, ніж вказаний діаметр D. Таким чином, D_{90} 170мкм означає, що 90% частинок у композиції переважно мають діаметр менший, ніж 170мкм. Переважний середній розмір частинок зипразидону дорівнює або менший 50мкм.

Переважний середній розмір частинок зипразидону рівний або менший 50мкм. Інтервал середнього розміру частинок, переважний для викорис-

тання у винаході, лежить в межах від 2 до 50мкм, більш переважний - від 5 до 50мкм, ще більш переважний - від 5 до 40мкм і найбільш переважний - від 5 до 30мкм. Розмір частинок, передбачений тут та у формулі винаходу, стосується розміру частинок, котрий визначений світловим розсіянням Malvern.

Надалі цей винахід передбачує спосіб лікування психозів, котрий полягає у призначенні пацієнту, який має потребу у такому лікуванні, ефективної кількості композиції, що містить частинки кристалічного зипразидону у вигляді вільної основи або кристалічного гідрохлориду зипразидону, середній розмір яких дорівнює або менший, ніж приблизно 85мкм, визначений світловим розсіянням Malvern та фармацевтичне прийнятний носій. Гідрохлорид зипразидону може використовуватись у будь-якій активній кристалічній формі, хоча монодрат гідрохлориду зипразидону є переважним.

Прописи цього винаходу є корисними тому, що *inter alia*, як зазначалось вище, вони проявляють гарну розчинність при фізіологічному pH. Однак, у цьому відношенні винахід є випадковим, тому що швидкість розчинності *in vitro* не корелює з розміром частинок. Тобто можна сподіватися, що швидкість розчинення для медикаменту з порівняно низькою розчинністю підвищується, відповідно до того як збільшується розмір частинок і/або збільшується площа поверхні. Однак, несподівано було знайдено, що швидкість розчинення зипразидону у водному середовищі, принаймні, з або нижче 85мкм, не змінюється суттєво з розміром частинок та тому здається, в значній мірі не залежить від нього. Таким чином, зипразидон у вигляді вільної основи або гідрохлорид зипразидону може бути сформований в композицію з прийнятним розміром частинок, яка легко здійснюється з використанням загальновідомих методів складання рецептур та обладнання, для чого не є необхідним використання найбільш точних вимірювань або спеціальних технологій для досягнення та підтримання відносно маленьких частинок для полегчення розчинення.

Прописи згідно з даним винаходом, коли розчинення досліджується *in vitro*, переважно проявляють наступні критерії розчинності. Тобто, пропис проявляє розчинність таку, що коли кількість пропису, яка еквівалентна 100мгА («мгА» є аббревіатурою, що вказує на активний зипразидон у формі вільної основи, молекулярною вагою 412,9) або менше активного зипразидону (100мгА, у формі вільної основи, еквівалентні 113,2мг зипразидону гідрохлориду монодрату), розміщена у USP-2 апараті, що містить 900мл 0,05M NaH_2PO_4 буферу, доведеного pH до 7,5, що містить 2% (ваг/ваг) натрію додецилсульфату, і апарат обладнаний лопатковою мішалкою з 75об/хв, принаймні 70% зипразидону у формі вільної основи або його гідрохлориду розчиняється протягом 45 хвилин. Зазвичай, результат тесту визначають як середню величину для попередньо визначеної кількості ліків (наприклад, капсул, таблеток, суспензій або інших лікарських форм), зазвичай для шести. Середовище, де проводять розчинення, типово підтримують при температурі 37°C на протязі тесту. Було помічено, що якщо лікарською формою, яка

тестується, є капсула, може бути необхідним додати 1% (ваг/ваг) панкреатину або іншого джерела трипсину до фосфатного буферу розчинювального середовища, так щоб капсула не була перешкодженням у тесті. Кількість розчиненого зипразидону може бути визначена загальноприйнятною високоефективною рідинною хроматографією, як описано тут далі.

Термін «частинки» відноситься до індивідуальних частинок, котрі існують або індивідуально або у вигляді конгломератів. Таким чином, композиції, до складу яких входить зипразидон гідрохлорид у вигляді частинок, можуть містити агломерати, розмір яких перевищує граничний розмір близько 85мкм, вказаний тут. Однак, якщо середній розмір первинних частинок лікарської субстанції (тобто, зипразидону у вигляді вільної основи або зипразидону гідрохлориду), що містить агломерати, є меншим, ніж 85мкм, то вважається, що сам агломерат задовольняє обмеженням розмірів частинок, визначеним тут, і композиція знаходиться в обсязі винаходу.

