



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111454207 B

(45) 授权公告日 2024.10.18

(21) 申请号 202010375290.3

斯蒂文·G·赖特 贾森·M·佩里

(22) 申请日 2015.08.24

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111454207 A

11256

(43) 申请公布日 2020.07.28

专利代理人 陈文平 黄海波

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/041,341 2014.08.25 US

C07D 215/22 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201580057857.X 2015.08.24

(56) 对比文件

CN 103561746 A, 2014.02.05

(73) 专利权人 奥克梅斯制药爱尔兰有限公司

US 5510118 A, 1996.04.23

地址 爱尔兰都柏林

审查员 陆涛

专利权人 维尔弗雷多·小莫拉勒斯

(72) 发明人 维尔弗雷多·小莫拉勒斯

权利要求书2页 说明书29页 附图15页

塔雷克·A·蔡丹

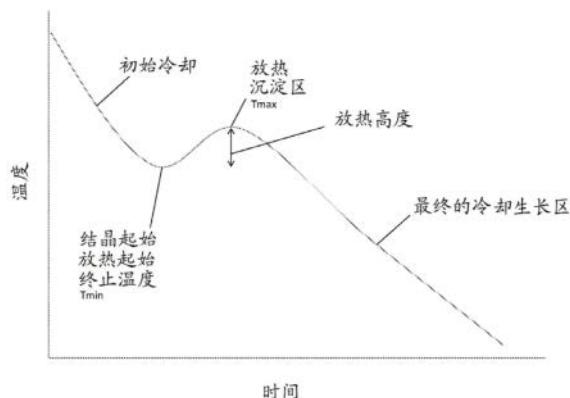
雷纳托·A·查雷拉

(54) 发明名称

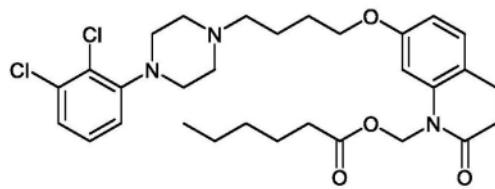
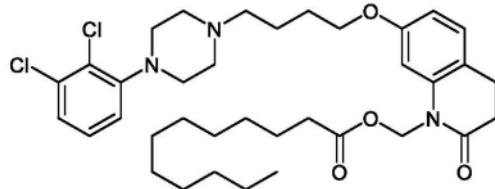
用于治疗精神分裂症的缓释制剂中阿立哌唑衍生物的结晶方法

(57) 摘要

用于提供再结晶月桂酰阿立哌唑的积存注射液的方法，在所述积存注射液中，所述月桂酰阿立哌唑的颗粒的表面积是约0.50至约3.3m²/g；以及由所述方法产生的月桂酰阿立哌唑晶体。本发明提供了用于制备呈晶体形式的式(A)化合物的方法，其中Ra是CH₂O₍₀₎R并且其中R1是取代或未取代的脂肪族部分。



1. 一种用于制备呈晶体形式的式(I)或式(II)化合物的方法



所述方法包括以下步骤：

(a) 将所述式(I)或式(II)化合物或其盐或溶剂化物在第一溶剂中溶解以获得药物溶液；

(b) 将所述药物溶液与第二溶剂合并以形成混合物；

(c) 冷却所述混合物；及

(d) 当所述混合物的温度在31-38℃的范围内时，进一步将所述混合物均质化以诱导形成结晶形式的所述式(I)或式(II)化合物，其中该结晶形式为结晶颗粒，所述结晶颗粒的表面积是0.50至3.3m²/g；

其中所述第一溶剂选自由乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、丙酮、和乙酸异丙酯与正庚烷的混合物组成的组；以及

所述第二溶剂选自由戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、正庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十一烷、十二烷、乙醇和甲醇组成的组。

2. 如权利要求1所述的方法，其还包括以下步骤：

(e) 停止均质化，并通过加热所述混合物再溶解结晶形式的所述式(I)或式(II)化合物；

(f) 冷却所述混合物；及

(g) 当所述混合物的温度在31-38℃的范围内时，进一步将所述混合物均质化以诱导形成结晶形式的所述式(I)或式(II)化合物，其中该结晶形式为结晶颗粒，所述结晶颗粒的表面积是0.50至3.3m²/g。

3. 如权利要求1或2所述的方法，其中所述结晶颗粒的表面积是0.80至1.1m²/g。

4. 如权利要求1或2所述的方法，其中所述结晶颗粒的表面积是1.00m²/g。

5. 如权利要求1或2所述的方法，其中所述结晶颗粒的D_v[50]是10至30微米。

6. 如权利要求1或2所述的方法，其中所述结晶颗粒的D_v[50]是10至20微米。

7. 如权利要求1所述的方法，其中在步骤(a)中，所述第一溶剂是乙酸异丙酯。

8. 如权利要求1所述的方法，其中在步骤(a)中，所述第一溶剂是乙酸异丙酯与正庚烷的混合物。

9. 如权利要求1所述的方法，其中在步骤(b)中，所述第二溶剂是正庚烷。

10. 如权利要求1所述的方法，其中在步骤(b)中，所述混合物的温度在55℃至65℃范围内。

11. 如权利要求1所述的方法，其中在步骤(d)中，所述混合物的温度在34℃至38℃范围内。

12. 如权利要求1所述的方法，其中在步骤(d)中，所述混合物的温度是34℃。

13. 如权利要求1所述的方法,其中步骤(a)至(c)中的一个或多个是在搅动下进行的。

14. 如权利要求2所述的方法,其中步骤(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)及(g)中的一个或多个是在搅动下进行的。

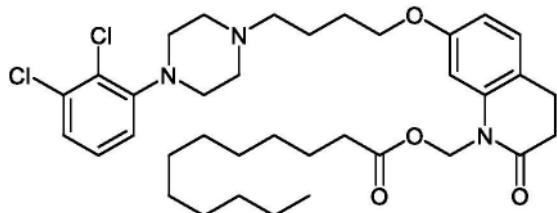
15. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法还包括过滤所述结晶颗粒的步骤。

16. 如权利要求15所述的方法,其中所述方法还包括冲洗所述结晶颗粒的步骤。

17. 如权利要求16所述的方法,其中所述方法还包括干燥所述结晶颗粒的步骤。

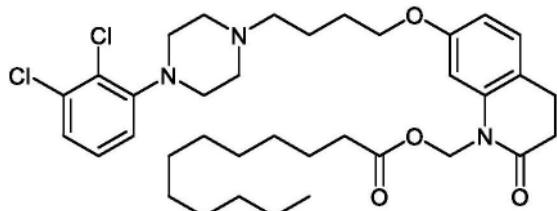
18. 如权利要求1所述的方法,其中所述步骤(d)的混合物进一步由均质器进行均质化。

19. 如权利要求1所述的方法,其中所述化合物是式(I)化合物:



式(I)。

20. 如权利要求2所述的方法,其中所述化合物是式(I)化合物:



式(I)。

用于治疗精神分裂症的缓释制剂中阿立哌唑衍生物的结晶方法

[0001] 本申请是申请日为2015年8月24日、申请号为201580057857.X、名称为“用于治疗精神分裂症的缓释制剂中阿立哌唑衍生物的结晶方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2014年8月25日提交的美国临时申请系列第62/041,341号的优先权，该案内容以引用的方式整体并入本文中。

发明领域

[0004] 本发明涉及结晶形式的阿立哌唑(aripiprazole)衍生物，包括月桂酰阿立哌唑(aripiprazole lauroxil)和己酰阿立哌唑(aripiprazole cavoxil)的制备。更确切地说，本发明涉及控制月桂酰阿立哌唑和己酰阿立哌唑的再结晶以产生可用于治疗精神分裂症和其它精神疾患的缓释可注射制剂中的颗粒。

[0005] 相关技术

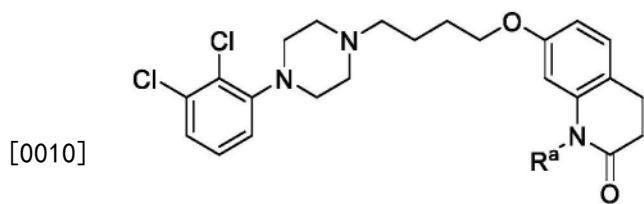
[0006] 阿立哌唑是用于治疗精神分裂症和其它精神疾患，如双相障碍和重度抑郁症的一种非典型性抗精神病药物。阿立哌唑，作为多巴胺D₂和血清素5-HT_{1A}受体激动剂以及血清素5-HT_{2A}受体拮抗剂，已经被配制成供经口施用的片剂和溶液。然而，已报导了对口服抗精神病药的患者顺应性的顾虑，并且已经开发出递送抗精神病药的其它方法，如肌肉内或皮下注射。

[0007] **ABILIFY[®]**是一种含有阿立哌唑作为活性剂的药物，从Otsuka可得到口服片剂(2mg、5mg、10mg、15mg、20mg或30mg的阿立哌唑剂量)、口服崩解片剂(10mg或15mg剂量)、口服溶液(1mg/mL剂量)及肌肉内使用的注射液(9.75mg/1.3mL于单剂量小瓶中)。**ABILIFY[®]**适用于精神分裂症、I型双相障碍、重度抑郁症的辅助治疗、与孤独症有关的易怒及与精神分裂症或双相躁狂有关的焦躁。**Abilify Maintena[®]**是可购自Otsuka的阿立哌唑的缓释可注射混悬液，并且适用于精神分裂症。

[0008] 本领域中需要含有阿立哌唑前药的制剂，这些制剂当施用给患者时，可提供改善的治疗量的阿立哌唑。本领域中还需要制备阿立哌唑前药的方法，所述阿立哌唑前药可以被配制成长效或缓释制剂，该制剂当施用给患者时，可在较长时间段内提供改善的治疗量的阿立哌唑。

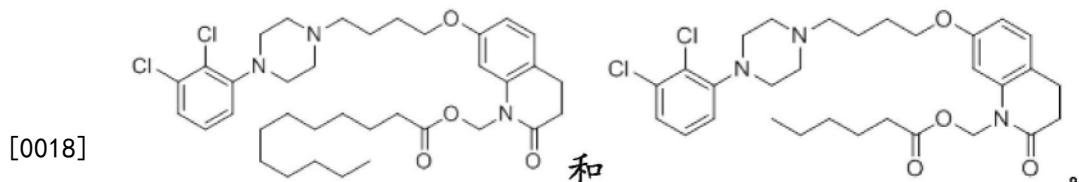
发明概述

[0009] 本发明提供用于制备晶体形式的式(A)化合物的方法，



式(A)

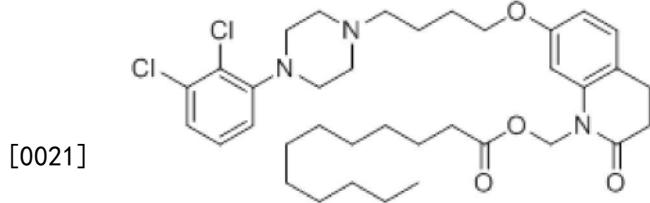
- [0011] 其中R^a是CH₂OC(=O)R¹并且其中R¹是取代或未取代的脂肪族部分，
 [0012] 所述方法包括以下步骤：
 [0013] (a) 通过将所述式(A)化合物或其盐或溶剂化物与第一溶剂合并以获得药物溶液；
 [0014] (b) 任选将所述药物溶液与第二溶剂合并以形成混合物；
 [0015] (c) 冷却所述混合物；及
 [0016] (d) 当所述混合物的温度在高于目标温度约0-5℃的范围内时，将所述混合物均质化以形成表面积是约0.50m²/g至约3.3m²/g的式(A)化合物的结晶颗粒。
 [0017] 在所述方法的另一实施方案中，式(A)化合物选自由以下组成的组：



式(I)

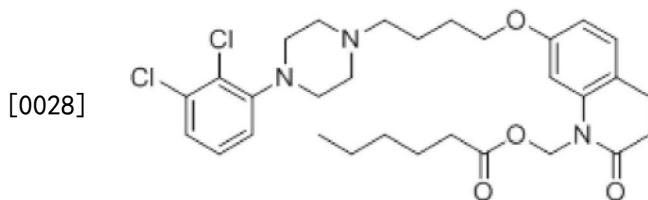
式(II)

- [0019] 在所述方法的一个特定实施方案中，式(A)化合物具有式(I)的结构。在另一特定实施方案中，式(A)化合物具有式(II)的结构。
 [0020] 本发明提供一种用于制备晶体形式的式(I)化合物的方法，



式(I)

- [0022] 该方法包括以下步骤：
 [0023] (a) 通过将所述式(A)化合物或其盐或溶剂化物与第一溶剂合并以获得药物溶液；
 [0024] (b) 任选将所述药物溶液与第二溶剂合并以形成混合物；
 [0025] (c) 冷却所述混合物；及
 [0026] (d) 当所述混合物的温度在高于目标温度约0-5℃的范围内时，将所述混合物均质化以形成表面积是约0.50m²/g至约3.3m²/g的式(A)化合物的结晶颗粒。
 [0027] 本发明还提供了一种用于制备晶体形式的式(II)化合物的方法，



[0029] 式(II)

[0030] 该方法包括以下步骤：

[0031] (a) 通过将所述式 (A) 化合物或其盐或溶剂化物与第一溶剂合并以获得药物溶液；

[0032] (b) 任选将所述药物溶液与第二溶剂合并以形成混合物；

[0033] (c) 冷却所述混合物；及

[0034] (d) 当所述混合物的温度在高于目标温度约0-5°C的范围内时,将所述混合物均质化以形成表面积是约0.50m²/g至约3.3m²/g的式 (A) 化合物的结晶颗粒。

[0035] 本文提供的方法涵盖多个实施方案,包括以下：

[0036] 在一个实施方案中,步骤(a)的第一溶剂是单一溶剂。在另一实施方案中,步骤(a)的第一溶剂是两种或更多种溶剂的混合物。在一个特定实施方案中,步骤(a)的第一溶剂是两种或更多种溶剂的混合物并且步骤(b)不存在。结晶领域技术人员已知适合溶剂。溶剂的实例提供于下。在一个特定实施方案中,步骤(a)的第一溶剂是乙酸异丙酯。在另一特定实施方案中,步骤(a)的第一溶剂是乙酸异丙酯与正庚烷的混合物。

[0037] 在一个实施方案中,步骤(b)包括将药物溶液与第二溶剂合并以形成混合物。在一个特定实施方案中,步骤(b)的第二溶剂是正庚烷。步骤(b)的混合物可以是均质混合物。在某些实施方案中,步骤(b)的混合物的均质性是通过加热或预热步骤(a)的溶剂和/或步骤(a)的药物溶液和/或步骤(b)的第二溶剂实现。在一个特定实施方案中,步骤(b)中混合物的温度在约55°C至约65°C范围内。在另一实施方案中,步骤(b)不存在。当步骤(b)不存在时,步骤(c)包括冷却步骤(a)的药物溶液,并且步骤(d)包括当混合物的温度在高于目标温度约0-5°C的范围内时,将药物溶液均质化以形成表面积是约0.50m²/g至约3.3m²/g的式 (A) 化合物的结晶颗粒。

[0038] 在一个实施方案中,步骤(c)包括将混合物冷却至过饱和温度。使混合物过饱和的温度可以在约50°C至约55°C范围内。在另一实施方案中,步骤(c)包括冷却混合物,以使其温度接近目标温度。在一个特定实施方案中,目标温度是约34°C。

[0039] 在一个实施方案中,步骤(d)的目标温度在约31°C至约35°C范围内。在一个特定实施方案中,步骤(d)的目标温度是约34°C。在步骤(d)的另一实施方案中,均质化在混合物的温度比目标温度(例如约31°C至约38°C)高约0°C至约4°C时开始。

[0040] 前述方法可以另外包括以下步骤:

[0041] (e) 停止均质化并通过加热混合物,再溶解式 (A) 化合物(例如,具有式 (I) 或式 (II) 的结构的化合物)的结晶颗粒;

[0042] (f) 冷却所述混合物;及

[0043] (g) 当所述混合物的温度在高于目标温度约0-5°C的范围内时,将所述混合物均质化以形成表面积是约0.50m²/g至约3.3m²/g的式 (A) 化合物(例如,具有式 (I) 或式 (II) 的结构的化合物)的结晶颗粒。

[0044] 在进行步骤(f)之前,步骤(c)、(d)及(e)可以进行一次,或者两次或更多次。

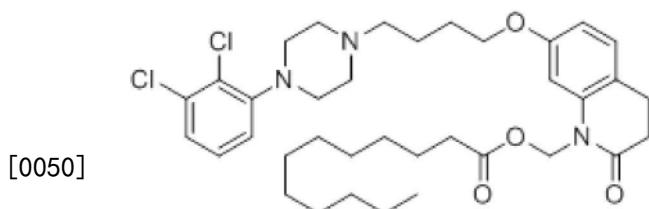
[0045] 步骤(a)、(b)、(c)、(d)、(e)及(f)中的任一个或多个可以在搅动下进行。

[0046] 前述方法可以另外包括以下步骤:过滤结晶颗粒;冲洗结晶颗粒;及干燥结晶颗粒。

[0047] 根据本文所描述的方法产生的结晶颗粒的表面积可以是约0.80至约1.1m²/g。在一个实施方案中,结晶颗粒的表面积是约1.00m²/g。在另一实施方案中,结晶颗粒的D_v[50]是约10至约30微米。在又另一实施方案中,结晶颗粒的D_v[50]是约10至约20微米。在又另一实施方案中,结晶颗粒适用于积存注射。

[0048] 本发明提供了由前述方法产生的式(I)化合物和式(II)化合物的结晶颗粒。结晶颗粒的表面积优选可以是约0.80至约1.1m²/g,并且更优选是约1.00m²/g。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米,优选是约10至约20微米。

