

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016840

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.07.30

(21) Номер заявки
200900463

(22) Дата подачи заявки
2007.09.21

(51) Int. Cl. C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) АРИПИПРАЗОЛА ГЕМИФУМАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) P-200600219; P-200700135

(32) 2006.09.22; 2007.06.08

(33) SI

(43) 2009.06.30

(86) PCT/EP2007/008247

(87) WO 2008/034628 2008.03.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВИЛ, Д.Д.,
НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
Мерславиц Марьё, Гояк Урска,
Смрколи Матей, Бомбек Сергея,
Стефаниц Марко, Вайс Анамария,
Кросели Весна (SI)

(74) Представитель:
Кузнецова Ю.В., Пантелеев А.С.,
Ильмер Е.Г. (RU)

(56) EP-A-0367141
US-A1-2006223820

(57) Настоящее изобретение относится к арипипразола гемифумарату, его кристаллической и аморфной форме, способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей его, а также его применению для получения готовой лекарственной формы.

016840

B1

016840

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к арипипразола гемифумарату, его кристаллической и аморфной форме, способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей его, а также его применению для получения фармацевтической лекарственной формы.

Предпосылки создания изобретения

Арипипразол, имеющий химическое название 7-[4-[4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил]бутоксигруппы]-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон, и его соли пригодны для лечения шизофрении. Терапевтическое применение известно, например, из EP-A-0367141.

В EP-A-0367141 также описаны способы получения арипипразола и его солей, таких как соль гидрохлорид, сульфат, фумарат и малеат. Различные кристаллические формы арипипразола и его гидратов раскрыты в WO-A-03/026659, заявке на патент Японии № 191256/1990, не проходившей экспертизу, и четвертом Японско-Корейском симпозиуме по технологии разделения (октябрь 6-8, 1996). Новые полиморфные формы и соли также описаны в WO-A-2004/083183, WO-A-2004/106322, WO-A-2005/009990, WO-A-2005/016261, WO-A-2005/058835, WO-A-2006/012237 и WO-A-2006/30446. Дополнительно в EP-A-1145711, EP-A-1566174 и WO-A-03/030868 раскрыты готовые лекарственные формы, быстро диспергирующиеся в воде, содержащие медикамент, высокоэффективный разрыхлитель и диспергирующий агент, где CaSiO_3 является предпочтительным диспергирующим агентом.

Однако до сих пор имеется потребность в форме арипипразола, которая является стабильной, воспроизводимой и находится в подходящей форме для последующей переработки в фармацевтические композиции, проявляющие высокую однородность содержания и улучшенное высвобождение лекарственного средства арипипразола.

Данные цели достигаются посредством арипипразола гемифумарата по пп.1-9 и 14-17 формулы изобретения. Помимо этого объектами изобретения являются способ получения арипипразола гемифумарата по пп.10-13 и фармацевтическая композиция, содержащая арипипразола гемифумарат, по пп.18-20, а также применение арипипразола гемифумарата по пп.21, 22.

Краткое описание чертежей

- На фиг. 1 представлена порошковая рентгенограмма арипипразола гемифумарата;
- на фиг. 2 - термограмма арипипразола гемифумарата, полученная методом DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия);
- на фиг. 3 - хроматограмма арипипразола гемифумарата, полученная методом ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография);
- на фиг. 4 - изображение частиц арипипразола гемифумарата;
- на фиг. 5 - диаграмма распределения по размеру частиц арипипразола гемифумарата;
- на фиг. 6 - порошковая рентгенограмма аморфного арипипразола гемифумарата;
- на фиг. 7 - термограмма аморфного арипипразола гемифумарата, полученная методом DSC;
- на фиг. 8 - порошковая рентгенограмма арипипразола фумарата (1:1) типа I, полученного согласно EP-A-0367141;
- на фиг. 9 - порошковая рентгенограмма арипипразола фумарата (1:1) типа II;
- на фиг. 10 - профиль растворения арипипразола из таблеток согласно примеру 23 в 900 мл 0,1 М HCl и в 900 мл ацетатного буфера с pH 4,5;
- на фиг. 11 - ВЭЖХ хроматограмма арипипразола в растворе для определения профиля растворения из таблеток согласно примеру 23;
- на фиг. 12 - фотография частиц арипипразола типа III согласно Aoki (Study on Crystal Transformation of Aripiprazole, 4th Japan-Korea Symposium on Separation Technology, p. 937 (1996)).

Порошковые рентгенограммы были получены на Phillips PW3040/60 X' Pert PRO порошковым дифрактометре с $\text{CuK}\alpha$ излучением с длиной волны 1,541874 Å.

DSC сканы были записаны на сканирующем калориметре DSC 822e Mettler Toledo. Образцы массой приблизительно 3 мг сканировали при скорости нагревания, равной 10°C/мин, в атмосфере азота.

ВЭЖХ хроматограмму соли арипипразола гемифумарата получали на хроматографе Waters Alliance 2690 с детектором PDA 996. Хроматографическое разделение проводили с использованием аналитической колонки Inertsil ODS-3, 250×4,6 мм, 5 мкм. Применяли следующие условия хроматографии: концентрация образца 1 мг/мл, определение при 250 нм, расход потока 1,5 мл/мин, объем вводимого образца 20 мкл. Применяли градиентное элюирование с использованием мобильной фазы А (0,1 М KH_2PO_4 : CH_3CN =81:19 (об./об.)) и мобильной фазы В (0,1 М KH_2PO_4 : CH_3CN =50:50 (об./об.)) при режиме (0 мин 10% В, 40 мин 90% В, 45 мин 90% В).

Исследование образцов растворения при помощи ВЭЖХ осуществляли с использованием аналитической колонки Gemini C18 110 Å, 100×4,6 мм внутренний диаметр, 5 мкм. Применяли следующие условия хроматографии: определение при 250 нм, мобильная фаза 0,005 М KH_2PO_4 : CH_3CN =40:60 (об./об.), расход потока 1,0 мл/мин, объем вводимого образца 5 мкл и температура колонки 30°C.

Распределение частиц арипипразола гемифумарата по размеру определяли способом лазерной дифракции с использованием прибора лазерной дифракции Malvern Mastersizer 2000. Образцы для анализа

подготавливали путем диспергирования взвешенного количества частиц арипипразола гемифумарата в высокочистом изопарафине-растворителе. Термин "средний размер частицы", следовательно, обозначает усредненный диаметр частицы.

Подробное описание изобретения

Была обнаружена новая соль арипипразола, а именно арипипразола гемифумарат, которая отличается от арипипразола фумарата, раскрытого в EP-A-0367141, тем, что соотношение между арипипразолом и фумаратом составляет 2:1.

Таким образом, настоящее изобретение относится к арипипразола гемифумарату, который отличается тем, что молярное соотношение между арипипразолом и фумаратом составляет 2:1. Новая соль является стабильной, воспроизводимой и пригодной для получения фармацевтических препаратов.

В предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения арипипразола гемифумарат является кристаллическим и может быть охарактеризован при помощи порошковой рентгенограммы, имеющей пики при примерно 12,1, 15,8, 17,9, 19,7, $21,8 \pm 0,2^\circ$ угла 2θ . Арипипразола гемифумарат можно дополнительно охарактеризовать при помощи пиков порошковой рентгенограммы при примерно 6,7, 8,9, 11,1, 12,1, 15,8, 17,9, 19,7, 21,8, $24,6 \pm 0,2^\circ$ угла 2θ . Он может быть либо иметь полиморфную чистоту до 100%, либо включать другую полиморфную или аморфную форму. Порошковая рентгенограмма кристаллического арипипразола гемифумарата согласно изобретению показана на фиг. 1.