Посилання на те, що частинки зипразидону у форму вільної основи або зипразидону гідрохлориду мають «середній розмір частинок» (в подальшому також використовують взаємозамінне з «VMD» для "середнього діаметру об'єму"), рівний або менший, ніж даний діаметр, або знаходяться в межах даного інтервалу розмірів частинок, означає, що середня кількість всіх частинок зипразидону в зразку має визначений об'єм, що базується на припущенні сферичного форми, менший або рівний об'єму, розрахованому для сферичної частинки з діаметром, рівним даному діаметру. Розподіл частинок за розмірами може бути виміряний за допомогою світлового розсіяння Malvern, як це відомо фахівцю в даній галузі і як це в подальшому розкривається та обговорюється нижче.

Термін «біоеквівалентний», що використовується тут, означає, що якщо лікарська форма, яка містить кристалічні частинки зипразидону та фармацевтично прийнятний носій, де згадані частинки мають даний середній розмір, досліджувалась при перехресному вивченні (зазвичай в групі з принаймні 10 або більше людей), середня площа під кривою (AUC) та/або C_{max} для кожної перехресної групи складає, принаймні, 80% (відповідного) значення AUC та/або C_{max} , що спостерігається, коли ту ж саму групу суб'єктів дозують еквівалентною композицією, що відрізняється лише тим, що розмір частинок зипразидону складає 20 мікрон (мкм), переважно з D_{90} приблизно 40мкм. Розміром частинок, що дорівнює 20мкм, в дійсності, є стандартом, з яким інші різні прописи можуть порівнюватись. AUC є діаграмою залежності концентрації зипразидону в сироватці, поданій по ординаті (Y-вісь) проти часу, поданого по абсцисі (X-вісь). Загалом величини UAC являють собою ряд величин, взятих від всіх суб'єктів в представлений популяції, і, таким чином, означають середні величини, для всієї тестованої популяції. C_{max} , максимум, що спостерігався на діаграмі залежності рівня концентрації зипразидону в сироватці (Y-вісь) проти часу (X-вісь) є, так само, середньою величиною.

Використання AUC, C_{max} та перехресного вивчення є, звичайно іншим чином, добре зрозумі-

лим у цій галузі. Винахід може, в дійсності, розглядатись в альтернативних умовах, як композиція, яка містить кристалічні частинки зипразидону, що мають середній розмір, рівний або менший приблизно 85мкм, як визначено Malvern світловим розсіянням, та фармацевтично прийнятний носій, згадана композиція проявляє середню AUC та/або середній C_{max} , які дорівнюють, принаймні, 80 % відповідних середніх AUC та/або C_{max} значень, що проявляються композицією, еквівалентною, до того ж (тобто, в межах застосованих експліментів та кількості зипразидону гідрохлориду), але має середній розмір частинок зипразидону 20мкм. Використання "AUC" для цілей даного винаходу передбачає перехресне тестування в межах групи, принаймні, з 10 здорових суб'єктів, для всіх досліджуваних композицій, у тому числі "стандартної" композиції з розміром частинок 20мкм.

Як стверджувалося раніше, зипразидон у вигляді вільної основи або зипразидону гідрохлорид у будь-якій формі, яка буде кристалізуватися, можуть бути використані у цьому винаході, у тому числі безводні форми або, у випадку гідрохлориду, - зипразидону гідрохлориду моногідрат. Гідрохлоридом зипразидону, що використовується тут, у тому числі в прикладах, був зипразидону гідрохлориду моногідрат, і для зручності він загалом згадується всюди, як гідрохлорид зипразидону. Кристалічний зипразидон у вигляді вільної основи може бути утворений з гідрохлориду додаванням або титруванням основи (наприклад, гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид натрію) до суспензії у воді солі приєднання кислоти, зазвичай з перемішуванням. Основа додається з такою швидкістю, що pH переважно піднімається до, принаймні, приблизно 5. Переважний інтервал pH, в межах якого проводиться нейтралізація, лежить в межах від приблизно 5 до приблизно 7. Реакція нейтралізації може проводитись до декількох годин або більше в залежності від кількості гідрохлориду, який потрібно нейтралізувати, застосованого об'єму, концентрації основи і т.д. Вільна основа, що значно менше розчинна при приблизно нейтральному pH, ніж сіль приєднання кислоти, викристалізовується з розчину в міру того, як нейтралізація йде до завершення. Кінцеву точку нейтралізації досягнуто, коли pH більше не змінюється після додавання основи, що вказує на те, що кислота повністю використалася. Якщо вимірний розмір частинок є не меншим, ніж 85мкм, вони можуть бути перемелені, щоб отримати матеріал середнього або невеликого розміру частинок, як це відомо з рівня техніки.

