



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324373**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 47/48 (2006.01)

C07D 237/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19985192	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.04.01 PCT/IB97/00321
(22)	Inng.dag	1998.11.06	(85)	Videreføringsdag	1998.11.06
(24)	Løpedag	1997.04.01	(30)	Prioritet	1996.05.07, US, 19204
(41)	Alm.tilgj	1998.11.06			
(45)	Meddelt	2007.10.01			
(73)	Innehaver	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, NY10017 NEW YORK, US			
(72)	Oppfinner	Yesook Kim, Branford, CT, US Kevin Charles Johnson, Niantic, CT, US Ravi Mysore Shanker, Westerley, RI, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Stoffblanding som omfatter et farmasøytisk akseptabelt salt av en arylpiperazinyl C2- eller C4-alkylenheterocyclus og et cyklodekstrin, samt et salt av ziprasidon			
(56)	Anførte publikasjoner	US 4 831 031			
(57)	Sammendrag				

Stoffblandinger omfattende et farmasøytisk akseptabelt salt av en arylheterocyklisk forbindelse, så som ziprasidon, i et cyklodekstrin. Foretrukne cyklodekstriner er SBECD og HPBCD. Blandingen kan omfatte en tørr blanding, et tørt inklusjonskompleks eller en vandig løsning.

Salt/cyklodekstrininklusionskomplekset skal fortrinnsvis tilveiebringe en mengde av ziprasidon på minst 2,5 mgA/ml når komplekset blir løst i vann ved 40% vlv. Forskjellige ziprasidonsalter blir foretrukket, innbefattet mesylatet, esylatet, besylatet, tartratet, napsylatet og tosylatet.

Denne oppfinnelse vedrører en stoffblanding omfattende et farmasøytisk askeptabelt salt av en arylpiperazinyl-C₂ eller -C₄ alkylheterosyklus og et cyclodekstrin, samt et salt av ziprasidon.

Formulering av farmasøytiske doseringsformer blir ofte hindret av dårlig vandig løselighet og/eller stabilitet av medikamentet av interesse, og som i sin tur alvorlig kan begrense dens terapeutiske anvendelse. På den annen side vil økende medikamentløselighet og stabilitet gjennom hensiktsmessig formulering følgelig kunne føre til øket terapeutisk virkning av legemidlet. Forskjellige fremgangsmåter er blitt anvendt for å øke løseligheten og stabiliteten av legemidler så som anvendelse av organiske løsningsmidler, emulsjoner, liposomer og miceller, justeringer av pH og dielektrisitetskonstanten for løsningsmiddelsystemer for formuleringer, kjemiske modifikasjoner, og kompleksering av legemidlene med hensiktsmessige komplekseringsmidler så som cyclodekstriner.

Cyclodekstriner, av og til referert til som Schardingers dekstriner, ble først isolert av Villiers i 1891 som nedbrytningsprodukt av potetstivelse ved hjelp av *Bacillus amylobacter*. Grunnlaget for cyclodekstrinkjemien ble lagt av Schardinger i perioden 1903-1911. Inntil 1970 kunne det imidlertid produseres bare små mengder av cyclodekstriner i laboratoriet, og de høye produksjonskostnader var en hindring for anvendelse av cyclodekstriner i industrien. I senere år er det blitt oppnådd dramatiske forbedringer i cyclodekstrinproduksjon og rensing, og cyclodekstriner er blitt mye billigere, og har derved muliggjort den industrielle anvendelse av cyclodekstriner.

Cyclodekstriner er sykliske oligosakkarider med hydroksylgrupper på den ytre overflate og et tomt hulrom i senteret. Deres ytre overflate er hydrofil, og derfor er de vanligvis løselige i vann, men hulrommet har lipofil karakter. De vanligste cyclodekstriner er α -cyclodekstrin, β -cyclodekstrin og γ -cyclodekstrin, bestående av henholdsvis 6, 7 og 8 α -1,4-bundede glukoseenheter. Antallet av disse enheter bestemmer størrelsen av hulrommet.

Cyclodekstriner er i stand til å danne inklusjonskomplekser med en rekke forskjellige hydrofobe molekyler ved å ta opp et helt molekyl (et «gjestemolekyl»), eller en del av det, i det tomme hulrom. Stabiliteten av det resulterende kompleks avhenger av hvor godt gjestemolekylet passer inn i cyclodekstrinets hulrom. Vanlige cyclodekstrinderivater blir dannet ved alkylering (f.eks. metyl-og-etyl- β -cyclodekstrin)

eller hydroksyalkylering av hydroksyetylderivatene av α -, β - og γ -cyklodekstrin, eller ved substitusjon av de primære hydroksylgrupper med sakkarider (f.eks. glukosyl og maltosyl- β -cyklodekstrin). Hydroksypropyl- β -cyklodekstrin og dets fremstilling ved propylenoksydaddisjon til β -cyklodekstrin, og hydroksyetyl- β -cyklodekstrin og dets fremstilling ved etylenoksydaddisjon til β -cyklodekstrin, er beskrevet i et patent av Gramera et al. (US patent nr. 3.459.731, gitt august 1969) for over 20 år siden.

Selv om cyclodekstriner er blitt anvendt til å øke løseligheten, oppløsnings-hastigheten og/eller stabiliteten av svært mange forbindelser, er det også kjent at det er mange medikamenter for hvilke cyclodekstrinkompleksing enten ikke er mulig eller ikke gir noen fordeler. Se J. Szejtli, Cyclodextrins in Drug Formulations: Part II, Pharmaceutical Technology, 24-38, august 1991.

Det blir vanligvis antatt at et salt av et medikament vil løse seg i et cyclodekstrinholdig vandig medium ved ganske enkelt å dissosiere under dannelse av et ladet medikamentmolekyl og et mot-ion, og at det er det dissosierte (ladede) medikamentmolekyl som virker som en gjestegruppe og danner inklusjonskomplekser med cyclodekstrinet. En konsekvens av dette er den antagelse at det ikke er noen forskjeller i likevektsløselighet blant saltene av et gitt medikament i et bestemt cyclodekstrin. Dersom det således genereres et løselighetsfasediagram for et bestemt medikament i et spesielt vandig cyclodekstrin (dvs. et diagram av likevektsløseligheten av et medikamentsalt i det vandige cyclodekstrin som funksjon av cyclodekstrinkonsentrasjonen), bør forskjellige salter av medikamentet fremkomme i diagrammet som linjer med samme helling.