Арипипразола гемифумарат согласно настоящему изобретению можно также охарактеризовать по эндотермическому пику DSC примерно при $187-192^\circ\text{C}$. Пример DSC термограммы арипипразола гемифумарата согласно изобретению показан на фиг. 2.

Согласно другому варианту воплощения настоящего изобретения арипипразола гемифумарат является аморфным. Предпочтительно аморфный арипипразола гемифумарат характеризуется порошковой рентгенограммой, как показано на фиг. 6.

Настоящее изобретение также направлено на способ получения арипипразола гемифумарата. Способ получения арипипразола гемифумарата отличается тем, что он включает:

А) растворение арипипразола в растворителе при температуре, составляющей от 15°C до температуры флегмы использованного растворителя,

Б) добавление фумаровой кислоты в молярном соотношении 0,5-0,7 по отношению к арипипразолу и нагревание смеси до температуры, составляющей от 15°C до температуры флегмы использованного растворителя,

В) необязательно, охлаждение полученного раствора,

Г) необязательно, фильтрование выпавшего осадка.

Предпочтительно данный способ приводит к получению кристаллического арипипразола гемифумарата. Полученный кристаллический продукт можно превратить в аморфный арипипразол при помощи методик, известных в данной области, таких как нагревание кристаллического арипипразола выше его температуры плавления и быстрое охлаждение.

Фумаровая кислота, добавленная на стадии Б), может находиться в форме раствора или в твердой форме.

В другом аспекте настоящего способа получения арипипразола гемифумарата порядок добавления арипипразола и фумаровой кислоты может также быть обратным и арипипразол добавляют к раствору фумаровой кислоты. Арипипразол можно добавлять в форме раствора или в твердой форме.

Согласно предпочтительному варианту воплощения способа по изобретению после стадии Б), т.е. после добавления фумаровой кислоты к раствору арипипразола или после добавления арипипразола к раствору фумаровой кислоты не добавляют дополнительный растворитель и, в частности, органический растворитель, такой как антирастворитель.

Основание арипипразола могут получать согласно способам, раскрытым в EP-A-0367141, и также могут дополнительно перекристаллизовать и/или очистить до уровня, равного 99,9%. Арипипразол, использованный при получении гемифумаратной соли, может быть либо чистым, либо неочищенным. Если арипипразола гемифумарат, полученный согласно настоящему изобретению, не является удовлетворительно чистым, его могут перекристаллизовывать до уровня чистоты, составляющего 99,9%.

Подходящие растворители для кристаллизации арипипразола гемифумарата и, в частности, подходящие растворители, которые могут использовать на стадии А) и/или Б) способа согласно изобретению для получения арипипразола гемифумарата, включают органические растворители, такие как углеводороды (например, пентан, гексан, гептан), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид), нитрилы (например, ацетонитрил), кетоны, простые эфиры (например, тетрагидрофуран), сложные эфиры и спирты (например, метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол).

Согласно одному варианту воплощения способа по изобретению гемифумаратную соль могут выделять в сольватированной форме. Затем растворитель могут удалять высушиванием. При использовании в настоящем описании термин "высушивание", как правило, обозначает удаление растворителя до достижения содержания остаточных растворителей в арипипразола гемифумарате, составляющего менее примерно 6000 м.д. Высушивание могут осуществлять, например, с применением тепла, предпочтитель-

но при нормальном или пониженном давлении или путем приведения арипипразола гемифумарата в контакт с влажным или сухим воздухом в сушилке с псевдооживленным слоем, где атмосфера в сушилке псевдооживленного слоя имеет по меньшей мере 15% влажность. Термин "пониженное давление" обозначает давление ниже одной атмосферы, более предпочтительно ниже примерно 10 мм рт. ст.

Размер частиц арипипразола гемифумарата, полученного согласно настоящему изобретению, может находиться в диапазоне, равном 0,1-250 мкм. Например, размер полученных частиц арипипразола гемифумарата зависит от скорости охлаждения раствора, если это применимо.

Согласно одному варианту воплощения способа настоящего изобретения, и, в частности, если требуются частицы меньшего размера, полученный арипипразола гемифумарат могут просеивать, измельчать или микронизировать, возможно, вместе с другими эксципиентами. При данном процессе механическое усилие, прикладываемое к поверхности частиц, приводит к уменьшению размера частиц, однако это может также спровоцировать структурные изменения в материале. Например, в качестве измельчительного оборудования обычно используют воздушоструйную мельницу, шаровую мельницу или молотковую мельницу.

Основным принципом обработки в воздушоструйной мельнице является соударение и истирание между частицами, суспендированными в высокоскоростном потоке воздуха, который вносит энергию в камеру мельницы. В шаровой мельнице частицы разламываются посредством удара измельчающей среды (шарики, кубики, цилиндры и т.д.), которая может занимать до половины объема камеры мельницы. Благодаря вращению камеры измельчающая среда падает с приподнятого положения. Между всеми элементами также имеет место трение, вносящее значительный вклад в истирание и, таким образом, в аморфную природу измельчаемого материала. Одной из наиболее широко используемых мельниц в фармацевтической промышленности является молотковая мельница. В таком оборудовании частицы подвергаются воздействию быстро вращающихся молотков. Во время измельчения материал дополнительно ударяется о перфорированный защитный экран, который размещен над выходным штуцером камеры.

Очень тонкоизмельченные частицы активного ингредиента могут спонтанно агломерировать благодаря ван-дер-ваальсовым и электростатическим силам. На фиг. 4 показаны малые частицы арипипразола гемифумарата нерегулярной формы и сплавленные в агломераты. Согласно способу по настоящему изобретению частицы активного ингредиента получают без агломератов, что исключительно пригодно для изготовления препарата. Пример распределения по размеру частиц арипипразола гемифумарата согласно изобретению показан на фиг. 5.

Агломераты активного ингредиента оказывают огромное влияние на физико-химические свойства таблеток. Вследствие агломерации содержание активного ингредиента может быть неравномерно распределено и высвобождение лекарственного средства из таблеток может быть замедлено. Таким образом, желательно предотвращать агломерацию или разрушать агломераты на частицы малого размера с использованием подходящих методик. Согласно одному варианту воплощения способа настоящего изобретения это достигается путем просеивания полученного арипипразола гемифумарата. В частности, активный ингредиент арипипразола гемифумарат просеивают вместе с частью разбавителя, такого как маисовый крахмал или лактоза, через сито, имеющее номинальный размер отверстий, равный от примерно 0,2 до примерно 1,0 мм, предпочтительно 0,4-0,8 мм и наиболее предпочтительно примерно 0,6 мм перед процессом гранулирования. Кроме того, агломераты арипипразола гемифумарата можно также разрушать при помощи любых иных способов, таких как ультразвук или измельчение.

В предпочтительном варианте воплощения арипипразола гемифумарат согласно настоящему изобретению, по существу, не содержит агломератов. В частности, средний размер частиц арипипразола гемифумарата согласно настоящему изобретению составляет менее 70 мкм, предпочтительно менее 50 мкм, наиболее предпочтительно менее 30 мкм. Наиболее предпочтительный средний размер частиц арипипразола гемифумарата составляет менее 20 мкм.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим арипипразола гемифумарат согласно изобретению в качестве активного ингредиента в смеси с одним или более носителями или вспомогательным веществом (веществами), обычно применяемыми в фармацевтической промышленности.