Альтернативно, зипразидон у вигляді вільної основи може бути одержаний безпосередньо шляхом синтезу, як описано у патенті США 5,338,846, що включений сюди як посилання.

Фахівцю у галузі виробництва порошків буде зрозуміло, що необхідно прийняти до уваги численні відомі методи, які можуть бути застосовані у виробництві кристалічних частинок зипразидону гідрохлориду, що мають середній розмір частинок, рівний або менший ніж 85мкм. Наприклад, гідрохлоридна сіль може бути отримана обробкою вільної основи водною HCl, як загалом описано у патенті США 4,831,031. Зокрема, існують два пе-

реважних процеси кристалізації, котрі можуть бути використані у виробництві кристалів зипразидону гідрохлориду моногідрату для вивчення біоеквівалентності, що проілюстровані тут. Процес, котрий дає найменші розміри частинок, типово VMD приблизно від 5 до 30мкм, полягає у суспендуванні зипразидону вільної основи, як шлам, у суміші тетрагідрофурану (ТГФ) та води, коли головним компонентом суміші розчинників є вода, додаванням водної HCl для утворення гідрохлориду, та кип'ятінням, зазвичай протягом декількох годин, в залежності від масштабу (лабораторний чи виробничий) процесу, який виконують. Співвідношення (об/об) води до ТГФ є зазвичай 13-17 (води) до 0-5 (ТГФ). Цей процес описаний у патенті США 5,312,925, який наведено тут як посилання. Завдяки низькій розчинності зипразидону, цей процес приводить до перетворення вільної основи у гідрохлоридну сіль навіть без одержання розчину. Шлам потребує суттєвого періоду кип'ятіння для утворення гідрохлоридної солі. Тривале кип'ятіння у поєднанні з низькою розчинністю приводить до найменшого розміру частинок у випадку, коли використовують цей процес.

Інший переважний процес для виробництва великих кристалічних частинок включає кристалізацію зипразидону гідрохлориду моногідрату з розчину. Розчин вільної основи зипразидону одержують в ТГФ та воді при (або близько) кипінні, коли в суміші переважає ТГФ, об'ємне співвідношення ТГФ до води зазвичай лежить від 22-35 (ТГФ) до 1,5-8 (води), переважно 24-30 (ТГФ) до 2-6 (води). Потім суміш нагрівають, переважно до температури, трохи нижчої від кипіння, так, щоб можна було уникнути механічного зменшення кристалів, та додають водний розчин HCl для утворення солі гідрохлориду моногідрату. З початком додавання розчину HCl, утворюються кристали і починають випадати з розчину. Оскільки температура кипіння зазвичай близько 65°C, типово застосовується/підтримується температура, що становить 60-64°C. Хоча загалом бажано уникати кип'ятіння для кристалів великих розмірів, повільне збівтування, таке як повільне перемішування, може бути застосовано для вирівнювання температури у реакційному посуді. З іншого боку, тривалість часу нагрівання, яке використовують, буде залежати від масштабу (наприклад, лабораторний чи виробничий), що застосовується але типово знаходиться десь у межах від декількох хвилин до декількох годин. Після закінчення нагріву реакційну суміш охолоджують, переважно повільно на протязі періоду, що типово становить, принаймні, 2 години, переважно, принаймні, 4 години при виробничому масштабі, доки не буде досягнута кімнатна температура. Цей метод використовували для одержання декількох груп частинок великого розміру. Загалом, збагачення розчинника ТГФ буде збільшувати розмір кристалічних частинок. Загалом, цим способом можуть бути одержані великі частинки, що мають VMD 50-150мкм. Відзначається, що, якщо отримана група частинок великого розміру, що мають VMD більший, ніж 85мкм, вони можуть бути перемелені з одержанням матеріалу з проміжним або маленьким розміром частинок, та це засновує ще один метод отримання кристалів

зипразидону гідрохлориду моногідрату, прийнятих для використання у винаході

Копи розмір кристалів, що ростуть, наближається до 85мкм кінця інтервалу або більше, численні фактори є важливими для виготовлення кристалів великих розмірів. По-перше, висока чистота вихідного зипразидону у вигляді вільної основи для виготовлення кристалів великих розмірів. Також відзначалось, що проведення кристалізації при температурі, трохи нижчій, ніж температура кипіння, є корисним, і можливо, що падіння температури, трохи нижче температури кипіння, зменшує кількість дефектів кристалу. Крім того, використання повільної швидкості перемішування в подальшому зменшує ламкість кристалу. Використання розбавленої HCl замість концентрованої, крім того, збільшує розмір кристалу. Двома факторами, котрі, як було встановлено, є корисними для утворення великих кристалів, є - (1) повільне додавання кислоти, та (2) перемішування після завантаження перших 10% кислоти, так що тільки відносно небагато дрібних кристалів утворюється перед завантаженням залишку HCl. Детальні експериментальні методики представлені у прикладах.