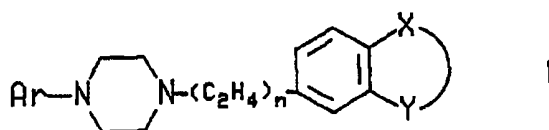
Den foreliggende oppfinnelse er basert bl.a. på den bestemmelse at løseligheten av forbindelsene presentert nedenfor vil hjelpe til å danne stabile inklusjonskomplekser med cyclodekstriner, og at slike inklusjonskomplekser er svært vannløselige i forhold til det ikke-komplekserte medikament.

Den foreliggende oppfinnelse er videre basert på den uventede og overraskende oppdagelse at, i et bestemt cyclodekstrin vil det være løselighetsforskjeller blant spesielle salter av de arylheterosykliske forbindelser som er anvendelige heri. Et spesielt salt av en bestemt arylheterosyklisk forbindelse kan ha mye høyere løselighet i en spesiell vandig cyclodekstrinløsning enn et annet salt av den samme arylheterosyklus i det samme cyclodekstrin. Noen salter har uventet høy løselighet.

Mange, om ikke alle, av saltene undersøkt for denne oppfinnelse hadde sin egen bestemte helling når de ble avsatt på et løselighetsfasediagram.

I det spesielle tilfelle av det arylheterosykliske ziprasidon er det blitt bestemt at løselighetsrekkefølgen (f.eks. den økende løselighetsrekkefølge) av en serie av forskjellige ziprasidonsalter i vandig cyclodekstrinløsning ikke nødvendigvis vil korrelere med løselighetsrekkefølgen av de samme salter i vann.

I en utførelse skal denne oppfinnelse tilveiebringe stoffblandinger omfattende et cyclodekstrin og et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse (referert til heri som en «arylheterosyklisk forbindelse») med formelen



hvor

Ar er benzoisotiazolyl eller et oksyd eller dioksyd derav hvert eventuelt substituert med en fluor, klor, trifluormetyl, metoksy, cyano eller nitro:

n er 1 eller 2; og

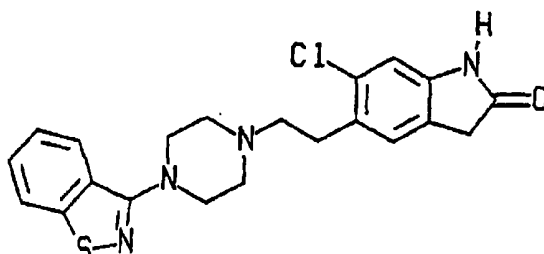
X og Y sammen med den fenylgruppe som de er bundet til danner benzotiazolyl; 2-aminobenzotiazolyl; benzoisotiazolyl; indazolyl; 3-hydroksyindazolyl; indolyl; oksindolyl eventuelt substituert med en til tre av (C_1-C_3) alkyl, eller en av klor, fluor eller fenyl, idet nevnte fenyl eventuelt er substituert med en klor eller fluor; benzoksazolyl; 2-aminobenzoksazolyl; benzoksazolonyl; 2-aminobenzoksazolinyl; benzotiazolonyl; benzoimidazolonyl; eller benzotriazolyl. De foregående forbindelser er beskrevet i US patent 4.831.031.

En foretrukket undergruppe av blandingene ovenfor er den undergruppe hvori X og Y sammen med den fenyl som de er bundet til danner oksindol. En foretrukket undergruppe innenfor denne undergruppe fremkommer når oksindolgruppen er 6-kloroksidol-5-yl.

En ytterligere foretrukket undergruppe av blandinger er den undergruppe hvori Ar er benzoisotiazolyl.

En ytterligere foretrukket undergruppe av blandinger er den undergruppe hvori n er 1.

En foretrukket arylheterosyklisk forbindelse er ziprasidon som har strukturen



5 Som også beskrevet i det tidligere nevnte US patent 4.831.031 har den anvendelse som neuroleptikum, og er således anvendelig som middel mot psykose.

Ytterligere foretrukne stoffblandinger omfatter et farmasøytisk akseptabelt salt av ziprasidon og et cyclodekstrin, hvori nevnte salt er valgt fra tosylat, tartrat, napsylat, besylat, aspartat, esylat og mesylatsaltet; og hvori nevnte cyclodekstrin er
10 valgt fra γ -cyclodekstrin, SBECD og HPBCD.

Denne oppfinnelse tilveiebringer således stoffblandinger omfattende et farmasøytisk akseptabelt salt av en arylheterosyklisk forbindelse og et cyclodekstrin. Blandingene kan administreres oralt, f.eks. som tabletter eller kapsler, eller parenteralt, f.eks. som en injiserbar blanding eller ved inhalasjon til et pattedyr med
15 behov derav.

Uttrykket «stoffblanding(er)» som anvendt heri innbefattet de vedlagte krav skal bl.a. omfatte blandinger av en arylheterosyklisk forbindelse og et cyclodekstrin som er tørre fysiske blandinger, som er tørre inklusjonskomplekser, og som er vandige løsninger av løste inklusjonskomplekser. En blanding kan f.eks. omfatte en
20 tørr blanding av en arylheterosyklisk forbindelse, fysisk blandet med et tørt cyclodekstrin. I en foretrukket utførelse kan en blanding også omfatte en vandig løsning som er blitt lyofilisert eller på annen måte tørket (f.eks. i en vakuumovn eller annen egnet innretning), slik at blandingen omfatter et tørt, pre-dannet inklusjonskompleks av cyclodekstrinkompleksert arylheterosyklisk forbindelse som senere kan
25 rekonstitueres. En blanding kan også omfatte selve den vandige løsning, dvs. en arylheterosyklisk forbindelse pluss cyclodekstrin pluss vann. Inklusjonskomplekser er således innenfor rammen av betegnelsen «stoffblanding» enten de er dannet på forhånd, dannet *in situ*, eller dannet *in vivo*.

Det arylheterosykliske salt er fordelaktigvis relativt sterkt løselig i vandig cyklodekstrinløsning, og dersom det administreres parenteralt til en pasient som en vandig løsning kan det følgelig administreres i et relativt lite injeksjonsvolum.

