

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

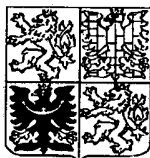
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3880-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9611328**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 02. 99**
(Věstník č. 2/99)

(86) PCT číslo: **PCT/GB97/01432**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/45124**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/55
A 61 K 9/20

(71) Přihlášovatel:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce:

Parikh Bhavnish Vinod, Wilmington, DE, US;
Timko Robert Joseph, Wilmington, DE, US;
Addicks William Joseph, Morgantown, WV,
US;

(74) Zástupce:

Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha
7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek a způsob jeho
přípravy**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutických prostředků s řízeným uvolňováním, obsahujících 11-[4-[2-/2-hydroxyethoxy/ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo [b, f] [1,4] thiazepin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, způsobů léčby psychotických stavů a hyperaktivity pomocí prostředků s řízeným uvolňováním a způsoby přípravy prostředků s řízeným uvolňováním.

CZ 3880-98 A3

Farmaceutický prostředek a způsob jeho přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku, zvláště farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním, obsahujícího 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

Dosavadní stav techniky

Při léčbě i profylaxi mnoha nemocí je žádoucí, aby se účinná farmaceutická složka podávala formou řízeného uvolňování. Řízené uvolňování účinné složky poskytuje rovnoměrnou a stálou rychlost uvolňování během dlouhého časového období, čímž se dosahuje stále žádané koncentrační hladiny účinné složky v krvi (plazmě), aniž by bylo třeba lék často podávat.

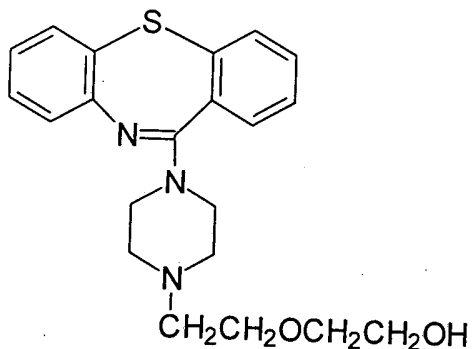
Zatímco jsou známy četné prostředky s řízeným uvolňováním, používající gelotvorná činidla jako jsou hydroxypropylmethylcelulosa, příprava prostředků s řízeným uvolňováním, obsahujících rozpustné účinné látky a gelotvorné látky jako je hydroxypropylmethylcelulosa, je obtížná, a to z několika důvodů. Předně, vodorozpustné účinné složky mohou tvořit prostředky s řízeným uvolňováním, které jsou náchylné k t.zv. "dose dumping". Při tomto jevu je uvolňování účinné složky nějakou dobu opožděno, ale jakmile se složka počne uvolňovat, uvolňuje se velmi rychle. Navíc koncentrace účinné složky v plazmě může kolísat, čímž se zvyšuje pravděpodobnost toxicity. Dále bylo rovněž pozorováno určité denní kolísání koncentrace účinné složky v plazmě. Bylo rovněž nalezeno, že u rozpustné látky je obtížné dosáhnout žádaných rozpouštěcích profilů nebo řídit rychlost jejího uvolňování. Pro rozpustné sloučeniny, jako je 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin nebo jeho

farmaceuticky přijatelná sůl, je proto stále žádoucí nalézt takové farmaceutické prostředky s řízeným uvolňováním, které odstraňují nebo alespoň zmírňují jednu nebo více výše uvedených nedostatků a které umožňují, aby účinná složka byla podávána méně často, například jednou za den, přičemž by její koncentrace v krvi (plazmě) dosahovala hodnot, vyvolaných častější aplikací menších dávek (například dvakrát nebo vícekrát denně).

Obrázek 1 ukazuje uvolňovací (rozpuštěcí) profily prostředků s řízeným uvolňováním, připravených podle příkladů 8, 9 a 10, získané ponořením vhodné tablety do 750 ml 0.1 N HCl 2 hodiny při 37 °C a při 100 ot/min a následným přidáním 250 ml 0.2 M natriumfosfátového pufru do rozpuštěcího prostředí, aby bylo dosaženo hodnoty pH 6.2.

