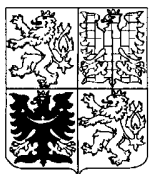


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.09.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.09.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/060493**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/US98/20426**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/16313**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1162

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 243/10

A 61 K 9/52

(71) Přihlašovatel:
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:
Allen Douglas James, Indianapolis, IN, US;
Dekemper Kurt Douglas, Franklin, IN, US;
Ferguson Thomas Harry, Greenfield, IN, US;
Garvin Stuart James, Plainfield, IN, US;
Murray Linda Cameron, Noblesville, IN, US;
Brooks Norman Dale, Greenfield, IN, US;
Bunnell Charles Arthur, Lafayette, IN, US;
Hendriksen Barry Arnold, Guildford, GB;
Mascarenhas Snehlata Singh, Indianapolis, IN, US;
Shinkle Sharon Louise, Indianapolis, IN, US;
Sanchez-Felix Manuel Vicente, Grayshott, GB;
Tupper David Edward, Reading, GB;

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
2-Methylthienbenzodiazepinová formulace

(57) Anotace:
Farmaceuticky přijatelné olejovité nebo cholesterolové mikrokuličkové formulace, které obsahují olanzapin nebo jeho pamoát nebo solvát. Pamoátová sůl 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thien[2,3-b]-[1,5]benzodiazepiny nebo jejich solvát.

CZ 2000 - 1162 A3

2-Methylthienbenzodiazepinová formulace

Oblast techniky

Vynález řeší farmaceuticky elegantní formulaci 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thien[2,3-b]-[1,5]benzodiazepinu, (dále zde označován jako "olanzapin") nebo jeho pamoátovou sůl nebo solvát.

Dosavadní stav techniky

Olanzapin je známý jako velmi slibná sloučenina při léčení psychotických pacientů a v současné době pro tyto účely obchodně dostupný. Psychotičtí pacienti jsou často nemohoucí, což způsobuje potíže při posuzování, zda obdržel pacient vhodnou dávku léčiva. Přihlašovatelé objevili, že může být za určitých podmínek žádoucí formulovat olanzapin jako zásobní formulaci nebo jako formulaci pro okamžité intramuskulární podání při spolehlivém zajištění konzistence a požadované dávky účinné látky a předpokládaném komfortu při podávání.

Takovéto formulace se musí sestavovat opatrně a jejich složky se musí velmi pečlivě volit, neboť olanzapin má tendenci být metastabilní, přičemž dochází k farmaceuticky nežádoucímu odbarvení a dále má olanzapin překvapivě vysokou reaktivitu, která vyžaduje pečlivé kontrolování homogenity a stability finální formulace.

Odborník zkušený v oboru obvykle postupuje tak, že připraví aktivní účinná látka ve formě esteru aby se zajistilo dlouhodobé uvolňování. Bohužel, molekula olanzapinu se nedá doplňovat aby tvořila ester jako produkt.

Dále přihlašovatelé objevili, že olanzapin podléhá nežádoucímu odbarvování při kontaktu s určitými excipienty, mezi které patří práškové přísady. Odbarvování se ještě zhoršuje vlivem vzduch z prostředí, při zvýšených teplotách a ve vlhkém prostředí. Ačkoliv tento jev odbarvování nemusí mít za následek růst celkového počtu nežádoucích příbuzných sloučenin, změna barvy není obecně pro farmaceuticky přijatelné komerční produkty.

Dále je známo, že pH svalové tkáně může kolísat v závislosti na cvičení, stresu a poranění, což může mít vliv na rozpustnost účinné látky a tudíž na absorpci injekčně podaných léků. Z těchto důvodů je žádoucí najít injekční formulaci s dlouhodobým uvolňováním účinné látky, u které je rychlost tohoto uvolňování aktivní složky co nejméně závislá na pH.

Přihlašovatelé objevili, že u formulací obsahující olanzapin nebo jeho pamoátovou sůl nebo solvát jako účinnou látku a jeden nebo více nosičů, se projevuje dlouhodobá potřeba vyřešit farmaceuticky elegantní formulaci s kontrolovanou rychlostí uvolňování, která může být užitečná jako zásobní formulace nebo pro rychle účinkující intramuskulární nebo subkutánní použití.

Podstata vynálezu

Vynález řeší formulaci, obsahující olanzapin nebo jeho pamoátovou sůl nebo solvát a olejovitý nebo cholesterolový mikrokuličkový nosič.

Vynález dále řeší nové pamoátové soli olanzapinu. Tyto soli jsou zejména použitelné při přípravě formulace s dlouhodobým uvolňováním, u které je rychlost uvolňování minimálně závislá na pH prostředí.

Lze použít olanzapin jako takový. Nicméně přihlašovatelé objevili, že pamoátové soli olanzapinu mohou být výhodný při snaze dosáhnout co nejdelší dobu trvání uvolňování účinné látky z kompozice, uvedené shora. Různé solvátové formy olanzapinu nebo jeho pamoátové soli mohou být také užitečné, včetně například, olanzapin dihydrátů D, E a F, olanzapin pamoátu a monohydrátu, dimethanolátu, THF (tetrahydrofuranu) a acetonových solvátů olanzapin pamoátu. Bis(olanzapin)pamoát a jeho solváty mohou pro vynález, který je zde předkládán, také užitečné. Výhodnou solí je olanzapin pamoát monohydrát. Výhodnou solí je také bis(olanzapin) pamoát monohydrát.

Formulace může obsahovat nejstanilnější bezvodou modifikaci olanzapinu, která je zde označována jako „forma II“; nicméně předpokládají se i ostatní formy olanzapinu.

Dále jsou, v tabulce 1, uvedeny typické příklady rentgenových difrakčních diagramů pro formu II,

které reprezentují diagramů, na kterých jsou pro charakteristické D-vzdálenost mezi plochami uvedeny jejich typické relativní intenzity:

Tabulka 1

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
10,2689	100,00
8,577	7,96
7,4721	1,41
7,125	6,50
6,1459	3,12
6,071	5,12
5,4849	0,52
5,2181	6,86
5,1251	2,47
4,9874	7,41
4,7665	4,03
4,7158	6,80
4,4787	14,72
4,3307	1,48
4,2294	23,19
4,141	11,28
3,9873	9,01
3,7206	14,04
3,5645	2,27
3,5366	4,85
3,3828	3,47
3,2516	1,25
3,134	0,81
3,0848	0,45
3,0638	1,34
3,0111	3,51
2,8739	0,79
2,8102	1,47
2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

Diagramy rentgenové difrakce, uvedené shora formou souboru hodnot, byly získány pomocí rentgenového difraktometru Siemens D5000, který využívá měděný Ka zdroj záření o vlnové délce $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$.

Zejména výhodný olanzapin pamoát solvát je pamoát monohydrát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit, jak je uvedeno v tabulce 2

Tabulka 2

Olanzapin pamoát monohydrát

d-Vzdálenost Intenzita

10,76	98
9,20	62
8,38	85
8,18	24
7,62	20
6,67	18
6,56	18
6,51	20
6,44	20
6,11	26
5,88	22
5,64	15
5,38	100
4,90	11
4,72	12
4,64	17
4,48	18
4,35	23
4,29	31
4,24	32
4,09	71
4,02	84
3,98	73
3,81	23
3,62	14
3,52	30
3,39	11
3,25	12
2,90	15
2,85	13

Další zejména výhodný olanzapin pamoát solvát je pamoát dimethanolát, který má charakteristický Roentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit, jak je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3

Olanzapin pamoát dimethanolát

d-Vzdálenost Intenzita

11,17	73
9,37	17
8,73	40
8,29	23
7,77	14
7,22	24
6,84	31
6,66	54
6,42	11
6,40	11
6,17	26
5,87	12
5,56	104
4,84	11
4,66	17
4,57	26
4,48	22
4,35	19
4,28	19
4,12	94
4,03	91
3,89	52
3,62	44
3,54	11
3,29	16
3,13	16

Ještě další výhodný olanzapin pamoát solvát je pamoát THF solvát, který má charakteristický Roentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit, jak je uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4
Olanzapin THF solvát
d-Vzdálenost Intenzita

14,59	100
7,78	16
7,24	56
7,00	19
6,37	12
6,04	11
6,01	11
4,85	19
4,69	42
4,39	25
4,28	19
3,95	13
3,84	20

Ještě další zejména výhodný olanzapin pamoát solvát je bis(olanzapin)pamoát aceton solvát, který má charakteristický Roentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit, jak je uvedeno v tabulce 5.

Tabulka 5
Olanzapin pamoát aceton solvát

<u>d-vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
16,87	32
9,58	35
8,88	80
8,40	16
8,19	35
7,85	16
7,34	29
7,22	25
7,04	30
6,87	18
6,77	11
6,73	11
6,65	21
6,36	12
6,26	26
5,76	31
5,58	79
5,53	100
5,45	61
5,32	42
5,19	39
5,02	55
4,91	69
4,87	51
4,85	57
4,69	44
4,61	68
4,44	23
4,34	14
4,18	17
4,07	36
3,99	28
3,93	65
3,81	23
3,78	24
3,77	20
3,65	23
3,59	28
3,45	13
3,32	19
3,25	26

Další zejména výhodný olanzapin pamoát solvát
je bis(olanzapin) pamoát monohydrate , který má charak-

teristický Roentgenový práškový difrakční diagram,
uvedený následujícím přehledem zjištěných
interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit,
jak je uvedeno v tabulce 6.

Tabulka 6
Bis(olanzapin)monohydrát

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
15,77	26
10,44	23
9,64	24
9,31	13
8,27	23
8,17	14
8,13	14
7,84	27
7,81	30
7,91	60
7,12	40
7,00	13
6,96	13
6,55	45
6,18	53
5,87	38
5,80	19
5,59	89
5,25	26
5,00	34
4,96	31
4,88	61
4,85	73
4,71	34
4,52	19
4,33	11
4,19	100
4,12	48
4,05	39
3,97	30
3,89	31
3,80	29
3,72	20
3,70	21
3,58	33
3,45	27
3,04	13
2,89	16

Roentgenový práškový difrakční diagram pro pamoátové soli a solváty byly získány na difraktometru Siemens D5000, s použitím záření Cu K α při vlnové délce 1,5406 Å. Instrumentální podmínky byly následující: velikost kroku 0,01°; rychlost odečítání 1,0 s/stupeň; rozmezí 4°-35° 2 θ ; divergence štěrbin 0,6 mm; rozptýlená radiační štěrbina 1,0 mm; přijímaná štěrbina 0,2 mm; napětí 50 kV; proud 40 mA; použitý detektor (pevné skupenství) Kevex. Vzorky byly pro analýzu vkládány do zahloubených držáků vzorků.

Formulace podle vynálezu mohou obsahovat jako účinnou látku v podstatě čistou formu II. "V podstatě čistý" zde znamená formu II s méně než 15% asociovanými nežádoucími polymorfními formami olanzapinu (zde "nežádoucí formy"), výhodně pod 5% nežádoucí formy, a ještě výhodněji méně než 2% nežádoucí formy. Dále, "v podstatě čistá" forma II obsahuje méně než asi 5% nežádoucích chemických nečistot nebo zbytků rozpouštědla nebo vody. Výraz "v podstatě čistá" forma II výhodně znamená, že vzorek obsahuje pod asi 0,05% acetonitrilu, výhodněji, méně než asi 0,005% acetonitrilu.

Forma II je nejstabilnější známá bezvodá forma olanzapinu, a je proto důležitá pro vývoj obchodních, farmaceuticky elegantních formulací.