[0049] 本发明提供了一种用于提供包含晶体形式的式(I)化合物的积存注射液的方法



式(I),

[0051] 所述方法包括以下步骤: (a) 通过将式(I)化合物或其盐或溶剂化物与第一溶剂合并以获得药物溶液; (b) 将该药物溶液与第二溶剂合并以形成溶解度相对于该药物溶液的溶解度有所降低的混合物; (c) 冷却该混合物以使其过饱和; (d) 冷却该混合物以使其温度接近目标温度; 及 (e) 当该混合物的温度在高于目标温度约5℃的范围内时, 将该混合物均质化以形成表面积是约0.50至约3.3m²/g的式(I)化合物的结晶颗粒。前述方法的步骤(a)至(d)中的任一个或多个可以在搅动下进行。前述方法可以另外包括以下步骤: (f) 过滤结晶颗粒; (g) 冲洗结晶颗粒; 及 (h) 干燥结晶颗粒。

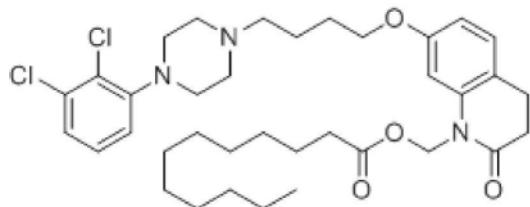
[0052] 在前述方法中, 第一溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、丙酮等, 其中优选乙酸异丙酯; 并且第二溶剂可以是戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十一烷、十二烷、乙醇、甲醇等, 其中优选正庚烷。

[0053] 优选的是, 在步骤(b)中, 所述混合物的温度在约55℃至约65℃范围内。在步骤(c)中, 使混合物过饱和的温度可以在约50℃至约55℃范围内。步骤(d)中达到的目标温度可以在约31℃至约35℃范围内, 如约34℃。优选的是, 在步骤(e)中, 均质化在混合物的温度比目标温度高约0℃至约4℃时开始。

[0054] 本发明还提供了由前述方法产生的式(I)化合物的结晶颗粒。结晶颗粒的表面积优选可以是约0.80至约1.1m²/g, 并且更优选是约1.00m²/g。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米, 优选是约10至约20微米。

[0055] 另外, 本发明提供了一种用于提供包含晶体形式的式(I)化合物的积存注射液的方法,

[0056]



式(I),

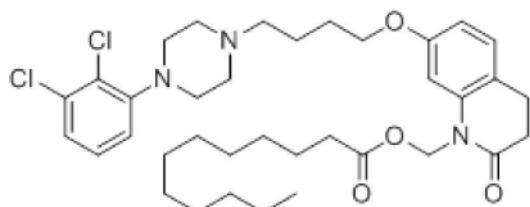
[0057] 所述方法包括以下步骤: (a) 通过将式(I)化合物或其盐或溶剂化物与加热的乙酸异丙酯合并以获得药物溶液; (b) 将该药物溶液与正庚烷合并以形成溶解度相对于该药物溶液的溶解度有所降低的混合物; (c) 冷却该混合物以使其过饱和; (d) 冷却该混合物以使其温度接近约34℃的目标温度; 及 (e) 当该混合物的温度在高于目标温度约5℃的范围内时, 将该混合物均质化以形成表面积是约0.50至约3.3m²/g的式(I)化合物的结晶颗粒。前述方法的步骤(a)至(d)中的任一个或多个可以在搅动下进行。前述方法可以另外包括以下步骤: (f) 过滤结晶颗粒; (g) 冲洗结晶颗粒; 及 (h) 干燥结晶颗粒。

[0058] 优选的是, 在步骤(b)中, 所述混合物的温度在约55℃至约65℃范围内。在步骤(c)中, 使混合物过饱和的温度可以在约50℃至约55℃范围内。步骤(d)中达到的目标温度可以在约31℃至约35℃范围内, 如约34℃。优选的是, 在步骤(e)中, 均质化在混合物的温度比目标温度高约0℃至约4℃时开始。

[0059] 本发明还提供了由前述方法产生的式(I)化合物的结晶颗粒。结晶颗粒的表面积优选可以是约0.80至约1.1m²/g, 并且更优选是约1.00m²/g。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米, 优选是约10至约20微米。

[0060] 另外, 本发明提供了一种用于提供包含晶体形式的式(I)化合物的积存注射液的方法,

[0061]



式(I),

[0062] 所述方法包括以下步骤: (a) 通过将式(I)化合物或其盐或溶剂化物与第一溶剂合并以获得药物溶液; (b) 将该药物溶液与第二溶剂合并以形成溶解度相对于该药物溶液的溶解度有所降低的混合物; (c) 冷却该混合物以使其过饱和; (d) 冷却该混合物以使其温度接近目标温度; (e) 当该混合物的温度在高于目标温度约5℃的范围内时, 将该混合物均质化以形成式(I)化合物的结晶颗粒; (f) 停止均质化, 并通过加热该混合物以再溶解式(I)化合物的结晶颗粒; (g) 冷却该混合物以使其温度接近目标温度; 及 (h) 当该混合物的温度在高于目标温度约5℃的范围内时, 将该混合物均质化以形成表面积是约0.50至约3.3m²/g的式(I)化合物的结晶颗粒。

[0063] 前述方法的步骤(d)、(e)及(f)可以在步骤(g)之前进行两次(或三次、四次等)。举

例来说,方法步骤可以按(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(d)、(e)、(f)、(g)及(h)的次序进行;也就是说,步骤(d)至(f)连续进行两次。

[0064] 在前述方法中,第一溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、丙酮等,其中优选乙酸异丙酯;并且第二溶剂可以是戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十一烷、十二烷、乙醇、甲醇等,其中优选正庚烷。

[0065] 前述方法的步骤(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)及(g)中的任一个或多个可以在搅动下进行。前述方法可以另外包括以下步骤: (i) 过滤结晶颗粒; (j) 冲洗结晶颗粒; 及 (k) 干燥结晶颗粒。

[0066] 优选的是,在步骤(b)中,所述混合物的温度在约55°C至约65°C范围内。在步骤(c)中,使混合物过饱和的温度可以在约50°C至约55°C范围内。步骤(d)和(g)中达到的目标温度可以在约31°C至约35°C范围内,如约34°C。优选的是,在步骤(e)和(h)中,均质化在混合物的温度比目标温度高约0°C至约4°C时开始。

[0067] 本发明还提供了由前述方法产生的月桂酰阿立哌唑的结晶颗粒。结晶颗粒的表面积优选可以是约0.80至约1.1m²/g,并且更优选是约1.00m²/g。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米,优选是约10至约20微米。

[0068] 在替代性实施方案中,本文所描述的方法的均质化可以用超声处理或使用超声装置代替。

[0069] 由前述方法中任一种提供的积存注射液可以使阿立哌唑在体内缓慢释放。这种缓慢释放可以例如在约一个月时间至约三个月时间内发生。优选的是,这种缓慢释放可以例如在约一个月时间至约两个月时间内发生。由前述方法中任一种提供的积存注射液可以例如按每月一次注射、每两个月一次注射或每三个月一次注射方式施用。

附图简述

[0070] 图1描绘了本发明的再结晶方法的典型冷却曲线。

[0071] 图2是显示均质器在目标温度下启动而诱导月桂酰阿立哌唑结晶的图。

[0072] 图3描绘在4kg规模下进行的再结晶测试的温度曲线。

[0073] 图4是显示再结晶月桂酰阿立哌唑的颗粒的表面积与放热起始温度之间的关系的图。

[0074] 图5是显示粒度与表面积之间的关系的图。

[0075] 图6、7、8、9及10显示了由增强多因素DOE研究的结果建立的模型,该研究用于评价均质器启动温度、均质器速度及过程中晶体表面积上的热传递温度梯度、粒度和放热起始温度的组合作用。

[0076] 图11显示由增强多因素DOE研究揭露的再结晶月桂酰阿立哌唑的颗粒的表面积与放热起始温度之间的关系。

[0077] 图12显示由不使用均质化的多因素DOE(中心复合设计)研究得到的结果的若干冷却曲线。

[0078] 图13显示图12的冷却曲线的变换的温度数据的图表。

[0079] 图14显示放热起始温度(T_{min})对比指数主要冷却参数(即,冷却速率)计算值的图

表。

- [0080] 图15显示根据200克方法产生的若干批再结晶月桂酰阿立哌唑的粒度分布。
- [0081] 图16显示根据改良的200克方法产生的若干批再结晶月桂酰阿立哌唑的粒度分布。
- [0082] 图17显示通过向雄性大鼠肌肉内施用单次剂量的悬浮于NaCMC或SML媒介物中的再结晶月桂酰阿立哌唑(相当于20mg阿立哌唑)得到的阿立哌唑pK曲线,用以评估注射媒介物对体内特征的影响。
- [0083] 图18显示四批月桂酰阿立哌唑再结晶原料药的粒度分布(PSD)曲线。
- [0084] 图19显示通过向雄性大鼠肌肉内施用悬浮于SML媒介物中的来自与图18中相同批次的再结晶月桂酰阿立哌唑得到的阿立哌唑pK曲线。

发明详述

结晶

[0086] 结晶是固体自溶液沉淀而形成晶体的过程,它是通过改变溶质于溶剂中的溶解度条件而发生。该过程同时受热力学因素和动力学因素影响,这使其变化极大并且难以控制。这些因素包括组分浓度、杂质含量、混合方案、容器设计及冷却曲线。它们全都会对所产生的晶体的大小、数量和形状带来明显影响。

[0087] 就热力学来说,结晶不可能低于理论溶液溶解度阈值(饱和度)。在高于此阈值的值下,溶液是过饱和的(含有的溶质多于在正常情况下溶剂所能溶解的溶质)并且可能发生结晶。过饱和是结晶动力学中的基本因素,在此情况下,过饱和水平影响结晶速率并且表明结晶处于动力学而非热力学控制下。

[0088] 结晶由两个主要动力学驱动事件组成:成核和晶体生长。成核是分散于溶剂中的溶质分子开始聚集成簇(核),由此在当前操作条件下变得稳定的步骤。晶体生长是在产生稳定晶体之后发生的核的后续生长。在溶液存在过饱和时,成核和生长继续同时发生。

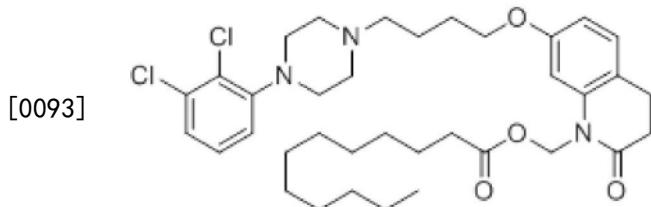
[0089] 成核是结晶的起始并且是两个类别,即初次成核和二次成核的综合作用。初次成核是核的初始形成,在此情况下不存在其它晶体。此典型地在其它固体(即,结晶容器的侧壁和任何外来物质的颗粒)的影响/存在下发生。二次成核是由于溶液中已经存在的晶体的影响而形成核。典型地,该过程随流体剪切力和晶体振荡而变化并引起新核的形成。用于影响成核速率的若干因素是品种的使用、设备表面不完整性及高剪切力均质化。

[0090] 溶液过饱和水平与如均质化等因素的组合影响成核速率,成核速率又影响晶体粒度和表面积。一般来说,较快的成核速率产生较小的晶体,而较慢的成核产生较大晶体。这一点由群体平衡的概念将得到更好理解。较快的成核速率在指定时间段内产生大量小核,而较慢的成核速率在相同时间段内产生较少数量的核。在核产生之后,它们接着生长。鉴于可供生长的团块的量有限,并且假定生长速率相等,较大量数的核群体将得到小于较少数量群体的最终粒度(相反,较大表面积)。

月桂酰阿立哌唑

[0092] 已经开发出月桂酰阿立哌唑,即,阿立哌唑的N-月桂酰氨基甲基前药形式,以配制成如用于肌肉内注射的缓释可注射制剂。月桂酰阿立哌唑是熔点为81.3至83.0°C的非吸湿性白色结晶固体,并且以稳定形式存在,迄今尚未观察到任何多晶型变体。该化合物不可溶

于水(在室温下<4ng/mL),并且在以下有机溶剂中显示出最高的室温溶解度:THF(约400mg/mL)、二氯甲烷(约500mg/mL)及甲苯(约300mg/mL)。月桂酰阿立哌唑的IUPAC名称是十二烷酸(7-(4-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)丁氧基)-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)甲酯,对应分子式C₃₆H₅₁Cl₂N₃O₄并且分子量是660.7。月桂酰阿立哌唑又可以称为N-月桂酰氧基甲基阿立哌唑。月桂酰阿立哌唑的化学结构如下:



[0094] 并且在本文中又称为式(I)。

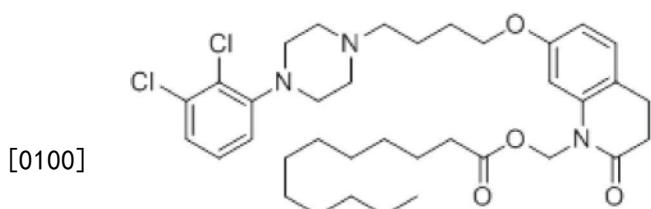
[0095] 适于本文所描述的再结晶方法的预处理的月桂酰阿立哌唑可以例如通过遵循美国专利号8,431,576中所描述的合成方法获得。此文献以引用的方式整体并入本文中。美国专利号8,431,576中公开并描述了月桂酰阿立哌唑的盐和溶剂化物,也适于本文所描述的再结晶方法。

[0096] 月桂酰阿立哌唑经历水解,得到月桂酸、甲醛和阿立哌唑,是用于治疗精神分裂症和其它精神疾患,如双相障碍和重度抑郁症的重要抗精神病药。在体内月桂酰阿立哌唑向阿立哌唑的转化受月桂酰阿立哌唑药物晶体缓慢溶解以及随后酶介导的裂解成N-羟甲基阿立哌唑中间物,该中间物自发转化成阿立哌唑的影响。

[0097] 月桂酰阿立哌唑药物晶体在体内的缓慢溶解使得经数周全身暴露于阿立哌唑。月桂酰阿立哌唑的释放速率随暴露表面积的量而变化,而该表面积的量由药物晶体的粒度分布(PSD)和形状/形态表示。

[0098] 缓释IM注射提供改善安全特性和治疗顺应性的潜力;因此,有可能提供对精神分裂症的更有效管理。

[0099] 本发明提供了一种用于提供包含晶体形式的月桂酰阿立哌唑,即式(I)化合物的积存注射液的方法。



式(I)

[0101] 该方法包括以下步骤: (a) 通过将式(I)化合物或其盐或溶剂化物与第一溶剂合并以获得药物溶液; (b) 将该药物溶液与第二溶剂合并以形成溶解度相对于该药物溶液的溶解度有所降低的混合物; (c) 冷却该混合物以使其过饱和; (d) 冷却该混合物以使其温度接近目标温度; 及 (e) 当该混合物的温度在高于目标温度约5°C的范围内时, 将该混合物均质化以形成表面积是约0.50至约3.3m²/g的式(I)化合物的结晶颗粒。前述方法的步骤(a)至(d)中的任一个或多个可以在搅动下进行。前述方法可以另外包括以下步骤: (f) 过滤结晶

颗粒；(g) 冲洗结晶颗粒；及 (h) 干燥结晶颗粒。

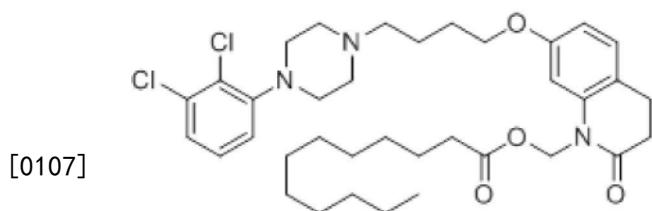
[0102] 在前述方法中,第一溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、丙酮等,其中优选乙酸异丙酯;并且第二溶剂可以是戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十一烷、十二烷、乙醇、甲醇等,其中优选正庚烷。

[0103] 优选的是,在步骤(b)中,所述混合物的温度在约55°C至约65°C范围内。在步骤(c)中,使混合物过饱和的温度可以在约50°C至约55°C范围内。步骤(d)中达到的目标温度可以在约31°C至约35°C范围内,如约34°C。优选的是,在步骤(e)中,均质化在混合物的温度比目标温度高约0°C至约4°C时开始。

[0104] 步骤(e)中的均质化起始并促进结晶,并且允许控制粒度和表面积。适合的均质化速度是约4800至约9600rpm。步骤(h)中的干燥可以在氮气吹扫和真空下进行。

[0105] 本发明还提供了由前述方法产生的式(I)化合物的结晶颗粒。结晶颗粒的表面积优选可以是约0.80至约1.1m²/g,并且更优选是约1.00m²/g。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米,优选是约10至约20微米。

[0106] 另外,本发明提供了一种用于提供包含晶体形式的式(I)化合物的积存注射液的方法



式(I),

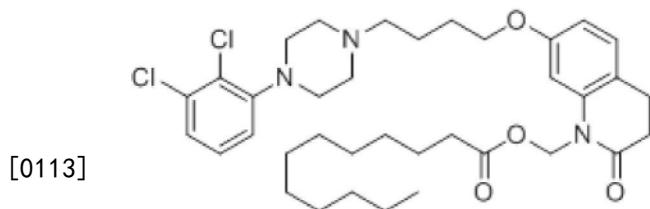
[0108] 所述方法包括以下步骤: (a) 通过将式(I)化合物或其盐或溶剂化物与加热的乙酸异丙酯合并以获得药物溶液；(b) 将该药物溶液与正庚烷合并以形成溶解度相对于该药物溶液的溶解度有所降低的混合物；(c) 冷却该混合物以使其过饱和；(d) 冷却该混合物以使其温度接近约34°C的目标温度；及 (e) 当该混合物的温度在高于目标温度约5°C的范围内时,将该混合物均质化以形成表面积是约0.50至约3.3m²/g的式(I)化合物的结晶颗粒。前述方法的步骤(a)至(d)中的任一个或多个可以在搅动下进行。前述方法可以另外包括以下步骤: (f) 过滤结晶颗粒；(g) 冲洗结晶颗粒；及 (h) 干燥结晶颗粒。