Fysiske blandinger av et cyklodekstrin og en arylheterosyklisk forbindelse anvendes effektivt og er innenfor rammen av denne oppfinnelse. En blanding av et cyklo-
5 dekstrin og en arylheterosyklisk forbindelse, anvendt f.eks. som fylling i en kapsel eller komprimert til en tablett for oral administrering, vil danne et inklusjonskompleks ved eksponering for et vandig bruksmiljø så som den luminale væske i mage/tarm-
10 kanalen eller spyttvæsken i munnhulen og derved hjelpe til å øke biotilgjengeligheten i forhold til det ikke-komplekserte medikament. Cyklodekstrin kan være tilstede i en mengde over den som er nødvendig for å kompleksere medikamentet fullstendig, siden ekstra cyklodekstrin vil hjelpe til å løse opp doseringsformen når det kommer i kontakt med vandig væske.

I et ytterligere aspekt vil denne oppfinnelse tilveiebringe stoffblandinger egnet
15 for administrering til en human pasient som en løsning (f.eks. som en injiserbar løsning eller intranasalt), omfattende et inklusjonskompleks av et salt av ziprasidon i et cyklodekstrin. Fordelaktigvis i en foretrukket utførelse vil nevnte inklusjonskompleks tilveiebringe en mengde av ziprasidon på minst 2,5 mgA/ml når mengden av ziprasidon (eller annen arylheterosyklisk forbindelse) som tilveiebringes av nevnte
20 kompleks blir målt ved en cyklodekstrinkonsentrasjon på 40% v/v i vann.

Inklusjonskomplekser som tilveiebringer minst 10 mgA/ml av ziprasidon ved 40% v/v i vann blir mer foretrukket.

Inklusjonskomplekser som tilveiebringer minst 15 mgA/ml av ziprasidon ved 40% v/v blir mest foretrukket.

Som et ytterligere trekk ifølge denne oppfinnelse tilveiebringes mesylat, esylat
25 og tartratsalter av ziprasidon.

Uttrykket «mgA» indikerer vekten (i mg) av ziprasidon (eller annen arylheterosyklisk forbindelse) beregnet som den frie base (for ziprasidon er molekylvekten lik 412,9).

Uttrykket «målt ved en cyklodekstrinkonsentrasjon på 40% v/v i vann» som
30 anvendt ovenfor og i kravene tilveiebringer en standard som løselighetsgraden av et spesielt inklusjonskompleks av ziprasidon i et spesielt cyklodekstrin, og følgelig dets anvendelighet, kan sammenlignes med. Uttrykket skal ikke tolkes som en begrensnings av denne oppfinnelse på noen som helst måte. Anta f.eks. at en testløsning av

et spesielt cyclodekstrin X i vann blir laget opp til 40% v/v («v/v» er naturligvis basert på vekten «v/» av cyclodekstrinet i vann, mens «/v» refererer til det totale løsningsvolum) og at denne testløsning, ved likevektsløselighet, tilveiebringer en konsentrasjon på 10 mgA/ml av ziprasidonsalt Y. Det (tørre eller ikke-solvatiserte) inklusjonskompleks (dvs. av ziprasidonsaltet Y i cyclodekstrin X) som anvendes til å lage den 40% testløsning representerer således et foretrukket inklusjonskompleks fordi det overskrider standarden på 2,5 mgA/ml. Dersom det antas at løselighetsfasediagrammet for ziprasidonsalt X er lineært og passerer gjennom origo, vil et inklusjonskompleks av salt Y i det samme cyclodekstrin X, f.eks. ved en vandig cyclodekstrinkonsentrasjon på 20% v/v, gi 5 mgA/ml. Inklusjonskomplekset som anvendes til å lage denne andre løsning er like foretrukket selv om en annen konsentrasjon av cyclodekstrin i vann ble anvendt til å gjøre løselighetsmålingen av ziprasidonsalt.

Sett på en annen måte vil en testkonsentrasjon av vandig cyclodekstrin på 40% v/v gi et punkt hvor det kan gjøres en bestemmelse med hensyn til hvorvidt et cyclodekstrin-inklusionskompleks av et bestemt ziprasidonsalt i et spesielt cyclodekstrin kan gi minst 2,5 mgA/ml av ziprasidon. Dersom en slik bestemmelse er positiv blir det foretrukket et hvilket som helst inklusjonskompleks laget med dette salt og dette cyclodekstrin.

Bruken av betegnelsen «salt» heri, innbefattet de vedlagte kravene, skal forstås å referere til farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av arylheterosykliske forbindelser, innbefattet ziprasidon. De anvendte salter kan være vannfrie eller i form av ett eller flere solvater, så som hydrater, innbefattet blandinger derav. Saltene kan forekomme i forskjellige polymorfe former. F.eks. kan samtidig verserende foreløpige US søknad 60/016537 beskrive mesylat-trihydratsaltet av ziprasidon. Samtidig verserende foreløpige US søknad 60/016757, inkorporert heri ved referanse, beskriver mesylat-dihydratsaltet av ziprasidon.

«Produktløsning» som anvendt heri, innbefattet de vedlagte krav, betyr en vandig løsning av et salt av et arylheterosyklisk (innbefattet ziprasidon) inklusjonskompleks i et cyclodekstrin, og denne løsning er farmasøytisk akseptabel og klar for administrering til en pasient.

Det faktum at forskjellige arylheterosykliske salter kan ha forskjellige løseligheter i en bestemt vandig cyclodekstrinløsning er generelt anvendbart på cyklo-

dekstriner, innbefattet de som for tiden er kjent. Anvendelige cyclodekstriner inkluderer α -, β - og γ -cyclodekstriner, metylerte cyclodekstriner, hydroksypropyl- β -cyclodekstrin (HPBCD), hydroksyetyl- β -cyclodekstrin (HEBCD), forgrenede cyclodekstriner hvori en eller to glukoser eller maltoser er enzymatisk bundet til cyclodekstrinringen, etyl- og etyl-karboksymetyl-cyclodekstriner, dihydroksypropyl-cyclodekstriner og sulfoalkyleter-cyclodekstriner. Graden av substitusjon blir ikke ansett å være kritisk, og cyclodekstrinene nettopp nevnt kan ha i alt vesentlig hvilken som helst substitusjonsgrad (pr. fullstendig cyclodekstrinmolekyl) som kjent i teknologien. Blandinger av cyclodekstriner, så vel som enkeltforbindelser, er anvendelige for fremstilling av doseringsformer ifølge denne oppfinnelse.