"O-Dihydrát" znamená polymorfní krystalický dihydrát D olanzapinu (zde nazývaný "dihydrát D"), který má charakteristický Roentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit v tabulce 7:

Tabulka 7
Olanzapin dihydrát D

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
9,4511	100,00
7,7098	14,23
7,4482	22,43
6,9807	5,73
6,5252	5,45
5,7076	4,24
5,5539	1,60
5,223	62,98
4,9803	22,21
9,8908	15,03
4,784	27,81
4,6947	5,15
4,4271	13,00
4,3956	16,63
4,3492	34,43
4,2834	51,38
9,1156	18,32
3,7837	5,30
3,7118	1,56
3,5757	0,71
3,482	9,39
3,3758	24,87
3,3274	13,49
3,2413	5,97
3,1879	1,04
3,135	3,18
3,0979	1,43
3,016	1,95
2,9637	0,48
2,907	2,42
2,8256	7,46
2,7914	3,61
2,7317	1,47
2,6732	5,19

Další zejména výhodný dihydrát je krystalický polymorfní dihydrát B olanzapinu (zde nazývaný "Dihydrát B"), který má charakteristický Roentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdálenost a relativních intenzit, jak je uvedeno v tabulce 8:

Tabulka 8
Olanzapin dihydrát B

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
9,9045	100,00
6,9985	0,39
6,763	0,17
6,4079	0,13
6,1548	0,85
6,0611	0,99
5,8933	0,35
5,6987	0,12
5,4395	1,30
5,1983	0,67
5,0843	0,24
4,9478	0,34
4,7941	6,53
4,696	1,26
4,5272	2,65
4,4351	2,18
4,3474	1,85
4,2657	0,49
4,1954	0,69
4,0555	0,42
3,9903	0,89
3,9244	1,52
3,8561	0,99
3,8137	1,44
3,7671	0,92
3,6989	1,78
3,6527	0,60
3,5665	0,34
3,4879	1,41
3,3911	0,27
3,3289	0,20
3,2316	0,31
3,1982	0,19
3,1393	0,35
3,0824	0,18
2,9899	0,26
2,9484	0,38
2,9081	0,29
2,8551	0,37
2,8324	0,49
2,751	0,37
2,7323	0,64
2,6787	0,23
2,6424	0,38
2,5937	0,21

Další výhodný olanzapin dihydrát je polymorfní krystalický dihydrát E olanzapinu (zde označovaný jako "Dihydrát E"), který má charakteristický Roentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit, jak je uvedeno v tabulce 9:

Tabulka 9
Olanzapin dihydrát E

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
9,9178	100,00
9,6046	16,75
7,0163	2,44
6,1987	8,78
6,0971	10,62
5,9179	1,73
4,8087	50,14
4,7140	10,24
4,5335	14,20
4,4531	7,80
4,3648	3,04
4,2760	4,50
4,0486	2,76
3,8717	5,09
3,8292	13,39
3,7053	17,24
3,5827	4,82
3,4935	13,22
3,3982	2,01
3,3294	1,30
3,2026	0,98
3,1450	2,66
3,1225	1,63
3,0880	2,11
2,9614	2,49
2,9014	1,03
2,8695	2,06
2,8359	1,63
2,7647	1,95
2,7582	1,68
2,7496	1,84
2,7421	1,03
2,7347	1,36
2,6427	2,01

Rentgenové práškové difrakční diagramy, uvedené zde v tabulkách 7, 8 a 9, byly získány při záření mědi o vlnové délce = 1,541 Å. Přehled zjištěných interplanárních d-vzdáleností ve sloupci nadepsaném "d" je uveden v Angstrómech. Použitým detektorem byl "Kevex", křemíkový lithiový detektor.

Olanzapin dihydrát D se přepravuje extenzivním mícháním technického olanzapinu, jak je popsáno v "přípravě 9", ve vodném prostředí. Termín "vodné prostředí" znamená, že rozpouštědlem může být buď voda nebo směs rozpouštědel, obsahující vodu a organické rozpouštědlo, které je s vodou dostatečně mísitelné, aby umožnilo dosáhnout požadovaného stechiometrického množství přítomné vody. Pokud se používá směs rozpouštědel, pak se organické rozpouštědlo musí odstraňovat, přičemž ve směsi zůstane voda a/nebo se toto rozpouštědlo vodou nahrazuje. Termín "extenzivní míchání" znamená, že míchat se má od asi (4) hod do asi šesti (6) dnů, nicméně odborník může tuto dobu ještě zvýšit podle reakčních podmínek jako je teplota, tlak a použité rozpouštědlo. Je výhodné, když vodné prostředí zahrnuje vodné rozpouštědlo.

Ukončení reakce se dá monitorovat s použitím rentgenové práškové difraktometrie a podobných metod, které jsou odborníkovi v oboru známé. Několik těchto technik je dále popsáno.

Mezi metody pro charakterizaci sloučenin patří například analýza rentgenového práškového difrakčního diagramu, termogravimetrická analýza (TGA), stanovení smáčecích vlastností, rozstříkovacích vlastností,

diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC), titrační analýza na vodu a ^1H -NMR analýza pro stanovení obsahu rozpouštědla. Pro potvrzení struktury vyráběné sloučeniny se dá také použít řádkovací elektronová mikroskopie (SEM), měření porozity, HPLC na obsah zbytků rozpouštědel, použitelnost v injekční stříkačce, světelná mikroskopie velikosti částic, stanovení velikosti povrchu, infračervená (IR) spektroskopie (pro solvát zejména v krystalické formě), nejvyšší hustota a těkavost.

Dihydráty olanzapinu, které jsou zde popsány v přípravách 9, 10 a 11 jsou pravými dihydráty, které mají na jednu molekulu sloučeniny dvě molekuly vody, přičemž molekuly vody jsou zabudovány v krystalické mřížce příslušné dihydratované sloučeniny.

Jako nosné látky, která mohou urychlit pomalou absorpci olanzapinu, lze uvést vodu a nevodné směsi.

Dají se též připravit vodné suspenze olanzapinu, olanzapinové pamoátové soli nebo jejich solváty včetně PLURONICSů, jako je PLURONIC F68, které při vhodných koncentracích gelují při tělesné teplotě. Koncentrace PLURONICu v rozmezí 40-45% za přítomnosti olanzapinu gelují při tělesné teplotě a mohly by být výhodnými kompozicemi pro toto použití.

Alternativně se dají použít vodné suspenze celulóзовých nebo polysacharidových gum, včetně natrium karboxymethylcelulóza nebo alginátu sodného, které mohou způsobit zpomalení uvolňování olanzapinu, olanzapin pamoátu nebo jeho solvátu. Mohou se také použít jiné

přírodní nebo syntetické biopolymery, jako jsou chitosany, želatiny, kolageny, hyaluronové kyseliny a podobně. Dále je třeba uvést, že se může přidat až asi 30 % hmotnostních přísad, ovlivňujících rychlost uvolňování.

Mezi nevodné kompozice patří, mimo jiné, hydrofobní přípravky s názvem "PLURONIC", propylen glykoly, polyethylen glykoly a olejové formulace. Mezi hydrofobními přípravky "PLURONIC" jsou takové, které mají hydrofilně-lipofilní rovnováhu kolem 8 a mohou být jednotlivě míšeny s olanzepinem, olanzapin pamoátovými solemi nebo jejich solváty nebo se mohou použít ve spojení s do asi 30% hmot. dalších přísad, určených ke zpomalování uvolňování, které retardují absorpci v organismu.

Olejovité kompozice obsahují olanzapin, olanzapin pamoátové soli nebo jejich solváty, suspendované nebo rozpuštěné v olejích a olejích zahuštěných přísadou antihydratačních nebo gelovacích činidel. Tato antihydratační nebo gelovací činidla dodávají olejovému základu vyšší viskoelasticitu (a proto vyšší strukturní stabilitu) a tím se zpomaluje penetrace oleje tělními tekutinami a prodlužuje absorpci účinné látky.

Olej se výhodně volí ze snadno dostupných olejů ve vhodně čisté formě a takový, který je fyziologicky a farmaceuticky přijatelný. Pochopitelně musí být olej dostatečně rafinován tak, aby byl dlouhodobě skladovatelný, netvořila se v něm při dlouhodobém skladování sraženina, nereagoval v zjištěném měřítku

chemicky a nevyvolával při podávání do těla pacienta fyziologické reakce. Výhodnými oleji jsou rostlinné oleje jako sojový olej, podzemnicový olej, sezamový olej, olej ze semínek bavlníku, kukuřičný olej, olivový olej, ricinový olej, palmový olej, mandlový olej, rafinované frakcionované oleje, jako je MIGLYOL 810, MIGLYOL 812 a pod. a deriváty olejů, jako je MIGLYOL 840 a pod.. Nejvýhodnější olej je MIGLYOL 812 a frakcionovaný kokosový olej. Mohou se použít i další oleje, pokud splňují shora specifikované požadavky. Příkladem antihydratačních nebo gelovacích činidel jsou různé soli organických kyselin, například mastných kyselin, které mají od asi 8 (výhodně alespoň 10) do asi 22 (výhodně do asi 20) atomů uhlíku, např. hlinité, zinečnaté, hořečnaté nebo vápenaté soli kyseliny laurové, palmitové, stearové a podobně. Tyto soli mohou být mono-, di- nebo trisubstituované, podle mocenství kovu a oxidačního stupně kovu vůči kyselině. Konkrétně jsou vhodné soli hliníku s kyselinami typu mastných kyselin. Výhodné jako uvedená hydrogenační činidla jsou monostearát hlinitý a distearát hlinitý. Z dalších může být vhodný tristearát hlinitý, mono- a distearát vápenatý, magnesium mono- a distearát a odpovídající palmitáty, lauráty a pod. Koncentrace těchto antihydratačních činidel je obvykle počítána na hmotnost oleje plus činidla, a je obvykle mezi 1% a 10% nejčastěji mezi 2% a 5% hmot. Příležitostně může být koncentrace založena na jiné bázi. Pro zvýšení viskoelasticity nebo pro odstranění nežádoucích vlastností také mohou být do olejů přidány přírodní a syntetické vosky, lecitiny, tokoferoly a jejich estery, jako je tokoferol acetát nebo tokoferol sukcinát, ricinový olej modifikovaný polyoxyethylenem (např.

CREMOPHOR EL), polyoxyethylenový hydrogenovaný ricinový olej, (CREMOPHOR RH40, CREMOPHOR RH60), estery mastných kyselin (např. ethyl- a methyl- oleát) a cholesterol a jeho deriváty. Vosky jsou výhodně voleny z rostlinných, živočišných nebo syntetických zdrojů. Výhodné zdroje jsou rostlinné nebo syntetické. Tak například Karnaubský vosk a včelí vosk. Včelí vosk je dostupný v různých stupních čištění, včetně bílého vosku a žlutého včelího vosku. Mohou se používat další syntetické vosky nebo deriváty vosků, jako je CRODACOL CS-50, CROTHIX, POLAWAX, SYNCROWAX, polyoxyethylen sorbitalové deriváty včelího vosku (např. G-1726®) a podobně.

Do oleje se mohou přidat také další činidla modifikující uvolňování účinné látky, a to jak pro urychlení, tak pro zpomalení rychlosti uvolňování. Mezi tato činidla mimo jiné patří kyselina olejová, její estery jako je ethyl oleát, benzylalkohol, benzylbenzoát a podobně. Mezi kompoziční přísady na bázi lecitinu patří, mimo jiné, cholesterol, ethyl celulóza, tokoferoly, polyvinylpyrrolidon a polyethylenglycoly. Tato aditiva se mohou přidávat v různých koncentracích až do asi 30% hmot. tak, aby se ovlivnilo uvolňování účinné látky .

Aby se docílilo prodloužení uvolňování olanzapinu, používá se biodegradabilní materiál, diacetát sacharózy hexaisobutyrate (SDHB), v roztoku s farmaceuticky přijatelným rozpouštědlem nebo rozpouštědly jako je ethanol a polyethylenglykol. Pro modifikaci nebo prodloužení uvolňování olanzapinu se mohou použít další kompozice SDHB, obsahující činidla prodlužující uvolňování účinné látky v koncentracích do

asi 20% hmot., jako je například propylenglykol, PLURONICy, celulózy, lecitiny, oleje a podobně.