Obrázek 2 ukazuje závislost koncentrace účinné složky v plazmě na čase pro prostředky s řízeným uvolňováním podle příkladů 1 a 2 a pro prostředek s okamžitým uvolněním podle příkladu 12.

Sloučenina 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin vzorce I



a její farmaceuticky přijatelné soli vykazují výhodnou antidopaminergickou aktivitu a mohou být použity například jako antipsychotická léčiva (například při léčbě příznaků psychotických poruch) nebo pro léčbu hyperaktivity. Sloučenina je zvláště zajímavá, protože může být použita jako antipsychotické léčivo s podstatně menší pravděpodobností

vedlejších účinků jako je akutní distonie, akutní dyskineze, pseudoparkinsonismus a tardivní dyskineze, které se mohou objevovat při použití jiných antipsychotik nebo neuroleptik.

Příprava, fyzikální vlastnosti a užitečné farmakologické vlastnosti 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí jsou popsány v evropských patentových spisech EP 240,228 a 282,236, a rovněž v americkém patentovém spise U.S.P. 4,879,288, na které se tímto odkazuje.

Podstata vynálezu

Vynález se týká farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním, obsahujícího gelotvorné činidlo, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosu, a 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů. Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním podle vynálezu s výhodou sestává z hydrofilní matrice obsahující gelotvorné činidlo, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosu, a 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

Termín gelotvorné činidlo v tomto spise znamená jakoukoliv látku, zvláště hydrofilní látku, která tvoří gel při styku s vodou, a zahrnuje tudíž látky jako je hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, hydroxymethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylethylcelulosa, methylcelulosa, ethylcelulosa, karboxyethylcelulosa, karboxymethylhydroxyethylcelulosa, karbomer, natrium karboxymethylcelulosa, polyvinylpyrrolidon apod, nebo jejich směsi. S výhodou se jako gelotvorného činidla používá hydroxypropylmethylcelulosy.

Množství gelotvorného činidla, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosity, se s výhodou zvolí tak, aby se účinná složka řízeně uvolňovala z prostředku během 4 nebo více hodin, s výhodou během 8 hodin nebo déle a obzvláště během 8 až 24 hodin, to znamená, že na konci této doby je uvolněno alespoň 60 % účinné složky.

Gelotvorné činidlo, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosa, je s výhodou přítomno v množství přibližně 5 až 50 % hmotnostních, lépe přibližně 5 až 40 % hmotnostních, ještě lépe přibližně 8 až 35 % hmotnostních, a nejlépe přibližně 10 až 35 % hmotnostních. Zpravidla je obsah gelotvorného činidla, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosity, přibližně 10 až 30 % hmotnostních, lépe přibližně 15 až 30 % hmotnostních.

Hydroxypropylmethylcelulosa může obsahovat více než jeden polymerační stupeň a je komerčně dostupná pod několika obchodními značkami, například jako METHOCEL^R E, F, J a K (Dow Chemical Company, U.S.A.) a METALOSETM SH (Shin-Etsu, Ltd., Japonsko). Různé druhy, prodávané pod danou značkou, se liší obsahem methoxylových a hydroxypropoxylových skupin a také viskositou. Obsah methoxylových skupin se pohybuje od 16,5 do 30 % hmotnostních, obsah hydroxypropoxylových skupin od 4 do 32 % hmotnostních a viskozita 2%ního vodného roztoku při 20 °C se pohybuje od 3 cps až do 100 000 cps. Tak například, hydroxypropylmethylcelulosa má s výhodou tyto parametry: (a) obsahuje polymer o viskozitě přibližně 40 až 60 cps (obzvláště přibližně 50 cps), obsah methoxylových skupin je přibližně 28 až 30 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin se pohybuje od přibližně 7 až do méně než 9 % hmotnostních; nebo (b) obsahuje polymer o viskozitě přibližně 3 500 až 5 600 cps (obzvláště přibližně 4 000 cps), obsah methoxylových skupin je přibližně 28 až 30 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin kolísá od přibližně 7 do 12 % hmotnostních; nebo (c) obsahuje polymer o viskozitě přibližně 80 až 120 cps (obzvláště přibližně 100 cps), obsah methoxylových skupin je přibližně 19 až 24 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin kolísá