β -cyclodekstrin-sulfobutyleter (SBECD), hydroksypropyl- β -cyclodekstrin (HPBCD) og γ -cyclodekstrin blir foretrukket for anvendelse i denne oppfinnelse. HPBCD og SBECD blir foretrukket for parenteral administrering. For oral administrering foretrekkes γ -cyclodekstrin. HPBCD er vel kjent i teknologien, se f.eks. Publikasjon R 81 216 med tittelen «Encapsin HPB» fra Janssen Biotech N.V. SBECD er også kjent og er beskrevet i US patentene 5.376.645 og 5.134.127, begge til Stella et al. og begge inkorporert heri ved referanse i sin helhet.

En foretrukket gruppe av inklusjonskomplekser av ziprasidonsalter inkluderer:

- (1) tosylat-, napsylat-, besylat-, aspartat-, tartrat-, esylat- (etansulfonat) eller mesylat- (metansulfonat) saltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD; og
- (2) tartrat-, esylat- eller mesylat-saltene av ziprasidon, hvert kompleksert med HPBCD.

En mer foretrukket gruppe av inklusjonskomplekser av ziprasidonsalter inkluderer:

- (1) tosylat-, napsylat-, besylat-, tartrat-, esylat- eller mesylat-saltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD; og
- (2) tartrat-, esylat- eller mesylat-saltene av ziprasidon, hvert kompleksert med HPBCD.

En enda mer foretrukket gruppe av inklusjonskomplekser av ziprasidonsalter inkluderer:

- (1) tartrat-, esylat- eller mesylat-saltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD; og

(2) tartrat-, esylat eller mesylat-saltene av ziprasidon, hvert kompleksert med HPBCD.

En enda mer foretrukket gruppe av inklusjonskomplekser av ziprasidonsalter inkluderer ziprasidonmesylat eller -tartrat, hvert kompleksert med SBECD.

5 Mest foretrukket er ziprasidonmesylat kompleksert med SBECD.

Inklusjonskompleksene ifølge denne oppfinnelse kan administreres oralt og parenteralt, som tidligere bemerket.

Som tidligere bemerket er denne oppfinnelse basert bl.a. på den bestemmelse at for et bestemt cyklodekstrin vil løseligheten av et arylheterosyklisk salt så som et ziprasidonsalt i dette cyklodekstrin være avhengig av det spesielle salt som anvendes. Det vil si at forskjellige arylheterosykliske salter, innbefattet ziprasidon, har (noen ganger svært) forskjellige løseligheter i det samme cyklodekstrin. Dette fenomen med variabel løselighet er spesielt viktig for parenteral administrering, fordi det tillater å øke mengden av en arylheterosyklisk forbindelse i et cyklodekstrin ved å velge et salt med relativ høy cyklodekstrin-løselighet. Øket mengde vil i sin tur gi mulighet for evne til parenteralt å avgi en gitt dose av arylheterosyklisk forbindelse i et relativt nedsatt injeksjonsvolum. Sett på en annen måte, siden den vekt av cyklodekstrin som kreves for å løse en gitt vekt av en arylheterosyklisk forbindelse vil avta med økende saltløselighet i en vandig løsning av cyklodekstrinet, og antatt en konstant mengde av ziprasidon, kan injeksjonsvolumet reduseres ved å velge et hensiktsmessig, høyt løselig salt. Det er vel kjent i den medisinske teknologi at injeksjonssmerte kan øke i forhold til det anvendte injeksjonsvolum. Pasient-forlikelighet med parenteral administrering kan følgelig påvirkes. Således vil evnen til å administrere ziprasidon i et nedsatt injeksjonsvolum representere et signifikant fremskritt i denne teknologi. F.eks. kan denne oppfinnelse i mange tilfeller tilveiebringe terapeutiske løsninger av et ziprasidoninklusionskompleks som gir maksimum nivå av ziprasidon en gang om dagen i et enkelt injeksjonsvolum mindre enn 2 ml.

Kort beskrivelse av tegningene

Figur 1 er et løselighetsfasediagram som er et diagram av den maksimale likevektsløselighet av en serie av ziprasidon-salter som funksjon av SBECD-konsentrasjonen i vann.

5 Ordinaten (Y-aksen) er medikamentløselighet (enhetene er millimolar) og abcissen (X-aksen) er SBECD-konsentrasjonen (også millimolar-enheter).

Symbolene som anvendes er forklart i følgende tabell:

Salt	
+	Mesylat
X	Tartrat
Δ	Esylat
•	Nasylat
○	HCl

Mengden av arylheterosyklisk forbindelse som skal administreres til en pasient er en effektiv mengde, vanligvis fra 5 til 500 mgA, i enkelte eller oppdelte doser, oralt eller parenteralt. Den spesifikke dose som administreres vil avhenge av den spesielle tilstand som behandles. Med hensyn til ziprasidon spesifikt vil et anbefalt område for oral dosering være 5-300 mgA/dag, fortrinnsvis 40-200 mgA/dag, mer fortrinnsvis 40-80 mgA i enkelte eller oppdelte doser. Et generelt anbefalt terapeutisk område for administrering av ziprasidon parenteralt ved injeksjon er 2,5 mgA/dag til 160 mgA/dag, fortrinnsvis 5-80 mgA/dag avhengig av flere faktorer så som pasientens størrelse og tilstand. Evnen til å danne et vandig cyclodekstrinkompleks som tilveiebringer minst 2,5 mgA/ml av ziprasidon betyr at den nedre ende av de ovennevnte parenterale terapeutiske områder (2,5 mgA/dag og 5 mgA/dag) kan oppfylles med en enkelt eller med en oppdelt dose to ganger om dagen, med hver administrering omfattende en injeksjon på 1 ml ved 2,5 mgA/ml. Det vil bli vist nedenfor at denne oppfinnelse tilveiebringer inklusjonskomplekser med evnen til å avgi også mye høyere konsentrasjoner av ziprasidon.