Фармацевтические композиции согласно изобретению обычно содержат 1-90 мас.%, предпочтительно 2-50 мас.%, наиболее предпочтительно 3-30 мас.% активного ингредиента. Дополнительно фармацевтические композиции могут отличаться тем, что они содержат количество арипипразола гемифумарата, которое соответствует 1-50 мг арипипразола на лекарственную форму. Наиболее предпочтительно фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат количество арипипразола гемифумарата, которое соответствует 2, 5, 10, 15, 20 или 30 мг арипипразола на лекарственную форму.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть пригодными для перорального (например, порошки, таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы, перорально разрушающиеся таблетки, жевательные таблетки, растворы, суспензии или эмульсии), парентерального (например, инъекционные растворы для внутривенного, внутримышечного, подкожного или внутрибрюшинного применения), ректального (суппозитории), трансдермального (пластыри) или местного (мази или пластыри) введения или для применения в форме имплантов. Твердые, мягкие или жидкие фарма-

цветоческие композиции согласно изобретению можно получать способами, обычно применяемыми в фармацевтической промышленности.

Твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы наполнителей или носителей, связывающих веществ, разбавителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, скользящих веществ, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов, стабилизаторов и т.д.

Разбавители можно выбрать (не ограничиваясь указанным) из группы лактозы в различных формах (безводная, моногидрат, лактоза, высушенная распылительным методом, и т.д.), микрокристаллической целлюлозы (такие как коммерчески доступные Avicel PH 101, Avicel PH 102 или Avicel PH 112), порошкообразной целлюлозы, силицифицированной микрокристаллической целлюлозы, кальция фосфата, кальция гидрофосфата, кальция карбоната, сахарозы, глюкозы, фруктозы, декстратов, мальтодекстринов, других сахаров, таких как маннит, лактит, ксилит, сорбит, кальция лактат, или комбинированных разбавителей (например, F-MELT). Крахмалы, такие как прежелатинизированный крахмал, также можно использовать в качестве разбавителя.

Композиция согласно изобретению может также содержать связывающие вещества, такие как повидон, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, низкомолечная гидроксипропилцеллюлоза (содержащая 5-16 мас.% гидроксипропиловых групп), гидроксипропилметилцеллюлоза или другие эфиры целлюлозы, крахмал, прежелатинизированный крахмал, желатин, полиметакрилат или смесь связывающих веществ.

Кроме того, могут также присутствовать разрыхлители и/или высокоэффективные разрыхлители, такие как крахмалы (например, маисовый крахмал, картофельный крахмал), модифицированные крахмалы (натрия гликолят крахмала), модифицированная целлюлоза (кроскармелоза, т.е. поперечно-сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза), поперечно-сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), микрокристаллическая целлюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, Amberlite®, альгиновая кислота, натрия альгинат, гуаровая камедь, геллановая камедь, Xanthan SM®, кальция силикат, магния силикат, магния трисиликат, магния алюмометасиликат (Neusilin®) и другие соли магния. Предпочтительно, чтобы эксципиенты включали по меньшей мере один разрыхлитель или высокоэффективный разрыхлитель, выбранный из кроскармелозы, кросповидона и микрокристаллической целлюлозы.

Дополнительно в качестве эксципиентов могут также присутствовать смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота, магния стеарат, кальция стеарат, натрия лаурилсульфат, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло, натрия стеарилфумарат, тальк, макроголы. Предпочтительно, чтобы эксципиенты включали по меньшей мере одно смазывающее вещество, выбранное из магния стеарата, натрия стеарилфумарата или гидрогенизированного растительного масла.

К композиции согласно изобретению также можно добавлять скользящие вещества. Их можно выбрать из группы, состоящей из талька, кремния диоксида различных сортов (таких как коллоидный или осажденный кремния диоксид) и т.д.

Эксципиенты могут иметь многочисленные функции, т.е. один эксципиент может являться разбавителем и дополнительно связывающим веществом, связывающим веществом и разрыхлителем и т.д.

Как вариант, можно в твердый фармацевтический препарат включать сурфактанты. Сурфактанты могут выбирать из группы неионогенных или ионных сурфактантов или их смесей. Подходящие неионогенные сурфактанты выбраны из группы алкилглюкозидов, алкилмальтозидов, алкилтиоглюкозидов, лаурилмакроглицеридов, полиоксипропилен алкилфенолов, полиоксипропиленалкиловых простых эфиров, сложных эфиров полиэтиленгликоля и жирных кислот, сложных эфиров полиэтиленгликольглицерина и жирных кислот, сложных эфиров полиоксипропиленсорбитана и жирных кислот, полиоксипропилен-полиоксипропилен блокных сополимеров, сложных эфиров полиглицерина и жирных кислот, полиоксипропиленглицеридов, полиоксипропиленовых растительных масел, полиоксипропиленовых гидрогенизированных растительных масел, стеролов и их смесей. Предпочтительными неионогенными сурфактантами являются сложные эфиры полиоксипропиленсорбитана и жирных кислот, которые продают под торговыми названиями Polysorbate или Tween.

Подходящие ионные сурфактанты выбраны из группы солей жирных кислот, солей желчи, фосфолипидов, сложных эфиров фосфорной кислоты, карбоксилатов, сульфатов, сульфонов и их смесей. Предпочтительным ионным сурфактантом является натрия лаурилсульфат.

Дополнительно композиция может содержать подсластители. Примерами подсластителей являются аспартам, ацесульфам К, натрия сахарин, дикалия глицирризинат, посконник крапиволистный и тауматин.

В фармацевтической композиции согласно изобретению также могут содержаться ароматизаторы, такие как природные или синтетические материалы, например ванильный ароматизатор.

Как правило, для получения фармацевтической композиции согласно изобретению можно применять любой способ изготовления фармацевтических композиций, например прямое прессование, влажную (при помощи воды или спирта) или сухую грануляцию и т.д. Предпочтительный способ получения фармацевтических композиций, содержащих арипипразол гемифумарат в качестве активного ингредиента.

ента, включает смешивание указанного активного ингредиента по меньшей мере с одним носителем(лями) или вспомогательным веществом(вами), обычно применяемыми в фармацевтической промышленности, и превращение смеси в готовую лекарственную форму.

Фармацевтическую композицию арипипразола гемифумарата можно подвергать технологической обработке и упаковывать при модифицированной атмосфере. Атмосферу, имеющую модифицированное содержание кислорода или уменьшенное парциальное давление кислорода, можно получить применением пониженного атмосферного давления, например, путем создания частичного вакуума посредством подходящего насоса или путем частичного замораживания или сжижения атмосферы, или путем применения инертного газа, такого как азот или аргон, или путем применения абсорбентов кислорода, хотя высокая эффективность таких абсорбентов, приводящая к очень сильному снижению уровня кислорода, обычно не является необходимой.

Фармацевтическую композицию согласно изобретению можно хранить в упаковке, при этом предпочтительной является блистерная упаковка или флакон. В таком случае формируют упакованную композицию. Упаковка может быть предоставлена посредством улавливания и удаления свободного кислорода. Композицию можно заключить в материал, существенным образом непроницаемый для газообмена, в виде упаковки, которая имеет атмосферу, имеющую требуемое пониженное содержание кислорода. Упаковка, существенным образом непроницаемая для газообмена, предпочтительно выбрана из группы, состоящей из блистерной упаковки на основе двухслойной алюминиевой фольги, блистера, состоящего из алюминийполихлор-3-фторэтиленового гомополимера и поливинилхлоридного ламината, или флакона.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению имеет такой профиль растворения, что по меньшей мере 80% арипипразола гемифумарата растворяется в 0,1 М HCl в течение 30 мин или по меньшей мере 80% арипипразола гемифумарата растворяется в ацетатном буфере с pH 4,5 в течение 30 мин.