Výhodná olejovitá formulace zahrnuje olanzapin, nebo jeho pamoátové soli nebo solváty, olejový nosič a gelující nebo antihydratační činidlo. Ještě výhodnější je olejovitá formulace zahrnující olanzapin pamoát monohydrát, MIGLYOL 812 a bílý vosk.

Termín "mikročástice", jak je zde používán, má význam obecně známý odborníkům. Tudiž tento termín zahrnuje, kromě jiného, mikrokuličky kde aktivní složka může být rovnoměrně rozptýlena v nosiči, nebo mikrokapsule, kde aktivní složka je obklopena prohlubňovitě tvarovanou vnější slupkou, a podobně. Mikročástice se mohou připravovat pomocí technik jako je komplexní koacervace, nemísitelnou kombinací dvou polymerů, mezifázovou polymerací, in situ polymerací, odpařením a extrakcí rozpouštědla, tepelným a iontovým gelováním, rozstřikovacím chlazením, fluidizací ve fluidním loži, rotujícími kotouči, odstředivacím dělením suspenze, rozstřikovacím sušením a dalšími metodami, známými odborníkům v oboru.

Cholesterolové mikrokuličky se například mohou vytvářet metodou odpařování rozpouštědla, což je postup, při kterém se dá účinně zachytit do směsi olanzapin nebo jeho pamoátová sůl nebo solvát a dosáhnout rovnoměrného uvolňování olanzapinu v těle. Postup pro zachycení účinné látky spočívá v emulgaci organického roztoku cholesterolu, disperzní fáze a vodného roztoku účinné složky, kterou chceme zachytit s přísadou surfaktantu.

Vodný roztok surfaktantu umožní vznik stabilní emulze a zabraňuje shlukování.

Emulgace se může provést libovolnou metodou známou odborníkům v oboru, například, mimo jiné, mícháním magnetickou tyčkou, mixérem, shora poháněným míchadlem, in-line homogenizací, statickým mixerem, a podobně.

Příklady kationtových, aniontových a neiontových sloučenin, které se mohou použít jako surfaktanty jsou, mimo jiné, polyvinylalkohol (PVA), karboxymethylcelulóza, želatina, polyvinylpyrrolidon, TWEEN 80, TWEEN 20, natrium lauryl sulfát a podobně. Koncentrace surfaktantu by měla být dostatečná pro stabilizaci emulze. Koncentrace surfaktantu ovlivňuje finální velikost mikrokuliček cholesterolu. Obecně se do vodného prostředí přidává od 0,1% to asi 2% hmotnostních surfaktantu, podle jeho typu, podle druhu rozpouštědla, použitého pro cholesterol a podle použitého prostředí.

Alternativně může být jako pracovní prostředí použit olej, nemísitelný s cholesterolem. Příklady vhodných olejů jsou, mimo jiné, minerální olej a silikonový olej. Vhodnými surfaktanty pro olejové pracovní prostředí jsou ty, které stabilizují emulzi a optimalizují výslednou velikost vyráběných cholesterolových mikrokuliček. Dále se mohou surfaktanty přidávat k disperzní fázi nebo cholesterolové fázi, aby se žádoucím způsobem ovlivnily vlastnosti, mezi které patří například stabilita emulze, velikost kuliček a účinnost emulze.

Mezi deriváty cholesterolu, které se používají k ovlivnění doby, po kterou trvá uvolňování účinné látky, patří cholesterol acetát, cholesterol hemisukcinát, cholesterol oleát, cholesterol palmitát, cholesterol stearát, a podobně. Mohou se také používat přísady, které jsou kompatibilní s cholesterolem, aby se dále prodloužilo uvolňování účinné látky. Mezi takové přísady patří kyselina olejová, ethyl oleát, methyl oleát, tristearin, a podobně.

Koncentrace emulgačního činidla, intenzita míchání, rychlost míchadla a teplota promíchávané emulze ovlivňují množství, velikost a kvalitu výsledných cholesterolových mikročástic. Obecně vzato, tato opatření se používají tak, aby se dosáhlo injekčně aplikovatelných mikrokuliček. Nejhrubší rozmezí přijatelných velikostí mikročástic je 1 až 5000 μm a výhodné rozmezí velikostí mikročástic pro parenterální injekce je 20 až 500 μm . Nejvýhodnější rozmezí je 30 až 200 μm . Ještě více výhodné je rozmezí 40 až 100 μm .

Stručně lze uvést, že roztok vodného surfaktantu polyvinyl alkoholu (PVA) se vyrábí rozpuštěním PVA v deionizované vodě. Polyvinylalkohol má vhodně koncentrace až 6%, což je známo jako efektivní, ale může se omezit pokud viskozita pracovního prostředí příliš vysoká. Pro účely tohoto vynálezu je výhodná koncentrace polyvinylalkoholu 1%, (5 g PVA se přidává do 500 ml deionizované vody). Roztok surfaktantu se míchá magnetickou míchací tyčkou a zahřívá se na 50-60°C po dobu několika hodin, dokud se všechn PVA nerozpustí a roztok se pak nechá zchladnout na pokojovou teplotu.

Roztok PVA surfaktantu se pak přemístí do plastové nádoby s čtvercovým půdorysem a promíchává se shora poháněným míchadlem rychlostí 450 ot./min.. Olanzapin a cholesterol se pak rozpustí v methylenchloridu.

Disperzní fáze se nalije přímo a najednou do roztoku PVA za doprovodného míchání a získaná směs se nechá ještě 18 hodin míchat při pokojové teplotě, aby se umožnilo odpaření methylenchloridu a vytvoření cholesterolových mikrokuliček.

Cholesterolové mikrokuličky se mohou oddělovat na běžných sítích, promývat vodou nebo jiným vhodným prostředím a sušit vzduchem. Lze použít další oddělovací a sušicí metody a farmaceuticky přijatelné zařízení, což je známo těm, kdo jsou v oboru zblhlí.

Velikost částic olanzapinu, olanzapin pamoátových solí nebo jejich solvátů, které se používají ve formulacích podle vynálezu se může regulovat a dosahovat redukci velikosti částic, na což jsou metody, které odborníci v oboru znají, jako je tryskové mletí v proudu vzduchu. Rozemletá účinná látka může pak mít velký rozptyl velikostí částic, od jemných do hrubých, podle typu formulace a podle toho, jaký průběh uvolňování účinné látky se požaduje. Velké částice mají rozměr od asi 20 do asi 60 μm ; střední částice od asi 5 do asi 20 μm a jemné částice jsou pod 5 μm .

Termín "savci", jak je zde používán, znamená třídu Mammalia vyšších obratlovců. Termín "savec" zahrnuje, ne však výlučně, i člověka. Termín "léčení", jak je zde používán, zahrnuje i prevenci jmenovaných

stavů nebo zmírnění nebo eliminaci stavu, který je definován.

Olanzapin je účinný v širokém měřítku dávek, konkrétní dávka, která se podává, závisí na stavu, který se má léčit. Tak například při léčení dospělých se může používat dávkování od asi 0,25 do 200 mg, výhodně od 1 do 30 mg a nejvýhodněji 1 až 25 mg denně. Při tom se může adjustovat zásobní formulace, čímž se získají požadované denní, týdenní nebo měsíční dávky.

Pokud se má připravit vícedávková formulace, mohou být nutné další excipienty, jako stabilizační prostředky. Tak například jako stabilizační prostředky se mohou použít, mimo jiné, tokoferol nebo propyl galát. Dalšími stabilizačními prostředky jsou fenol, kresol, benzoát sodný a podobně.

Nejvýhodněji je olanzapinová formulace obsažena v obalových materiálech, které chrání formulaci před vlhkostí a před světlem. Tak například, mezi vhodné obalové materiály patří hnědě zbarvené vysokohustotní polyethylenové nádoby, hnědé láhve, polypropylenové stříkačky a další nádoby, mimo jiné vytlačené utěsněné výdutě s pilulkami, vyrobené z materiálu, který omezuje průchod světla. V nejvýhodnějším provedení obsahuje balení desikační prostředek. Nádoba, kterou například tvoří vydutí, může být utěsněna aluminiovou fólií, aby se dosáhlo požadované ochrany a aby se uchoval produkt stabilní.

Materiály pro vynález se mohou koupit nebo připravit řadou postupů, které jsou dostatečně známé průměrným odborníkům v oboru. Olanzapin se dá připravit podle popisu, uvedeného v patentu US 5 229 382 (dále též "'382"), který se zde tímto odkazem v celém rozsahu začleňuje do popisu. Obecně lze říci, že olanzapin pamoátové soli a solváty se dají připravit mísením olanzapinu s kyselinou pamoovou ve vhodném rozpouštědle s následným promýváním a sušením výsledného produktu. Pokud se mají připravit olanzapin pamoátové soli (1:1), je potřeba použít ekvimolární poměr pamoové kyseliny k olanzapinu, příprava bis(olanzapin) pamoátové soli (2:1) vyžaduje dva molární ekvivalenty olanzapinu na každý mol kyseliny pamoové.

Přihlašovatelé s překvapením objevili, že rozpustnost olanzapin pamoátu a solvátů je do určité míry nezávislá na pH, zejména v rozmezí hodnot pF 4 až 8. To má význam zejména pro soli vhodné pro intramuskulární injekce, neboť pH ve svalu se mění v závislosti na cvičení, stresu, metabolickém stavu a hojení poranění, a kolísá mezi hodnotami pH 7,4 a 4,0. Kromě toho, bis(olanzapin)ové soli mají výhodu lepší aktivity na jednotku hmotnosti, což umožňuje vyšší koncentrace účinné látky ve výsledných připravovaných mikročásticích a nižší objem jedné vstříkované dávky při podávání formou injekcí.

Výhodně má formulace prodloužené rovnoměrné uvolňování farmaceuticky účinného množství olanzapinu, nebo pamoátové soli nebo jejich solvátu, po dobu delší než 7 dní, ještě výhodněji alespoň 14 dní, nejvýhodněji až 30 dní, při počátečním uvolnění méně než 15 % aktivní

složky. Termín "počáteční uvolnění" je pro odborníky srozumitelný a znamená okamžité uvolnění části účinné složky po podání dávky. Kromě toho, výhodná formulace je injekční pro jehlu 21 gauge nebo menší při injekčním objemu 2 ml nebo menším. Další vhodné vlastnosti má použití excipientů, které jsou toxicologicky a farmaceuticky přijatelné. Formulace se žádají v jednotkových dávkách, pvodných především pro subkutánní nebo intramuskulární podávání.

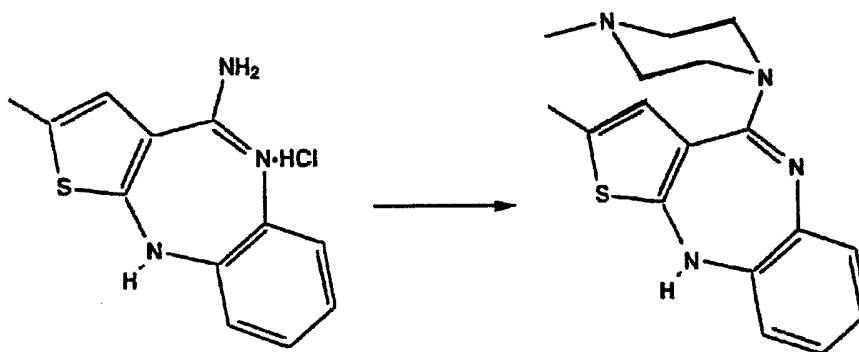
Formulace, které jsou zde chráněné, se mohou použít samotné nebo v kombinaci s jednou další. Podle nosiče, který byl zvolen, se mohou formulace, které jsou zde chráněné, zejména používat pro rychle působící intramuskulární podávání nebo jako zásobní směsi. Olanzapinové formulace s olejovitými nosiči jsou vhodné k použití buď v kombinaci s cholesterolvými (do 50% hmotnostních na jednotku objemu) mikrokuličkami nebo jako takové bez použití mikrokuliček. Cholesterolové mikrokuličky se také mohou míchat s olejovitým nosičem a vodou v množství do 50% hmotnosti včetně, na jednotku vstříkovaného objemu, podle typu použitých excipientů.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení jsou určeny pouze pro ilustraci a nejsou míněny jako omezující rozsah chráněného vynálezu.