[0109] 优选的是,在步骤(b)中,所述混合物的温度在约55°C至约65°C范围内。在步骤(c)中,使混合物过饱和的温度可以在约50°C至约55°C范围内。步骤(d)中达到的目标温度可以在约31°C至约35°C范围内,如约34°C。优选的是,在步骤(e)中,均质化在混合物的温度比目标温度高约0°C至约4°C时开始。

[0110] 步骤(e)中的均质化起始并促进结晶,并且允许控制粒度和表面积。适合的均质化速度是约4800至约9600rpm。步骤(h)中的干燥可以在氮气吹扫和真空下进行。

[0111] 本发明还提供了由前述方法产生的式(I)化合物的结晶颗粒。结晶颗粒的表面积优选可以是约0.80至约1.1m²/g,并且更优选是约1.00m²/g。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米,优选是约10至约20微米。

[0112] 另外,本发明提供了一种用于提供包含晶体形式的式(I)化合物的积存注射液的方法,



式(I)

[0114] 所述方法包括以下步骤: (a) 通过将式(I)化合物或其盐或溶剂化物与第一溶剂合并以获得药物溶液; (b) 将该药物溶液与第二溶剂合并以形成溶解度相对于该药物溶液的溶解度有所降低的混合物; (c) 冷却该混合物以使其过饱和; (d) 冷却该混合物以使其温度接近目标温度; (e) 当该混合物的温度在高于目标温度约5°C的范围内时, 将该混合物均质化以形成式(I)化合物的结晶颗粒; (f) 停止均质化, 并通过加热该混合物以再溶解式(I)化合物的结晶颗粒; (g) 冷却该混合物以使其温度接近目标温度; 及 (h) 当该混合物的温度在高于目标温度约5°C的范围内时, 将该混合物均质化以形成表面积是约0.50至约3.3m²/g的式(I)化合物的结晶颗粒。

[0115] 前述方法的步骤(d)、(e) 及 (f) 可以在步骤(g) 之前进行两次(或三次、四次等)。举例来说, 方法步骤可以按(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(d)、(e)、(f)、(g) 及 (h) 的次序进行; 也就是说, 步骤(d) 至 (f) 连续进行两次。

[0116] 在前述方法中, 第一溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、丙酮等, 其中优选乙酸异丙酯; 并且第二溶剂可以是戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十一烷、十二烷、乙醇、甲醇等, 其中优选正庚烷。

[0117] 前述方法的步骤(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) 及 (g) 中的任一个或多个可以在搅动下进行。前述方法可以另外包括以下步骤: (i) 过滤结晶颗粒; (j) 冲洗结晶颗粒; 及 (k) 干燥结晶颗粒。

[0118] 优选的是, 在步骤(b)中, 所述混合物的温度在约55°C至约65°C范围内。在步骤(c)中, 使混合物过饱和的温度可以在约50°C至约55°C范围内。步骤(d)和(g)中达到的目标温度可以在约31°C至约35°C范围内, 如约34°C。优选的是, 在步骤(e)和(h)中, 均质化在混合物的温度比目标温度高约0°C至约4°C时开始。

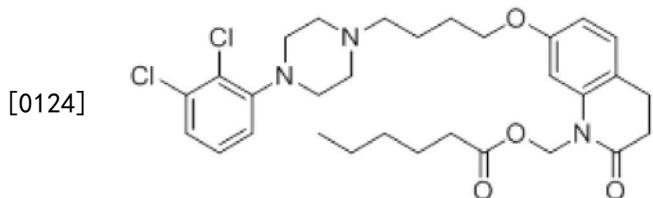
[0119] 步骤(e)和(h)中的均质化起始并促进结晶, 并且允许控制粒度和表面积。适合的均质化速度是约4800至约9600rpm。步骤(k)中的干燥可以在氮气吹扫和真空下进行。

[0120] 本发明还提供了由前述方法产生的式(I)化合物的结晶颗粒。结晶颗粒的表面积优选可以是约0.80至约1.1m²/g, 并且更优选是约1.00m²/g。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米, 优选是约10至约20微米。

[0121] 前述各方法可以使用式(I)化合物的盐或溶剂化物代替式(I)化合物, 如美国专利号No.8,431,576中公开和描述的预加工的月桂酰阿立哌唑的盐或溶剂化物。

[0122] 己酰阿立哌唑

[0123] 已经开发出己酰阿立哌唑,即,阿立哌唑的N-己酰氨基甲基前药形式,以配制成如用于肌肉内注射的缓释可注射制剂。己酰阿立哌唑的IUPAC名称是己酸(7-(4-(2,3-二氯苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酯,对应分子式C₃₀H₃₉C₁₂N₃O₄并且分子量是576.56。己酰阿立哌唑的化学结构如下:



[0125] 并且在本文中又称为式(II)。适于本文所描述的方法的己酰阿立哌唑可以例如利用美国专利号8,431,576中所描述的合成方法获得。此文献以引用的方式整体并入本文中。美国专利号8,431,576中公开并描述了己酰阿立哌唑的盐和溶剂化物,也适于本文所描述的方法。

[0126] 工艺设备

[0127] 使用以下工艺设备,根据本发明使月桂酰阿立哌唑再结晶。根据本公开,本领域技术人员应充分了解,也可以使用其它适合的工艺设备。

[0128] 药物溶解容器:为了产生4.0kg批量的再结晶月桂酰阿立哌唑,在单一步骤中,使用了单个带夹套、带搅动的20升密闭容器来溶解药物并通过灭菌过滤器将其转移至灭菌的再结晶容器中。较小规模的中试方法(产生1.75kg的再结晶月桂酰阿立哌唑)使用两个小型反应釜和热板来溶解药物,并经多个转移步骤将其转移至4升压力容器中以将该溶液无菌过滤至再结晶容器中。在4.0kg和1.75kg规模下,使用了温热的乙酸异丙酯溶解预加工的月桂酰阿立哌唑药物晶体。本领域技术人员应充分了解,“夹套”是指传热流体以及在含有传热流体充当热交换剂以冷却或加热容器内部的容器周围的封闭空间,并且“乙二醇夹套”是传热流体为乙二醇或水与乙二醇的混合物的夹套。乙二醇夹套温度影响一次冷却,一次冷却将系统转变成亚稳定区,在该区域中,可以起始月桂酰阿立哌唑的结晶和均质化。

[0129] 药物溶液过滤器:用于两种规模的药物溶液过滤器是PTFE疏水性Millipore Aervent OptiSeal滤筒LAGR04TP6(112-00783)。

[0130] 过滤器高温胶带:用于两种规模的过滤器高温胶带是带有Glas-Col PowrTrol控制器的纤维玻璃布高温胶带(10安培/120伏特)。

[0131] 再结晶容器:用于两种规模的再结晶容器是在成角度(非垂直)搅动器上带有3.75"径向下部叶轮和3.75"轴向上部叶轮的DCI型24升锥形(16"上部ID/23°角度)不锈钢夹套容器(DCI系列号:JS2884)。

[0132] 均质器:用于两种规模的均质器是具有50mm定子直径和45mm转子直径的Kinematica Polytron PT-D50-6 F/G(安装在再结晶容器中)。

[0133] 超声波仪:适用于本发明的方法的示例性超声波仪是来自Lab-Line Instruments有限公司的Transsonic T310。

[0134] 干燥器:用于4.0kg规模方法的干燥器是带搅动的密闭式15"自卸载真空过滤干燥器(Powder Systems Limited;PSL)。1.75kg规模方法使用了两个8"静态真空过滤干燥器,在干燥和卸载之前,这些干燥器需要手动无菌搅拌再结晶药物晶体。两个规模的干燥模式

是相同的,也就是说,在干燥气体吹扫下,在室温下真空干燥再结晶药物晶体以促进移除加工溶剂达到可接受的低水平。

[0135] 滤液容器:用于两种规模的滤液容器是DCI型10加仑不锈钢带夹套容器(DCI系列号:JS2060)。

[0136] 再结晶方法

[0137] 本发明的再结晶方法可以产生表面积是约0.50至约3.3m²/g,优选是约0.80至约1.1m²/g,更优选是约1.00m²/g的月桂酰阿立哌唑结晶颗粒。结晶颗粒的D_v[50]可以是约10至约30微米,优选是约10至约20微米。

[0138] 再结晶月桂酰阿立哌唑可以通过以下程序产生:

[0139] 药物溶解:在第一溶剂,如乙酸异丙酯或如本文所描述的另一适合的第一溶剂中溶解预加工的月桂酰阿立哌唑或其盐或溶剂化物,并将所得物质无菌过滤至再结晶容器中。

[0140] 结晶:将药物溶液(溶解于例如乙酸异丙酯中的月桂酰阿立哌唑)与第二溶剂,如庚烷或如本文所描述的另一适合的第二溶剂混合,然后以控制速率冷却;在目标温度下起始均质化以诱导结晶。

[0141] 收集:转移再结晶容器的内含物并将容器中的晶体过滤于干燥器中。

[0142] 冲洗:使用一份新鲜的第二溶剂回收再结晶容器中残留的任何晶体并从晶体表面移除所有残留的第一溶剂。冲洗还可以移除可能存在于预加工的月桂酰阿立哌唑中的残留量的乙腈。

[0143] 干燥:使用真空干燥减少第一溶剂和第二溶剂的含量。

[0144] 第一溶剂可以是乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、丙酮,或本领域技术人员根据本公开所了解的另一适合溶剂,或前述溶剂的混合物。乙酸异丙酯是优选的第一溶剂。

[0145] 第二溶剂可以是戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、十一烷、十二烷、乙醇、甲醇,或本领域技术人员根据本公开所了解的另一适合溶剂,或前述溶剂的混合物。正庚烷是优选的第二溶剂。

[0146] 第一溶剂和第二溶剂的优选的选择和比率是呈1:2(v/v)比率的乙酸异丙酯和庚烷。

[0147] 当将月桂酰阿立哌唑于第一溶剂(如乙酸异丙酯)中的药物溶剂与第二溶剂(如庚烷)合并时,由此形成溶解度相对于药物溶液的溶解度有所减小的混合物。该药物溶液和第二溶剂优选在约55°C至约65°C温度下合并,然后混合物以指定速率,如1.5°C/分钟速率冷却,以使该混合物变得过饱和。使混合物过饱和的温度可以在约50°C至约55°C范围内。

[0148] 接着,冷却该混合物以使其温度接近目标温度。此目标温度可以在约31°C至约35°C范围内,如约34°C。当混合物的温度在高于目标温度约0°C至约4°C的范围内时,起始混合物的均质化。均质化的适合速度是约4800至约9600rpm。

[0149] 药物溶解;合并药物溶液与第二溶剂;冷却药物溶液与第二溶剂的混合物;冷却该混合物;在该混合物变得过饱和之后,将该混合物均质化;及通过加热该混合物来使月桂酰阿立哌唑结晶颗粒再溶解各自可以在搅动下进行。搅动可以用搅动器,如顶置式搅拌器进行。搅动器有助于维持均一的晶体悬浮液并控制温度。

[0150] 可以用本发明获得、合成及使用的预加工的月桂酰阿立哌唑的适合盐和溶剂化物包括美国专利号8,431,576中所公开的那些。

[0151] 制剂

[0152] 根据本文公开的方法制备的再结晶月桂酰阿立哌唑可以悬浮于注射媒介物中以产生适于例如IM施用的可注射组合物。此类媒介物包括磷酸盐缓冲生理盐水注射媒介物，该媒介物包含相对于可注射组合物的重量以重量计约0.37%的量的脱水山梨糖醇单月桂酸酯；相对于可注射组合物的重量以重量计约0.15%的量的聚山梨酸酯20；及水性载体。根据本文公开的方法制备的再结晶月桂酰阿立哌唑也可以并入其它媒介物和制剂中，如美国专利申请公布号2012/0238552中所公开的那些。

[0153] 以下是包含根据本文公开的方法制备的再结晶月桂酰阿立哌唑的示例性寄存注射组合物的配方：

[0154]

配方	每剂的量 (%w/w)
再结晶月桂酰阿立哌唑原料药	26.6
脱水山梨糖醇单月桂酸酯	0.37
聚山梨醇酯20	0.15
氯化钠	0.59
CMC	NA
无水磷酸氢二钠	0.06
二水合磷酸二氢钠	0.05
注射用水	补足至100

[0155] 粒度与释放速率的关系

[0156] 经显示，由本发明的再结晶方法产生的月桂酰阿立哌唑的粒度与在动物研究中的释放速率有关并由此需要控制在可接受的范围内。根据本文公开的方法产生的再结晶月桂酰阿立哌唑的粒度分布(PSD)可以例如使用光散射粒度分析仪，如购自HORIBA或Beckman-Coulter的那些，或利用本领域技术人员根据本公开所了解的其它适合仪器和方法测量。

[0157] 如本文所使用，“D_v[50]”是指粒度分布的50%，与中值直径或以体积计的平均粒径可互换。如本文所使用，“D_v[10]”是指粒度分布的10%，“D_v[90]”是指粒度分布的90%，并且“D_v[X]”是指粒度分布的X%。

[0158] 由本发明的再结晶方法产生的月桂酰阿立哌唑颗粒的可接受的D_v[50]范围是10-30微米，其中优选D_v[50]是10-20微米。

[0159] 在以下研究和实施例中进一步解释粒度与释放速率的关系。

[0160] 表面积与释放速率的关系

[0161] 已发现，药物释放与由本发明的再结晶方法产生的月桂酰阿立哌唑的表面积成比例。

[0162] 再结晶月桂酰阿立哌唑的表面积可以例如使用全自动比表面积与孔隙度分析仪，或利用本领域技术人员根据本公开所了解的其它适合仪器和方法测量。

[0163] 由本发明的再结晶方法产生的月桂酰阿立哌唑颗粒的可接受的表面积范围是约0.50至约3.3m²/g。优选表面积范围是0.80至约1.1m²/g，并且更优选表面积是约1.0m²/g。

[0164] 在以下研究和实施例中进一步解释表面积与释放速率的关系。

[0165] 冷却曲线

[0166] 图1描绘了本发明的再结晶方法的典型冷却曲线。冷却含有月桂酰阿立哌唑、第一溶剂及第二溶剂的混合物使该混合物的温度降低,并且该混合物变得过饱和。月桂酰阿立哌唑沉淀,使系统的温度增加。随后是进一步冷却该系统。如本文所使用,术语“放热”是指系统温度由于药物沉淀而增加。发生放热的“沉淀区”在温度开始增加时开始并且涵盖月桂酰阿立哌唑沉淀或结晶的整个时间段。“终止温度”或目标温度是观察不到系统温度进一步降低并且开始(或起始)出现结晶时的温度。均质化优选在月桂酰阿立哌唑的过饱和混合物的温度比终止温度或目标温度高数度时起始。均质化促进结晶并允许控制粒度和表面积。“ T_{min} ”表示由主要结晶事件的放热加热引起的起始温度增加。 T_{min} 同时定义“结晶起始”和“放热起始”,与再结晶月桂酰阿立哌唑颗粒的粒度和表面积直接相关。“ T_{max} ”或放热最大温度表示由主要结晶事件引起的显著放热加热的完成。在主要结晶事件之后,浆液在“最终冷却”阶段(生长区)中进一步冷却。 T_{min_2} 是在与结晶相关的放热之后冷却系统时出现的等于 T_{min} 的温度。

[0167] 研究和实施例

[0168] 均质化

[0169] 如图2中所示,均质器启动在目标温度下诱导结晶。图2中反映了在1.75kg规模下五次结晶测试的结果。所有结晶测试都具有相同的冷却速率,但各自使用不同的均质器启动温度并且产生不同的放热起始温度,并因此具有不同晶体大小。在四次测试中,均质器在该图表中指定的相应温度下开启,并且在均质化起始之后立即诱导结晶。第5批测试显示了当在给定冷却速率下未使用均质化时自发结晶发生的时间点。

[0170] 均质器启动温度对晶体大小的影响(单因素筛选)

[0171] 本研究的目的是筛选均质化起始温度(“均质器开启”)对再结晶月桂酰阿立哌唑的表面积和粒度以及结晶诱导时间和放热起始温度的影响。该研究评价了在以下参数保持恒定时,在三个值(35 °C、36 °C及37 °C)下的均质器启动温度:均质器速度-75% (120Hz/7200rpm);容器搅动速度-375rpm;容器夹套乙二醇温度设定点-30 °C (此参数规定溶液一次冷却速率)。

[0172] 表1概括了用于评价均质器启动温度(均质器开启)对过程中晶体粒度的影响的4kg规模的若干测试。“放热起始温度”意指溶解的月桂酰阿立哌唑开始再结晶的温度。

[0173] 表1:均质器开启温度的影响(4kg规模)

测 试	均质器开启温度 (°C)	放热起始温度(°C)	PSD (微米)		
			Dv[10]	Dv[50]	Dv[90]
[0174]	B1	37	35.8	6	21
	B2	36	35.4	5	17
	B3	35	34.7	4	14
					29

[0175] 图3显示了在4kg规模下进行的测试的温度曲线。这些图表显示,结晶在均质器启动之后不久发生(通过放热观察),与先前在1.75kg规模下展现(图2)的相同。

[0176] 结晶变量对粒度和表面积的影响(多因素筛选)

[0177] 本研究的目的是表征均质器启动温度和均质器速度对表面积和粒度以及结晶诱导时间和放热起始温度的影响。研究评价了均质器启动温度和均质器速度两个因素,这两

个因素都是在三个水平下研究的。研究使用了具有中心点的全析因实验设计,引起十(10)次结晶。将夹套乙二醇温度设定点调整为均质器启动温度的函数。目的在于维持介于5-7°C之间的传热温度梯度(在结晶时)。该值定义为夹套乙二醇温度设定点与均质器启动温度之间的差异。

[0178] 表2概括了由多因素筛选研究进行的测试,该研究用于评价均质器启动温度(均质器开启)和均质器速度对过程中晶体表面积和粒度的组合影响。夹套乙二醇温度设定点被改变以维持在5-7°C范围内的梯度,以便使不足冷却温度 δ 最小。