Вважається, що спосіб виготовлення великих кристалів зипразидону гідрохлориду, як представлено вище, є новим та відповідно обумовлює головні риси винаходу. Винахід забезпечує спосіб виготовлення зипразидону гідрохлориду моногідрату, що складається зі стадій

1) розчинення зипразидону вільної основи у розчиннику, що містить ТГФ та воду у об'ємному співвідношенні приблизно 22-35 об'ємних одиниць ТГФ до приблизно 1,5-8 об'ємів води,

2) нагрівання розчину, отриманого на стадії (1),

3) додавання HCl до розчину, отриманого на стадії (2), та

4) охолодження розчину, отриманого на стадії (3).

Після охолодження розчину, кристали можуть бути виділені традиційно, наприклад, фільтрацією, та висушені.

Композиції, що містять зипразидон у формі вільної основи або зипразидону гідрохлорид, який має середній розмір частинок менший, ніж 85мкм, можуть бути зформовані у звичайні традиційні, зазвичай сухі, фармацевтичні лікарські форми, такі як таблетки, порошки для орального суспензії, одноклинові пакети, та капсули для орального призначення, і таким чином лікарські форми можуть бути вироблені стандартним способом. Зипразидон у формі вільної основи може також бути включений до орального суспензії, що готується перед вживанням, як це описано в заявці (Pfizer Docket 10509JTTJ), що подана попередньо в США з тією ж датою, що й даний документ, і яка включена сюди як посилання.

Композиції, на додаток до зипразидону у формі вільної основи або зипразидону гідрохлориду, можуть містити традиційні фармацевтичне прийнятні ексципієнти, такі як, наприклад, наповнювачі та розбавники, такі як крохмаль та сахар, зв'язуючі, такі, як карбоксиметилцеллюлоза та інші похідні целюлози, альгірати, желатин, полівінілпірролідон, дезінтегруючі агенти, такі, як агар-агар, каль-

цію карбонат, натрію бікарбонат, попередньо желатинізований крохмаль, натрію крос-кармелоза, крохмаль глюконат натрію, зшитий полівінілпірролідон, лубриканти, такі, як тальк, натрію лаурилсульфат, стеаринова кислота, стеарати кальцію та магнію, тверді поліетилгліколи. Деякі ексципієнти можуть виконувати більш, ніж одну функцію, наприклад, дезінтегруючий агент може слугувати наповнювачем.

У переважному втіленні процесу виробництва зипразидон у формі вільної основи або зипразидону гідрохлориду моногідрату, моногідрат лактози та попередньо желатинізований крохмаль спочатку просіювали або обережно перемелювали, з використанням широко розповсюджених сит з нержавіючої сталі або механічних млинів для того, щоб пересвідчитись, що всі компоненти розмелені. Потім суміш змішували протягом 30 хвилин для забезпечення повної гомогенізації, наприклад, використовуючи барабанний змішувач, такий як V-змішувач або бункерний змішувач. Після змішування, додавали стеарат магнію (0.75 % ваг/ваг) і змішування продовжували 5 або більше хвилин. Змішану суміш потім додавали в завантажувальну лійку роликів компактора, після чого ущільнювали та змелювали до утворення гранул. Гранули потім змішували протягом 10 хвилин, як описано вище. Після змішування додавали додатковий змащувач (стеарат магнію, 0.5% ваг/ваг) і змішування продовжували додатково п'ять хвилин. Суміш потім, у разі необхідності, могла бути попередньо опробована, наприклад, стандартним інкапсулюванням з використанням, наприклад, машини для інкапсуляції, виробництва H&K або Bosch.

Таблетки можуть бути виготовлені стандартним способом та з використанням стандартного обладнання.

Кількість зипразидону у вигляді вільної основи або гідрохлориду зипразидону, що міститься у таблетці, капсулі або іншій лікарській формі, яка містить композицію згідно з даним винаходом, може знаходитись зазвичай у межах від 5 до 100мг, що призначається звичайно двічі на день, хоча кількості, що перевищують цей інтервал, та різна частота призначення також можливі для використання у терапії. Як попередньо згадувалось, такі лікарські форми є придатними, *inter alia*, у лікуванні психічних розладів, наприклад, шизофренічного типу, як викладено у US 4,831,031.