Příprava 1

Technicky čistý olanzapin



Meziprodukt 1

Ve vhodné tříhrdlé baňce byly smíseny
následující složky:

Dimethylsulfoxid (analyt.) : 6 obj. dílů

Meziprodukt 1 : 75 g

N-Methylpiperazin (reagent): 6 ekvivalentů

Při tom meziprodukt 1 se může připravovat pomocí metod,
známých odborníkovi v oboru. Například příprava
meziproduktu 1 popsána v patentu '382.

Pro odstranění amoniaku, který se tvoří
v průběhu reakce, byl instalován přívod dusíku. Reakční
směs byla zahřívána na 120°C a tato její teplota byla
udržována na uvedené hodnotě po celou dobu trvání
reakce. Reakce byla sledována analyticky pomocí HPLC, až
byl obsah nezreagovaného meziproduktu 1 asi 5%. Po
ukončení reakce byla reakční směs ponechána pomalu

zchladit na 20°C (asi 2 hodiny). Poté byla reakční směs převedena do vhodné tříhrdlé baňky s kulatým dnem na vodní lázni. K tomuto roztoku bylo za doprovodu míchání přidáno 10 objemových dílů methanolu reakční čistoty a reakční směs byla míchána při 20°C po dobu 30 minut. Pak byly pomalu přidány během asi 30 minut tři objemové díly vody. Reakční kaše byla ochlazena na nulu až 5°C a byla míchána 30 minut. Produkt byl zfiltrován a vlhký koláč byl promyt chlazeným methanolem. Vlhký filtrační koláč byl sušen pod vakuem při 45°C přes noc. Produkt byl identifikován jako technický olanzapin.

Výtěžek: 76,7%; Čistota: 98,1%

Příprava 2

Forma II

270 g vzorku technicky čistého 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thien[2,3-b][1,5]benzodiazepinu bylo rozmícháno v bezvodém ethylacetátu (2,7 litru). Směs pak byla zahřáta na 76°C a teplota byla udržována na 76°C po dobu 30 minut. Směs pak byla ponechána zchladnout na 25°C. Výsledný produkt byl izolován pomocí vakuové filtrace. Tento produkt byl identifikován jako "forma II" pomocí rentgenové práškové analýzy.

Výtěžek: 197 g.

Způsob popsáný shora pro přípravu formy II poskytuje farmaceuticky elegantní produkt, který má efektivitu > 97%, celkový obsah příbuzných sloučenin < 0,5% a izolovaný výtěžek > 73%.

Příprava 3

Příprava 2-methyl-4-(9-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien-[2,3-b][1,5]benzodiazepin pamoátu (olanzapin pamoát)

A. Olanzapin (3,12g, 0.01 mol) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50ml) za současného zahřívání.

Odděleně byla v tetrahydrofuranu (100ml) s pomocí zahřívání rozpuštěna kyselina pamoová (3,88g, 0.01 mol).

Tyto dva roztoky byly smíseny a zfiltrovány přes cellitové lože, přičemž byla směs stále zahřívána.

Získaný žlutý roztok byl převeden do Buchiho baňky a odpařen za sníženého tlaku (teplota lázně 50°C). Po odpaření asi 50 ml rozpouštědla byl přidán ethanol (50ml) v odpařování se pokračovalo. Dále bylo po odebrání dalších 50ml rozpouštědla přidáno opět dalších 50ml ethanolu. V odpařování se pokračovalo dokud se nedostavila krystalizace. Získané žluté krystaly byly odděleny filtrací a sušeny pod vysokým vakuem při teplotě 120°C. T.t. 203-205°C. OK podle ¹H NMR, ¹³C NMR a MS. Čistota podle HPLC byla stanovena na 99,61%

OK podle ¹H NMR, ¹³C NMR a MS. HPLC čistota 99,61%

¹H Spektrální píky: 8,4, s, 2p, s, 8,2, d, 2p, d, 7,9, s, lp, s, 7,8, d, 2p, d, 7,2, t, 2p, t, 7,1, t, 2p, t, 6,9, m, 2p, 6,7, m, lp, t?, 6,4, s, lp, s, 4,8, s, 2p, s, 3,6, br, 4p, br, 3,3, br, 4p, br, 2,8, s, 3p, s, 2,3, s, 3p, s

¹³C píky: 171,4, 156,6, 154,6, 154,5, 143,7, 138,2, 135,1, 129,5, 128,9, 128,0, 126,9, 126,6, 125,8, 124,0, 123,1, 122,9, 121,8, 121,6, 119,3, 118,5, 117,8, 115,9, 51,9, 43,6, 42,0, 19,3, 14,4

Příprava 4

Příprava 2-methyl-4-(9-methyl-1-piperaziny)-10H-thien-[2,3-b][1,5]benzodiazepin pamoátu dimethanolát (olanzapin pamoát dimethanolát)

Do 250 ml kádinky vybavené magnetickým míchadlem byl přidán dimethylsulfoxid (DMSO) (10 ml, 0,636 M), dále kyselina pamoová (2,49 g, 6,41 mmol) a olanzapin (2,0 g, 6,40 mmol). Získaná kaše byla míchána při 20-25°C aby došlo k rozpuštění. Získaný roztok byl během 10 minut přidán do 250 ml tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem, ve které byl předložen methanol (100 ml) při teplotě 20-25°C. Brzy po zahájení tohoto přidávání roztoku k methanolu se roztok zakalil, což bylo způsobeno vznikem krystalů. Množství vznikajících pevných složek rostlo s pokračujícím přidáváním. Po ukončení přidávání byla teplota směsi upravena na 5°C v průběhu asi 15 minut a směs byla míchána 120 minut. Takto získaná kaše byla zfiltrována. Baňka a vlhký koláč byly promyty methanolem (25 ml). Produkt byl sušen pod vakuem přes noc při 50°C, což poskytlo 4,61 g olanzapin pamoátu dimethanolátu, což bylo potvrzeno rentgenovou práškovou difrakcí (XRPD), TGA (8,2%), plynovou chromatografií (GC) (8,6% methanol) a analýzou jadernou magnetickou resonancí (NMR) analýza (sůl 1:1).

Příprava 5

Příprava 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thien-[2,3-b][1,5]benzodiazepin pamoát THF solvát (olanzapin pamoát THF solvát)

Do 250 ml tříhrdlé baňky vybavené magnetickým míchadlem byly přidány tetrahydrofuran (THF) (60 ml),

kyselina pamoová (2,49 g, 6,41 mmol) a olanzapin (2,0 g, 6,40 mmol). Získaná kaše byla míchána při 20-25°C za účelem rozpuštění (asi 20 min). K takto získanému THF roztoku byl v průběhu 10 minut přidán methanol (30 ml). Ihned po přidání veškerého množství a po promíchání byla polovina kaše zfiltrována. Vlhký koláč (1) byl poté sušen pod vakuem při 50°C, což poskytlo 2,07 g. Zbývající kaše byla promíchávána 2 hodiny při pokojové teplotě a zfiltrována. Získaný vlhký koláč (2) byl pak sušen pod vakuem přes noc při 50°C, což poskytlo 2,16 g. V obou případech byl vznikající produkt identifikován jako olanzapin pamoát THF solvát pomocí XRPD, TGA (12,7 až 13,5%), a NMR analýzou (12,2 až 12,9% THF, sůl 1:1).

Příprava 6

**Příprava 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien-[2,3-b][1,5]benzodiazepin pamoát monohydrátu
(olanzapin pamoát monohydrát)**

Do vhodné kádinky vybavené magnetickým míchadlem byl přidán dimethylsulfoxid (22 ml), kyselina pamoová (2,49 g, 6,41 mmol) a olanzapin (2,0 g, 6,40 mmol). Kaše byla míchána při 20-25°C za účelem rozpuštění pevných podílů (asi 20 minut). Získaný roztok byl přidán v průběhu 20 minut do 250 ml tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem a obsahující vodu (96 ml) při 40°C. Poté co bylo přidávání ukončeno, kaše byla míchána asi 20 minut při 40°C, ochlazená na 20-25°C v průběhu asi 30 minut, zfiltrována a promyta vodou (25 ml). Takto získaný produkt byl sušen pod vakuem při 50°C což poskytlo 4,55 g olanzapin pamoátu monohydrátu podle XRPD, TGA (3,0%), a titrační (KF=3,2%) analýzy.

Příprava 7

- A. Příprava bis(2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien-[2,3-b][1,5]benzodiazepin) pamoát aceton solvátu
(bis(olanzapin) pamoát aceton solvátu)

Do 100 ml tříhrdlé baňky vybavené míchacím zařízením byl přidán aceton (10 ml), kyselina pamoová (1,25 g, 3,22 mmol) a olanzapin (2,0 g, 6,4 mmol). Kaše byla míchána při 20-25°C asi 60 min a zfiltrována. Vlhký koláč byl promyt acetonem (5 ml). Takto získaný produkt byl sušen pod vakuem při 40°C, což poskytlo bis(olanzapin) pamoát aceton solvát (3,24 g) podle XRPD, TGA (7,0%), a NMR (3,7% aceton, 2:1 sůl) analýzy.

- B. Příprava bis(2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien[2,3-b][1,5]benzodiazepin) pamoát aceton solvát
(bis(olanzapin) pamoát aceton solvát)

Do 100 ml tříhrdlé baňky vybavené míchacím zařízením byl přidán dimethylsulfoxid (10,8 ml) a kyselina pamoová (3,75 g, 9,65 mmol). Kaše byla míchána při 20-25°C za účelem rozpuštění pevných podílů. Získaný roztok byl přidán v průběhu 15-20 minut do 250 ml tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem a obsahující aceton (150 ml) a olanzapin (6,0 g, 19,2 mmol) při 50°C. Poté co bylo přidávání ukončeno, byla kaše míchána asi 20 minut při 50°C. Kaše byla ochlazena na 20-25°C v průběhu asi 60 minut, míchána po dobu 60 minut a zfiltrována. Vlhký koláč byl promyt acetonem (15 ml). Polovina vlhkého koláče byla znovu rozmíchána v aceton (54 ml) for 2 hodin při 2025°C, zfiltrována a

promyta acetone~~m~~(10 ml). Takto získaný produkt byl sušen pod vákem při 35-40°C, což poskytlo bis(olanzapin) pamoát aceton solvát (4,54 g) podle XRPD, TGA (5,8%), GC (5,57% aceton), a NMR analýzy (2:1 sůl).

Příprava 8

**Příprava bis(2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien[2,3-b][1,5]benzodiazepin)u
(bis(olanzapin) pamoát monohydrát)**

Do 100 ml tříhrdlé baňky vybavené míchacím zařízením byl přidán dimethylsulfoxid (10,8 ml) a kyselina pamoová (3,75 g, 9,65 mmol). Kaše byla míchána při 20-25°C za účelem rozpuštění pevných podílů. Získaný roztok byl přidán v průběhu 15-20 minut do 250 ml tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem a obsahující aceton (150 ml) a olanzapin (6,0 g, 19,2 mmol) při 50°C. Poté co bylo přidávání ukončeno, kaše byla míchána asi 20 minut při 50°C. Kaše byla ochlazena na 20-25°C v průběhu asi 60 minut, míchána po dobu 60 minut a zfiltrována. Vlhký koláč byl promyt acetone~~m~~ (15 ml). Polovina vlhkého koláče byl sušen pod vákem při 35-40°C což poskytlo bis(olanzapin) pamoát monohydrát (5,01 g) podle XRPD, TGA (3,3%), GC, titrimetric (KF=2,2s) a NMR analýzy (2:1 sůl).