od přibližně 7 do méně než 9 % hmotnostních; nebo (d) obsahuje polymer o viskozitě přibližně 3 500 až 5 600 cps (obzvláště přibližně 4 000 cps), obsah methoxylových skupin je přibližně 19 až 24 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin se pohybuje od přibližně 7 do 12 % hmotnostních; nebo se používají směsi těchto hydroxypropylmethylcelulos. Výhodněji, hydroxypropylmethylcelulosa se zvolí z výšepopsané skupiny obsahující (a) až (d) nebo jejich směsí za podmínky, že jestliže prostředek obsahuje hydroxypropylmethylcelulosu popsanou výše pod bodem (d), pak celkové množství hydroxypropylmethylcelulosity přítomné v prostředku musí být vyšší než 25,8 % hmotnostních.

V jednom z provedení podle vynálezu hydroxypropylmethylcelulosa obsahuje 8 až 12 % polymeru a má viskozitu přibližně 4 000 cps, a zvláště přibližně 5 až 10 %. V jiném provedení podle vynálezu obsahuje hydroxypropylmethylcelulosa 10 až 35 % polymeru o viskozitě přibližně 50 cps, s výhodou přibližně 10 až 15 %.

V jiném provedení obsahuje hydroxypropylmethylcelulosa 15 % polymeru o viskozitě 50 cps, popřípadě přibližně 5 % hydroxypropylmethylcelulosového polymeru o viskozitě přibližně 4 000 cps.

Výhodný obsah 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli (s výhodou hemifumarátové soli) v prostředku podle vynálezu je 10 až 90 % hmotnostních, s výhodou přibližně 20 až 80 % hmotnostních, lépe přibližně 35 až 65 % hmotnostních, ještě lépe přibližně 40 až 60 % hmotnostních a nejlépe přibližně 43,2 až 57,6 % hmotnostních.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu obvykle obsahuje jeden nebo více excipientů. Takové excipienty mohou být ředidla jako laktosa, mikrokrystalická celulosa, dextrosa, mannit, sukrosa, sorbit, želatina, akacie, dikalciumfosfát, trikalciumfosfát, monokalciumfosfát, natriumfosfát, uhličitan sodný a podobně, obzvláště laktosa a mikrokrystalická celulosa; lubrikanty jako

kyselina stearová, stearát zinečnatý, stearát vápenatý, stearát hořečnatý a podobně, obzvláště stearát hořečnatý; pojidla jako sukrosa, polyethylenglykol, povidon (polyvinylpyrrolidon), pšeničný nebo kukuřičný škrob, pregelatinizovaný škrob a podobně, obzvláště povidon (polyvinylpyrrolidon); barviva jako oxidy železa, FD & C barviva, mořidlová barviva a podobně; příchuťové látky; a látky upravující pH, například vhodné organické kyseliny nebo jejich alkalické soli (například lithiové soli, sodné soli nebo draselné soli), jako je kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina adipová a podobně, nebo jejich alkalické soli, zvláště sodná sůl kyseliny citronové (t.j. citrát sodný). Obsah excipientu (excipientů) může obecně být přibližně 10 až 90 % hmotnostních, s výhodou přibližně 20 až 80 % hmotnostních, lépe přibližně 20 až 45 % hmotnostních, nejlépe přibližně 20 až 40 % hmotnostních, a obzvláště přibližně 22,4 až 36,8 % hmotnostních. Farmaceutický prostředek podle vynálezu může obsahovat s výhodou jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů zvolených ze skupiny obsahující mikrokrytalickou celulosu, laktosu, stearát hořečnatý, citrát sodný a povidon. Zvláště může prostředek obsahovat jednu nebo více následujících sloučenin: (a) mikrokrytalickou celulosu, s výhodou v množství přibližně 4 až 20 % hmotnostních, (b) laktosu, s výhodou v množství přibližně 5 až 20 % hmotnostních, (c) stearát hořečnatý, s výhodou v množství přibližně 1 až 3 % hmotnostních, (d) citrát sodný v množství přibližně 10 až 30 % hmotnostních, s výhodou v množství přibližně 12,5 až 25 % hmotnostních, a zvláště v množství přibližně 12,5 % hmotnostních, a (e) přibližně 1 až 15 % hmotnostních, lépe přibližně 4 až 6 % hmotnostních, a nejlépe přibližně 5 % hmotnostních povidonu (polyvinylpyrrolidonu).