[0179] 图4和图5表示表面积对比放热起始温度变化和粒度对比表面积的图表。这些图表证实,在1.75kg规模下在这些属性之间观察到的较强关系在4kg规模下也存在。

表 2: 结晶参数的影响(多因素筛选)

[0180]

测试	模式	乙二醇夹套温度 (°C)	均质器设置 (%)	均质器启动温度 (°C)	放热起始温度 (°C)	不足冷却温度 δ (°C)	传热温度梯度 (°C)	表面 积 (m^2/g)	PSD (微米)	
									Dv[10]	Dv[5] 0
C1	31	30	50	37	35.8	1.2	7	0.66	5	19
C2	32	30	75	37	35.9	1.1	7	0.67	5	19
C3	33	30	100	37	37.0	0	7	0.61	8	24
C4	11	27	50	33	32.7	0.3	6	0.98	4	15
C5	0	30	75	35	34.4	0.6	5	0.86	5	17
C6	13	28	100	33	32.7	0.3	5	0.96	4	13
C7	22	30	75	35	34.7	0.3	5	0.87	4	14
C8	21	30	50	35	34.7	0.3	5	0.84	4	16
C9	23	30	100	34.5	34.3	0.2	4.5	0.93	4	16
C10	12	27	75	33	32.8	0.2	6	1.04	4	14

[0181] 结晶变量对粒度和表面积的影响(多因素DOE)

[0182] 本研究的目的是表征均质器启动温度和均质器速度对表面积和粒度以及结晶诱

导时间和放热起始温度的影响。本研究与以上研究结晶变量对粒度和表面积的影响(多因素筛选)相当,不过按不同的工艺流程执行。本研究评价了均质器启动温度和均质器速度两个因素,这两个因素各自在三个水平下。研究使用了全析因实验设计,产生九次(9)结晶。将夹套乙二醇温度设定点调整为均质器启动温度的函数。目的在于维持6°C的传热温度梯度(在结晶时)。该值定义为夹套乙二醇温度设定点与均质器启动温度之间的差异。

[0183] 表3概括了由多因素DOE(实验设计)研究进行的测试,该研究用于评价均质器启动温度(均质器开启)和均质器速度对过程中晶体表面积和粒度的组合影响。改变夹套乙二醇温度设定点以维持指定的6°C的梯度,以便使不足冷却温度 δ 最小。该研究显示,均质器开启温度的影响和均质器速度参数的影响在统计学上都是显著的。

表 3: 结晶参数的影响(多因素 DOE)

[0184]

测试	模式	乙二醇 夹套 温度 ($^{\circ}$ C)	均质 器设 置 (%)	均质器 开启 温度 ($^{\circ}$ C)	放热起 始温 度 ($^{\circ}$ C)	不足冷 却温 度 δ ($^{\circ}$ C)	传热温 度梯度 ($^{\circ}$ C)	表 面 积 (m^2/g)	PSD (微米)		
									Dv[10] [μ]	Dv[50] [μ]	Dv[90] [μ]
D1	13	26	100	32	31.7	0.3	6	1.07	3	13	23
D2	12	26	75	32	31.7	0.3	6	1.02	4	14	26
D3	23	28	100	34	33.7	0.3	6	0.91	4	16	28
D4	11	26	50	32	31.6	0.4	6	1.02	3	14	27
D5	21	28	50	34	33.5	0.5	6	0.88	4	17	32
D6	32	30	75	36	35.4	0.6	6	0.73	5	19	34
D7	33	30	100	36	35.5	0.5	6	0.77	6	19	34
D8	31	30	50	36	35.2	0.8	6	0.69	4	19	35
D9	22	28	75	34	33.6	0.4	6	0.89	3	13	25

[0185] 结晶变量对粒度和表面积的影响(多因素增强DOE)

[0186] 本研究的目的是表征均质器启动温度、均质器速度及传热温度梯度(在结晶时)对表面积和粒度以及结晶诱导时间和放热起始温度的影响。本研究通过并入额外的传热温度

梯度参数来增强前述多因素DOE研究。该研究评价了均质器启动温度、均质器速度和传热温度梯度(在结晶时)的三个因素,各自在三个水平下。该研究使用了具有中心点重复操作的中心复合实验设计,引起十七(17)次结晶。将夹套乙二醇温度设定点调整为均质器启动温度的函数,以便设置传热温度梯度(在结晶时)。将该值定义为夹套乙二醇温度设定点与均质器启动温度之间的差异。

[0187] 表4概括了由增强多因素DOE研究进行的测试,该研究用于评价均质器启动温度(均质器开启)、均质器速度及传热温度梯度对过程中晶体表面积、粒度及放热起始温度的组合影响。此DOE通过纳入传热温度梯度作为一个因素来增强紧接先前的实验设计。另外,夹套乙二醇温度设定点被改变以维持在4°C、6°C及8°C指定值下的梯度。

[0188] 图6、7、8、9及10显示由该结果建立的若干模型。表5概括了由这些模型得到的发现。基于ANOVA,所有模型在统计学上都是显著的(p 值<0.05)并且证实无失拟。

[0189] 图11显示表面积与放热起始温度之间的关系。线性回归分析证实根据ANOVA的统计学显著性(p 值<0.05)。表面积与放热起始温度的极佳关系是有益的,因为它提供了对于结晶进程或性能的过程中测量。有利的是,如果在结晶期间,放热起始温度在预期范围或目标范围外,则可以中断操作,对材料再加热并重复结晶。

表4: 结晶参数的影响 (多因素增强 DOE)

[0190]

测 试 ID	模 式	均质器 设置 (%)	均质器开 启温度 (°C)	乙二醇夹 套温度 (°C)	传热温 度梯度 (°C)	不足冷却 温度 δ (°C)	放热起 始温度 (°C)	表 面 积 (m ² /g)	PSD (微米)		
									Dv[10] —	Dv[50] —	Dv[90] —
E1	0a0	75	32	26	6	0.3	31.7	1.02	4	14	26
E2	A00	100	34	28	6	0.3	33.7	0.91	4	16	28
E3	a00	50	34	28	6	0.5	33.5	0.88	4	17	32
E4	0A0	75	36	30	6	0.6	35.4	0.73	5	19	34
E5	0	75	34	28	6	0.4	33.6	0.89	3	13	25
E6	00a	75	34	30	4	0.1	33.9	0.88	5	18	33
E7	++	50	36	32	4	0.3	35.7	0.68	6	24	43
E8	---	50	32	24	8	0.4	31.6	1.04	4	16	33
E9	+++	100	36	28	8	0.4	35.6	0.81	6	20	33
E10	00A	75	34	26	8	0.5	33.5	0.94	5	17	32
E11	0	75	34	28	6	0.2	33.8	0.93	5	17	30
E12	---	50	32	28	4	0.3	31.7	0.94	4	18	36
E13	++	100	32	24	8	0.3	31.7	1.13	4	16	30
E14	++-	100	36	32	4	0.1	35.9	0.77	6	22	38
E15	++	50	36	28	8	0.6	35.4	0.78	6	23	42
E16	0	75	34	28	6	0.3	33.7	0.96	5	18	35
E17	---	100	32	28	4	0.1	31.9	1.07	4	15	28

[0191] 表5: 多因素增强DOE模型的概述

图	R ²	ANOVA (p 值)	失拟
图 6: 表面积模型(多因素增强 DOE)	0.84 9	<0.0001	否
图 7: 放热起始温度模型(多因素增强 DOE)	0.99 0	<0.0001	否
[0192] 图 8: 粒度(Dv[10])模型(多因素增强 DOE)	0.59 9	0.0003	否
图 9: 粒度(Dv[50])模型(多因素增强 DOE)	0.57 4	0.0004	是
图 10: 粒度(Dv[90])模型(多因素增强 DOE)	0.34 0	0.0140	否

[0193] 工艺操作区的表征(多因素DOE)

[0194] 本研究的目的是表征溶液冷却速率(作为夹套乙二醇温度的函数)、均质化速度及结晶类型(自发对比诱导)对结晶诱导时间和放热起始温度的影响。该研究使用了并入了在三个水平下的两个因素的由10次操作组成的设计的实验(中心复合设计):容器夹套温度(3°C、16.5°C、30°C);及均质器速度(0%、37.5%、75%)。

[0195] 表6概括了由多因素DOE(中心复合设计)进行的测试,该测试由10次操作组成并且并入了在三个水平下的两个因素:容器夹套温度(3°C、16.5°C、30°C);及均质器速度(0%、37.5%、75%)。使用0%均质器速度(无均质化)的每次操作被冷却直至其自发结晶。在使用37.5%和75%均质器速度的操作中,均质器在工艺温度冷却至53.6°C时开启。(此温度代表工艺溶液的溶解度限值,低于此温度,溶液进入亚稳态。)接着,溶液继续在均质化下冷却,直至其结晶。图12显示了不使用均质化的操作的若干冷却曲线。

[0196] 记录每次操作的放热起始温度(T_{min})并计算冷却速率。工艺冷却遵循指数衰减曲线。因此,指数一次冷却参数(即,冷却速率)是使用以下数据变换方法,通过将工艺温度作为时间的函数作图来计算的:

[0197] $y = m * x + b$

[0198] 其中:

$$[0199] y = -\ln\left[\frac{T - T_a}{T_o - T_a}\right]$$

[0200] x[=]时间(Min.)

[0201] T[=]温度(°C)

[0202] $T_0 = 58^\circ\text{C}$

[0203] $T_a = 20^\circ\text{C}$

[0204] 对数据进行线性回归拟合得到斜率- m ($1/\text{^\circ C}$) 和截距- b , 其中斜率表示指数一次冷却参数。图13展示了图12中相应冷却曲线的变换的温度数据的图表。

[0205] 表6: 工艺操作区结果

测 试 ID	均质器 设置 (%)	均质器 开启温 度 (°C)	乙二醇 夹套温 度 (°C)	指数一次 冷却参数 (1/min)	放热起 始温度(°C)	诱导时 间 (min)
[0206]	F1	0	N/A	0.30	25.4	6.2
	F2	0	N/A	0.18	25.7	9.8
	F3	0	N/A	0.08	32.7	15.6
	F4	37.5	53.6	0.26	33.2	3.6
	F5	37.5	53.6	0.18	34.9	5.4
	F6	37.5	53.6	0.18	35.2	4.7
	F7	37.5	53.6	0.10	37.4	7.4
	F8	75	53.6	0.25	32.6	4.1
	F9	75	53.6	0.17	34.7	5.3
	F10	75	53.6	0.09	37.4	8.3

[0207] 图14显示放热起始温度 (T_{min}) 对比指数主要冷却参数 (即, 冷却速率) 计算值的图表。以下术语描述该图表的关键特征:

[0208] 溶解度限值: 使工艺溶液饱和的温度。低于此温度, 溶液变得过饱和。过饱和溶液在动力学上是稳定的, 因为其变化相对较慢, 但尚未达到热力学平衡, 由此引起结晶。

[0209] 操作下限: 系统在自发结晶 (即, 在无均质化存在下结晶) 之前在指定冷却速率下可以达到的最低工艺温度。

[0210] 操作上限: 系统在强制结晶 (即, 在均质化存在下发生的结晶) 之前在指定冷却速率下可以达到的最高工艺温度。在此情况下, 均质化在溶液冷却至溶解度限值 (53.6 °C) 之后立即起始, 由此在亚稳态区中赋予最大均质化时间。

[0211] 操作区: 在指定冷却速率下可用于系统的温度范围, 其中通过在目标温度下均质化可以诱导过饱和溶液结晶。操作区提供了有关选择最佳目标冷却速率和放热起始温度 (T_{min}) 组合的指导, 由此引起对目标表面积的稳固加工。

[0212] 其它合成实施例

[0213] 200克规模

[0214] 使用以下程序使月桂酰阿立哌唑再结晶。在1升Erlenmeyer烧瓶中将246.4g的乙酸异丙酯加热至70-75 °C。在1升Erlenmeyer烧瓶中将383.0g庚烷加热至45-50 °C。将热乙酸异丙酯添加至含有200g月桂酰阿立哌唑的2升Erlenmeyer烧瓶中。在涡旋下加热混合物, 直至在65-70 °C下所有白色固体溶解并且获得澄清溶液。在轻柔加热和涡旋以避免析出的情况下, 将热庚烷分三份添加至该澄清溶液中。

[0215] 将含有该澄清溶液的烧瓶放入12英寸筛盘或等效物中。将均质器的探头放入溶液中并开启至#3 (该机器上的13.51/min设置)。用冰填满该盘的容量。一旦溶液结晶,就停止均质器。将烧瓶保持在冰中,直至温度为15-20°C。从冰浴中取出烧瓶。

[0216] 使用2升过滤烧瓶、带橡胶接头的布氏漏斗 (Buchner funnel) 及滤纸组装过滤装置。将滤纸用庚烷 (约5ml) 润湿。过滤再结晶的白色固体并用庚烷 (约60ml) 洗涤。

[0217] 将过滤的物质平铺在皿盘中。在氮气吹扫下,在真空烘箱内于室温下干燥该物质18-24小时。将干燥的物质转移至250μm筛网中。将5个PTFE筛圈添加至筛网中,将带有o型圈的盖子放在该筛网上,并使用Analysette 3PRO,在2.7的振幅设定点下进行筛分。遵循以下程序制备四个批次,并将其合并在一起以制备月桂酰阿立哌唑悬浮液。表7列出了每个批次以及合并的(加权平均)最终批次的粒度分布概括统计。图15显示了每个批次以及合并的(加权平均)最终批次的粒度分布。

[0218] 表7:粒度分布概括统计 (干燥和筛分后)

批次	Dv[10], μm	Dv[50], μm	Dv[90], μm	%总计
UM1	3	17	39	23.5
UM2	4	20	42	22.4
UM3	4	23	45	22.1
UM4	3	14	33	32.0
UM 平均值	3	18	39	100

[0220] 改良的200克规模

[0221] 使用刻度量筒,量取280ml乙酸异丙酯并转移至2升Erlenmeyer烧瓶中。使用刻度量筒,量取560ml正庚烷并与量取的乙酸异丙酯混合。称取200g月桂酰阿立哌唑放入2升Erlenmeyer烧瓶中。将溶剂混合物加热至70°C,然后添加至含月桂酰阿立哌唑的烧瓶中。该浆液加热回至65°C以获得澄清溶液。

[0222] 然后,将溶液倒入1升带夹套的玻璃容器中,该容器带有第一再循环器再循环水和顶置式高剪切混合探头。探头在设置#3 (设置在该机器上的13.51/min) 上立即开启。一旦内温比目标终止温度高2°C,就将在循环水切换至第二再循环器以便终止冷却。一旦温度开始升高,就记录时间并将再循环水切换回第一再循环器。接着,在温度开始升高后90秒,停止探头,随后将其用顶置式混合器代替。使浆液冷却至18°C。

[0223] 当浆液达到18°C时,使用带Whatman滤纸4的布氏漏斗过滤浆液。接着,用约100ml正庚烷洗涤固体。将固体平铺在结晶盘上并使其在真空烘箱中于室温、室内真空及氮气吹扫下干燥约18小时。

[0224] 表8:200g规模与改良的200g规模工艺之间的差异

	200 克规模	改良的 200 克工艺
药物溶解	将月桂酰阿立哌唑溶解于 70-75°C 的乙酸异丙酯中，接着添加 45-50°C 的庚烷。	将月桂酰阿立哌唑溶解于 65 °C 的乙酸异丙酯/庚烷混合物中。
结晶容器	在冰浴中的 2 升 Erlenmeyer 烧瓶。	具有两种再循环夹套流体温度的 1 升带夹套的玻璃容器。
混合	手动涡旋和均质器。	顶置式混合器和均质器。
结晶	打开均质器并用冰浴冷却溶液，直至其达到 15-20 °C。 一旦溶液结晶后，就关闭均质器。	打开均质器并用再循环器 1 冷却溶液。 一旦内温比目标终止温度高 2 °C，就将再循环水切换至再循环器 2，以便终止冷却。 一旦温度开始升高，就将再循环水切换回再循环器 1，直至浆液达到 15-20 °C。 在温度开始升高之后 90 秒，关闭均质器，随后将其用顶置式混合器代替。

[0225]

[0226] 该改良的200克工艺被成功地用于四批月桂酰阿立哌唑再结晶批次活动(各自由五批再结晶批次组成)。如图16中所见,可再现地获得与(未改良的)200克工艺的粒度分布类似的粒度分布。概括统计列于表9中。来自改良工艺对比来自未改良的工艺的再结晶月桂酰阿立哌唑的粒度分布统计之间的比较揭示了Dv[10]、Dv[50]及Dv[90]的较密集的散布,清楚地显示了工艺稳健性和可再现性的改善。

[0227] 表9:四个批次活动的粒度分布概括统计

批次	Dv[10], μm	Dv[50], μm	Dv[90], μm
M1	5	21	36
M2	4	20	34
M3	6	21	35
M4	6	23	39
M5	6	23	39
2 A	6	21	36
2 B	6	23	39
2 C	7	26	42

[0228]

批次	Dv[10], μm	Dv[50], μm	Dv[90], μm
[0229]	2 D	7	23
	2 E	5	21
	3 A	7	24
	3 B	6	23
	3 C	6	22
	3 D	6	23
	3 E	6	23
	4 A	6	22
	4 B	6	24
	4 C	4	20
	4 D	4	21
	4 E	4	22
	范围	4 – 7	20 – 26
	平均值	6	22
	相对标准偏差	17 %	7 %
			6 %

[0230] 1.75kg规模

[0231] 使用以下程序使月桂酰阿立哌唑再结晶。将2156.0g乙酸异丙酯添加至含1750.0g月桂酰阿立哌唑的再结晶容器中。在搅动下,将混合物加热至55-65°C。当药物明显溶解于溶液中时,将3351.0g加热至55-65°C的庚烷添加至再结晶容器中。将所得混合物加热至60-65°C,此时将冷乙二醇引入再结晶容器的夹套中以便冷却混合物。当乙酸异丙酯、庚烷与月桂酰阿立哌唑的混合物的温度达到34°C时,起始均质化。持续地监测放热起始(沉淀或结晶开始)温度和放热最大温度。当在放热后混合物的温度达到值T_{min}(T_{min}₂)时,停止均质化。将更多的冷乙二醇引入容器夹套中以便将混合物冷却至18°C,此时,将混合物保持5分钟。