Příprava 9

Příprava (2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien[2,3-b][1,5]benzodiazepin)dihydrátu D

100 g vzorek technického olanzapinu (viz příprava 1) byl rozmíchan ve vodě (500 ml). Tato směs byla míchána při asi 25°C po dobu asi 5 dní. Takto

získaný produkt byl izolován pomocí vakuové filtrace. Takto získaný produkt byl identifikován jako Dihydrát D olanzapin pomocí rentgenový práškový analýzy. Výtěžek: 100 g. TGA mass loss byla 10,2%.

Příprava 10

Příprava (2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien-[2,3-b][1,5]benzodiazepin)dihydrátu E

0,5 g vzorek technického olanzapinu byl rozmíchán v ethylacetátu (10 ml) a toluenu (0,6 ml). Tato směs byla zahřívána na 80°C až do rozpuštění všech pevných složek. Získaný roztok byl ochlazen na 60°C a pomalu byla přidána voda (1 ml). Jakmile získaný roztok ochladl na pokojovou teplotu, vytvořila se kaše krystalů. Takto získaný produkt byl izolován pomocí vakuové filtrace a sušen za okolních podmínek. Takto získaný produkt byl identifikován jako dihydrát E pomocí rentgenové práškové difrakční analýzy pevné fáze, ¹³C NMR, TGA ztráta hmotnosti byla 10,5%. Výtěžek: 0,3 g.

Příprava 11

Příprava (2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thien-[2,3-b][1,5]benzodiazepin)dihydrát B

10g vzorek technického olanzapinu byl rozmíchán ve vodě (88 ml). Tato směs byla míchána při asi 25°C po dobu 6 hodin. Produkt byl izolován pomocí vakuové filtrace. Takto získaný produkt byl identifikován jako Dihydrát B olanzapin pomocí rentgenový práškový analýzy. Výtěžek: 10,86 g.

V tabulkách, ve kterých jsou dále uvedeny výsledky následujících experimentů, jsou použity následující zkratky:

- 0 = velikost částic olanzapinu nebyla stanovena
- O-F = jemně mletý olanzapin
(olanzapine milled **f**ine)
velikost částic menší než 5 μ m
- O-C = hrubě mletý olanzapin
(olanzapine milled **c**oarse)
velikost částic od 20-60 μ m
- OPDM-C = hrubě mletý olanzapin pamoát dimethanolát
(olanzapin **p**amoate **d**imethanolate milled **c**oarse)
velikost částic from 20-60 μ m
- OPDM-F = jemně mletý olanzapin pamoát dimethanolát
(olanzapin **p**amoate **d**imethanolate milled **f**ine;
velikost částic menší než 5 μ m
- OPMH = olanzapin pamoát monohydrate
- OPMH-F = olanzapin pamoát monohydrate
milled fine; velikost částic
menší než 5 μ m
- BOPM nebo BOP = bis(olanzapin) pamoát monohydrát
- BCPM-F nebo BOP=F = jemně mletý bis(olanzapin) pamoát
monohydrát; velikost částic menší než 5 μ m

aq = vodný, vodná, vodné

PEG200 = polyethylene glykol, který má střední
molekulovou hmotnost 200

EtOH = ethanol

CHITOSAN® nízkomolekulární = deacetylovaný chitin
("s nízkou MW") s malou nebo velkou
vysokomolekulární molekulovou
("s vysokou MW") hmotností

NaCMC = natrium karboxymethylcelulóza, sodná sůl

Wrt = s ohledem na ("with respect to")

BFIJ®-52 = surfaktant na bázi polyoxoethylen(2)cetyl-
etheru

Carnauba = vosk

G-1726®. = polyoxythylen(20)serbitolový derivát
včelího vosku

PLURONIC = neiontové surfaktanty, které jsou blokovými
kopolymery propylen oxidu a ethylen oxidu. Propylen
oxidový blok je proložen mezi dvěma ethylenoxidovými
bloky. Poly(oxyethylen)ové skupiny jsou na obou koncích
polyoxypropylene chain.



Fyzikální forma takto získaného produktu je
označena písmeny: 'L' znamená kapaliny, 'P' pasty 'F'

pevné látky. Úvodní číslice (první dvě číslice, v tříčíslicovém kódu) v numerickém označení, násobené číslem 300, udávají střední molekulovou hmotnost hydrofobního produktu). Poslední číslice, pokud se násobí číslem 10, udává aproximativní obsah ethylen oxidu v molekule.

NF = "National Formulary" = souhlasí se standardy pro polaxamer, což je generické označení pro PLURONICy

LF a D = nízkopěňivá varianta

Zahrnuje:

PLURONICS F68

PLURONICS F 68NF

PLURONICS L121

PLURONICS L092

MIGLYOL 810 = triglyceridy frakcionovaných mastných kyselin z rostlinných olejů C8 a C10 (kaprylová kyselina/kaprinová kyselina)

MIGLOYOL 812 se liší od 810 pouze v poměru C8/C10. Má více C10, vyšší viskozitu a jeho teplota zákalu je vyšší.

MIGLOYOL 840 = propylen glykol diester nasycených kyselin rostlinných olejů s délkami řetězce C a C10 (kaprinová kyselina/kaprylová kyselina).

CREMAPHOR EL = derivát ricinového oleje a ethylen oxidem polyethoxylovaný ricinový olej. Směs hydrofobních podílů obsahující estery

ricinolejových kyselin, glycerin a
polyglykolové etery a ricinový olej a
hydrofilní podíl, obsahující
polyethylenglykol a ethoxylovaný glycerin.

CHREMAPHORE RH40. = 40 molů ethylenoxidu na mol
hydrogenovaného ricinového oleje.

CHREMAPHORE RH60 = 60 molů ethylenoxidu na mol
hydrogenovaného ricinového oleje.

POVIDONE USP(K-30) = polyvinylpyrrolidon podle
United States Farmacopeia XXIII:
hodnota k: 30 (vnitřní viskozita)

synonyma a-tokoferolu = vitamin E, alfa tokoferol,
2,5,7,8-tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyl-
-tridecyl)-6-chromanol

NMP = 1-methyl-2-pyrrolidinon

CROTHIX = PEG 150 pentaerythritol tetrastearát

SYNCROWAX = syntetický včelí vosk

POLAWAX = vosk v emulzi

Tween 20 - = polyoxyethylen 20 sorbitan
monolaurát a laurát ester sorbitolu.
"20" znamená 20 molů ethylenoxidu
kopolymerováno s jedním molem sorbitolu.

Tween 80 = polyoxyethylen 20 sorbitan

monolaurát a laurát ester sorbitolu.

"20" znamená 20 molů ethylenoxidu

kopolymerováno s jedním molem sorbitolu.

Příklad 1

PLURONICS®: PLURONIC® F68NF (50 g) byly smíseny v 111 ml vody HLCP čistoty. Tato směs byla přerušovaně míchána stěrkou a chlazena v chladicím zařízení. Aby se napomohlo rozpuštění pevného materiálu, bylo použito ultrazvukové zařízení byla. Tato směs byla chlazena a míchána dokud nevznikl čirý produkt. Olanzapin (300 mg) byl smísen s 10 ml roztoku PLURONICu® a stěrkou homogenizován. Tato směs byla ponechána v lednici dokud nebyla dále použita.

Následující příklady byly připraveny pomocí v podstatě stejným postupem popsáním v příkladu 1.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	hustotní konc. účinné složky ve vehikulu
2	O-F	45% PLURONIC F68NF, aq	30 mg/ml
3	O-F	45% PLURONIC F68, aq	30 m /g
4	O-F	45% PLURONIC F68NF, aq	90 mg/ml
5	O-F	41% PLURONIC F68NF, aq	30 m /ml
6	O-F	41% PLURONIC F68NF, aq	90 mg/ml
7	O-C	40% PLURONIC F68, aq	40 mg/ml
8	O-F	45% PLURONIC F68, aq	31 mg/ml
9	O-F	41% PLURONIC F68, aq.	30 mg/ml
10	O-F	41% PLURONIC F68, aq.	90 mg/ml
11	O-F	45% PLURONIC F68, aq.	120 mg/ml
12	O-F	41% PLURONIC F68, aq.	120 mg/ml

PŘÍKLAD 13

Sacharóza diacetát hexaisobutyřát (SDHB) :
roztoky 10% ethanolu a 90% SDHB byly spolu smíseny stěrkou v kádince, až byla směs homogenní. do kádinky byl pak navážen mletý olanzapin (150 mg). Byl přidán roztok SDHB (5 ml) a směs byla míchána stěrkou dokud olanzapin nebyl rovnoměrně rozmíchán ve vehikulu.

Následující příklady směsí byly připraveny v podstatě stejným postupem popsáním v příkladu 13.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	koncentrace účinné složky ve vehikulu
14	O-F	90% SDHB, 10% EtOH	30 mg/ml
15	O-F	75% SDHB, 16,7% PEG 200, 8,3% EtOH	30 mg/ml
16	O-F	75% SDHB, 10 % PEG 200, 15 % EtOH	30 mg/ml
17	O-F	90% SDHSDH 10% EtOH B,	30 mg/ml
18	O-F	PEG200 (10% hmot.), ethanol-200 proof (15% hmot.), SDHB (75%)	29 mg/g

PŘÍKLAD 19

Chitosan®: Do kádinky byla navážena voda (70 g). Pak byla přidána kyselina mléčná (1 g) a poté dále 2 g Chitosanu® a nakonec 300 mg olanzapinu. Tato směs byla míchána stěrkou dokud nebyla homogenní.

Následující příklady provedeny pomocí v podstatě stejného postupu, jako je popsán v příkladu 19.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	koncentrace účinné složky ve vehikulu
20	O-C	96% H ₂ O, 1,4% Kyselina mléčná, 2,7% nízkomolekulární CHITOSAN	30 mg/g
21	O-C	96 % H ₂ O, 1,4 % Kyselina mléčná, 2,7% vysokomolekulární CHITOSAN	30 mg/g

PŘÍKLAD 22

CHITOSAN: do kádinky byla navážena voda (25 g). Byla přidána kyselina mléčná (0,5 g), pak 765 mg olanzapinu a nakonec 1 g CHITOSANu. Tato směs byla míchána stěrkou dokud nebyla homogenní.

Následující příklady byly připraveny pomocí postupu popsaného v příkladu 22.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	konc. účinné složky ve vehikulu
23	O-C	96% H ₂ O, 1,4% Kyselina mléčná, 2,7 % nízkomolekulární Chitosan	30 mg/g
24	O-C	96 % H ₂ O, 1,4 % Kyselina mléčná, 2,7 % vysokomolekulární Chitosan	30 mg/g

PŘÍKLAD 25

Jiné směsi: do kádinky byl odměřen NaCMC (2 g) a bylo přidáno 100 ml vody. Tato směs byla míchána při pokojové teplotě magnetickou míchací tyčinkou na magnetickém míchacím zařízení dokud nebyly všechny pevné složky rozpuštěny. Olanzapin (150 mg) byl navážen do kádinky a bylo přidáno 85 ml NaCMC vehikula. Tato směs byla míchána stěrkou, dokud nebyly složky homogenně smíseny. Formulace byla bezprostředně před použitím resuspendována třepáním nebo mícháním.