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním, který obsahuje gelotvorné činidlo, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosu, a 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s jedním nebo více

farmaceuticky přijatelnými excipienty, přičemž jeden z excipientů je látka upravující pH.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním, obsahující 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, jako účinnou složku, a 5 až 40 % hydroxypropylmethylcelulosity, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty.

Vynález dále rovněž zahrnuje farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním, obsahující přibližně 35 až 65 % 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, jako účinné složky, a přibližně 5 až 40 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním, obsahující přibližně 35 až 65 % 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, jako účinné složky, a přibližně 15 až 30 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity, spolu s přibližně 20 až 45 % jednoho nebo několika farmaceuticky přijatelných excipientů.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním, obsahujícího přibližně 35 až 65 % 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, jako aktivní složky, a přibližně 5 až 40 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity, přibližně 4 až 12 % mikrokrystalické celulosity, přibližně 8 až 20 % laktosy, a zbytek tvoří jeden nebo více dalších farmaceuticky přijatelných excipientů. Tyto další excipienty mohou být látky působící jako lubrikanty (například stearát hořečnatý) během výroby prostředku nebo lékové formy.

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním, obsahujícího přibližně 5 až 40 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny:

(a) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 40 až 60 cps a obsahující přibližně 28 až 30 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až méně než 9 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (b) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 3 500 až 5 600 cps a obsahující přibližně 28 až 30 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až 12 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (c) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 80 až 120 cps a obsahující přibližně 19 až 24 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až méně než 9 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (d) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 3 500 až 5 600 cps a obsahující přibližně 19 až 24 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až 12 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, nebo jejich směsi; a dále obsahujícího přibližně 35 až 65 % hmotnostních 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b, f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; a přibližně 20 až 45 % hmotnostních jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů; za podmínky, že pokud prostředek obsahuje hydroxypropylmethylcelulosu popsanou výše v bodě (d), musí být celkový obsah hydroxypropylmethylcelulosity v prostředku vyšší než 25.8 % hmotnostních.

Jiné prostředky podle vynálezu v rozsahu této posledně zmíněné skupiny obsahují 8 až 35 % hmotnostních

hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny:

(a) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 40 až 60 cps, a obsahující přibližně 28 až 30 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až méně než 9 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (b) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 3 500 až 5 600 cps a obsahující přibližně 28 až 30 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až 12 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin,

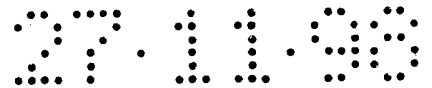
(c) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 80 až 120 cps a obsahující přibližně 19 až 24 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až méně než 9 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (d) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 3 500 až 5 600 cps a obsahující přibližně 19 až 24 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až 12 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, nebo jejich směsi; a přibližně 35 až 65 % hmotnostních 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; a přibližně 20 až 45 % hmotnostních jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

Ještě další prostředky podle vynálezu v rozsahu této posledně zmíněné skupiny obsahují přibližně 10 až 30 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny (a) až (d) nebo jejich směsi, jak popsáno výše; přibližně 40 až 60 % hmotnostních

11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; a přibližně 20 až 40 % hmotnostních jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

V rozsahu této posledně zmíněné skupiny jsou preferovány takové prostředky podle vynálezu, které obsahují přibližně 15 až 30 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny (a) až (d) nebo jejich směsi, jak popsáno výše; přibližně 43,2 až 57,6 % hmotnostních 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; a přibližně 22,4 až 36,8 % hmotnostních jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

Zvláště preferovány v rozsahu této posledně zmíněné skupiny jsou takové prostředky, které obsahují přibližně 15 až 30 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny (a) až (d) nebo jejich směsi, jak popsáno výše; přibližně 43,2 až