Исследования однородности содержания и растворения арипипразола из таблеток согласно примеру 23 показаны ниже. На фиг. 10 показаны профили растворения арипипразола в 900 мл 0,1 М HCl и в 900 мл ацетатного буфера, имеющего pH 4,5, соответственно. Оба профиля показывают, что просеивание положительно влияет на растворение, поскольку растворение просеянного арипипразола гемифумарата происходит на 17-19% быстрее в 0,1 М HCl и на 12-22% в ацетатном буфере.

В дальнейшем изобретение поясняется более детально со ссылкой на примеры и чертежи.

Примеры

I. Синтез.

Пример 1. Получение арипипразола гемифумарата.

4,8 г 7-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил))-3,4-дигидрокарбостирила, полученного, как описано в EP-B-0367141, пример 1, растворяли в 72 мл этанола. К этому раствору добавляли 0,6 г фумаровой кислоты. Суспензию выдерживали при нагревании с обратным холодильником в течение 15 мин и затем охлаждали в течение 3 ч до комнатной температуры. Осадок выделяли фильтрованием и высушивали при 50°C при 40 мм рт. ст. с получением арипипразола гемифумарата с выходом 94,8%.

Диапазон плавления: 187-192°C.

¹H ЯМР (DMSO, диметилсульфоксид): δ 1,60-1,72 (4H, m), 2,38-2,47 (4H, m), 2,59 (4H, bm), 2,99 (4H, bm), 3,92 (2H, t), 6,43-6,44 (1H, d), 6,45-6,50 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 7,02-7,05 (1H, d), 7,12-7,15 (1H, m), 7,29-7,31 (2H, m) и 9,98 (1H, s).

Пример 2. Получение арипипразола гемифумарата из тетрагидрофурана.

1,2 г 7-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил))-3,4-дигидрокарбостирила растворяли в 25 мл тетрагидрофурана. К этому раствору добавляли 0,127 г фумаровой кислоты. Суспензию выдерживали при 20-25°C в течение 12 ч. Осадок выделяли фильтрованием и высушивали при 50°C при 40 мм рт. ст. с получением арипипразола гемифумарата с выходом 62,7%.

Пример 3. Получение арипипразола гемифумарата из ацетонитрила.

1,2 г 7-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил))-3,4-дигидрокарбостирила суспендировали в 25 мл ацетонитрила. К этой суспензии добавляли 0,127 г фумаровой кислоты. Суспензию выдерживали при 20-25°C в течение 12 ч. Осадок выделяли фильтрованием и высушивали при 50°C при 40 мм рт. ст. с получением арипипразола гемифумарата с выходом 89%.

Пример 4. Получение арипипразола гемифумарата из метиленхлорида.

1,2 г 7-(4-(4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил))-3,4-дигидрокарбостирила растворяли в 25 мл метиленхлорида. К этому раствору добавляли 0,127 г фумаровой кислоты. Суспензию выдерживали при 20-25°C в течение 12 ч. Осадок выделяли фильтрованием и высушивали при 50°C при 40 мм рт. ст. с получением арипипразола гемифумарата с выходом 76,8%.

Пример 5. Синтез неочищенного арипипразола.

Суспензию дихлорметана (50 мл) и 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазингидрохлорида (4,65 г) перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор NaOH (0,71 г в 20 мл воды; pH 7-8). После перемешивания в течение 30 мин слои разделяли и экстрагировали водный слой однократно при помощи 10 мл дихлорметана. Органические слои выпаривали в вакууме с получением 4 г 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазина

в виде масла. К раствору 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазина (4 г) в ацетонитриле (20 мл) и воде (30 мл) добавляли 4,8 г 7-(4-(2,3-дихлорфенил)-1-пиперазинил)-3,4-дигидрокарбостирала, 0,2 г натрия иодида и 2,6 мл триэтиламина при интенсивном перемешивании. Всю смесь далее нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и суспендировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Продукт фильтровали и промывали водой (10 мл).

Полученный неочищенный арипипразол представлял собой тип III согласно Aoki (Study on Crystal Transformation of Aripiprazole, The Fourth Japan-Korea Symposium on Separation Technology, p. 937 (1996)). Фотографии частиц арипипразола типа III показаны на фиг. 12.

Пример 6. Получение арипипразола гемифумарата из этанола.

Неочищенный арипипразол (2 г) растворяли в этаноле (20 мл) при нагревании с обратным холодильником. К этому раствору добавляли раствор фумаровой кислоты (0,26 г, 50°C) в этаноле (5 мл). Суспензию выдерживали при нагревании с обратным холодильником в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 ч. Выпавшие в осадок кристаллы выделяли фильтрованием, промывали этанолом (2 мл) и высушивали при 60°C. Выход: 2,15 г (95%), средний размер частиц: 29 мкм, удельная поверхность: 2,4 м²/г.

Пример 7. Получение арипипразола гемифумарата из смеси этанол-вода.

Неочищенный арипипразол (1 г) суспендировали в этаноле (10 мл) и воде (30 мл). Суспензию нагревали до дистилляции для образования раствора и добавляли фумаровую кислоту (0,15 г). Суспензию выдерживали при нагревании с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 ч. Выпавшие в осадок кристаллы выделяли фильтрованием, промывали смесью вода/этанол (5 мл) и высушивали при комнатной температуре. Выход: 1,08 г (96%).

Пример 8. Получение арипипразола фумарата (1:1) типа II.

Неочищенный арипипразол (2 г) суспендировали в ацетонитриле (30 мл) и воде (0,4 мл). Суспензию нагревали до дефлегмации с образованием раствора и добавляли фумаровую кислоту (0,58 г). Суспензию выдерживали при нагревании с обратным холодильником в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавшие в осадок кристаллы выделяли фильтрованием, промывали ацетонитрилом (5 мл) и высушивали при комнатной температуре. Выход: 2,47 г (98%).

II. Фармацевтические препараты.

Перорально распадающиеся таблетки.

A. Сухое гранулирование.

Пример 9. Перорально распадающиеся таблетки с 5 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	5,65*	7,53
Ксилит	39,45	52,60
Микрокристаллическая целлюлоза	10,00	13,33
Кальция силикат	11,25	15,00
Кросповидон	5,00	6,67
Аморфный кремния диоксид	1,50	2,00
Аспартам	1,00	1,33
Аромат ванили	0,40	0,54
Магния стеарат	0,75	1,00
Итого	75,00	100

*соответствует 5 мг арипипразола

Арипипразола гемифумарат смешивали в высокоскоростном смесителе со всеми другими эксципиентами (за исключением части магния стеарата), добавляли 0,25% магния стеарата, смесь компактировали при помощи катка, полученные брикеты измельчали и просеивали, смешивали с оставшимся количеством магния стеарата и прессовали в таблетки. Для дифференцировки между различными дозами активного ингредиента часть микрокристаллической целлюлозы можно заменить различными красителями, такими как оксиды железа.

Б. Влажное гранулирование.