Následující příklady byly připraveny pomocí postupu popsaného v příkladu 25.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	koncentrace účinné složky ve vehikulu
26	O-F	2% NaCMC, vodný	30 mg/ml
27	O	Alginát Na, H ₂ O	10 %

PŘÍKLAD 28

Olej: Mletý olanzapin (120 mg) byl navážen do kádinky a bylo k němu přidáno 3,88 ml oleje MIGLYOL® 812. Tato směs byla míchána stěrkou dokud nebyla homogenní. Částice ve formulaci se snadno usazovaly, a proto byla resuspendována třepáním nebo mícháním bezprostředně před použitím.

Následující příklady byly připraveny pomocí postupu, popsaného v příkladu 28.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	koncentrace účinné složky ve vehikulu
29	O-F	MIGLYOL 812	30 mg/ml
30	OPDM-C	Sezamový olej	30 mg/ml
31	OPDM-F	MIGLYOL 812	30 mg/ml
32	OPDM-C	MIGLYOL 812	30 mg/ml
33	O-F	Sezamový olej	30 mg/ml
34	O-F	Sezamový olej	30 mg/ml
35	O-dihydrát	Sezamový olej	30 mg/ml
36	O-C	Sezamový olej	30 mg/ml
37	O	Sezamový olej, 0,5 g Al-monostearát-negelovaný	30 mg/ml
38	O	Sezamový olej; Al-monostearát (30 mg/ml)-negelovaný	30 mg/ml
39	O-C	95% MIGLYOL® 840, 5% Kyselina olejová	30 mg/ml
40	O-C	90% Sezamový olej, 10% Kyselina olejová	30 mg/ml

Příklad 41

Kyselina olejová: Kyselina olejová (0,54 ml) a 300 mg olanzapin byly společně zahřívány. Pak byl k této směsi přidán olej MIGLYOL® 840 (9,2 ml) a veškeré pevné složky byly rozpuštěny opatrným zahřátím.

Následující příklady byly připraveny pomocí v podstatě stejného postupu, jako je popsán v příkladu 41:

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	konc. účinné složky ve vehikulu
42	O-C	Kyselina olejová (2M wrt O), MIGLYOL 840	30 mg/ml
43	O-C	Kyselina olejová (2M wrt O)v MIGLYOL 840	40 mg/ml
44	O-C	Kyselina olejová (2M wrt O) v MIGLYOL 840	30 mg/ml
45	O-C	Kyselina olejová (2M wrt O) v MIGLYOL 840	31 mg/ml
46	O-F	Kyselina olejová (100 ml/ml); Sezamový olej	30 mg/ml
47	O-C	CREMAPHOR EL	40 mg/ml
48	O-C	CREMAPHOR EL	31 mg/ml
49	O-C	CREMAPHOR EL	30 mg/ml
50	O-F	CREMAPHOR EL	30 mg/ml
51	O-C	Ethyl oleát	30 mg/ml
52	O-C	Benzyl alkohol	30 mg/ml
53	O-C	Benzyl benzoát	30 mg/ml
54	O	PLURONIC L121	30 mg/ml
55	O-F	PLURONIC L092	30 mg/ml
56	O-F	PLURONIC L121	30 mg/ml

PŘÍKLAD 57

Gelovaný olej: Pro zgelování oleje bylo v baňce přidáno 25 g aluminum monostearátu do 475 g sezamového oleje. Tyto oleje byly smíseny pomocí stacionárního mixéru s antikorovým míchadlem, přičemž byly současně zahřívány na olejové lázni na teplotu 155°C po dobu 20 minut. V průběhu procesu byl systémem proháněn plynný dusík. Poté byl olej ponechán ochladit na pokojovou teplotu. Do kádinky byl navážen mletý olanzapin (120 mg)

a bylo přidáno 3,88 ml gelovaného sezamového oleje. Tato směs byla důkladně míchána stěrkou až byla homogenní.

Následující příklady byly připraveny pomocí v podstatě stejných postupů, jako jsou popsány v příkladu 57.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	koncentrace účinné složky ve vehikulu
58	O-F	95% gelovaný sezamový olej, 5% aluminum monostearát	30 mg/ml
59	O-C	95% gelovaný sezamový olej, 5% aluminum monostearát	30 mg/ml
60	O-dihydrát	95% gelovaný sezamový olej, 5% aluminum monostearát	30 mg/ml

PŘÍKLAD 61

Vosk/Olej: Bílý vosk (400 mg) byl uložen do kádinky a bylo k němu přidáno 3,6 g oleje MIGLYOL® 812. Tato směs byla zahřáta na vodní lázni při asi 80°C až se vosk roztavil. Pak byla směs míchána stěrkou dokud nebyl homogenní. Pak byl do kádinky přidán mletý olanzapin (1 g) a obsah byl míchán stěrkou dokud nebyly složky smíseny homogenně.

Tato směs byla ponechána ochladit na pokojovou teplotu za současného míchání.

Následující příklady byly připraveny pomocí v podstatě stejného postupu, jako je postup popsán v příkladu 61. V některých případech byla tato směs homogenizována ručním mixérem, aby se velikost částic a shluků aktivní složky zmenšila.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	koncentrace účinné složky ve vehikulu
62	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	200 mg/ml
63	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	300 mg/ml
64	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	400 mg/ml
65	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	300 mg/ml
66	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	200 mg/ml
67	O-F	57,5% MIGLYOL 812, 2,5% Ethyloleát, 10% Bílý vosk	300 mg/ml
68	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	400 mg/ml
69	O-F	50% MIGLYOL 812, 50% BRIJ 52	300 mg/ml
70	O-F	80% MIGLYOL 812, 20% Polawax	300 mg/ml
71	OPDM-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	200 mg/ml
72	O-F	95% MIGLYOL 812, 5% G-1726	300 mg/ml
73	O-F	95% MIGLYOL 812, 5% Bílý vosk	300 mg/ml
74	OPDM-F	90% MIGLYOL 812, 10 % G-1726	150 mg/ml
75	O-F	90 % MIGLYOL 812, 10% syncrowax	300 mg/ml
76	O-F	65% MIGLYOL 812, 35% Crothix	300 mg/ml
77	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	300 mg/ml
78	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Polawax	300 mg/ml
79	OPMH-F	80% MIGLYOL 812, 20% Bílý vosk	300 mg/ml
80	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10 % Bílý vosk	400 mg/ml
81	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Polawax	400 mg/ml
82	OPMH-F	95% MIGLYOL 812, 5% Bílý vosk	400 mg/ml
83	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Polawax	350 mg/ml
84	OPMH-F	95% MIGLYOL 812, 5% Bílý vosk	350 mg/ml
85	OPMH-F	95% MIGLYOL 812, 5% Bílý vosk	350 mg/ml
86	OPMH-F	85% MIGLYOL 812, 15% Polawax	300 mg/ml
87	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	300 mg/ml
88	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	300 mg/ml
89	BOPM-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	300 mg/ml
90	BOPM-F aceton solvát	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	300 mg/ml
91	BOPM-F nečistoty DMSO	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	300 mg/ml
92	O	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	300 mg/g
93	O	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726, 0,03% Propyl galát	300 mg/g
94	OPDM-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	200 mg/g
95	BOPM-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	30%
96	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Bílý vosk	30%

PŘÍKLAD 97

Lecitin: Olanzapin (500 mg) plus 12,0 g lecitin byly míchány stěrkou přibližně 15 minut až byla zajištěna homogenita.

PŘÍKLAD 98

Lecitin + α -tokoferol: Lecitin (8,9972 g) plus 1,0204 g α -tokoferol byly dobře promíchány a ponechány přes noc v lednici. Tato směs byla dobře promíchána, pak bylo přidáno 300,7 mg olanzapinu směs byla dobře promíchána.

PŘÍKLAD 99

Lecitin/NMP: Olanzapin (500 mg) byl rozpuštěn v 3 ml N-methyl pyrrolidonu (NMP). Pak byl přidán lecitin (9 ml) směs byla dobře promíchána stěrkou po dobu přibližně 15 minut, aby se dosáhlo homogenní směsi.

PŘÍKLAD 100

Cholesterol/POVIDON	USP	(K-30)/ethyl
cellulóza/NMP: Olanzapin (500 mg), ethylcelulóza (0,062 g) a NMP (5 ml) byly dobře promíchány a opatrně zahřívány po dobu 23 minut, dokud nebyl získán čirý roztok. POVIDONE USP (K-30) (0,309 g) a cholesterol (2,475 g) byly pak přidány k husté gumovité formulaci suché konzistence		

PŘÍKLAD 101

**Cholesterol/POVIDONE USP (K-30)/ethyl
celulóza/NMP:** Cholesterol (2,475 g), 0,3098 g POVIDONE USP (K-30), 0,0622 g ethyl celulózy a 9,1686 g NMP byly naváženy do 25 ml kádinky. Tyto výchozí složky byly v kádince opatrně smíseny a mírně zahřáty za účelem rozpuštění pevných podílů veškerých nerozpuštěných materiálů. Pozornost byla věnována tomu, aby se použilo jen minimální expozice, pro solubilizační účely. Tento čirý roztok byl chlazen a bylo k němu přidáno 500 mg olanzapinu, který byl přidáván opatrně, což poskytlo nažloutlý čirý roztok.

PŘÍKLAD 102

**Lecitin/Cholesterol/POVIDONE USP (K-30)/ethyl
cellulóza/NMP:** 0,2511 g POVIDONu USP (K-30) byla navážena do kádinky. K tomu bylo přidáno 300,5 mg hrubého metolanzapinu, 28,5 mg ethyl celulózy a 2,008 g cholesterolu. Tato suchá směs byla dobře promíchána. K této suché směsi bylo přidáno 0,7463 g α -tokoferolu a tato směs byla dobře promíchána. Ke směsi bylo přidáno 3,3806 g lecitinu a směs byla dobře promíchána. Pak bylo přidáno dalších 3,0825 g lecitinu a opět dobře přimíseny.

PŘÍKLAD 103

**Lecitin/Cholesterol/POVIDONE USP (K-30)/ethyl-
celulóza/NMP:** Hrubě mletý olanzapin (300,7 mg.), 2,5821 g NMP a 25,4 mg ethylcelulózy byly dobře

smíchány. K těmto složkám bylo přidáno 248,0 mg POVIDONE USP (K-30), 2,0008 g of cholesterol a 2,6020 g of lecitin. Tato formulace byla dobře promíchána. Tato směs se rozdělila do vrstev a byla ohřáta na 37°C teplé lázni po dobu 5 minut. Měkká kusová směs zkoagulovala na hustý roztok. Pak byl přidán lecitin (2,5074 g) a směs byla dobře prosmísena. Formulace někdy jevila tendenci ztrácet gelovitou koagulační formu a tvořit suspenzi olanzapinu.

Následující příklady byly připraveny pomocí v podstatě stejných procedur, které byly popsány v příkladu 97-103 shora.