Den mengde cyclodekstrin som anvendes i en spesiell formulering er en biotilgjengelighets-økende mengde. Små mengder av cyclodekstrin, selv når de er tilstede i en doseringsform som er en blanding, kan øke biotilgjengeligheten ved å danne et inklusjonskompleks *in vivo*. Generelt vil mengden av cyclodekstrin i en formulering være slik at molforholdet av cyclodekstrin til medikament er mellom 0,1:1 og 100:1, fortrinnsvis mellom 0,25:1 og 10:1, mer fortrinnsvis mellom 0,5:1 og 5:1. Dersom formuleringen er en vandig løsning, kan den inneholde cyclodekstrin i et bredt område av konsentrasjoner, f.eks. fra 5 vekt% (v/v) til over 100 vekt% (v/v). Ved høye konsentrasjoner av cyclodekstriner blir formuleringene noe viskøse, og lar seg anvende til oral administrering som eleksirer eller siruper.

Som tidligere nevnt vil denne oppfinnelse være anvendbar på arylheterosykliske forbindelser med formel I, som tidligere definert. For letthets skyld skal imidlertid følgende diskusjon være rettet mot ziprasidon som et representativt medlem av klassen av arylheterosykliske forbindelser. Fagfolk på dette område vil naturligvis anerkjenne at beskrivelsene med hensyn til ziprasidon er anvendbare også på de andre medlemmer av klassen.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av ziprasidon kan fremstilles som kjent i teknologien ved konvensjonell metodologi ved behandling av en løsning eller suspensjon av ziprasidon fri base med ca. en kjemisk ekvivalent eller et svakt overskudd av en farmasøytisk akseptabel syre. Saltet kan isoleres ved konvensjonelle metoder, så som ved filtrering når saltet felles ut spontant, f.eks. som et krystallinsk materiale, eller spesielt dersom saltet er amorft, kan det isoleres ved konsentrering og/eller tilsetning av et ikke-løsningsmiddel. F.eks. ble saltene som anvendes i denne oppfinnelse laget ved først å veie ut en mengde av ziprasidon fri base og tilsette den til et løsningsmiddel, typisk tetrahydrofuran (THF), vann, en lavere alkohol, eller en blanding av to eller flere løsningsmidler. Løsningsmidlene som anvendes kan være avhengig av hvorvidt det er ønsket å isolere saltet fra en velling eller fra en løsning. Dersom det er ønsket å isolere saltet fra en løsning, kan løsningsmidlet oppvarmes under omrøring til mellom 60 og 70°C for å lette oppløsningen. Deretter blir det tilsatt under omrøring ca. 1 molar ekvivalent av en syre, eller et svakt overskudd (vanligvis opp til 1,5:1, syre:base) svarende til det ønskede mot-ion. Oppvarmingen fortsettes, vanligvis i ca. 2 timer eller lenger, og deretter får løsningen avkjøle seg til romtemperatur i flere timer, typisk over natten, mens

omrøringen fortsettes. De faste stoffer kan deretter høstes ved filtrering og vaskes med den avkjølte løsningsmiddelblanding.

Et inklusjonskompleks av et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt av ziprasidon kan dannes beleilig ved kjent metodologi. Det vil si at et ønsket inklusjonskompleks av et farmasøytisk akseptabelt ziprasidonsalt kan dannes *in situ* ved tilsetning av et ziprasidonsalt, i en mengde opp til den mengde som tilsvarer dets likevektsløselighet (eller mindre avhengig av den ønskede styrke av produktløsningen), direkte til den forhåndslagde løsning av cyclodekstrin løst i vann (eller annet egnet farmasøytisk akseptabelt vandig medium. En kombinasjon omfattende vann (eller annet farmasøytisk akseptabelt vandig medium så som en buffer), cyclodekstrin og et ziprasidonsalt løst deri vil være tilstrekkelig til å danne en produktløsning som kan administreres parenteralt direkte til humane pasienter. En produktløsning laget med steril vann kan anvendes som den er for administrering til pasienter umiddelbart, idet ingen justering av isotonisiteten er nødvendig, eller lagres ved 5°C i perioder opp til 2 år og lenger.

Alternativt kan inklusjonskomplekset av ziprasidon i cyclodekstrin først isoleres ved tørking, vanligvis ved lyofilisering. Det isolerte tørre inklusjonskompleks kan lagres ved romtemperatur i perioder opp til 2 år og lenger og rekonstitueres til en produktløsning etter behov. Når det kreves en produktløsning, kan den lages ved å løse det isolerte inklusjonskompleks i vann (eller annet vandig medium) i en mengde som er tilstrekkelig til å gi en løsning av den nødvendige styrke for oral eller parenteral administrering til pasienter. Dersom parenteral administrering er den valgte administreringsvei, blir det foretrukket intramuskulær injeksjon.

Løselighetstesting av forskjellige ziprasidonsalter i f.eks. cyclodekstriner, SBECD og HPBCD, ble gjennomført ved å sammenligne likevektsløseligheten av hvert salt i en like stor mengde av vandig cyclodekstrin. Mange forskjellige eksperimentelle protokoller kan forutses å gjennomføres. Følgende protokoll vil illustrere den protokoll som anvendes for den foreliggende oppfinnelse ved anvendelse av 40% vandig cyclodekstrin. Den samme protokoll ble anvendt for andre vandige cyclodekstrinkonsentrasjoner så som de som anvendes til å lage figur 1. HPBCD ble kjøpt kommersielt fra Wacker Chemie. Det SBECD som anvendes har en grad av substitusjon med sulfobutylgrupper på 6,5 i gjennomsnitt pr. molekyl av β -cyclodekstrin, laget ved en fremgangsmåte langs de linjer som er beskrevet i eksempel 3 i US patent 5.376.645.