[0232] 然后,将热乙二醇引入容器夹套中以将混合物再加热至60-65°C,此时,再次将冷乙二醇引入再结晶容器的夹套中以便冷却该混合物。当乙酸异丙酯、庚烷与月桂酰阿立哌唑的混合物的温度达到34°C时,起始均质化。持续地监测放热起始温度和放热最大温度。当在放热后混合物的温度达到值T_{min}(T_{min}₂)时,停止均质化。将更多的冷乙二醇引入容器夹套中以便将混合物冷却至18°C。在真空下,在一端封闭的过滤干燥器中过滤再结晶月桂酰阿立哌唑,并在环境温度下用2187.0g庚烷冲洗。在同一容器中,在真空(80托)下干燥固体40小时,并收集。

[0233] 4kg规模

[0234] 使用以下程序使月桂酰阿立哌唑再结晶。将4940.0g乙酸异丙酯添加至含4000.0g月桂酰阿立哌唑的再结晶容器中并搅动混合物。当药物明显溶解于溶液中($\geq 55^\circ\text{C}$)时,将7670.0g加热至55-65°C的庚烷添加至再结晶容器中。将所得混合物加热至 $\geq 60^\circ\text{C}$,然后保持5分钟。然后,将冷乙二醇(28°C)引入再结晶容器的夹套中以便冷却该混合物,并且当乙酸异丙酯、庚烷及月桂酰阿立哌唑的混合物的温度达到33.8°C时,起始均质化。持续地监测放热起始(沉淀或结晶开始)温度和放热最大温度。(如果T_{min}低于33°C,则进行另一轮再结

晶。)当在放热后混合物温度达到值 T_{min} (T_{min_2})时,停止均质化。将更多的冷乙二醇引入容器夹套中以便将混合物冷却至18°C。

[0235] 然后,将热乙二醇引入容器夹套中以将混合物再加热至60-65°C,此时,再次将冷乙二醇引入再结晶容器的夹套中以便冷却该混合物。当乙酸异丙酯、庚烷及月桂酰阿立哌唑的混合物的温度达到33.8°C时,起始均质化。持续地监测放热起始温度和放热最大温度。当在放热后混合物的温度达到值 T_{min} (T_{min_2})时,停止均质化。将更多的冷乙二醇引入容器夹套中以便将混合物冷却至18°C。在真空下,在一端封闭的过滤干燥器中过滤再结晶月桂酰阿立哌唑,并在环境温度下,用9kg庚烷冲洗。在同一容器中,在真空(20托)下干燥固体20小时,并收集。

[0236] 使用超声处理代替均质化的实施例

[0237] 将月桂酰阿立哌唑(10g)溶解于热乙酸异丁酯(14mL)中。将正庚烷(28mL)添加至该热溶液中并再次加热该混合物以溶解所有固体。将热溶液放入超声波浴中并超声处理2分钟。将冰添加至超声波浴中以冷却该混合物。形成白色晶体。使用布氏漏斗过滤晶体并用冷正庚烷(10mL)洗涤。然后,在真空下于室温下干燥白色固体过夜,并得到9.6g再结晶月桂酰阿立哌唑(96%产率)。

[0238] 月桂酰阿立哌唑的粒度分布(PSD)、表面积和媒介物对体内释放特征的影响

[0239] 为了探究注射媒介物对阿立哌唑血浆暴露的影响,进行单剂IM(肌肉内)大鼠给药研究。该研究中的给药量是29mg再结晶月桂酰阿立哌唑前药,相当于20mg阿立哌唑基剂。制备以下两种制剂并肌肉内给予雄性大鼠:

[0240] (1)悬浮于含羧甲基纤维素钠(NaCMC)(2wt%)和聚山梨醇酯20(0.2wt%)的磷酸盐缓冲盐水注射媒介物中的月桂酰阿立哌唑散装再结晶原料药;及

[0241] (2)悬浮于使用脱水山梨糖醇单月桂酸酯(SML)(0.5wt%)和聚山梨醇酯20(0.2wt%)的磷酸盐缓冲生理盐水注射媒介物中的月桂酰阿立哌唑再结晶原料药。

[0242] 图17显示通过向雄性大鼠肌肉内施用单剂量的悬浮于NaCMC或SML媒介物中的再结晶月桂酰阿立哌唑(相当于20mg阿立哌唑)以评估注射媒介物对体内特征的影响而得到的阿立哌唑药物动力学曲线。测试两批再结晶月桂酰阿立哌唑原料药。药物动力学分析显示,由同一批原料药制备的悬浮液产生基本上重叠的体内阿立哌唑pK曲线,与注射媒介物无关。表10中概括的pK参数表明,注射媒介物不会显著影响 C_{max} 、 T_{max} 或 $AUC_{0-T_{last}}$ 。

[0243] 表10:由在雄性大鼠中单次IM施用再结晶月桂酰阿立哌唑得到的pK参数

原料药批次, 媒介物	C _{max} (ng/mL) ^a	T _{max} (天) ^b	AUC _{0-Tlast} ^c (天* ng/mL)
批次 A, 悬浮于 NaCMC 媒介物中	34.2 ± 6.21	13.8 ± 3.66	735 ± 82.7
批次 A, 悬浮于 SML 媒 介物中	43.1 ± 8.60	16.0 ± 1.55	836 ± 73.0
批次 B, 悬浮于 NaCMC 媒介物中	22.7 ± 1.17	17.2 ± 5.74	638 ± 53.7
批次 B, 悬浮于 SML 媒 介物中	23.4 ± 6.47	17.2 ± 3.66	643 ± 146

[0245] ^aC_{max}: 观察到的最大沉淀血浆浓度。

[0246] ^bT_{max}: 出现C_{max}的时间。

[0247] ^cAUC_{0-tlast}: 从时间0到最后一次测量沉淀血浆浓度的沉淀血浆浓度-时间曲线下面积。

[0248] 在大鼠IM pK模型中, 使用四批再结晶月桂酰阿立哌唑以相当于20mg阿立哌唑的相同剂量的29mg月桂酰阿立哌唑进一步研究粒度分布 (PSD) 和表面积对阿立哌唑pK的影响。四个批次的PSD和表面积测量值呈现于表11中, 并且PSD曲线示于图18中。

[0249] 表11: 月桂酰阿立哌唑散装再结晶原料药批次的PSD和表面积测量值

批号	Dv[10] μm ^a	Dv[50] μm ^a	Dv[90] μm ^a	表面积 (m ² /g)
X2	3	15	35	0.73
X1	3	9	24	1.10
X3	3	8	20	1.32
X4	3	12	30	未测量

[0251] ^a对于单一制剂和测量, 以体积度量的PSD方法误差是:Dv[10] = ± 0.9 μm, Dv[50] = ± 3.5 μm 及 Dv[90] = ± 5.7 μm。对于三种制剂和测量的平均值, PSD方法误差将是Dv[10] = ± 0.5 μm, Dv[50] = ± 2.0 μm 及 Dv[90] = ± 3.3 μm。

[0252] 为了检查PSD和表面积对阿立哌唑pK的影响, 将表11中所列的表征的批次的再结晶月桂酰阿立哌唑悬浮于SML媒介物中并通过IM施用给雄性大鼠。将阿立哌唑pK曲线绘制于图19中, 并且pK参数呈现于表12中。这些数据显示, 具有较小PSD和增加的表面积的物质(即, 批次X3)将产生较快释放速率(图19, 最上面的曲线)。(释放速率表示为阿立哌唑血浆暴露量(取决于再结晶月桂酰阿立哌唑的溶解速率和酯酶介导的月桂酰阿立哌唑向阿立哌唑的转化速率)。具有较大PSD和减小表面积的物质(即, 批次X2)将产生较慢释放速率(图19, 最下面的曲线)。重要的是, 检查AUC_{inf}计算值表明, 在本实验中所有组的全身暴露量都相似。

[0253] 表12: 在雄性大鼠中单次IM施用悬浮于SML注射媒介物中的再结晶月桂酰阿立哌唑之后的阿立哌唑pK参数

[0254]	药物批次	组	表面积 (m^2/g)		$\text{C}_{\text{max}}^{\text{a}}$ (ng/mL)	$\text{T}_{\text{max}}^{\text{b}}$ (天)	$\text{AUC}_{0-\text{tlast}}^{\text{c}}$ (天* ng/mL)	$\text{AUC}_{\text{inf}}^{\text{d}}$ (天* ng/mL)
[0255]	批次 X3	C	1.32	平均值	43.1	16.0	836	894
				SD	8.60	1.55	73.0	91
	批次 X1	A	1.10	平均值	35.0	15.5	817	1050
					6.76	3.73	66.7	157
	批次 X4	D	未测量	平均值	28.9	16.0	713	952
					6.23	1.55	153.0	282
	批次 X2	B	0.73	平均值	23.4	17.2	643	918
				SD	6.47	3.66	146.0	184

[0256] ^a C_{max} : 观察到的最大沉淀血浆浓度。

[0257] ^b T_{max} : 出现 C_{max} 的时间。

[0258] ^c $\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$: 从时间0到最后一次测量沉淀血浆浓度的沉淀血浆浓度-时间曲线下面积。

[0259] ^d AUC_{inf} : 从时间0到无穷大的沉淀血浆浓度-时间曲线下面积。

[0260] 从这些实验得出结论, PSD和表面积测量值是月桂酰阿立哌唑药物晶体的物理特性表征的重要方面。与受晶体溶解控制的释放机制一致, 从这些pK研究获得的数据突出了有关表面积和pK曲线的等级次序。此排序与不溶性前药晶体的性质相符, 即月桂酰阿立哌唑的粒度分布和表面积是影响体内性能的关键属性。

[0261] 总的说来, 如上述pK研究中所证实, 再结晶月桂酰阿立哌唑药品的性能受产品晶体的物理特性控制。在注射后月桂酰阿立哌唑的溶出受药物晶体的缓慢溶出限值, 并且为月桂酰阿立哌唑材料暴露的表面积的量的函数。月桂酰阿立哌唑的粒度分布和表面积是影响体内性能的关键属性。

[0262] 两次再结晶

[0263] 开发出两次再结晶方法以进一步改善可再现性和粒度控制。

[0264] 如先前所述, 月桂酰阿立哌唑的结晶是在药物、第一溶剂(如乙酸异丙酯)及第二溶剂(如正庚烷)的混合物冷却至过饱和条件之后发生。将溶液温度控制在特定的结晶目标起始温度(放热“T最低”或“Tmin”)对于控制月桂酰阿立哌唑晶体的最终粒度分布和表面积极为重要。可以通过在过饱和混合物接近目标温度时, 起始高剪切混合来诱导成核和结晶。本发明的再结晶方法可再现地产生具有希望的粒度分布和表面积参数的月桂酰阿立哌唑晶体。

[0265] 在上述涉及一次再结晶或单次再结晶的研究之后, 在超净设备中进行另外的研究。

[0266] 就无菌药物制造而言, 加工是在超净设备中进行以确保质量并减少污染。使用前, 清洁设备并就地蒸汽灭菌。表面光洁度控制在极光滑程度以帮助清洁。在清洁后并且在使

用期间,设备必须保持对环境完全封闭以防止污染。第一次再结晶并不总是如希望预见的那样表现。举例来说,结晶起始温度或结晶温度的变化可能不可接受地大,导致再结晶颗粒具有次最佳的粒度分布和表面积参数。此外,由于该方法是在总体密闭的设备中进行,添加固体晶体以促进结晶的常规方式可能是非常不切实际。

[0267] 因此,开发出进一步促进月桂酰阿立哌唑可再现地再结晶的方法。首先,通过在均质化或无均质化的情况下,在过饱和条件下冷却和沉淀来形成月桂酰阿立哌唑晶体。然后,使溶液再升温并且将晶体再溶解。当再冷却溶液时,在接近目标温度时,晶体借助于高剪切混合而以可靠的方式沉淀,与先前所描述的一次结晶方法极其类似。

[0268] 在重复实验中,第一次再结晶引起从均质器起始到晶体形成的时间的较大变化。到结晶的时间在约1分钟到超过37分钟范围内。观察到结晶T_{min}的较大变化。第一次再结晶的结果显示于表13中。

[0269] 表13

[0270]	样品 编号	结晶 次数	均质器开 启时间	结晶起始 (T _{min})时间	诱导时间(结 晶起始时间- 均 质器开启时间)	均质器 开启温 度, °C	T _{min} , °C
Z1	1	17:46	34:00	16:14	35	31.3	
Z2	1	16:37	17:35	0:58	35	34.6	
Z3	1	17:06	54:59	37:53	35	29.5	

[0271] 接晶种后,在均质化开始后约1分钟或更短时间迅速并且可再现地出现后续第二次再结晶。使T_{min}的变化明显变小。第二次再结晶的结果显示于表14中。

[0272] 表14

[0273]	样品 编号	结晶次 数	均质器 开启时 间	结晶起 始 (T _{min}) 时间	诱导时间(结 晶起始时间- 均质器开启时 间)	均质器 开启温 度, °C	T _{min} , °C
Z1	2	17:03	18:05	1:02	35	34.6	
Z2	2	17:03	17:50	0:47	35	34.6	
Z3	2	17:22	17:49	0:27	35	34.8	

[0274] 尽管已经参照其优选实施方案具体地显示并且描述了本发明,但本领域技术人员根据本公开应了解,可以在不偏离所附权利要求书所涵盖的本发明范围的情况下,对形式和细节进行各种修改。

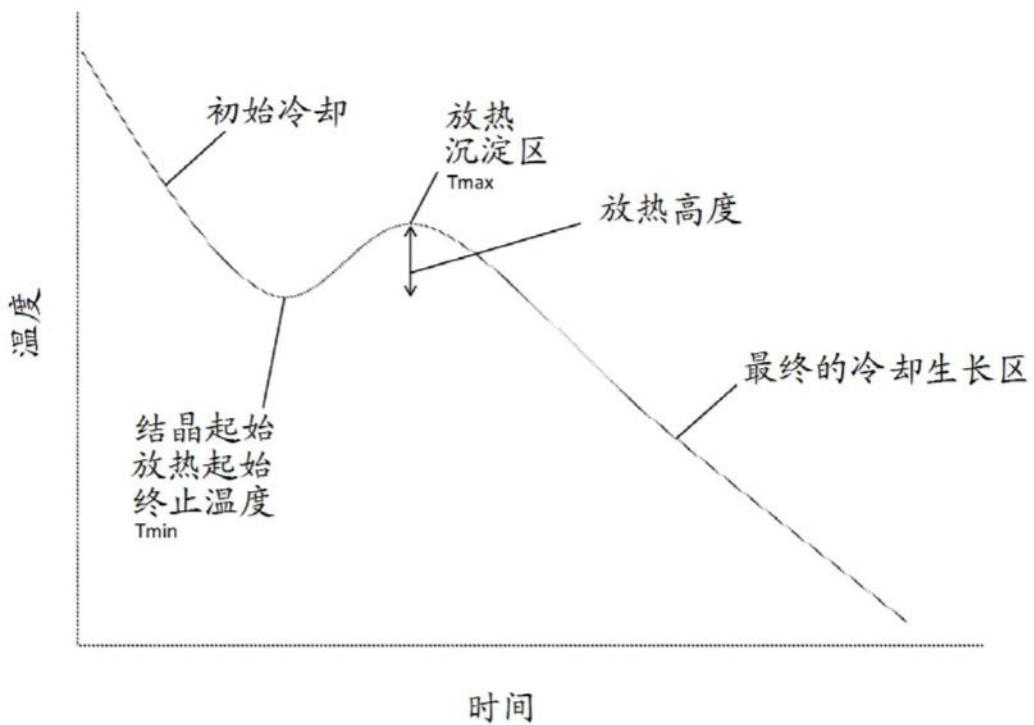
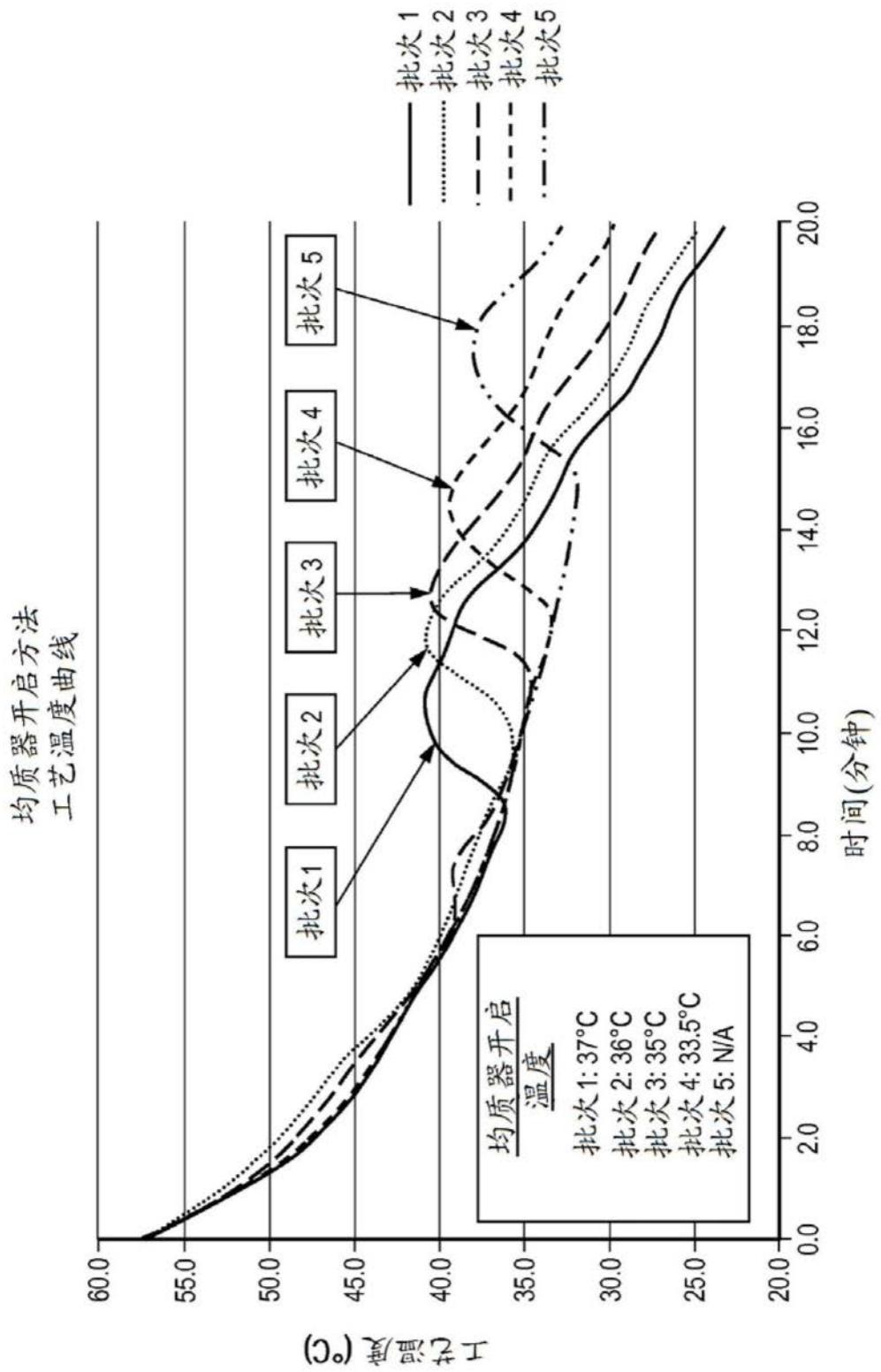