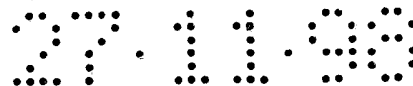
57,6 % hmotnostních 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; a přibližně 22,4 až 36,8 % hmotnostních jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů, zvolených z následujících možností: (a) přibližně 4 až 12 % hmotnostních mikrokrytalické celulosy, (b) přibližně 5 až 20 % hmotnostních laktosy, (c) přibližně 1 až 3 % hmotnostní stearátu hořečnatého, (d) přibližně 10 až 30 % hmotnostních citrátu sodného a (e) přibližně 1 až 15 % hmotnostních povidonu (polyvinylpyrrolidonu).

Ve výšepopsaných prostředcích podle vynálezu je 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin s výhodou ve formě své hemifumarátové soli, jejíž rovnovážná rozpustnost ve vodě při 20 °C je 3,29 mg/ml.

Mezi zvláště zajímavé farmaceutické prostředky podle vynálezu patří i prostředky, popsané v následujících příkladech, a tak prostředky, popsané v příkladech, jsou rovněž dalším předmětem vynálezu.

Jak již bylo uvedeno výše, 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin a jeho farmaceuticky přijatelné soli vykazují výhodnou antidopaminergickou aktivitu a tato sloučenina může být použita například jako antipsychotické léčivo (například při léčbě příznaků psychotických poruch) nebo pro léčbu hyperaktivity. Tento vynález tedy rovněž poskytuje metodu pro léčbu psychotických stavů, například psychozy, u teplokrevných živočichů, jako je člověk, která spočívá v podávání účinného množství prostředku podle vynálezu těmto teplokrevným živočichům.

Vynález se rovněž týká metody léčby hyperaktivity u teplokrevných živočichů, spočívající v podávání účinného množství prostředku podle vynálezu těmto teplokrevným živočichům.



Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být připraveny běžnou technologií, která je známa pracovníkům v oboru, například granulací zamokra, přímou komprimací, lisováním za sucha a podobně. Tak například se spolu smísí účinná složka 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, gelotvorné činidlo, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosa, a ostatní excipienty, čímž vznikne farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním podle vynálezu. S výhodou se spolu smísí 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, gelotvorné činidlo, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosa, a ostatní excipienty, čímž vznikne směs vhodná pro komprimování do tablet, z níž se pak připravují tablety nebo je plněna do kapslí.

Směšovací proces se s výhodou provádí tak, že se složky spolu smísí, směs se zamokra granuluje, vysuší, zasucha rozemele, smísí se s lubrikantem jako je stearát hořečnatý a tato směs se komprimuje do tablet nebo plní do kapslí.

Výhodný postup pro přípravu farmaceutických prostředků podle vynálezu zahrnuje následující stupně:

- (a) Smísení 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, gelotvorného činidla, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosy, a ostatních excipientů;
- (b) granulace směsi složek zamokra;
- (c) sušení směsi;
- (d) mletí suché směsi;
- (e) smíchání směsi s lubrikantem jako je stearát hořečnatý,
- (f) komprimace vzniklé směsi do tablet.

Množství prostředku, odpovídající jednotlivým dávkám, se mohou potáhnout jednou nebo více potahovými látkami, které jsou běžně užívány, jako například šelakem, zeinem, hydroxypropylcelulosou, hydroxypropylmethylcelulosou, ethylcelulosou, polymetakryláty, polyvinylacetátftalátem, acetylftalylcelulosou, triacetinem, dibutylsebakátem, směsí polyethylenglykolu, kysličníku titaničitého a hydroxypropylmethylcelulosy, apod.