En 40% (v/v) løsning av cyclodekstrin (SBECD eller HPBCD) i vann ble fremstilt ved å tilsette 200 g cyclodekstrin til et 500 ml beger inneholdende ca. 250 ml avionisert vann og en magnetisk rørestav. Innholdet ble omrørt inntil oppløsningen av cyclodekstrinet i vannet var fullstendig, vanligvis var en tid på ca. 1 time tilstrekkelig. Løsningen ble deretter overført til en 500 ml volumetrisk kolbe og avionisert vann ble tilsatt til merket. 5 ml av den volumetriske løsning ble pipetert over i et 10 ml medisinglass med skruelukk. Et overskudd av den faste ziprasidonsalt-testkandidat og en magnetisk rørestav ble tilsatt til glasset. Glassinnholdet ble omrørt i 4 dager ved omgivende temperatur for å gi tilstrekkelig tid for å etablere likevekt. Ved fjerning fra den magnetiske stav var det ikke oppløst faststoff tilstede i prøven, hvilket indikerte en mett løsning under de anvendte betingelser. Innholdet ble filtrert over i et rent glass med skruelukk gjennom et Millex-GS 0,2 µm filter, og medikamentkonsentrasjonen bestemt ved en HPLC metode.

Som eksempel på en HPLC analyse for å bestemme ziprasidon-løseligheten, kan mengden av løst ziprasidon bestemmes ved anvendelse av en C18 Puresil (registrert varemerke for Waters Associates) kolonne med en isokratisk mobilfase bestående av 60% 0,05 M kaliumdihydrogenfosfatbuffer og 40% metanol, ved en strømningshastighet på 2 ml/min ved 40°C. Påvisning kan være ved UV-absorpsjon ved en bølgelengde på 229 nm. Kvantifiseringen kan gjennomføres lett ved sammenligning av HPLC topphøyde (eller areale) med topphøyden (eller arealet) tatt fra et standard diagram av konsentrasjon versus topphøyde (eller areale) for standarder med kjent konsentrasjon. Som det er vanlig blir ziprasidon standardkonsentrasjonene valgt til å falle innenfor et lineært område av konsentrasjonen versus absorbans for den anvendte UV-dektektor. Den mettede likevektsløsning som oppnås etter filtrering av testløsningen i glasset kan eventuelt fortynnes på seriemåte for å oppnå det lineære område av standard-diagrammet, og fortynning kan gjennomføres ved tilsetning av isokratisk mobilfase.

Fremgangsmåten ovenfor ble også anvendt til å bestemme likevektsløseligheten av ziprasidonsaltet i andre konsentrasjoner av cyclodekstrin. Ved å gjøre dette og anvende disse data til å lage løselighetsfasediagrammer for forskjellige ziprasidon-salter, ble det bestemt at løselighetsfasediagrammene var lineære for hvert salt, men at hellingene var forskjellige, hvilket derved demonstrerte at forskjellige ziprasidon-salter kan ha forskjellige likevektsløseligheter i den samme

cyklodekstrinløsning. Løselighetsfasediagrammet som lages ved å gjøre dette for forskjellige ziprasidon-salter er vist i figur 1.

Ved anvendelse av HPLC-fremgangsmåten ovenfor (innbefattet kolonnen og den isokratiske mobilfase) ble det testet flere ziprasidonsalter for å bestemme likevektsløseligheten av hvert i 40% HPBCD og i 40% SBECD. Resultatene er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1: Løselighet av ziprasidonsalter i vann og 40% cyklodekstrinløsninger

Saltform	Løselighet i vann	Løselighet i 40% HPBCD	Løselighet i 40% SBECD
fri base	0,3 µgA/ml	0,26 mgA/ml	0,35 mgA/ml
tosylat	5 µgA/ml	NT	14 mgA/ml
napsylat	34 µgA/ml	NT	14 mgA/ml
besylat	80 µgA/ml	NT	12 mgA/ml
hydroklorid	80 µgA/ml	2,4 mgA/ml	4 mgA/ml
aspartat	170 µgA/ml	1,3 mgA/ml	9,3 mgA/ml
tartrat	180 µgA/ml	12,4 mgA/ml	26 mgA/ml
esylat	360 µgA/ml	13,5 mgA/ml	15 mgA/ml
mesylat	1000 µgA/ml	17,3 mgA/ml	44 mgA/ml

Bemerkninger: µgA og mgA angir vekten (i henholdsvis µg eller mg) av ziprasidon beregnet som den frie base, molekylvekt = 412,9; NT = ikke testet.

Molekylvekt av β-cyklodekstrin-sulfobutyleter (SBECD): 2163;
40% (v/v) = 400 g/l = 0,18 M;

Molekylvekt av hydroksypropyl-β-cyklodekstrin (HPBCD): 1309;
40% (v/v) = 400 g/l = 0,31 M.

Tabell 1 indikerer at for de spesielle testede ziprasidonsalt-kandidater og cyklodekstrinløsninger kan den høyeste løselighet av ziprasidon oppnås ved å løse ziprasidonmesylat i 40% SBECD. For å avgi en terapeutisk dose av ziprasidon, f.eks. på 80 mg/dag av ziprasidon til en pasient, f.eks. ved injeksjon, kan det nødvendige volum av 40% løsning beregnes som følger:

$$80 \text{ mgA/dag} \times 1 \text{ ml/44 mgA} = 1,8 \text{ ml/dag}$$

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således terapeutisk anvendelige
5 ziprasidonsalt-inklusionskomplekser. Det vil si at det kan bestemmes inklusions-
komplekser som avgir en ønsket terapeutisk dose av ziprasidon i et injeksjonsvolum
på mindre enn 2 ml.

Som det kan ses fra figur 1 vil ziprasidonsaltløseligheten være lineær som
funksjon av cyklodekstrinkonsentrasjonen i vann. Således kan man måle den
10 maksimumsmengde av et spesielt ziprasidonsalt som kan løses i et vandig cyklo-
dekstrin som kjent i teknologien direkte fra et slikt løselighetsfasediagram (dvs. ved
anvendelse av den hensiktsmessige linje som kalibreringsdiagram), eller beregne
den dersom hellingen (og skjæringen med Y-aksen dersom den ikke er null) av den
hensiktsmessige linje er blitt beregnet.

15 Som tidligere nevnt kan inklusionskomplekset formuleres for oral eller for
parenteral administrering, vanligvis intramuskulær administrering, til en pasient.
Subkutan, intravenøs og intranasal administrering er også mulig. Om nødvendig for
å justere isotonsiteten kan det oppnås konvensjonelt ved å tilsette et isotonsitets-
justerende middel. Produktløsninger som tidligere definert kan anvendes direkte for
20 parenteral administrering. Tørre blandinger av ziprasidon pluss cyklodekstrin kan
selges som en enhetsdosepakning for anvendelse ved oppløsning i vann for oral
administrering. Tørre blandinger av ziprasidon pluss cyklodekstrin, pluss om
nødvendig et tørt fyllstoff, kan anvendes som fylling for fremstilling av kapsler.
Blandinger av ziprasidon pluss cyklodekstrin, eventuelt pluss eksipienter så som
25 bindemidler, fyllstoffer og smøremidler, som kjent i teknologien, kan beleilig
anvendes til fremstilling av tablett med konvensjonelle presser.