图1



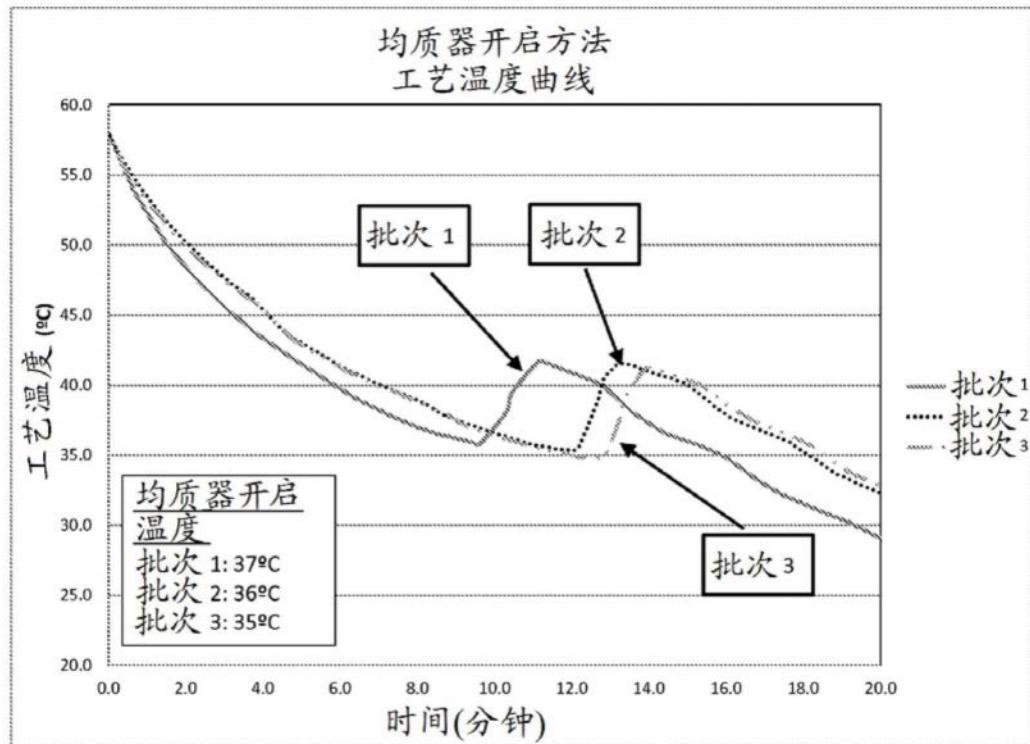


图3

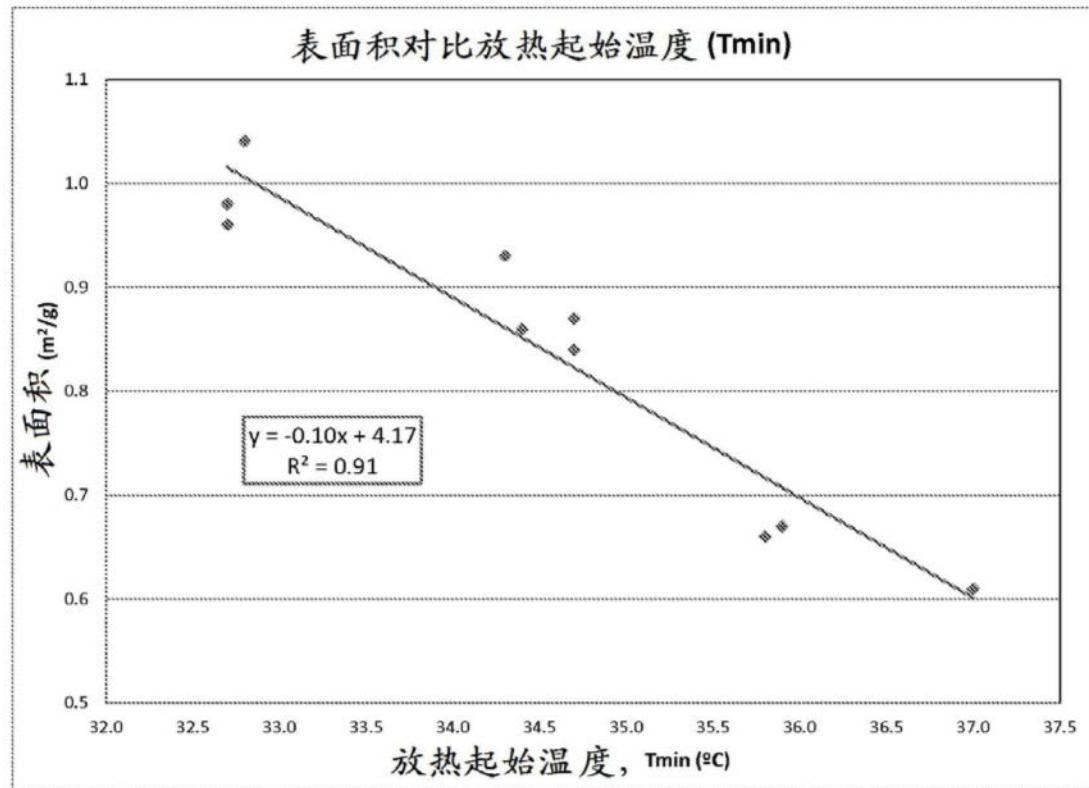


图4

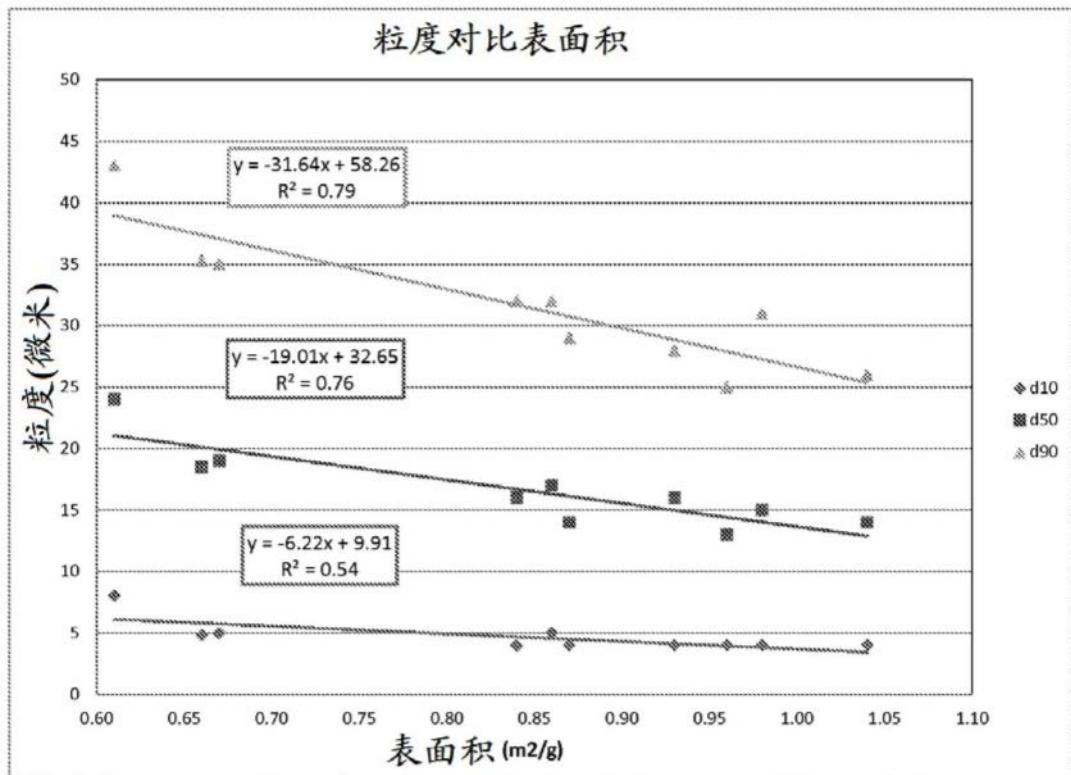


图5

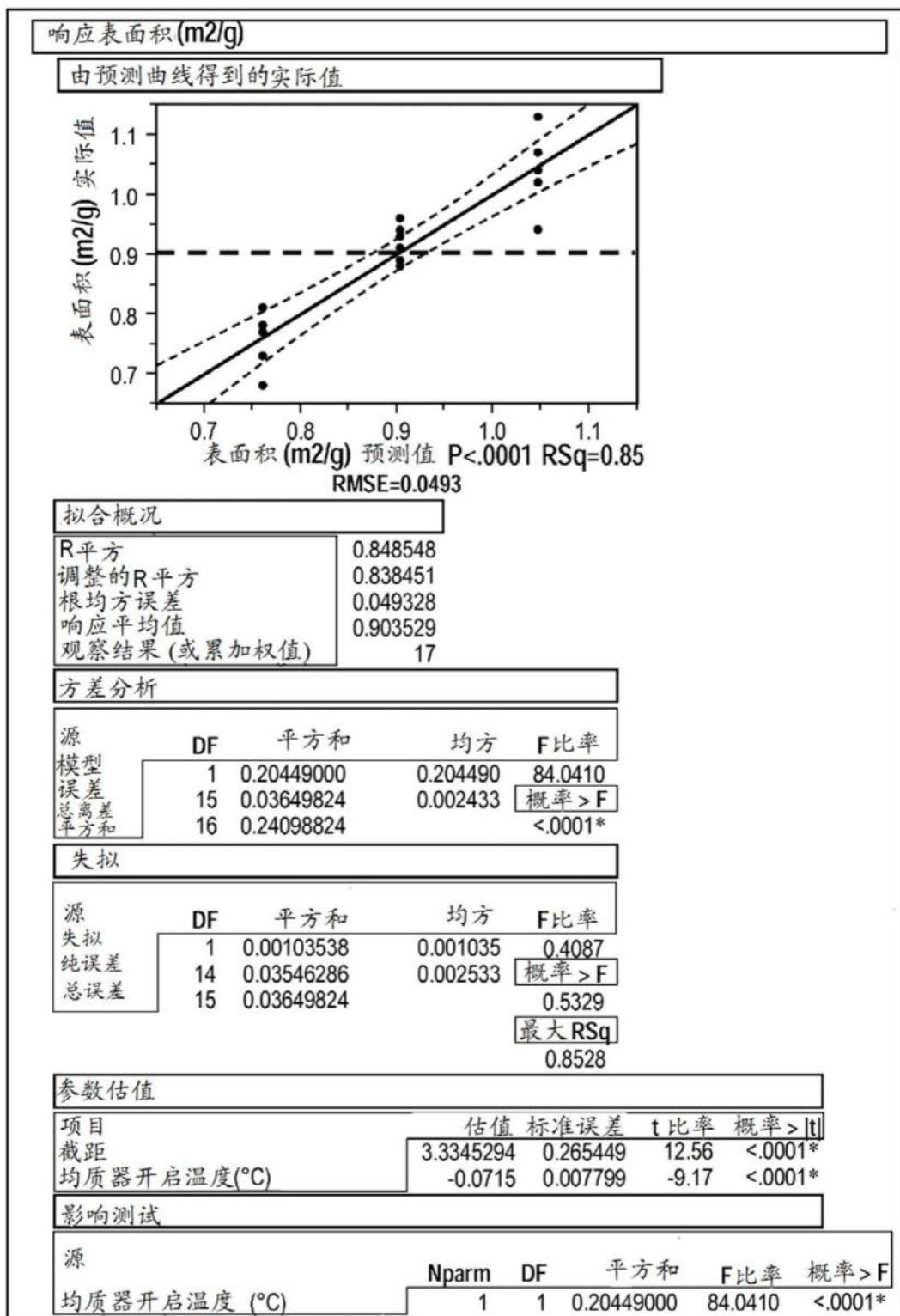


图6

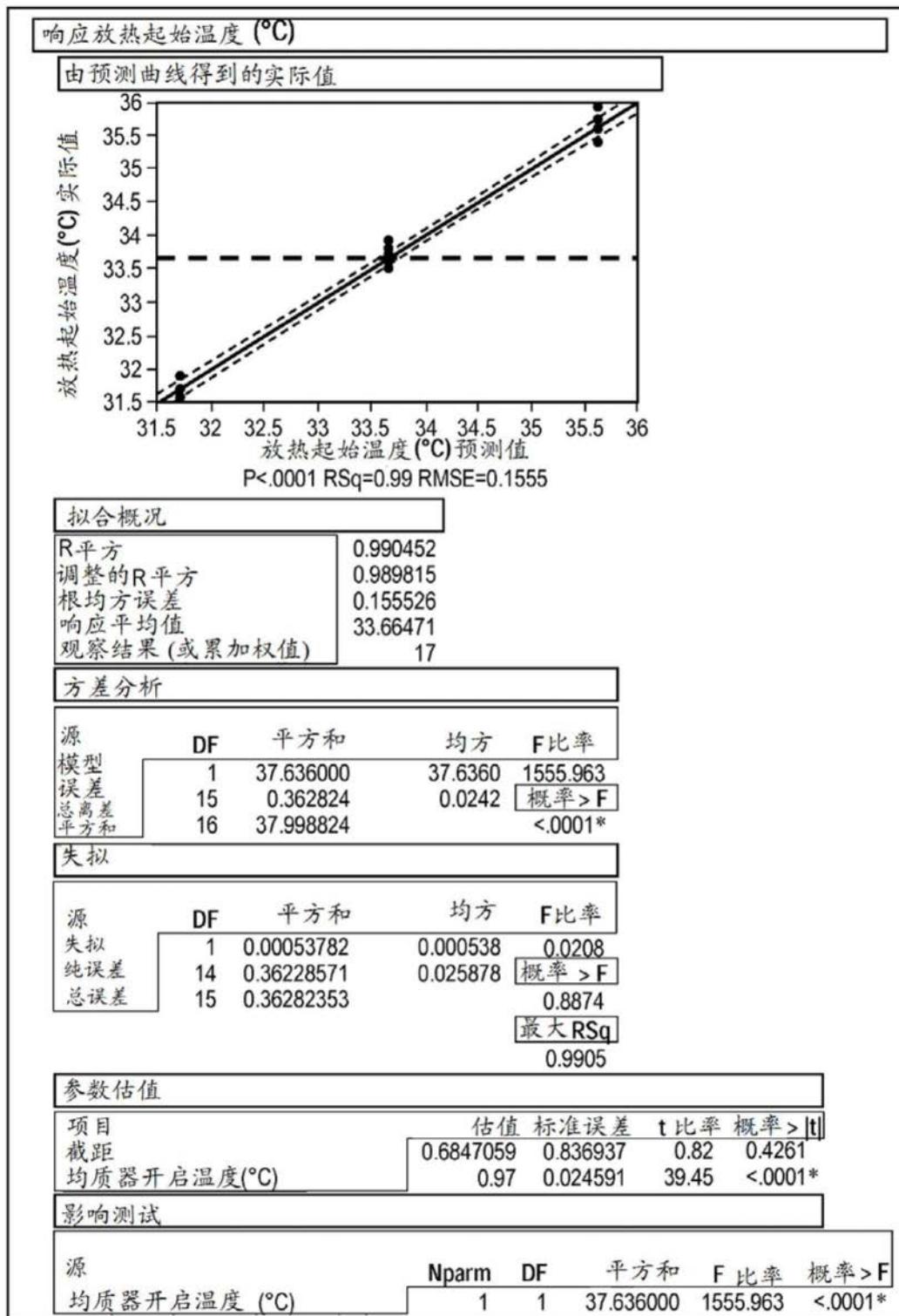


图7

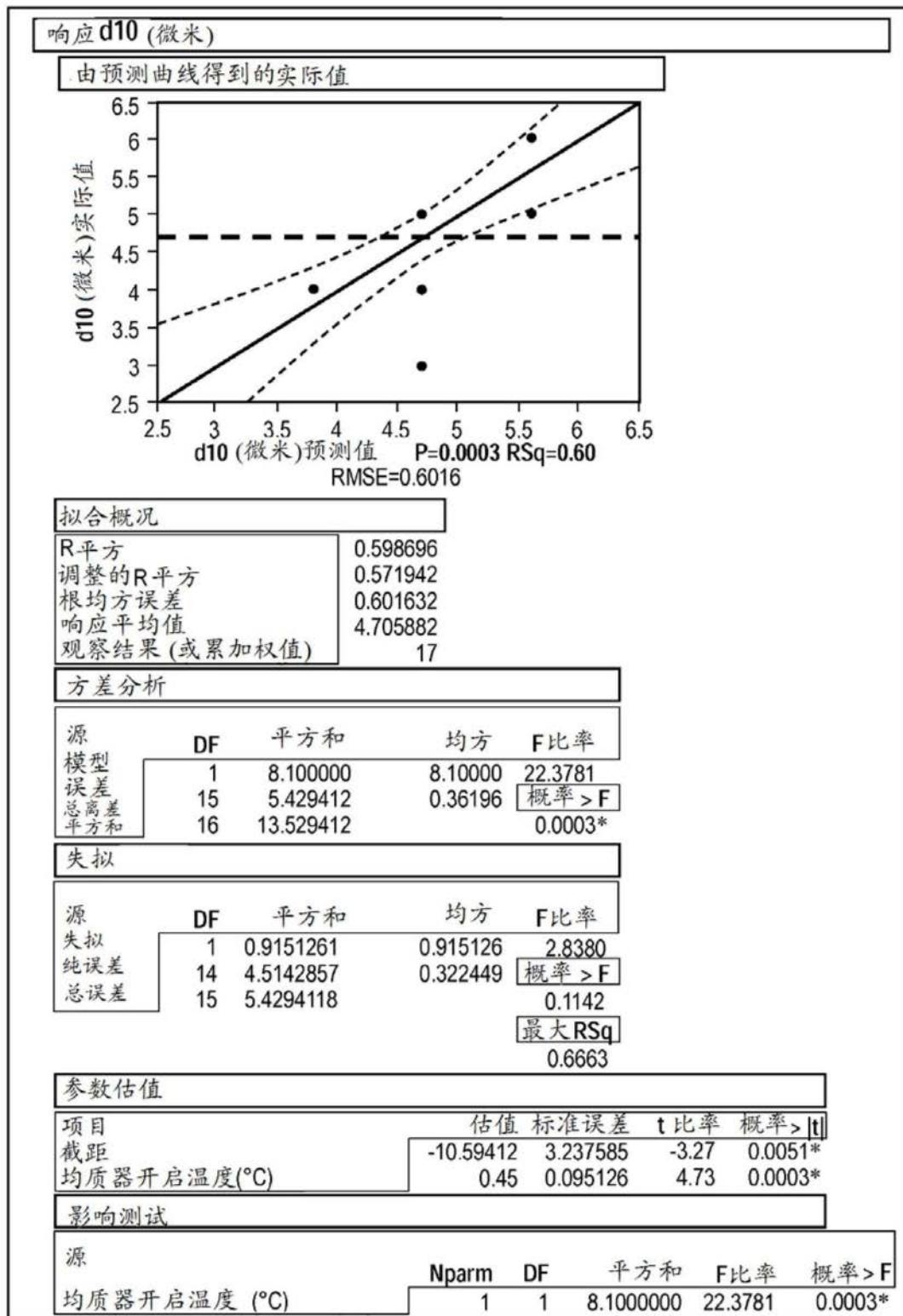