Řízené uvolňování z farmaceutického prostředku podle vynálezu je možno charakterizovat monitorováním rozpouštění účinné složky. Rozpouštění účinné složky se může sledovat známými standardními postupy (například metodou rotujícího košíku (aparatura I) nebo lopatkovou metodou (aparatura II), popsanými v americkém lékopisu (USP)). Patří sem postupy, při nichž se farmaceutický prostředek ponoří do vodného prostředí, jako vody nebo kyseliny solné a během 24 hodin se v různých časových intervalech odebírají alikvotní množství kapaliny. Tyto alikvoty jsou pak analyzovány vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) s UV detekcí, a standardní metodologií se určí koncentrace rozpuštěné účinné složky. V konkrétním případě se tableta farmaceutického prostředku ponoří do přibližně 900 ml vody a stanoví se rozpouštěcí profil. V jiném případě se rozpouštěcí profil určuje metodou rotujícího košíku, a to dvouhodinovým ponořením tablety do 750 ml 0,1 N HCl při rychlosti 100 ot/min a následným přidáním 250 ml 0,2 M fosfátového pufru k dosažení pH 6,2.

Prostředek podle vynálezu výhodně uvolňuje účinnou složku řízeným způsobem během až 8 hodin nebo i déle. Tak například prostředek připravený v příkladu 2 (viz níže) uvolnil přibližně 90 % účinné složky během 16 hodin, a prostředek popsaný v příkladu 1 uvolnil přibližně 90 % účinné složky během 8 hodin.

Závislosti koncentrace v plazmě na čase, zobrazené na obrázku 2, byly získány s použitím následujícího postupu. Dvaatřicet pacientů bylo rozděleno na skupiny A a B o 16 pacientech v každé skupině. Po dvou dnech bez podání prostředku (den 1 a 2) byly všem pacientům podány perorálně dávky prostředku s okamžitým

uvolněním, připraveného jak je popsáno v příkladu 12, a to dvakrát denně po 9 dní (dny 3 až 11), s postupným stálým zvyšováním dávek z 25 na 200 mg. Počínaje dnem 12 byly pacientům podávány léky v náhodném sledu podle skupin A a B. Pacientům ve skupině A byl podáván jeden z následujících prostředků obsahujících účinnou složku, a to v náhodném pořadí: dvě 100 mg tablety prostředku s okamžitým uvolněním podle příkladu 12, podané na lačno každých 12 hodin (způsob 1), jedna 400 mg tableta prostředku podle příkladu 2 na lačno (způsob 2) a jedna 400 mg tableta prostředku podle příkladu 2 s jídlem (způsob 3). Pacientům ve skupině B byl podáván jeden následujících prostředků obsahujících účinnou složku, a to v náhodném pořadí: dvě 100 mg tablety prostředku s okamžitým uvolněním podle příkladu 12 podané na lačno každých 12 hodin (způsob 1), jedna 400 mg tableta prostředku podle příkladu 1 na lačno (způsob 4) a jedna 400 mg tableta prostředku podle příkladu 1 s jídlem (způsob 5). Ve dnech 12, 16 a 20 obdrželi pacienti zkušební dávky podle svého individuálního pořadí jednotlivých způsobů. Večer ve dnech 13 a 17 byla pacientům podána 200 mg dávka prostředku s okamžitým uvolněním podle příkladu 12 a ve dnech 14, 15, 18 a 19 dostali pacienti 200 mg dávky prostředku s okamžitým uvolněním podle příkladu 12 dvakrát denně. Vzorky krve byly odebrány každému pacientu ve dnech 3, 10, 11, 14, 15, 18 a 19 před podáním ranní dávky. Ve dnech 12, 16 a 20 byly odebrány krevní vzorky každému pacientu těsně před podáním a v určených časových intervalech od okamžiku těsně po podání dávky až do 36 hodin po podání. Koncentrace účinné složky v krevních vzorcích byla stanovena za použití extrakce kapalina-kapalina a vysokoúčinné kapalinové chromatografie s určením absorbance ultrafialového světla. Závislosti koncentrace účinné složky v plazmě na čase pro prostředek podle příkladu 1 (n = 11), podle příkladu 2 (n = 10) a podle příkladu 12 (n = 10 pro skupinu A a 12 pro skupinu B) jsou uvedeny na obrázku 2 a Tabulka A shrnuje hodnoty průměrných ploch pod křivkou (AUC) pro 24hodinový interval podávání, a průměrné hodnoty maximální koncentrace (C_{max}) pro každý z příkladů.