De følgende eksempler vil ytterligere beskrive og illustrere oppfinnelsen:

EKSEMPEL 1

30 En 300 mg/ml SBECD-løsning fremstilles ved å løse SBECD i et farmasøytisk
akseptabelt vandig medium så som vann. Ziprasidonmesylat blir løst i SBECD-
løsningen for å lage en konsentrasjon på 27,3 mg/ml (20 mgA/ml). Løsningen blir
sterilfiltrert gjennom et 0,2 µm filter. Medisinglass blir fylt med den filtrerte løsning for

å lage en produktløsning som kan administreres oralt eller på intramuskulær, intravenøs eller subkutan måte.

EKSEMPEL 2

5 Det lages en produktløsning som beskrevet i eksempel 1. Medisinglass inneholdende produktløsning blir plassert i en frysetørker, og produktløsningen blir frysetørket. Glassene og deres lyofiliserte innhold blir lagret ved romtemperatur inntil behov, på hvilket tidspunkt det blir rekonstituert med sterilt vann eller en farmasøytisk akseptabel vandig buffer for administrering oralt eller på intramuskulær, intravenøs
10 eller subkutan vei.

Følgende eksempler illustrerer hvordan man beregner doseringsnivået for spesielle inklusjonskomplekser for å avgi en bestemt dose, og også hvordan man kan minimalisere injeksjonsvolumet.

EKSEMPEL 3

Formulering 1: Ziprasidonmesylat 40 mgA/ml i 40% (v/v) SBECD

Tabell 1 indikerer at for en 20 mgA dose bør det injiseres ca. 0,5 ml løsning. For en maksimumsdose bør det injiseres 1,8 ml.

EKSEMPEL 4

Formulering II: Ziprasidontartrat 20 mgA/ml i 40% (v/v) SBECD

For en 20 mgA dose bør det injiseres 0,8 ml løsning.

For en 40 mgA dose bør det injiseres 1,5 ml løsning.

For en 60 mgA dose bør det injiseres 2,3 ml løsning.

25

EKSEMPEL 5

Ziprasidonmesylat

1 g ziprasidon fri base ble tilsatt til 20 ml isopropyl-alkohol etterfulgt av 140 mg metansulfonsyre. Etter noen få minutter ble vellingen som dannet seg tykkere og
30 lysnet noe i farge ettersom saltet falt ut. Saltet ble høstet ved filtrering gjennom en 5 µm polytetrafluoretylenmembran.

EKSEMPEL 6**Ziprasidonesylat**

1 g ziprasidon fri base ble tilsatt til 45 ml av THF og 1 ml vann, og blandingen ble oppvarmet til 60°C under omrøring. Blandingene ble holdt ved 60°C i 2 timer, og på dette tidspunkt hadde alt av den frie base løst seg. 156 mg av etansulfonsyre ble tilsatt og omrøringen ble fortsatt ved 60°C i ytterligere 2 timer. Blandingene gikk over fra lysorange til uklar i løpet av denne tid, hvoretter oppvarmingen ble stanset og saltet begynte å falle ut. Blandingene fikk avkjøle seg til romtemperatur over natten mens omrøringen fortsatte. Saltet ble deretter høstet ved filtrering som i eksempel 5.

10

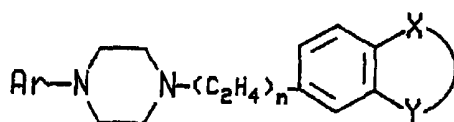
EKSEMPEL 7**Ziprasidontartrat**

1 g av ziprasidon fri base ble tilsatt til 60 ml vann, og den resulterende velling ble oppvarmet til 50°C i 3 timer under omrøring. 900 mg av L-vinsyre ble tilsatt. Oppvarming ved 50°C og omrøring ble fortsatt i ytterligere 6 timer, og deretter ble blandingen omrørt ved 40°C over natten. Løsningen fikk deretter avkjøle seg og saltet ble høstet som i eksempel 5.

15

P a t e n t k r a v

1. Stoffblanding, karakterisert ved et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel



og et cyclodekstrin, hvori

Ar er benzoisotiazolyl eller et oksyd eller dioksyd derav hvert eventuelt substituert med en fluor, klor, trifluormetyl, metoksy, cyano eller nitro;

n er 1 eller 2; og

X og Y sammen med den fenygruppe som de er bundet til danner benzo-
tiazolyl; 2-aminobenzotiazolyl, benzoisotiazolyl; indazolyl, 3-hydroksyindazolyl;
indolyl; oksindolyl eventuelt substituert med en til tre av (C₁-C₃) alkyl, eller en av klor,
fluor eller fenyl, idet nevnte fenyl eventuelt er substituert med en klor eller fluor;
benzoksazolyl; 2-aminobenzoksazolyl; benzoksazolonyl; 2-aminobenzoksazolinyll,
benzotiazolonyl; benzoimidazolonyl eller benzotriazolyl.

2. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved en tørr blanding av nevnte forbindelse og nevnte cyclodekstrin.

3. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved et tørt inklusjonskompleks av nevnte forbindelse kompleksert med nevnte cyclodekstrin.

4. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved en vandig løsning av et inklusjonskompleks av nevnte medikament kompleksert med nevnte cyclodekstrin.

5. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved at X og Y sammen med den fenygruppe som de er bundet til, danner oksindol.

6. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved at Ar er benzoisotiazolyl.

7. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved at n er 1.

8. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte forbindelse er ziprasidon.

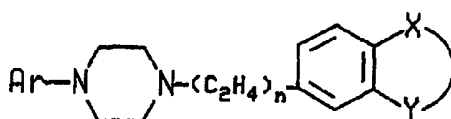
5

9. Blanding ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte cyclodekstrin er valgt fra γ -cyclodekstrin, HPBCD og SBECD.