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	Koncentrace účinné složky ve vehikulu	Příklad, podle kterého se postupuje
104	O-C	Lecitin	41,6 mg/g	95
105	O-C	10% alfa-tokoferol, 90% Lecitin	30 mg/ml	96
106	O	25% NMP, 75% Lecitin	41,6 mg/ml	97
107	O	75% Lecitin, 25% NMP	30 m /ml	97
108	O-C	25% NMP, 75% Lecitin	41 mg/g	97
109	O-C	27,8% NMP, 72,2% Lecitin	30 mg/ml	97
110	O	31,5% Cholesterol, 3,9% POVIDONE USP (K-30), 0,8% Ethyl celulóza, 63,7% NMP	63,7 mg/g	98
111	O	20,6% Cholesterol, 2,6% POVIDONE USP (K-30), 0,5% Ethyl celulóza, 42,7% NMP, 34,6% Lecitin	15,0 mg/g	(a) 98 (b) následuje zředění lecitinem
112	O-C	2,6% POVIDONE USP (K-30), 20,6% Cholesterol, 0,5% ethyl celulóza, 76,3% NMP	41,6 mg/g	99

113	O-C	19,7% Cholesterol, 2,46% POVIDONE USP (K-30), 0,54% Ethyl celulóza, 39,8% NMP, 33,5% Lecitin	39,8 mg/g	99
114	O-C	7,9% alfa-tokoferol, 0,3% Ethylcelulóza, 2,63% POVIDONE USP (K-30), 21% Cholesterol, 68,1% Lecitin,	31,55 mg/g	(a) 100 (b) následuje zředění lecitinem
115	O-C	0,25% Ethylcelulóza, 2,5% PVP, 20% Cholesterol, 7,7% alfa-tokoferol, 69,5% Lecitin	29 mg/g	103
116	O	66,8% Lecitin, 0,25% ethylcellulóza, 2,5% POVIDONE, USP(K-30), 20% Cholesterol, 20% alfa-tokoferol	30 mg/ml	100
117	O-C	25,9% NMP, 0,26% Ethyl celulóza, 2,49% POVIDONE USP (K-30), 20,1% Cholesterol, 51,3% Lecitin,	30 mg/ml	101

PŘÍKLAD 118

Olanzapin-Cholesterolové mikročástice

5 g (1%) polyvinyl alkohol (PVA) byl přidán k 500 ml deionizované vody. Získaný roztok byl míchán magnetickou míchací tyčkou a zahříván několik hodin, dokud nebyl všechn PVA rozpuštěn. Tato směs byla ponechána ochladit na pokojovou teplotu. Získaný roztok byl převeden do čtvercové plastové nádoby a míchána shora poháněným míchadlem při 450 ot./min. 1,2 g olanzapinu a 8,8 g cholesterolu bylo rozpuštěno v 100 ml methylenchloridu. Byl přidán roztok PVA a tato směs byla míchána po dobu 18 hodin .

Oddělení mikročástic:

Metoda 1: Roztok PVA/olanzapin byl přelit přes síta 100 a 230 mesh (USA std.). Oddělené hrubé i jemné podíly byly odstraněny. Částice byly vymyty ze síta 230 mesh vodou a zfiltrovány na Buchnerově nálevce s použitím filtračního papíru Whatman #4 za podpory vákua. Takto oddělené částice byly přeneseny na vážicí misku a ponechány na vzduchu dosušit. Velikost získaných částic: $>63\text{ }\mu\text{m}$ - $<150\text{ }\mu\text{m}$.

Metoda 2: Roztok PVA/olanzapin byl vákuově zfiltrován na Buchnerově nálevce přes filtrační papír Whatman #4 a promyt vodou. Částice byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Částice byly dry přesity přes síto a 30 mesh (USA std.) to remove any large particles.

Metoda 3: Roztok PVA/olanzapin roztok byl přelit přes síto 230 mesh (USA std.). Částice byly washed from the sieve with voda do Buchnerově nálevce with a Whatman #4 filter paper a vákuově zfiltrována. Particles byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Velikost získaných částic: $>63\text{ }\mu\text{m}$.

Metoda 4: Roztok PVA/olanzapin roztok byl přelit přes síto 230 mesh (USA std.). Částice byly washed from the sieve with voda do Buchnerově nálevce with a Whatman #4 filter paper a vákuově zfiltrována. Particles byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Suché částice byly přesity přes síto 100 mesh (USA std.). Velikost získaných částic: $>63\text{ }\mu\text{m}$ - $<150\text{ }\mu\text{m}$.

Metoda 5: Roztok PVA/olanzapin byl přelit přes síto 100 mesh (USA std.). Částice byly washed from the sieve with voda do Buchnerově nálevce with a Whatman #4 filter paper a vákuově zfiltrována. Particles byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Velikost získaných částic: >150 μm . The přesity PVA/olanzapin byl centrifuged a decanted. The pellet byla vakuově zfiltrována s použitím Buchnerovy nálevky přes filtrační papír Whatman #4, přeneseny do vážicí misky a na vzduchu dosušen.

Velikost získaných částic <150 μm .

Metoda 6: Roztok PVA/olanzapin byl vakuově zfiltrována na Buchnerově nálevce přes filtrační papír Whatman #4 a promyt vodou. Částice byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Takto získaný produkt byl testován na čistotu vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií.

Př. č.	Aktivní složka	Excip.	Jiné excip./konc.	Konc. aktivní složky (teor.)	Rozpouštědlo aktivní složky	Extrakční lázeň	Rychlost míchání	Doba míchání	Získávání mikročástic
119	O-F	Choles.	-	9,9 %	100 ml. CH ₂ Cl ₂	500 ml. 1% PVA	450 ot/min	18 hod.	Gravit. filtr., vzduch. sušení; síto 30 mesh
120	O-F	Choles.	-	10,2 %	100 ml. CH ₂ Cl ₂	500 ml. 1% PVA chlazené na 20 °C	500 ot/min	4 hod.	Metoda 2
121	O-bez mletí	Choles.	-	8,1 %	10 ml. CH ₂ Cl ₂	100 ml. 1% PVA chlazené na 20 °C	100 ot/min	3 hod.	Metoda 6
122	O-F	Choles.	-	28,9 %	15 ml. CH ₂ Cl ₂	50 ml. 1% PVA	260 ot./min	3,5 hod.	Metoda 1
123	O-F	Choles.	-	<100>230 = 15 %	50 ml. CH ₂ Cl ₂	250 ml. 1% PVA	450 ot/min	16 hod.	Metoda 1
124	O-F	Choles.	-	< 100>230 = 26,4 %	200 ml. CH ₂ Cl ₂	750 ml. 1% PVA	250 ot./min.	16 hod.	Metoda 1
125	O-F	Choles.	-	<100>230 = 21,4 %	200 ml. CH ₂ Cl ₂	750 ml. 1% PVA	250 ot/min	16 hod.	Metoda 1
126	O-C	Choles.	ethyl oleát (10%)	17,2 %	60 ml. CH ₂ Cl ₂	0,5% PVA	428 ot/min	7 hod.	Metoda 1
127	O-C	Choles.	ethyl oleát (15%)	15,4 %	60 ml. CH ₂ Cl ₂	0,5% PVA	393 ot/min	7 hod.	Metoda 1
128	O-C	Choles.	ethyl oleát (5%)	16,9 %	60 ml. CH ₂ Cl ₂	0,5% PVA	397 ot/min	7 hod.	Metoda 1
129	O-F	Choles.	ethyl oleát (10%)	(25 %)	260 ml. CH ₂ Cl ₂	1200 ml. 1% PVA	430-481 ot/min	18 hod.	Metoda 1
130	O-F	Choles.	-	(50 %)	25 ml. CH ₂ Cl ₂	1% PVA	453 ot/min	14,5 hod.	Metoda 1
131	O-F	Choles.	ethyl oleát (2,5%)	(50%)	25 ml. CH ₂ Cl ₂	1% PVA	457 rpm	14,5 hod.	Metoda 3
132	O-F	Choles.	-	23,9 %	30 ml. CH ₂ Cl ₂	250 ml. 1% PVA	400 ot/min	16 hod.	Metoda 4

Př. č.	Aktivní složka	Excipient	Jiný excip /konec	Koncentrace aktivní složky (teoretická)	Rozpouštědlo aktivní složky	Extrakční lázeň	Rychlost míchání	Doba míchání	Získávání mikročástic
147	O-F	Choles. acetát		4,3 %	5 ml. CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA 20 C čtvrcová plastová nádoba	400 ot./min.	6 hod.	Metoda 2
148	O-F	Choles. hemi sukcinát		(30 %)	30 ml. CH ₂ Cl ₂	300 ml 1% PVA	353 ot./min.		Metoda 6
149	O-F	Choles. hemi sukcinát		8,8 %	5 ml. CH ₂ Cl ₂	100 ml 1% PVA	400 ot./min.	3 hod.	Metoda 2
150	O-F	Choles. hemi sukcinát		9,3 %	25 ml. CH ₂ Cl ₂	500 ml 1 % PVA 20 C čtv. nádoba	400 ot./min.	přes noc	Metoda 2
151	O-F	Choles. hemi sukcinát		10 %	35 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA čtv. plast nádoba	450 ot./min.	4 hod	Ponecháno usadit přes noc v PVA, Metoda 1
152	O-F	Chiles. hemi		9,9 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA čtv. plast. nádoba	600 ot./min.	15 hod.	Metoda 1
153	O-F	Choles. hemi sukcinát		>150=8,4 % <150=8,9 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA čtv. plast. nádoba	650 ot./min.	15 hod.	Metoda 5
154	O-F	Choles. hemi sukcinát		>150=9,0 %, <150>63 = 8,2 % <63 = 7,8 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA čtvrcová plastová nádoba	650 ot./min. ot./min.	15 hod.	Metoda 1, Metoda 5
155	O-F	Choles. hemi sukcinát		9,9 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA čtv. plast nádoba	650 ot./min.	15 hod.	Metoda 1
156	O-F	Choles. Oleát		2,3 %	4 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA	400 ot./min.	3,5 hod.	Metoda 2

PŘÍKLAD 165

Rozstřikovací sušení:

Olanzapin (0,5 g mletý) a 4,5 g cholesterolu byly rozpuštěny v 50 ml methylenchloridu. Tento roztok byl sprejově sušen v laboratorním měřítku s použitím zařízení Yamato s 60 cm dlouhou sušicí kolonou. Tato sušárna byla nastavena na podmínky následovně: vstupní teplota = 50 °C, výstupní teplota = 33 °C, objem proteklého vzduchu = 55 m³, sprajový atomizační objem = 0,55 Kgf/cm³. Mikročástice byly shromážděny v ampulce na výstupu a přesity na velikost částic 63-150 μm, načež byla testovány na čistotu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie.

Následující příklady byly připraveny pomocí v podstatě stejného postupu jako je popsáným v příkladu 64:

Př. č.	Aktiv. složka	Excipient	Další excipienty/ koncentrace	Koncentrace účinné složky (teoretická)	Rozpouštědlo pro aktivní složku	Teplota vstupu (°C)	Teplota výstupu (°C)	Průtok vzduchu (m ³ /min)	Sprejovaný atomizační objem (Kgf/cm ³)
166	O	Choles.		8,6%	50 ml CH ₂ Cl ₂	50	33	0,55	0,5 až 0,6
167	O-F	Choles.		29,5%	100 ml CH ₂ Cl ₂	50	29	0,53	0,2
168	O-F	Choles.	2,5% Ethyl oleát	29,5%	100 ml CH ₂ Cl ₂	60	40	0,55	0,2
169	O	Choles. Acetát	33,3% Tristearát	(33,3%)	CHCl ₃	40	25	0,65	0,1 až 0,4
170	O	Choles. Acetát		(50%)	CHCl ₃	40	25	0,65	0,1 až 0,4

Přehled metod

Formulace byly smíseny a převedeny do 5 ml injekčních stříkaček. Z vhodné plastové pipety byl odseknut konec a nasazen na stříkačku. Dialyzační trubička byla zkrácena na délku 5-6 cm a ponechána namočená v kádince s vodou. Jeden konec trubičky byl zaškrncen klapkou. Tato trubička byla zvážena a byl do ní ocměřen jeden ml formulace ze stříkačky. Otevřený konec trubičky byl pak uzavřen klipsem a byla přesně stanovena a zaznamenána hmotnost formulace, která v ní byly uzavřena. Naplněná dialyzační trubička byla umístěna v 900 ml nádobě naplněné 250 ml Dulbeccova fosfátem pufrovaného slaného roztoku s pH 7,4 při 37°C. Nádoby byly umístěny ve Vankelově rozpouštěcím zařízení s lopatkami rotujícími rychlostí 50 ot./min. Pak byly ručně při zastavené rotaci lopatek odebírány 2 ml alikvotní podíly pipetami. Tyto vzorky byly odebírány po 2, 4, 8, 12, 24, 48, následně 24 hodinách v intervalu od 48 hodin až do 4 týdnů. Při 2, 4, 8, a 12 hod byl odebraný objem vzorků kapaliny vždy nahrazen 2 ml čerstvého pufru. Po každých 24 hodinách byl chybějící objem kapaliny nahrazen čerstvou kapalinou předehřátou 37°C. Vzorky byly přímo převáděny do ampulek pro HPLC a analyzovány na obsah účinné látky vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií.