图8

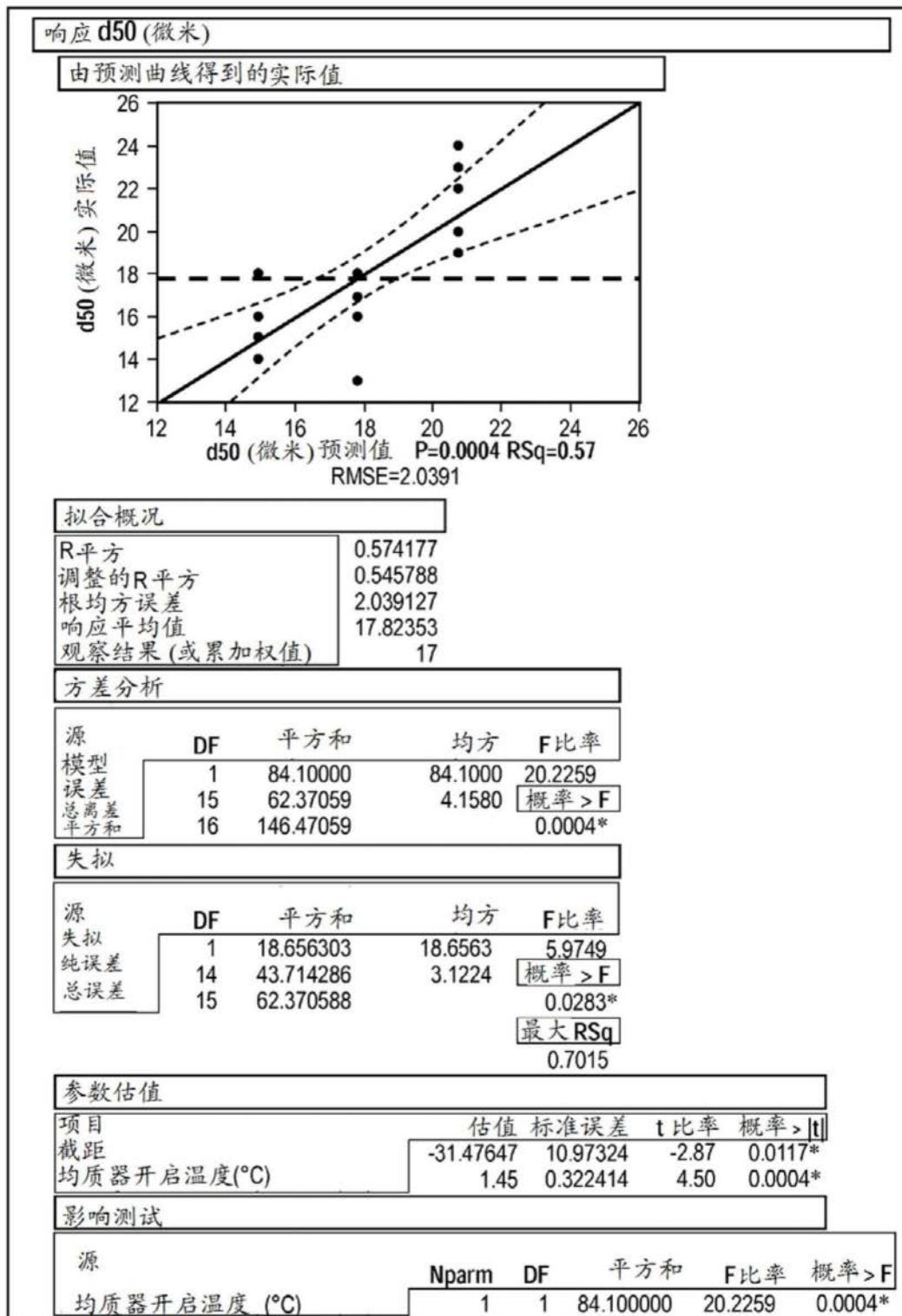


图9

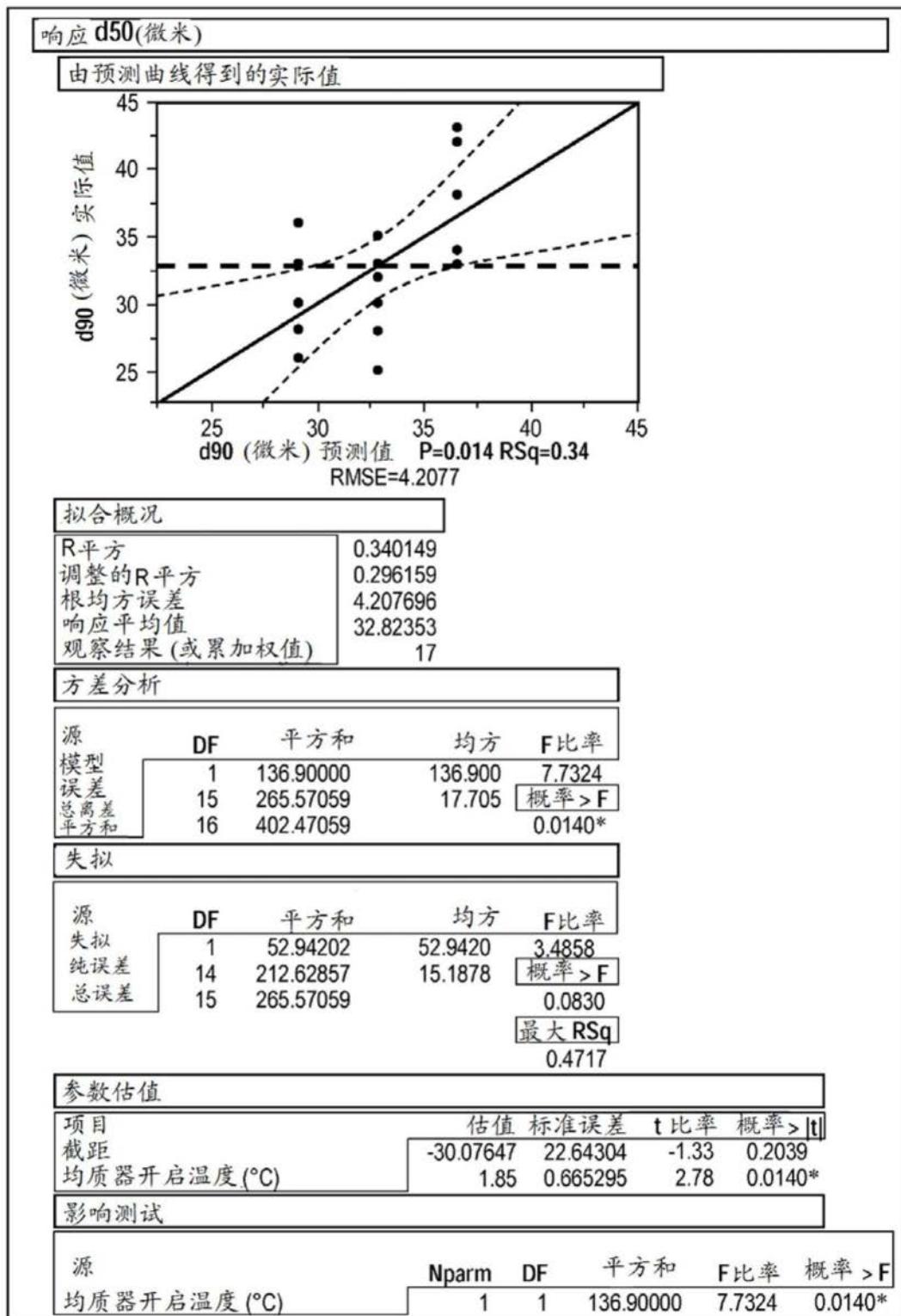


图10

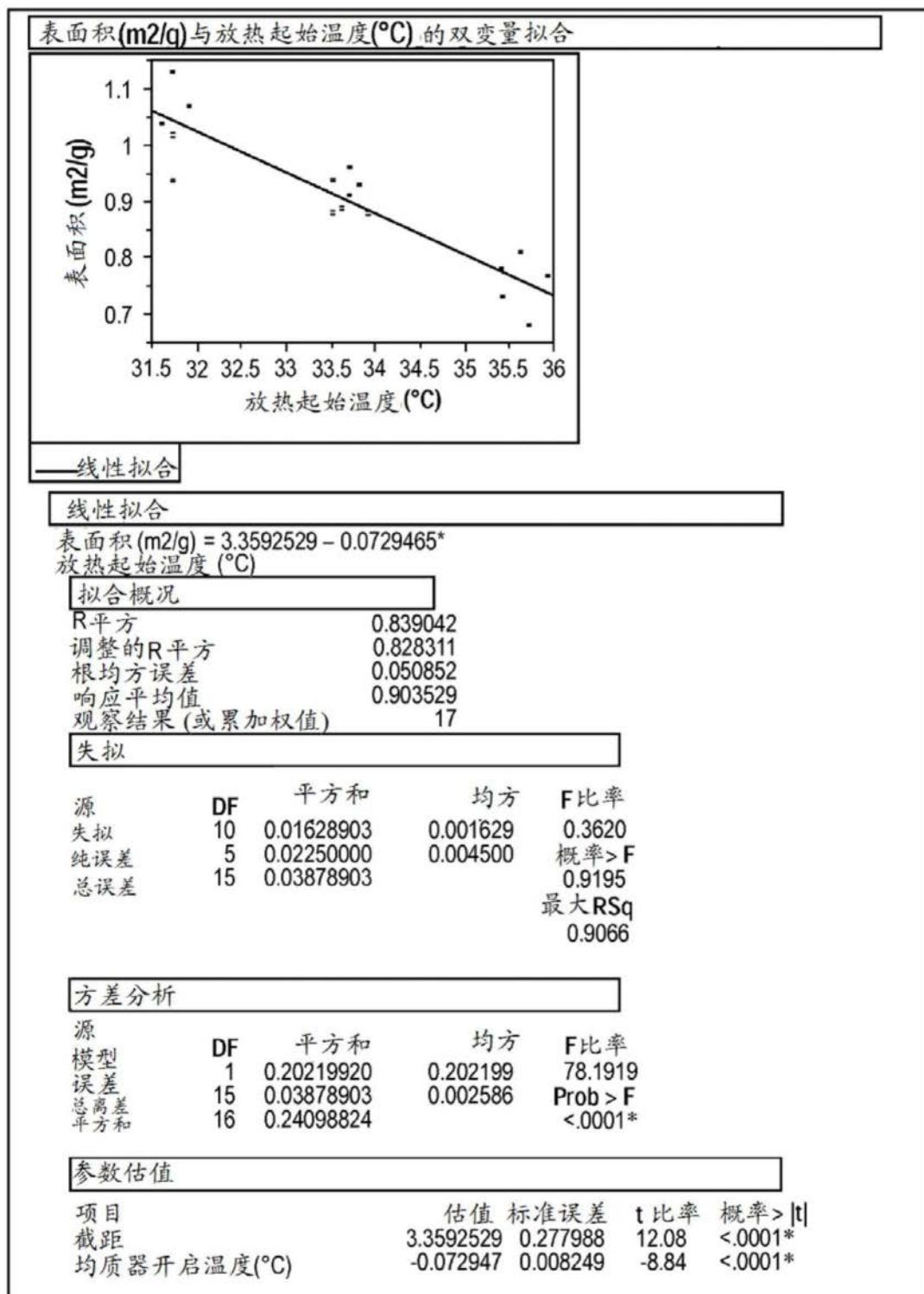


图11

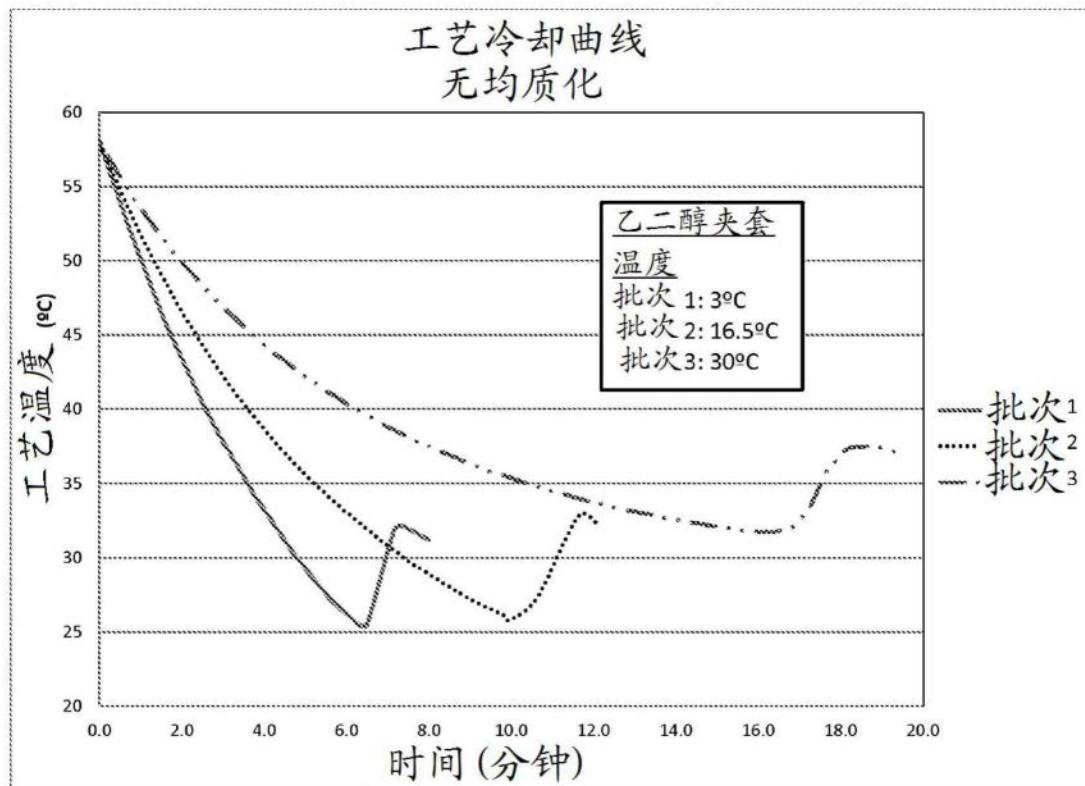


图12

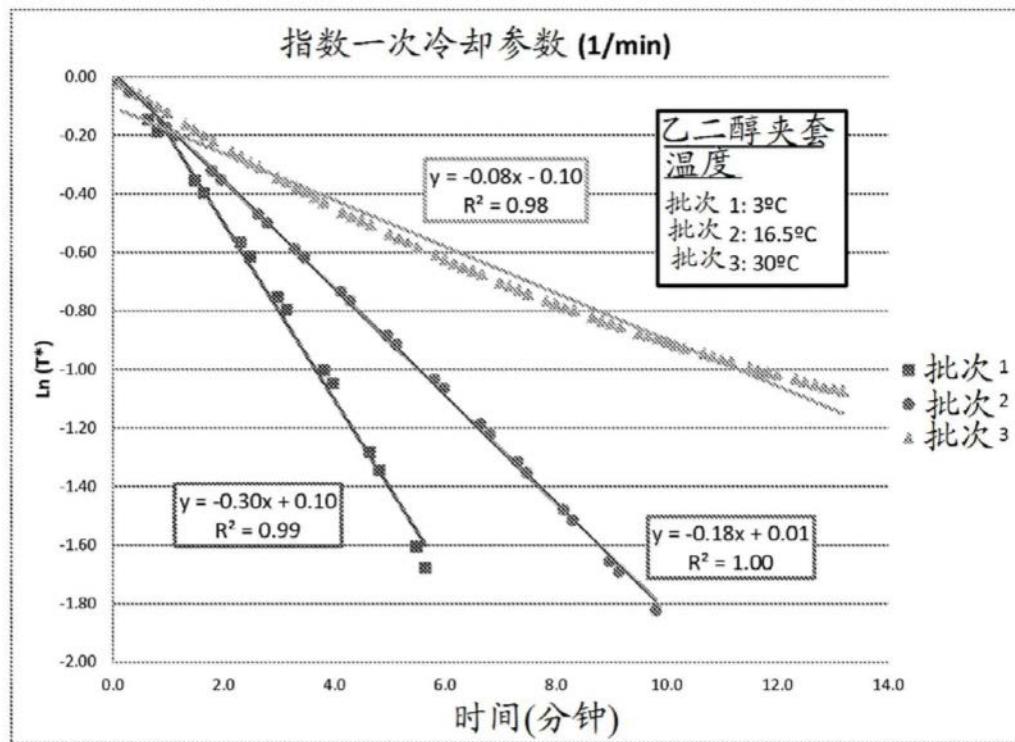


图13