10

10. Blanding ifølge krav 9, karakterisert ved at nevnte cyclodekstrin er valgt fra HPBCD og SBECD.

11. Stoffblanding ifølge krav 1, karakterisert ved et inklusjonskompleks av et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formelen



15

i et cyclodekstrin, hvori

Ar er benzoisotiazolyl eller et oksyd eller dioksyd derav hvert eventuelt substituert med en fluor, klor, trifluormetyl, metoksy, cyano eller nitro;

20

n er 1 eller 2; og

X og Y sammen med den fenylgruppe som de er bundet til danner benzo-tiazolyl; 2-aminobenzotiazolyl, benzoisotiazolyl; indazolyl, 3-hydroksyindazolyl; indolyl; oksindolyl eventuelt substituert med en til tre av (C_1 - C_3) alkyl, eller en av klor, fluor eller fenyl, idet nevnte fenyl eventuelt er substituert med en klor eller fluor;

25 benzoksazolyl; 2-aminobenzoksazolyl; benzoksazolonyl; 2-aminobenzoksazolinyll, benzotiazolonyl; benzoimidazolonyl eller benzotriazolyl.

12. Blanding ifølge krav 11, karakterisert ved at X og Y sammen med den fenylgruppe som de er bundet til, danner oksindol.

30

13. Blanding ifølge krav 11, karakterisert ved at Ar er benzoisotiazolyl.

14. Blanding ifølge krav 11, karakterisert ved at n er 1.

15. Blanding ifølge krav 11, karakterisert ved at nevnte forbindelse er
5 ziprasidon.

16. Blanding ifølge krav 11, karakterisert ved at nevnte cyclodekstrin er
valgt fra γ -cyclodekstrin HPBCD og SBECD.

10 17. Blanding ifølge krav 16, karakterisert ved at nevnte cyclodekstrin er
valgt fra HPBCD og SBECD.

18. Stoffblanding ifølge krav 11, karakterisert ved et
inklusionskompleks av et farmasøytisk akseptabelt salt av ziprasidon i et
15 cyclodekstrin.

19. Blanding ifølge krav 18, karakterisert ved at nevnte cyclodekstrin er
valgt fra HPBCD og SBECD.

20 20. Stoffblanding ifølge krav 11, karakterisert ved et
inklusionskompleks av et farmasøytisk akseptabelt salt av ziprasidon i et
cyclodekstrin, hvor nevnte inklusions-kompleks tilveiebringer en mengde av
ziprasidon på minst 2,5 mgA/ml når mengden av ziprasidon som tilveiebringes av
nevnte kompleks blir målt ved en cyclodekstrin-konsentrasjon på 40% v/v i vann.

25 21. Blanding ifølge krav 20, karakterisert ved at nevnte cyclodekstrin er
valgt fra SBECD og HPBCD.

22. Blanding ifølge krav 20, karakterisert ved at nevnte mengde av
30 ziprasidon er minst 10 mgA/ml.

23. Blanding ifølge krav 22, karakterisert ved at nevnte mengde av
ziprasidon er minst 15 mgA/ml.

24. Blanding ifølge krav 21, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte inklusjonskompleks er valgt fra

(1) tosyilat-, napsyilat-, besyilat-, aspartat-, tartrat-, esyilat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD; og

5 (2) tartrat-, esyilat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med HPBCD.

25. Blanding ifølge krav 24, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte inklusjonskompleks er valgt fra

(1) tosyilat-, napsyilat-, besyilat-, tartrat-, esyilat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD, og

10

(2) tartrat-, esyilat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hver kompleksert med HPBCD.

26. Blanding ifølge krav 25, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte inklusjonskompleks er valgt fra

15

(1) tartrat-, esyilat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD; og

(2) tartrat-, esyilat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med HPBCD.

20

27. Blanding ifølge krav 26, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte inklusjonskompleks er valgt fra ziprasidonmesyilat og -tartrat, hvert kompleksert med SBECD.

28. Blanding ifølge krav 27, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte inklusjonskompleks er ziprasidonmesyilat kompleksert med SBECD.

25

29. Stoffblanding ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d et farmasøytisk akseptabelt salt av ziprasidon og et cyclodekstrin

hvor i nevnte salt er valgt fra tosyilat-, tartrat-, napsyilat-, besyilat-, aspartat-,

30

tartrat-, esyilat- og mesylatsalt,

og hvor i nevnte cyclodekstrin er valgt fra γ -cyclodekstrin, SBECD og HPBCD.

30. Stoffblanding ifølge krav 29, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte blanding er et inklusjonskompleks av nevnte salt i nevnte cyclodekstrin.

31. Blanding ifølge krav 30, karakterisert ved at nevnte inklusjonskompleks er valgt fra

- 5 (1) tosylat-, napsylat-, besylat-, tartrat-, esylat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD; og
- (2) tartrat-, esylat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med HPBCD.

10 32. Blanding ifølge krav 31, karakterisert ved at nevnte inklusjonskompleks er valgt fra

- (1) tartrat-, esylat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med SBECD; OG
- (2) tartrat-, esylat- og mesylatsaltene av ziprasidon, hvert kompleksert med HPBCD.

15 33. Blanding ifølge krav 32, karakterisert ved at nevnte inklusjonskompleks er valgt fra ziprasidonmesylat og tartrat, hvert kompleksert med SBECD.

20 34. Blanding ifølge krav 33, karakterisert ved at nevnte inklusjonskompleks er ziprasidonmesylat kompleksert med SBECD.

35. Blanding ifølge krav 29, karakterisert ved en tørr blanding av nevnte salt og nevnte cyclodekstrin.

25 36. Stoffblanding ifølge krav 11, karakterisert ved at den er et inklusjonskompleks av et farmasøytisk akseptabelt salt av ziprasidon i et cyclodekstrin, hvori nevnte inklusjonskompleks er ziprasidonmesylat kompleksert med SBECD.

30 37. Salt, karakterisert ved at det er valgt fra ziprasidonesylat, ziprasidonmesylat og ziprasidontartrat.

38. Salt ifølge krav 37, karakterisert ved at det er ziprasidonesylat.

39. Salt ifølge krav 37, karakteriseret ved at det er ziprasidonmesylat.
40. Salt ifølge krav 37, karakteriseret ved at det er ziprasidontartrat.

FIG. 1