Як визначалось, середній розмір частинок може бути визначений Malvern світлорозсіюванням, методом лазерного світлорозсіювання. У прикладах, що наведені нижче, розмір частинок зипразидону гідрохлориду моногідрату для лікарської субстанції був виміряний з використанням Malvern Mastersizer Model MS1 аналізатору розміру частинок (Malvern Instruments Inc., 10 Southville Rd., Southborough MA 01772) у поєднанні з Small Volume Recirculating unit. Були використані лінзи з фокусним радіусом 300мм та довжиною пучка 2.4мм. Швидкість рециркуляції, що дорівнювала 11 циклів за годину, була використана для забезпечення того, щоб зразок залишався суспендованим. Зразки для аналізу були виготовлені шляхом додаванням зваженої кількості зипразидону гідро-

хлориду (500 ± 10 мг) до 16 мл скляної пляшечки. До цієї пляшечки додавали 10 мл суспензуючого середовища, особливим чином попередньо приготованої суміші гексану (ACS градації), що містив Spal 85. Зипразидону гідрохлорид був суспендований енергійним струшуванням протягом приблизно 5 секунд. Якщо необхідно, могла бути виконана 60-секундна обробка ультразвуком для ефективного руйнування агрегатів та сприяння суспендуванню частинок. Перед аналізом зразка фон детектора був досягнутий наповненням вимірювальної комірки 100 мл суспензуючого середовища. Для аналізу зразка використовували одноразову піпетку Pasteur для початкового відбору та виливання порцій суспензії декілька разів, щоб забезпечити типовий відбір проб для зразку вміста пляшечки. Потім піпетку наповнювали і декілька крапель вмісту пляшечки додавали до суспензуючого середовища в вимірювальній комірці доти, поки не досягали величини матування приблизно 20%. Таку процедуру відбору проб проводили, поки постійне струшування пляшечки не дозволяло уникнути седиментації суспензії в процесі відбору проб. Було одержано розподіл за об'ємом і, для характеристики, з величин D_{10} , D_{50} , D_{90} та середнього діаметру об'єму ($VMD = D[4,3]$) було спеціальним чином складено список (ПРИМІТКА. Величини середнього розміру частинок, що згадуються тут, відносяться до вимірюваних значень VMD). На завершення вимірювань комірку зразка спорожнювали та вимивали, повторно наповнювали суспензуючим середовищем і процедуру відбору проб повторювали до трьох вимірювань.

Лікарська форма може бути випробована для оцінки її розчинних властивостей шляхом тесту на розчинність в апараті USP-2. Як описувалось раніше, апарат заповнювали 900 мл буферу 0.05M NaH_2PO_4 з pH 7.5, що містить 2% (ваг/ваг) додецилсульфату натрію. Як відзначалось раніше, якщо лікарською формою, що випробовується, є капсула, може бути додано 1% панкреатину. pH може бути доведений до прийнятної величини, використовуючи, наприклад, 5N NaOH або концентровану фосфорну кислоту. Апарат USP-2 обладнаний лопатковою мішалкою з 75 об/хв. Лікарську форму (наприклад, таблетку чи капсулу) додають безпосередньо до водного розчинювального середовища. Якщо лікарською формою є капсула, її встановлюють в пластиковий затиск (комерційне доступного типу, такого як Vankel, Part No. T-1045-8) для утримання капсули на дні посуду протягом початку розчинення. Температуру розчинювального середовища підтримують при 37°C протягом тесту. Лікарська форма лежить в межах винаходу, якщо, принаймні, 70% зипразидону гідрохлориду, переважно 75%, розчинюється в фосфатному розчині протягом 45 хвилин.

Кількість розчинного зипразидону може бути визначена традиційно рідинною хроматографією високого тиску (ВТРХ). Як приклад ВТРХ випробування для визначення розчинності, кількість розчинного зипразидону може бути визначена з використанням придатної хроматографічної колонки такої як Zorbax[®] Rx C₈ Reliance (Mac-Mod Analytical Inc., 127 Common Court, PO Box 2600, Chadds Ford, PA 19317), розмірами 4.0x80 мм з однорід-

ною мобільною фазою, що складається з 45% ацетонітрилу та 55% 0.05M калій дигідрофосфатного буферу з pH 6.5 при швидкості протікання 1.0 мл/хв при 40°C . Визначення може бути проведено шляхом УФ-поглинання при довжині хвилі 215 нм. Визначення кількості може бути легко проведено порівнянням висоти піку (або площі) ВТРХ з висотою піку (або площею), взятою із стандартної діаграми залежності концентрації від висоти піку (або площі для стандартів з відомою концентрацією). Як загальноприйнято, стандартні концентрації зипразидону вибирають таким чином, щоб вони знаходились в межах лінійного інтервалу залежності поглинання від концентрації для УФ-детектора, що застосовується.