Пример 10. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Маннит	81,90	54,60
Микрокристаллическая целлюлоза	12,00	8,00
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (НПС)	2- 9,00	6,00
Аспартам	1,00	0,67
Аромат ванили	0,80	0,53
Кросповидон	12,00	8,00
Кальция силикат	20,00	13,34
Магния стеарат	2,00	1,33
Итого	150	100
Вода очищенная	достаточное количество	испаряется во время процесса

*соответствует 10 мг арипипразола

Маннит, микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную НПС, аспартам и кросповидон смешивали в подходящем смесителе и гранулировали при помощи очищенной воды. Полученный гранулят высушивали, просеивали и смешивали с арипипразола гемифумаратом, ароматом ванили и кальция силикатом. В конце добавляли магния стеарат и полученную смесь прессовали в таблетки при давлении прессования < 60 N. Время распадаемости находилось в диапазоне от 10 до 20 с (вода очищенная при 37°C, Европейская Фармакопея (Ph. Eur.)).

Пример 11. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Маннит	17,70	11,80
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	50,00	33,33
Прежелатинизированный крахмал	7,50	5,00
Аспартам	2,00	1,33
Аромат ванили	1,00	0,67
Кросповидон	15,00	10,00
Коллоидный кремния диоксид	2,00	1,33
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 112)	35,00	23,34
Микрокристаллическая целлюлоза и гуаровая камедь (Avicel CE 15)	7,00	4,67
Натрия лаурилсульфат	0,50	0,33
Магния стеарат	1,00	0,67
Итого	150	100,00
Вода очищенная	достаточное количество	испаряется во время процесса

*соответствует 10 мг арипипразола

Арипипразола гемифумарат, маннит, микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH 101), прежелатинизированный крахмал и половину кросповидона смешивали в подходящем грануляторе и гранулировали при помощи раствора натрия лаурилсульфата в воде. Гранулы высушивали и просеивали, добавляли все другие ингредиенты и смесь с добавленным смазывающим веществом прессовали в таблетки при давлении прессования < 60 N. Время распадаемости находилось в диапазоне от 10 до 20 с (вода очищенная при 37°C, Ph. Eur.).

Пример 12. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Ксилит	55,91	37,27
Микрокристаллическая целлюлоза	30,48	20,32
Низкозамещенная НРС	9,00	6,00
Кросповидон	10,00	6,67
Маннит	30,00	20,00
Аромат ванили	0,81	0,54
Аспартам	1,00	0,67
Магния стеарат	1,50	1,00
Итого	150,00	100
Вода очищенная	достаточное количество	испаряется во время процесса

*соответствует 10 мг арипипразола

Ксилит, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную НРС, аспартам и кросповидон смешивали в подходящем смесителе и гранулировали при помощи очищенной воды. Полученный гранулят высушивали, просеивали и смешивали с арипипразола гемифумаратом и ароматом ванили. В конце добавляли магния стеарат и полученную смесь прессовали в таблетки круглой формы.

Пример 13. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Сахароза	65,27	43,51
Повидон	4,35	2,90
Диоксид кремния, коллоидный безводный	1,09	0,73
Натрия гликолят крахмала	10,00	6,67
Кукурузный крахмал	53,73	35,82
Аспартам	0,69	0,46
Аромат ванили	2,07	1,38
Магния стеарат	1,50	1,00
Итого	150,00	100
Вода очищенная	достаточное количество	испаряется во время процесса

*соответствует 10 мг арипипразола

Арипипразола гемифумарат, сахарозу и кукурузный крахмал смешивали в грануляторе. Гранулирующую жидкость готовили растворением повидона в очищенной воде и распыляли на порошок смеси. Полученный гранулят высушивали и просеивали. В конце добавляли аромат ванили, аспартам, натрия гликолят крахмала, диоксид кремния и магния стеарат и полученную смесь прессовали в таблетки.

Пример 14. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Ксилит	80,47	53,65
Магния алюмосиликат	22,50	15,00
Микрокристаллическая целлюлоза	22,50	15,00
Аспартам	3,00	2,00
Аромат ванили	0,23	0,15
Кросповидон	9,00	6,00
Магния стеарат	1,00	0,67

Итого	150,00	100,00
Вода очищенная	достаточное количество	испаряется во время процесса

*соответствует 10 мг арипипразола

Арипипразола гемифумарат, ксилит, магния алюмосиликат, часть микрокристаллической целлюлозы, аспартам, ароматизатор и кросповидон смешивали в подходящем смесителе и гранулировали при помощи воды очищенной. Полученный гранулят высушивали, просеивали и гомогенно смешивали с оставшимся количеством микрокристаллической целлюлозы и магния стеаратом. Полученную смесь для таблетирования прессовали в таблетки.

В. Прямое прессование.

Пример 15. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Мальтодекстрин (Maltrin QD)	75,90	50,60
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 105)	10,00	6,67
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	10,00	6,67
Аспартам	1,00	0,67
Аромат ванили	0,80	0,53
Кросповидон	10,00	6,67
Кальция силикат	30,00	20,00
Магния стеарат	1,00	0,66
Итого	150	100

*соответствует 10 мг арипипразола

Все ингредиенты, за исключением магния стеарата, смешивали в подходящем смесителе. Магния стеарат добавляли в конце и смесь для таблетирования с добавленным смазывающим веществом прессовали в таблетки с использованием пуансонов круглой формы. Время распадаемости составляло приблизительно 20 с (вода очищенная при 37°C, Ph. Eur.) при прочности таблеток, равной примерно 50 N.

Пример 16. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Pharmburst™	133,00	88,67
Ацесульфам К	0,22	0,15
Аспартам	0,23	0,15
Аромат ванили	2,25	1,50
Магния стеарат	1,50	1,00
Тальк	1,50	1,00
Итого	150,00	100

*соответствует 10 мг арипипразола

Все ингредиенты, за исключением магния стеарата, гомогенно перемешивали в подходящем смесителе. Магния стеарат добавляли в конце и смесь для таблетирования с добавленным смазывающим веществом прессовали в таблетки с использованием пуансонов круглой формы.

Пример 17. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Pharmburst™	132,85	88,57
Сукралоза	0,45	0,30
Аромат ванили	2,25	1,50
Натрия стеарилфумарат	3,15	2,10
Итого	150,00	100

*соответствует 10 мг арипипразола

Все ингредиенты, за исключением магния стеарата, гомогенно перемешивали в подходящем смеси-

теле. Натрия стеарилфумарат добавляли в конце и смесь для таблетирования с добавленным смазывающим веществом прессовали в таблетки с использованием пуансонов круглой формы.

Пример 18. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
F-MELT**	137,20	91,47
Натрия стеарилфумарат	1,50	1,00
Итого	150	100

*соответствует 10 мг арипипразола

**F-MELT®C содержит маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и безводный двухосновный кальция фосфат. F-MELT®M содержит маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и магния алюмометасиликат.

Были приготовлены две прописи с различным типом F-MELT.

Арипипразола гемифумарат и F-MELT гомогенно смешивали в подходящем смесителе. Добавляли смазывающее вещество натрия стеарилфумарат. Полученную смесь для таблетирования прессовали в таблетки.

Г. Формование.