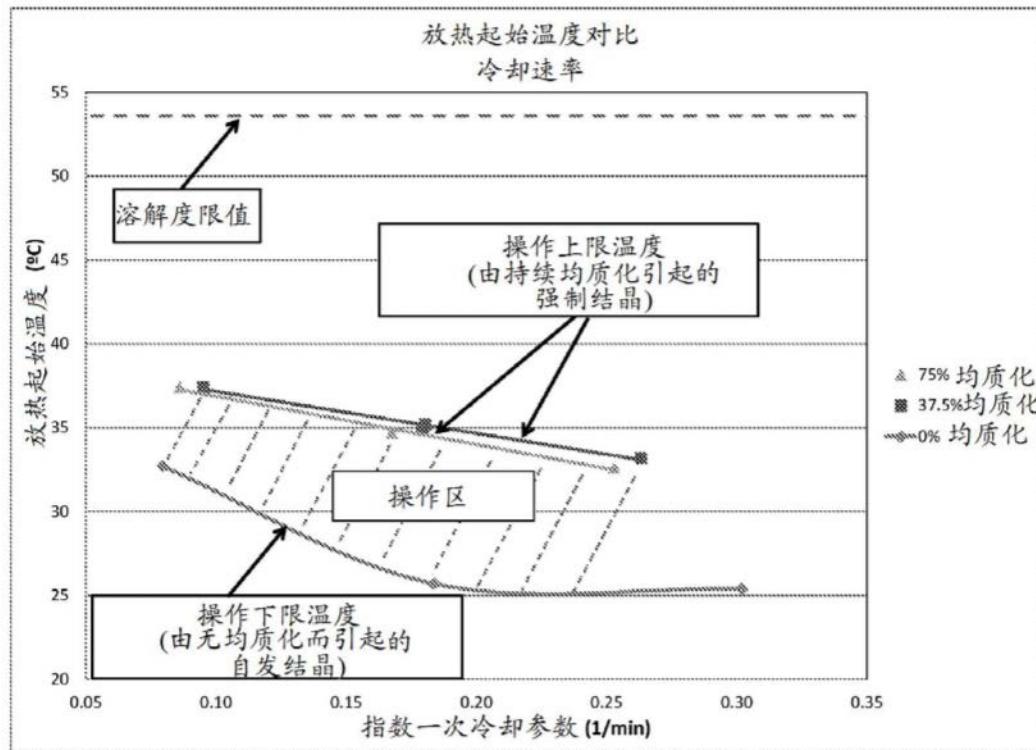


图14

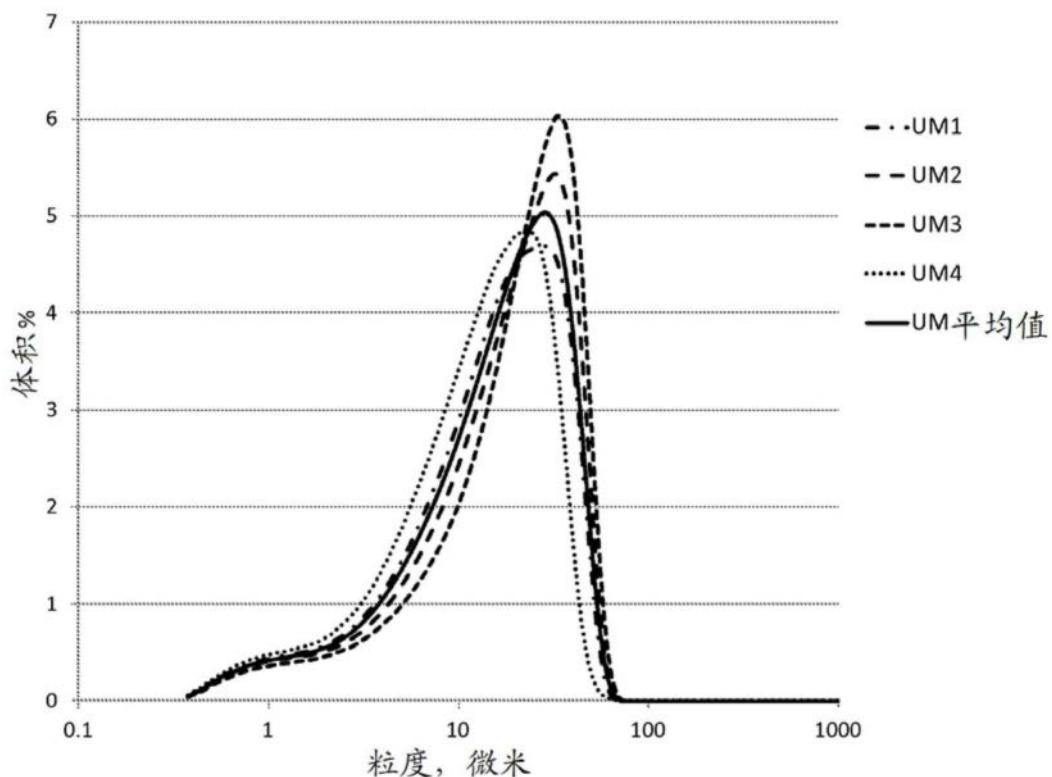


图15

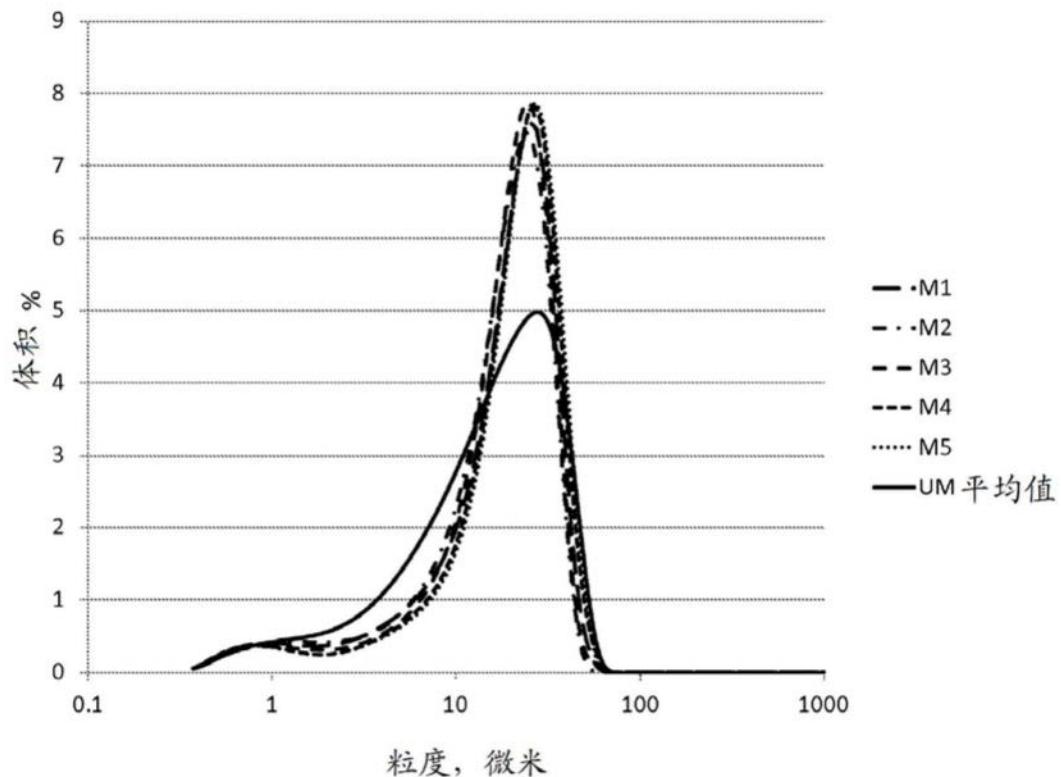


图16

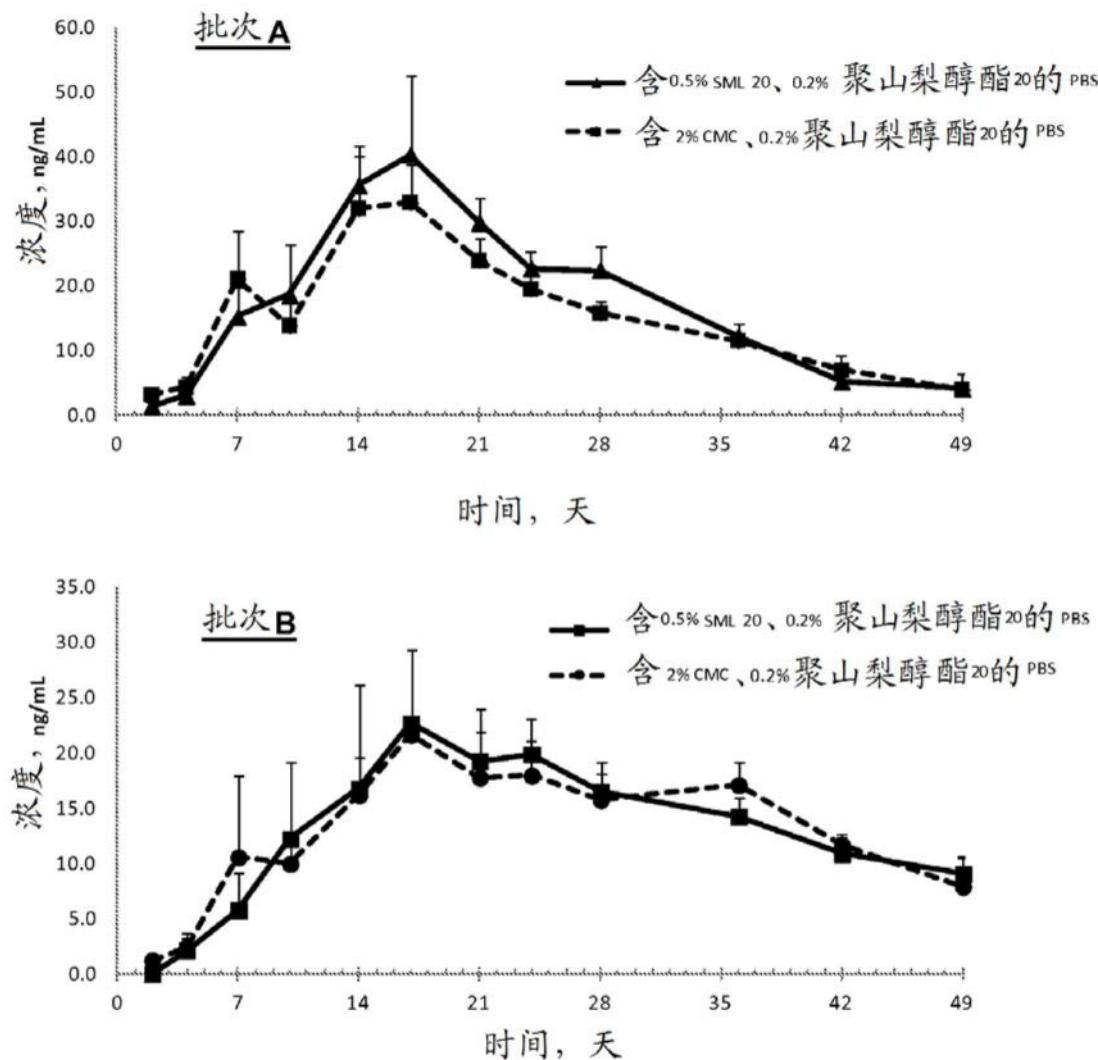


图17

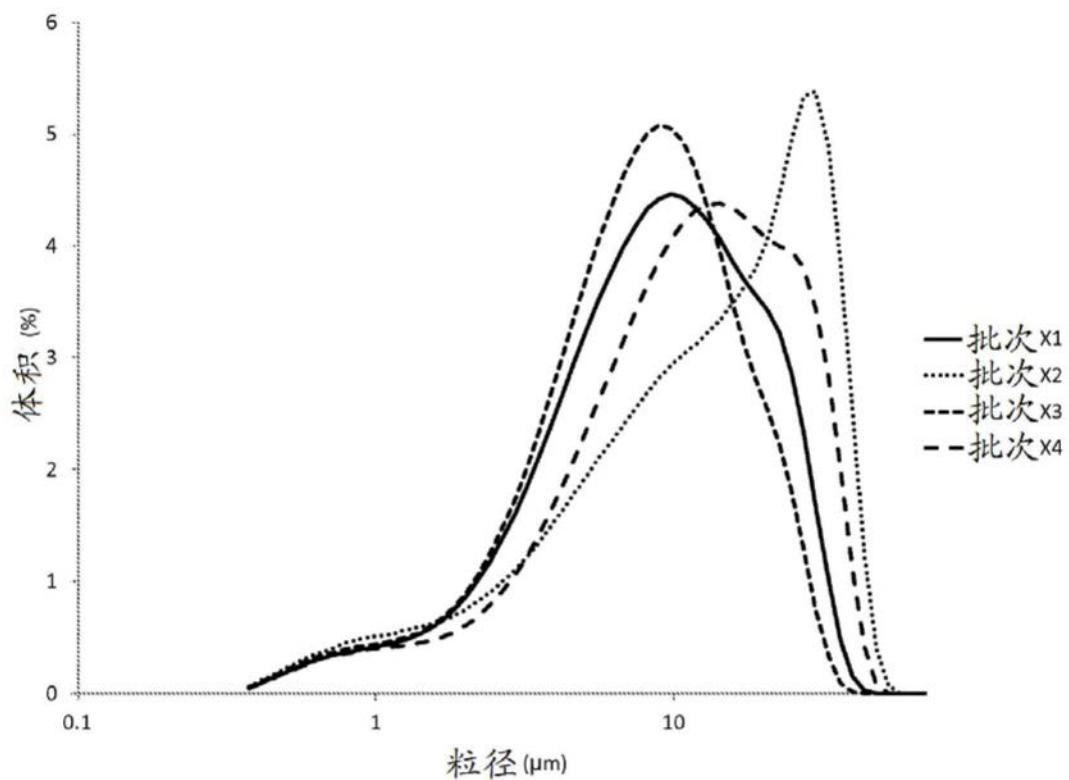


图18

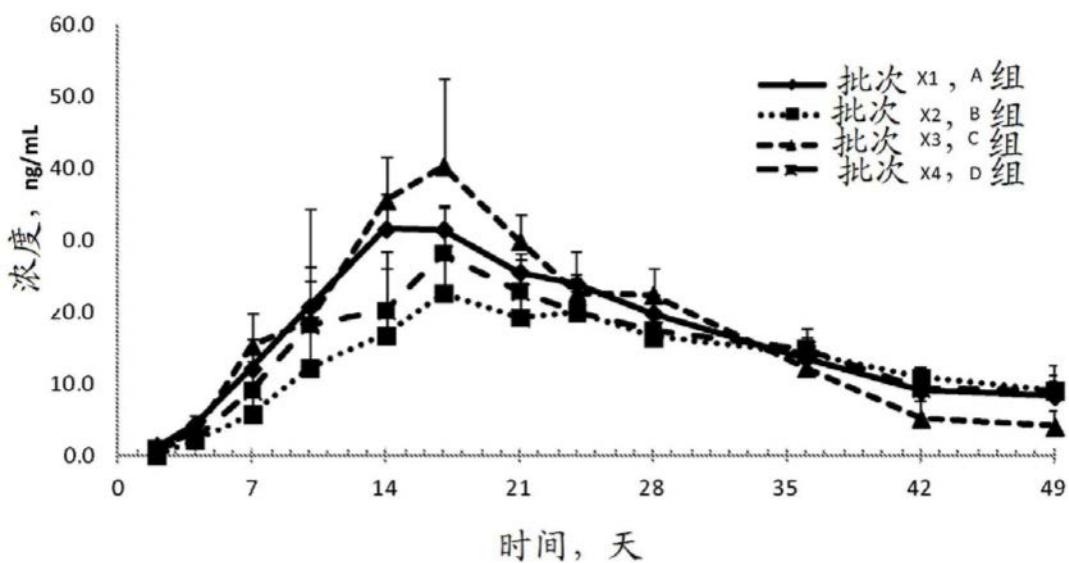


图19