Винахід в подальшому ілюструється та розкривається наступними прикладами, що не обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1

Для ілюстрації винаходу, було проведено фармакокінетичні дослідження на людях, відкритим, рандомізованим, трьохперіодним, двохстадійним перехресним лікуванням, при умовах стабільності стану з проведенням періоду невимивання, у якому дві серії капсул зипразидону (ідентичні композиції, ідентифіковані у таблиці 1 як приклад 3), кожна з яких містила 20 мг активного зипразидону, але мала різний розмір частинок зипразидону гідрохлориду, були призначені в цілому 14 здоровим суб'єктам, як чоловікам (11 пацієнтів), так і жінкам (3 пацієнта). Суб'єктам вводили орально двічі на день (1x20 мг капсулу кожні 12 годин) з їжею, негайно після сніданку або вечери. Дози були призначені з 50 мл води. На третій день кожного періоду (3, 6, 9-й дні) кожний суб'єкт вживав сніданок, що складався з двох смажених яєць з хлібом, двох скибок бекону, 6-ти унцій смажених картоплين, 2-х куснів тосту з 2-ма шматочками масла та 8-ми унцій цільного молока. Негайно після сніданку приймали 1x20 мг капсулу та зразки крові забирали в наступні періоди часу: 0 (безпосередньо перед введенням), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 і 12 годин. Додаткові зразки сироватки були отримані перед ранковим введенням у 1, 2, 4, 5, 7 та 8-й дні. Концентрація зипразидону у сироватці була визначена за допомогою високо ефективного рідинної хроматографії Janiszewski et al., *Chromatography B biochemical applications*, June 9, 1995, 668 (1), pp. 133-139, і може бути описана як наступна.

Зразки сироватки були виготовлені рідинним обміном на колонках твердофазної екстракції (ТФЕ). Після регенерації ТФЕ колонки метанолом та водною оцтовою кислотою, 0.5 мл аліквоти сироватки додавали до кожної ТФЕ колонки з наступним додаванням 0.05 мл внутрішнього стандарту, типово 20 нг на 50 мл у 50% метанол/50% води. Зразки були аспіровані через колонку під вакуумом та промиті малою кількістю реагентів, таких як водна оцтова кислота, метанол та 0.25% триетиламін (TEA) у ацетонітрилі. Зразки були потім елюйовані у силанові скляні тест трубки одним об'ємом розчинника на колонку, такого як 1% TEA в ацетонітрилі. Після випарювання розчинника (40°C до 60°C у атмосфері азоту) висушений залишок переносили у 40 мл мобільної фази (2:1 деіонізована вода/ацетонітрил з 0.05% трифтороцтової кис-

лоти та 0,08% триетиламіну), для якої рН доводили до 0,5 використанням концентрованої НСІ. Після центрифугування ці зразки були проаналізовані, використовуючи Supelco Supelcosil™ LC-18-DB колонку зі звуженим діаметром, яку підтримували при 35°C, з використанням швидкості потоку 0,27 мл/хв та УФ-поглинання при 215 нм.

Середній розмір частинок, що використовувались у 2-х серіях капсул, був 20 та 40 мкм. Максимум концентрації (C_{\max}) зипразидону, що спостерігалась у сироватці, оцінювали безпосередньо по експериментальним даним. Фіксували T_{\max} (час першої появи C_{\max}). Площа під кривою концентрація зипразидону у сироватці крові - час від 0 до 12 годин постдозу (AUC) визначалась з використанням лінійної трапецеїдальної апроксимації. Відносна біодоступність була оцінена з відношення середніх значень доведеного стабільного стану (AUC_{0-12}) у порівнянні 46 мкм розміру частинок до 20 мкм розміру частинок.

Візуальна інспекція даних вказаного стабільного стану системної експозиції була отримана на третій день. Ніяких значних різниць у фармакокінетичних параметрах не було помічено між чоловіками та жінками. Відзначається, що може бути проведена тільки обмежена оцінка статевих ефектів, оскільки тільки троє з 14 суб'єктів, що приймали участь в дослідженні, були жінками. Значення T_{\max} знаходились в інтервалі від 0 до 12 годин, однак середні значення знаходились в межах від 5 до 8 годин на протязі всього лікування. Не було помічено статистичних важливих різниць для T_{\max} між двома лікуваннями ($p=0,63$) та встановлені середні значення T_{\max} були 6,8 та 6,3 годин, відповідно. Експозиція (AUC) була подібною для обох розмірів частинок, і середня відносна біодоступність для капсул 46 мкм (у порівнянні з капсулами 20 мкм) була 100,2%. Аналогічно, відношення встановлених середніх значень C_{\max} . У порівнянні для частинок з розміром 46 мкм до частинок з розміром 20 мкм було 98,6% - 90% достовірного інтервалу були AUC_{0-12} (89,1%, 112,7%) та C_{\max} (86,0%, 108,5%). Таким чином, капсули 20 мг, що виготовлені з використанням частинок великого розміру (46 мкм), забезпечують системну експозицію, еквівалентну до капсул, що виготовляли з використанням частинок малого розміру (20 мкм).