Пример 19. Перорально распадающиеся таблетки с 10 мг действующего вещества

	Количество / мг	Количество / масс. %
Арипипразола гемифумарат	11,30*	7,53
Ксилит	84,10	56,07
Натрия гликолят крахмала	4,50	3,00
Крахмал 1500 LM	48,58	32,39
Аспартам	0,25	0,17
Аромат ванили	1,27	0,84
Итого	150,00	100

*соответствует 10 мг арипипразола

Все ингредиенты гомогенно смешивали, увлажняли очищенной водой и замешивали тестообразную массу. Смесь формовали прессованием с использованием пуансона круглой формы для получения таблеток. Полученные таблетки высушивали.

Таблетки с немедленным высвобождением.

А. Прямое прессование.

Таблетки из примеров 20 и 21 получали прямым прессованием.

Краситель оксид железа (красный) смешивали с небольшим количеством целактозы и добавляли к арипипразола гемифумарату, оставшейся части целактозы и всем другим эксципиентам в подходящем смесителе. Все ингредиенты гомогенно перемешивали и прессовали в таблетки с использованием пуансонов круглой формы.

Пример 20. Таблетки с немедленным высвобождением с 30 мг действующего вещества

	Количество (мг)	Количество (масс. %)
Арипипразола гемифумарат	33,88*	7,5
Целактоза	306,30	68,1
Микрокристаллическая целлюлоза	90,00	20,0
Натрий-кроскармеллоза	15,00	3,3
Магния стеарат	4,50	1,0
Оксид железа	0,32	0,07
Итого	450,00	100

*соответствует 30 мг арипипразола

Пример 21. Таблетки с немедленным высвобождением с 30 мг действующего вещества

	Количество (мг)	Количество (масс.%)
Арипипразола гемифумарат	33,88*	7,5
Целлактоза	356,30	79,11
Прежелатинизированный крахмал	40,30	8,96
Кукурузный крахмал	15	3,33
Магния стеарат	4,50	1,00
Оксид железа	0,32	0,07
Итого	450,00	100

*соответствует 30 мг арипипразола

Б. Влажное гранулирование.

Таблетки из примеров 22 и 23 получали влажным гранулированием.

Смесь арипипразола гемифумарата, лактозы моногидрата, кукурузного крахмала, гидроксипропилцеллюлозы и оксида железа увлажняли водой очищенной и замешивали тестообразную массу. Гранулы высушивали и просеивали. В конце добавляли к сухому грануляту микрокристаллическую целлюлозу и магния стеарат и полученную смесь для таблетирования прессовали в таблетки с использованием пуансонов круглой формы.

Пример 22. Таблетки с немедленным высвобождением с 30 мг действующего вещества

	Количество (мг)	Количество (масс.%)
Арипипразола гемифумарат	33,88*	7,5
Лактозы моногидрат	207,06	46,0
Кукурузный крахмал	51,77	11,5
Микрокристаллическая целлюлоза	132,80	29,5
Гидроксипропилцеллюлоза	19,67	4,4
Магния стеарат	4,50	1,0
Оксид железа	0,32	0,07
Итого	450,00	100

*соответствует 30 мг арипипразола

Пример 23. Таблетки с немедленным высвобождением с 30 мг действующего вещества.

Смесь арипипразола гемифумарата и всех других ингредиентов за исключением магния стеарата увлажняли водой очищенной и замешивали тестообразную массу. Влажные гранулы высушивали и просеивали. В конце добавляли к сухому грануляту магния стеарат и полученную смесь для таблетирования прессовали в таблетки с использованием пуансонов круглой формы диаметром 11 мм.

	Количество (мг)	Количество (масс.%)
Арипипразола гемифумарат	33,88*	7,5
Лактозы моногидрат	296,76	65,9
Кукурузный крахмал	52,06	11,6
Микрокристаллическая целлюлоза	52,06	11,6
Гидроксипропилцеллюлоза	10,41	2,3
Магния стеарат	4,50	1,0
Оксид железа	0,32	0,07
Итого	450,00	100

*соответствует 30 мг арипипразола

Пример 24. Результаты определения однородности содержания арипипразола в таблетках из примера 23.

Однородность содержания арипипразола в таблетках, которые получены просеиванием арипипразола гемифумарата с частью разбавителя перед гранулированием, в сравнении с однородностью содержания в таблетках, полученных без просеивания

	Содержание арипипразола (%)	
	без просеивания	с просеиванием
1	104,7	100,1
2	103,1	100,4
3	107,3	103,4
4	100,5	104,8
5	103,5	100,9
6	107,5	101,5
7	101,2	101,8
8	104,1	101,8
9	102,0	101,9
10	103,3	103,5
среднее	103,7	102,0
стандартное отклонение	2,31	1,5
относительное стандартное отклонение	2,23	1,5
дисперсионный анализ	7,74	4,1

Как можно видеть, содержание арипипразола в таблетках, которые получены просеиванием арипипразола гемифумарата с частью разбавителя перед гранулированием, является более однородно распределенным, чем в таблетках без просеивания активного ингредиента перед процессом гранулирования.

Пример 25. Получение аморфного арипипразола гемифумарата.

Аморфную форму арипипразола гемифумарата получали нагреванием кристаллического арипипразола гемифумарата до температуры, равной выше 203°C, с последующим охлаждением во льду.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Арипипразола гемифумарат, отличающийся тем, что соотношение между арипипразолом и фумаратом составляет 2:1.

2. Арипипразола гемифумарат по п.1, отличающийся тем, что он является кристаллическим.

3. Арипипразола гемифумарат по п.2, характеризующийся порошковой рентгенограммой, имеющей пики примерно при 12,1, 15,8, 17,9, 19,7, 21,8 ± 0,2° угла 2θ.

4. Арипипразола гемифумарат по п.3, который дополнительно отличается тем, что имеет пики при примерно 6,7, 8,9, 11,1, 12,1, 15,8, 17,9, 19,7, 21,8, 24,6 ± 0,2° угла 2θ.

5. Арипипразола гемифумарат по п.2, отличающийся тем, что он имеет эндотметрический пик на термограмме, полученной методом дифференциальной сканирующей колориметрии (DSC), примерно при 187-192°C.

6. Арипипразола гемифумарат по п.1, отличающийся порошковой рентгенограммой, представленной на фиг. 1.

7. Арипипразола гемифумарат по п.1, отличающийся термограммой, полученной методом DSC, представленной на фиг. 2.

8. Арипипразола гемифумарат по п.1, отличающийся тем, что он является аморфным.

9. Аморфный арипипразола гемифумарат по п.8, характеризующийся порошковой рентгенограммой, представленной на фиг. 6.

10. Способ получения арипипразола гемифумарата, при котором:

А) арипипразол растворяют в растворителе при температуре, составляющей от 15°C до температуры дефлегмации использованного растворителя;

Б) фумаровую кислоту добавляют в молярном соотношении 0,5-0,7 по отношению к арипипразолу и смесь нагревают до температуры, составляющей от 15°C до температуры дефлегмации использованного растворителя;

В) полученный раствор, необязательно, охлаждают и

Г) выпавший осадок, необязательно, фильтруют.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что арипипразол и фумаровую кислоту добавляют в обратном порядке, а именно арипипразол добавляют к фумаровой кислоте.

12. Способ по п.10 или 11, где органический растворитель выбран из углеводородов, галогенированных углеводородов, простых эфиров, сложных эфиров, кетонов и спиртов или комбинации указанных растворителей.

13. Способ по п.12, где органический растворитель представляет собой этанол, тетрагидрофуран, ацетонитрил и/или метиленхлорид.

14. Арипипразола гемифумарат по п.1, имеющий средний размер частиц менее 70 мкм.