Formulace byly testovány pomocí testů na rychlost uvolňování, popsaných shora a bylo zjištěno, že mají přijatelnou rychlost při prodlouženém uvolňování účinné látky po 48 hodin až do 4 týdnů.

Testy na králících

pro zhodnocení zásobních formulací byly zvoleni novozélandští bílí králíci, protože velikost jejich stehenních svalů vyhovuje dávce podání a umožňuje zhodnocení injekčního místa.

Pro každou formulaci byli vybráni tři králíci stejného pohlaví podle dostupnosti. Králíci byli alespoň 5 měsíců staří a vážili mezi 2,5 a 5 kg. Králíkům byly podávány testované formulace jednou injekcí jehlou 20- nebo 21-gauge do bicepsu femoris. Objem dávky se měnil s koncentrací formulace, ale nepřesáhl nikdy 2 ml na jednu injekci. Králíkům bylo takto podáváno 10 mg olanzapinu/kg tělesné hmotnosti.

Vzorek krve 2 ml byl odebrán ze střední ušní tepny nebo z krční žíly do heparinizovaných odebíracích trubic před podáním dávky účinné látky a 4 hodin po podání a dále denně po dobu 1, 2, 7, 10 a 14 dní. Plasma byla odebrána a pomocí HPLC byla stanovena koncentrace olanzapinu v plazmě.

Formulace podle vynálezu byly testovány pomocí testů na králících a bylo zjištěno, že vykazují účinné koncentrace olanzapinu až do 19 dní.

Testy na psech

Pro testy byli zvoleni laboratorní psi "beagle", protože je farmakokinetika olanzapinu u těchto psů dobře známá. Jelikož není u jednotlivých pohlaví rozdílná farmakokinetika, nebyl při výběru psů pro testy brán na

pohlaví ohled. Pro každou formulaci byli použiti tři psi. Psi byli dospělí (>6 měsíce staří) a vážili mezi 8 a 21 kg. Psům byly podány dávky jednotlivými injekcemi s použitím jehel 20 nebo 21 gauge do gluteálního svalu nebo do biceps femoris. Objem dávky se měnil s koncentrací formulace, ale nikdy nepřesáhl 2 ml na jednu injekci. Psům bylo podáno 10 mg olanzapinu/kg tělesné hmotnosti.

V každém odebíracím časovém okamžiku byl odebrán 2 ml vzorek krve z krční žíly heparinizované odběrné trubice. Vzorky krve byly odebrány jednou před podáním dávky a po různých intervalech po podání v průběhu 28-denního období. Odběrové časy byly 0,5, 1, 2, 4, 8 a 24 hodin po podání dávky a jednou denně po 2, 4, 7, 14, 21 a 28 dnech. Plasma byla odebrána a pomocí HPLC byla stanovena koncentrace olanzapinu v plazmě.

Formulace podle vynálezu byly takto testovány na psech a bylo zjištěno, že zajišťují účinnou koncentraci olanzapinu po dobu až 28 dní.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Formulace obsahující jako účinnou složku olanzapin nebo jeho pamoátovou sůl nebo solvát a jeden nebo více nosičů, zvolených ze souboru, do kterého patří olejovité nosiče nebo cholesterolové mikrokuličkové nosiče.

2. Formulace podle nároku 1, přičemž uvedená formulace má prodloužené dlouhodobé uvolňování účinné látky delší než 7 dní a v zahajovací fázi se uvolní množství menší než 15% aktivní složky.

3. Formulace podle nároku 1 kde uvedený nosič je olejovitý.

4. Formulace podle nároku 1 kde uvedený nosič je zvolen ze souboru, do kterého patří PLURONICS, celulóza, gumy, polysacharidové gumy, rostlinné oleje, rafinované frakcionované oleje, diacetát hexaisobutyrát sacharózy, chitosan, lecitin a POVIDONE.

5. Formulace podle nároku 4 kde uvedený nosič je zvolen ze souboru, do kterého patří LURONICS celulózové gumy, polysacharidové gumy, rostlinné oleje a rafinované frakcionované oleje.

6. Formulace podle nároku 2 kde formulace dále zahrnuje jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

7. Formulace podle nároku podle nároku 6 kde farmaceuticky přijatelný excipient je zvolen se souboru,

do kterého patří gelovací činidlo a antihydratační činidlo.

8. Formulace podle nároku 7, zahrnující olanzapin pamoát monohydrát, MIGLYOL 812 a bílý vosk.

9. Formulace podle nároku 1 kde olanzapin je v podstatě čistá forma II, polymorf, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram reprezentovaný následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností :

d (Å)

10,2689

8,577

7,4721

7,125

6,1459

6,071

5,4849

5,2181

5,1251

4,9874

4,7665

4,7158

4,4787

4,3307

4,2294

4,141

3,9873

3,7206

3,5645

3,5366

3,3828

3,2516

3,134

3,0848

3,0638

3,0111

2,8739

2,8102

2,7217

2,6432

2,6007

10. Formulace podle nároku 1 kde nosičem jsou cholesterolové mikročástice.

11. Formulace podle nároku 10 kde mikročásticemi jsou a mikrokuličky.

12. Formulace podle nároku 10 kde cholesterol je zvolen ze souboru, do kterého patří cholesterol, cholesterol palmitát, cholesterol oleát, cholesterol stearát a cholesterol hemisukcinát.

13. Formulace podle nároku 10 kde mikrokuličky mají velikost částic od 20 do 500 μ m.

14. Formulace podle nároku 13 kde velikost částic je od 30 do 200 μ m.

15. Formulace podle nároku 14 kde velikost částic je od 40 do 100 μ m.

16. Formulace podle nároku 10 kde mikrokuličky jsou podávány v olejovém nosiči.

17. Formulace podle nároku 16 kde olejovitý nosič je zvolen ze souboru, do kterého patří PLURONICS, celulóзовé gumy, polysacharidové gumy, rostlinné oleje a rafinované frakcionované oleje.

18. Formulace podle nároku 1 pro použití jako zásobní dávkovací forma.

19. Formulace podle nároku 1 pro použití jako rychle působící intramuskulární dávkovací forma.

20. Formulace podle nároku 1 kde aktivní složka je zvolena ze souboru, do kterého patří olanzapin, olanzapin dihydrát D, olanzapin pamoát, olanzapin pamoát dimethanolát, olanzapin pamoát monohydrát, olanzapin pamoát THF solvát, bis(olanzapin) pamoát aceton solvát, a bis(olanzapin) pamoát monohydrát.

21. Formulace podle nároku 20 kde aktivní složka je mletá.

22. Formulace podle nároku 21 kde velikost částic je od 20 do 60 μm .

23. Formulace podle nároku 22 kde velikost částic je od 5 do 20 μm .

24. Formulace podle nároku 23 kde mleté částice jsou menší než 5 μm nebo rovny této hodnotě.

25. Formulace podle nároku 20 kde aktivní složka je olanzapin pamoát monohydrát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram, jak je uveden následujícím přehledem zjištěných interplanárních vzdáleností:

d-Vzdálenost Intenzita

10,76	98
9,20	62
8,38	85
8,18	24
7,62	20
6,67	18
6,56	18
6,51	20
6,44	20
6,11	26
5,88	22
5,64	15
5,38	100
4,90	11
4,72	12
4,64	17
4,48	18
4,35	23
4,29	31
4,24	32
4,09	71
4,02	84
3,98	73
3,81	23
3,62	14
3,52	30

3,39	11
3,25	12
2,90	15
2,85	13

26. Formulace podle nároku 20 kde aktivní složka je bis(olanzapin) monohydrát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních vzdáleností:

d-Vzdálenost Intenzita

15,77	26
10,44	23
9,64	24
9,31	13
8,27	23
8,17	14
8,13	14
7,84	27
7,81	30
7,41	60
7,12	40
7,00	13
6,96	13
6,55	95
6,18	53
5,87	38
5,80	19
5,59	89
5,25	26
5,00	34
4,96	31

4,88	61
4,85	73
4,71	34
4,52	19
4,33	11
4,19	100
4,12	48
4,05	39
3,97	30
3,89	31
3,80	29
3,72	20
3,70	21
3,58	33
3,45	27
3,04	13
2,84	16

27. Sloučenina, kterou je pamoátová sůl olanzapinu nebo její solvát.

28. Sloučenina podle nároku 27, kde pamoátovou solí je olanzapin pamoát dimethanolát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních vzdáleností:

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
11,17	73
9,37	17
8,73	40
8,29	23
7,77	14

7,22	24
6,84	31
6,66	54
6,42	11
6,40	11
6,17	26
5,87	12
5,56	100
4,84	11
4,66	17
4,57	26
4,48	22
4,35	19
4,28	19
4,12	94
4,03	91
3,89	52
3,62	44
3,54	11
3,29	16
3,13	16

29. Sloučenina podle nároku 27, kde pamoátovou solí je olanzapin pamoát monohydrát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních vzdáleností:

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
10,76	98
9,20	62
8,38	85
8,18	24

7,62	20
6,67	18
6,56	18
6,51	20
6,44	20
6,11	26
5,88	22
5,64	15
5,38	100
4,90	11
4,72	12
4,64	17
4,48	18
4,35	23
4,29	31
4,24	32
4,09	71
4,02	84
3,98	73
3,81	23
3,62	14
3,52	30
3,39	11
3,25	12
2,90	15
2,85	13

30. Sloučenina podle nároku 27 kde pamoátovcu solí je bis(olanzapin) pamoát aceton solvát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram representovaný následujícím přehledem zjištěných interplanárních vzdáleností:

d-Vzdálenost Intenzita

16,87	32
9,58	35
8,88	80
8,40	16
8,19	35
7,85	16
7,34	29
7,22	25
7,04	30
6,87	18
6,77	11
6,73	11
6,65	21
6,36	12
6,26	26
5,76	31
5,58	79
5,53	100
5,45	61
5,32	42
5,19	39
5,02	55
4,91	69
4,87	51
4,85	57
4,69	44
4,61	68
4,44	23
4,34	14
4,18	17
4,07	36
3,99	28

3,93	65
3,81	23
3,78	24
3,77	20
3,65	23
3,59	28
3,45	13
3,32	19
3,25	26

31. Sloučenina podle nároku 27, kde pamoátovou solí je bis(olanzapin) pamoát monohydrát solvát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram reprezentovaný následujícím přehledem zjištěných interplanárních vzdáleností:

d-Vzdálenost Intenzita

15,77	26
10,44	23
9,64	24
9,31	13
8,27	23
8,17	14
8,13	14
7,84	27
7,81	30
7,41	60
7,12	40
7,00	13
6,96	13
6,55	45
6,18	53
5,87	38

5,80	19
5,59	89
5,25	26
5,00	34
4,96	31
4,88	61
4,85	73
4,71	34
4,52	19
4,33	11
4,19	100
4,12	48
4,05	39
3,97	30
3,89	31
3,80	29
3,72	20
3,70	21
3,58	33
3,45	27
3,04	13
2,84	16

32. Sloučenina podle nároku 27 kde pamoátovou solí je olanzapin pamoát TI-iF solvát, který má charakteristický rentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních vzdáleností:

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
14,59	100
7,78	16
7,24	56

7,00	19
6,37	12
6,04	11
6,01	11
4,85	19
4,69	42
4,39	25
4,28	19
3,95	13
3,84	20

33. Způsob léčení živočichů, včetně lidí, trpících psychózou nebo náchylných k psychózám, akutní mánií nebo úzkostnými stavy, který zahrnuje podávání farmaceuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 27, 28, 29, 30, 31 nebo 32.