Приклад 2

Цей приклад є порівняльним та демонструє надалі вплив розміру частинок зипразидону гідрохлориду на системну експозицію зипразидону, що

дозували у вигляді капсул.

Три серії капсул зипразидону гідрохлориду, що містили 20 мг активної речовини, були вироблені (приклад 3 у таблиці 1), в кожній з яких використовували різні партії зипразидону гідрохлориду, що мали різний розмір частинок, конкретно середній розмір частинок (VMD) був або 20 мкм, або 84 мкм, або 105 мкм. Капсули, що містили 20 мкм гідрохлориду зипразидону, були з тієї ж серії капсул, що описані у прикладі 3.

Вплив розміру частинок на біодоступність зипразидону для цих лікарських форм був визначений з використанням відкритого, рандомізованого, трьохперіодного лікування, єдиною дозою перехресного вивчення фармакокінетики в групі людей, що складалась з 11 здорових суб'єктів. Суб'єкти були орально дозовані (1 капсула 20 мг), у дні 1, 8 та 15 негайно після вживання сніданку, що складалась з двох смажених яєць з хлібом, двох скибок бекона, 6-ти унцій смажених картоплин, 2-х куснів тосту з 2-ма шматочками масла та 8 унцій цільного молока. Кожна доза була призначена з 50 мл води. Зразки крові були взяті у послідовності часу 0 (безпосередньо перед дозуванням), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24 та 36 годин після призначення медикаменту. Для кожного пацієнта після кожної дози були визначені площа під кривою концентрація препарату у сироватці проти часу ($AUC_{0-\infty}$) та максимальна концентрація (C_{\max}) зипразидону у сироватці, що спостерігалась.

Співвідношення середньої $AUC_{0-\infty}$ та C_{\max} для дозованих капсул, що містили зипразидону гідрохлорид більшого розміру (84 та 105 мкм), по відношенню до цих середніх значень, отриманих для дозованих капсул, що містили менший (20 мкм) розмір частинок зипразидону гідрохлориду, було використане, як критерій впливу розміру частинок на оральну біодоступність зипразидону. Середні $AUC_{0-\infty}$ (84 мкм) / $AUC_{0-\infty}$ (20 мкм) та C_{\max} (84 мкм) / C_{\max} (20 мкм) були 81% та 90% відповідно. Середня $AUC_{0-\infty}$ (105 мкм) / $AUC_{0-\infty}$ (20 мкм) та C_{\max} (105 мкм) / C_{\max} (20 мкм) були 75% та 77% відповідно.

Приклади 3-9

Наступні прописи є зразки прописів в межах обсягу цього винаходу. Всі прописи здійснені переважним виробничим процесом, описаним раніше, з використанням частинок гідрохлориду зипразидону, що мають середній розмір частинок між 20 та 85 мкм. Усі прописи були використані, у вигляді заповнених капсул.

Таблиця 1

Приклад № Зипразидону гідрохлорид моногідрат, Пфайзер	3(a) мг/капс 22,65	4(a) мг/капс 45,30	5(б) мг/капс 21,76	6(a) мг/капс 22,65	7(a) мг/капс 67,95	8(a) мг/капс 90,60	9(a) мг/капс 113,25
Лактози моногідрат, Евр. Ф.	66,10	87,83	245,24	66,10	131,74	175,65	219,56
Кукурудзяний кромаль, що попередньо желатинозований, Бр. Ф.	10	15	30	10	22,50	30	37,50
Стеарат магнію, Евр. Ф.	0,75	1,12	3	0,75	2,81	3,75	4,69
Стеарат магнію, Евр. Ф.	0,50	0,75	-	0,50			
Твердий желатин, Locking	розм #4	розм #4	розм #2	розм #4	#3	#2 блак/біл	#1 блакитний/біл

Продовження таблиці 1

Приклад № Зипразидону гідрохлорид моногідрат, Пфайзер	3(а) мг/капс 22,65	4(а) мг/капс 45,30	5(б) мг/капс 21,76	6(а) мг/капс 22,65	7(а) мг/капс 67,95	8(а) мг/капс 90,80	9(а) мг/капс 113,25
Оболонка капсули, Фарма ⁽¹⁾	біл/біл	біл/біл	чорн/біл	біл/біл	біл/біл		
Сумарно (мг/капс)	100	150	300	100	225	300	375