15. Арипипразола гемифумарат по п.14, имеющий средний размер частиц менее 50 мкм.

16. Арипипразола гемифумарат по п.15, имеющий средний размер частиц менее 30 мкм.

17. Арипипразола гемифумарат по п.16, имеющий средний размер частиц менее 20 мкм.

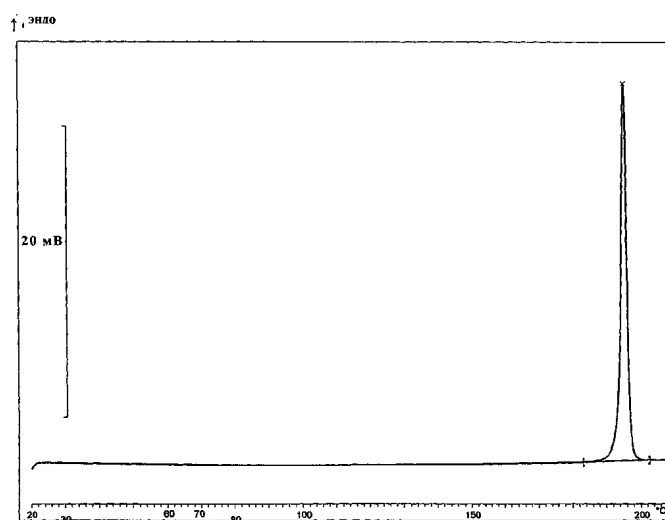
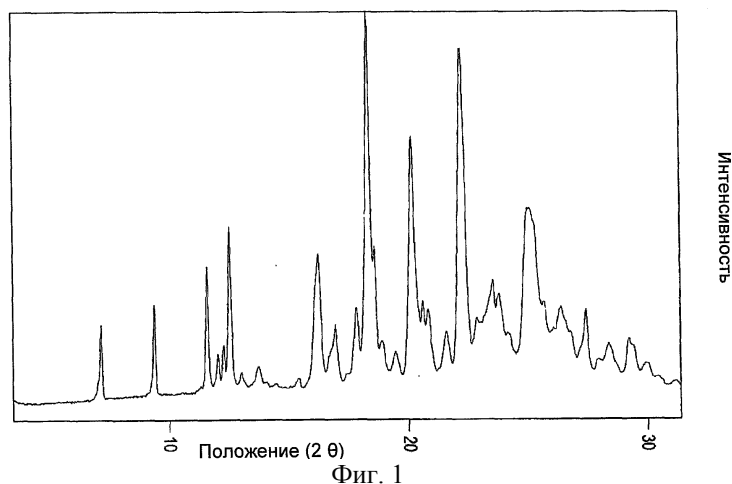
18. Фармацевтическая композиция для лечения шизофрении, содержащая арипипразола гемифумарат по любому из пп.1-9 или 14-17 и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

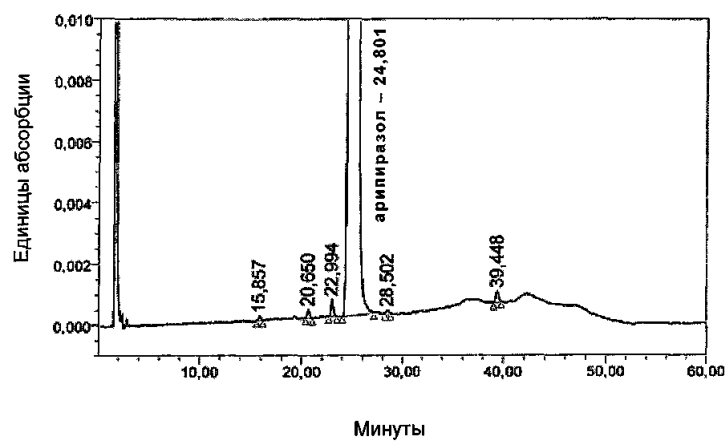
19. Фармацевтическая композиция по п.18, имеющая такой профиль растворения, что по меньшей мере 80% арипипразола растворяется в 0,1 М HCl в течение 30 мин.

20. Фармацевтическая композиция по п.18, которая имеет такой профиль растворения, что по меньшей мере 80% арипипразола растворяется в ацетатном буфере с pH 4,5 в течение 30 мин.

21. Применение арипипразола гемифумарата для получения фармацевтической лекарственной формы.

22. Применение по п.21, отличающееся тем, что арипипразола гемифумарат представляет собой арипипразола гемифумарат по любому из пп.1-9 или 14-17.

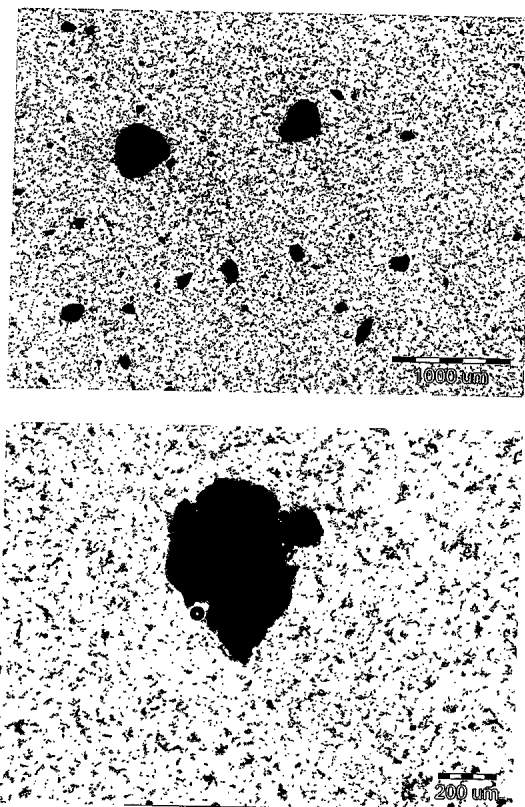




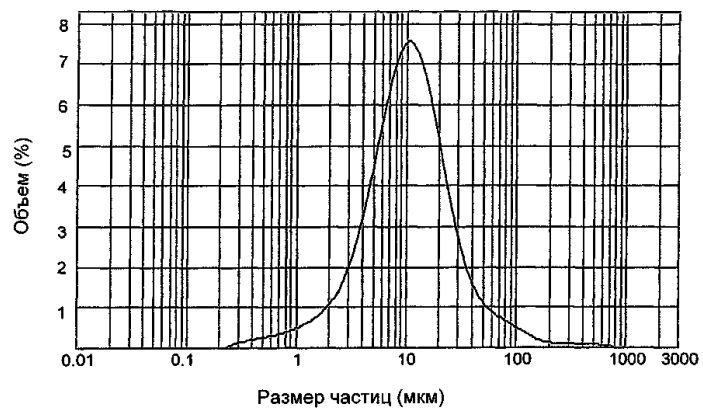
Пробирка 3

	Пробирка	Название пика	Время удерживания RT	Площадь	% Площади
1	3		15,9	2598,664948	0,01
2	3		20,6	4979,379263	0,02
3	3		23,0	9109,952387	0,04
4	3	арипиразол	24,8	21926543,142639	99,88
5	3		28,5	1769,598339	0,01
6	3		39,4	7507,542617	0,03