(а) виготовлення методом сухої грануляції

(б) виготовлення методом прямого наповнювання

(с) заснований на теоретичному потенційному факторі 88,3%

(д) заснований на теоретичному потенційному факторі 91,9%

(е) вага моногідрату лактози приводиться до малих потенційних змін у зипразидону гідрохлориду моногідрату для того, щоб підтримувати постійну вагу капсули

(ф) копир капсул може бути змінений, якщо необхідно, та не впливає на вживання капсул

Приклад 10

Цей приклад ілюструє процес одержання великих кристалів зипразидону гідрохлориду моногідрату. Для використання у цьому процесі було вибрано подвійно перекристалізований зипразидону гідрохлорид. Випробовувалась партія з чистотою 99,7%.

В чистий та сухий емальований реактор завантажено 180л ТГФ, 18л деіонізованої води, та 6кг зипразидону у вигляді вільної основи. Шлам був нагрівали до кипіння з утворенням чистого розчину. Розчин соляної кислоти було готували з 16л деіонізованої води та 1,8л концентрованої HCl в окремому робочому резервуарі. Мішалку в резервуарі було виставлено на повільну швидкість. Реактор охолоджували до температури, трошки нижчої температури кипіння (60-62°C, ТГФ кипить при ~64°C) і додавали початкові 2кг HCl. Це викликало кристалізацію на стадії помутніння. Кристалізаційну суміш витримували при 62°C протягом 30 хвилин, що давало можливість зародкам кристалів розвиватися. В наступний період перемішування додавали залишок розчину HCl протягом додаткових 30 хвилин, що дозволяло зародкам кристалів розвиватися. В наступний період перемішування додавали залишок розчину HCl протягом додаткового 45-хвилинного періоду. Після закінчення додавання маточний розчин повільно охолоджували з 62°C до 13°C для закінчення кристалізації. Продукт, зипразидону гідрохлориду моногідрат, збирали і осад на фільтрі промивали 6л свіжого холодного ТГФ.

Продукт висушували під вакуумом при температурі від 25 до 35°C з одержанням цільового моногідрату (вміст води, визначений за методом Karl Fisher, KF=3.9 до 4.5%). Одержували 6.6 кг продукту з 97% виходом. Продукт, за результатами

ВТРХ, показував один пік (похибка < 0.05%), який відповідав часу утримання стандарту.

Розмір одержаного кристалу був 105мкм, слід відзначити, що цей кристал великого розміру може бути розмелений до меншого розміру з середнім розміром частинок менше, ніж 85мкм.

Приклад 11

Пропис суспензії може бути виготовлений нагріванням 733,31г води до 70°C з наступним додаванням 1.36г метилпарабену та 0.17г пропілпарабену у процесі перемішування при біля 200об/хв з дистильційною мішалкою. Після повного розчинення парабенів, температура знижували до близько 30°C. Потім послідовно додавали компоненти: 2.78г ксантанової гуми, 333.90 копітолу, 1.13 безводної лимонної кислоти, 1.21г дигідрату тринатрієвої солі лимонної кислоти, 0.55г полісорбату 80, 11.13г хлориду натрію, 11.33г зипразидону гідрохлориду моногідрату, що мав номінальний розмір частинок 38мкм, 11.13г колоїдного діоксиду кремнію та 5.0 вишневого ароматизатору.

Доводили pH до 4.0 використанням водного гідроксиду натрію та соляної кислоти, якщо потрібно.

Приклад 12

Цей приклад розкриває процес одержання суспензії зипразидону у формі вільної основи.

В 2-лтровому хімічному стакані зважували 812.9г води, яку перемішували з використанням дистильційної мішалки зі швидкістю 200об/хв. Воду нагрівали до 70°C. Після того, як температура досягла 70°C, додавали 1.36г метилпарабену та 0.17г пропілпарабену. Коли парабени повністю розчинились, температуру знижували до 40°C. До розчину повільно додавали 3.27г в'язкого агента, CARBOPOL[®] смоли 974P (Union Carbide Corporation, Danbury, CT), намагаючись запобігти утворенню великих грудок і, при необхідності, підвищуючи швидкість перемішування. Перемішування підтримували доти, поки агент в'язкості повністю не диспергувався і/або розчинився. До розчину додавали 218г цукрози. Після розчинення цукрози температуру знижували до 30°C. До розчину додавали 2.94г тринатрієву сіль лимонної кислоти. До розчину повільно додавали 11.325г зипразидону у формі вільної основи. Для доведення pH пропису до 5.7 використовували 10% розчин NaOH. Після встановлення рівноваги pH додавали 1.09г колоїдний діоксид кремнію (CAB-O-SIL[®], Cabot Corporation).