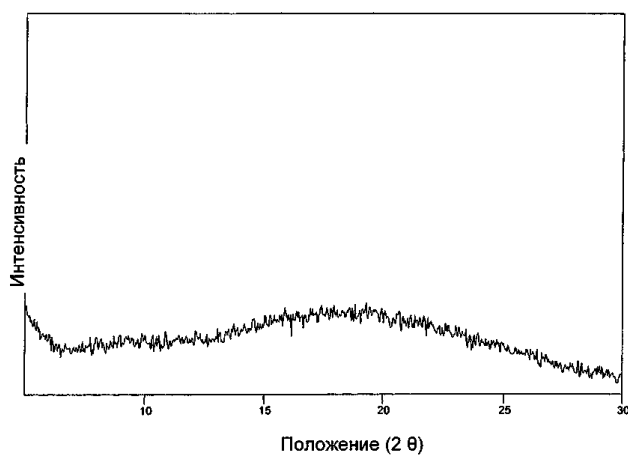
Фиг. 3



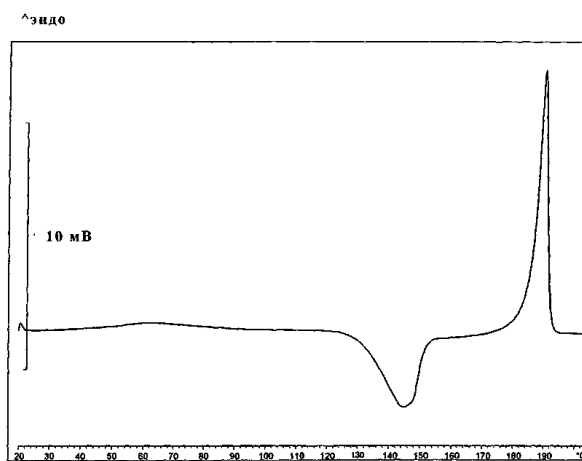
Фиг. 4



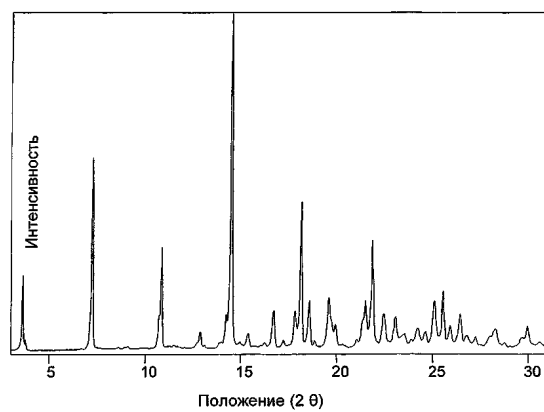
Фиг. 5



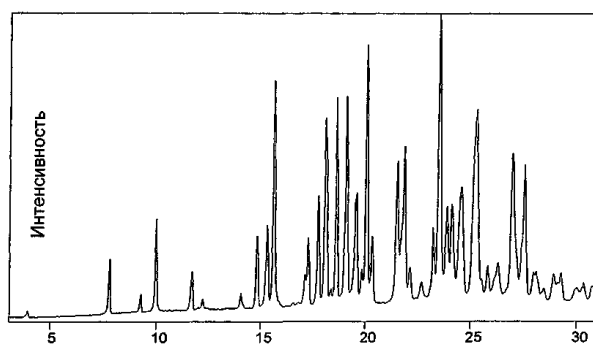
Фиг. 6



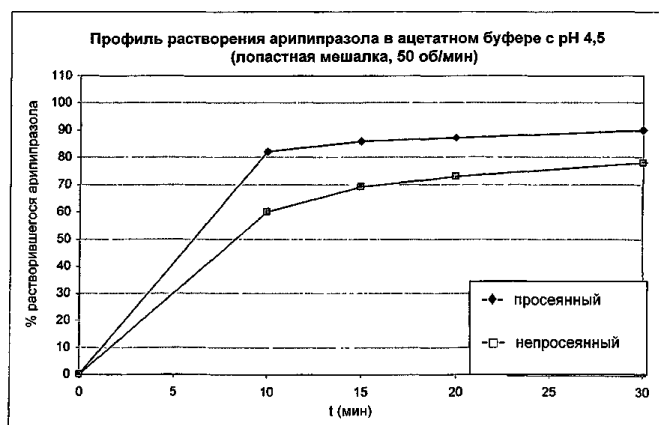
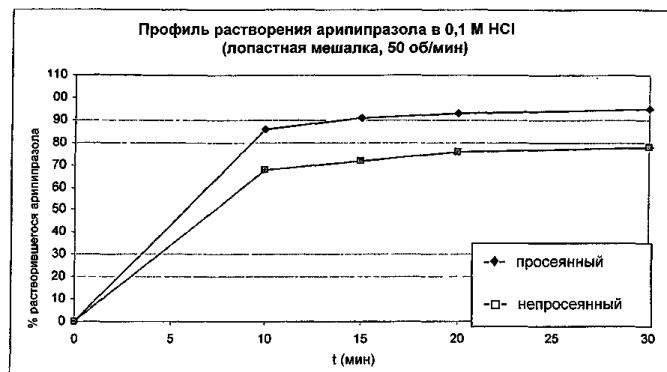
Фиг. 7



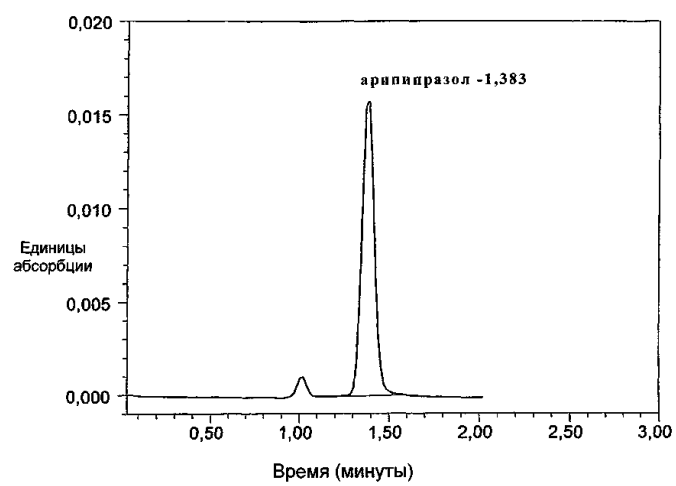
Фиг. 8



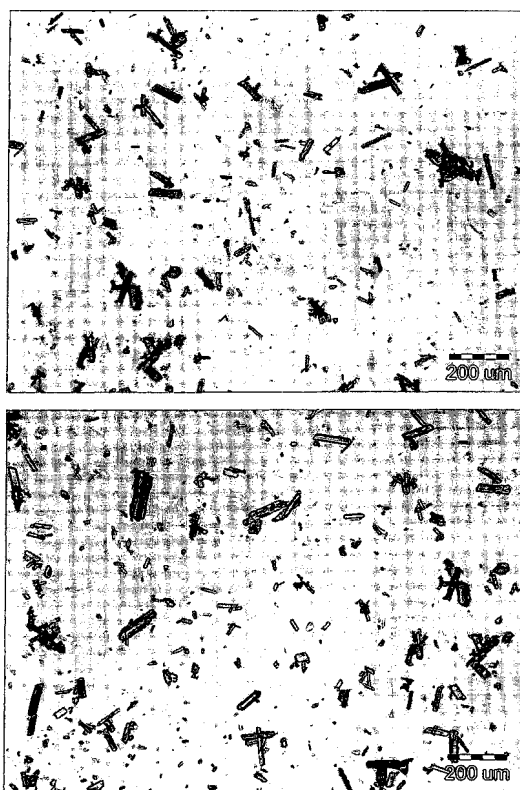
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12