Tabulka A

Příklad č.	Skupina A		Skupina B	
	AUC ₀₋₂₄	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	C _{max}
1	-	-	4886	565
2	5609	433	-	-
12	5347	703	4818	563

Je zřejmé, že podávané dávky sloučeniny podle vynálezu se budou nutně lišit podle způsobu podání, trvání léčby, závažnosti psychotického stavu, velikosti a stáří pacienta, účinnosti účinné složky a reakce pacienta na ni. Pro pacienta nejlepší dávka účinné složky může být tedy snadno určena lékařem po zvážení všech kritérií. Obecně se sloučenina podává teplokrevným živočichům (člověku) tak, aby bylo dosaženo účinné dávky, t.j. v rozmezí přibližně 0,01 až přibližně 40 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Tak například při orální aplikaci je sloučenina podávána v rozmezí přibližně 0,1 až přibližně 40 mg/kg tělesné hmotnosti. S výhodou se sloučenina podle vynálezu podává v přibližně 25, 50, 200, 300 nebo 400 mg množstvích.

Obvykle se prostředek podle vynálezu podává formou jednotlivých dávek a zvláště ve formě tablet.

Odborníkovi je zřejmé, že prostředek podle vynálezu se může podávat spolu s jinými terapeutickými nebo profylaktickými léčebnými prostředky, které s ním nemají škodlivé interakce. Farmaceutický prostředek podle vynálezu všeobecně nevykazuje žádnou známku zjevné toxicity na laboratorních zvířatech při několikanásobku minimální účinné dávky aktivní složky.

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které jeho rozsah nikterak neomezují. Udané teploty jsou ve stupních

Celsia. 11-[4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, se může připravit postupem popsáním v Evropských patentových spisech EP 240,228 nebo 282,236 a v americkém patentovém spisu U.S.P. 4,879,288, na které se tímto odkazuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Pro přípravu tablet farmaceutického prostředku definovaného v Tabulce 1 se používá následujícího postupu.

Hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu (3 453,8 g), laktosa (1 144,7 g), mikrokrystalická celulóza (381,5 g) a METHOCEL^R E50LV (900 g) se mísí v planetovém mixeru přibližně 3 minuty.

Směs se granuluje zamokra v planetovém mixeru za použití přečištěné vody. Mokrý hmota se suší ve fluidní sušičce při přibližně 65 °C až ztráta sušením je menší než přibližně 3 %, měřeno podle bilance v hmotnosti.

Suchá granulovaná směs se mele v kladivovém mlýně, nebo v mlýně podobného typu, při vysoké rychlosti, s noži vpřed, za použití vhodného síta (například 20 až 40 mesh).

Stearát hořečnatý se proseje přes vhodné síto (například 20 až 40 mesh).

Suchý granulovaný materiál se smísí s prosetým stearátem hořečnatým přibližně 3 minuty v míchačce obvyklého typu (například Patterson-Kelley Twin Shell).

Takto získaná směs se komprimuje do tablet v rotačním tabletovacím lisu obvyklého typu (například Kilian LX-21).

Tabulka 1

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	460,51	57,6
Laktosa NF	152,62	19,1
Mikrokrystalická celulosa NF	50,87	6,3
METHOCEL ^R E50LV Premium (b)	120,00	15,0
Přečištěná voda (c)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu.

(b) METHOCEL^R E50LV Premium je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 40 až 60 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP. METHOCEL^R E50LV Premium, použitý v tomto příkladu, měl viskozitu 48 cps, obsah methoxylových skupin 28,9 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin nižší než 9,0 % hmotnostních (t.j. 8,0 % hmotnostních).

(c) Přidána, ale odpařena.

Pro prostředek, připravený v příkladu 1, je časová závislost koncentrace účinné složky v plazmě uvedena na obrázku 2.

Příklad 2

Postup popsany v příkladu 1 se opakuje s tím rozdílem, že se použije METHOCEL^R E50LV a METHOCEL⁵ E4M místo METHOCEL^R E50LV, čímž se získají tablety následujícího složení (Tabulka 2).

Tabulka 2

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	460,51	57,6
Laktosa NF	81,74	10,2
Mikrokrystalická celuloza NF	81,75	10,2
METHOCEL ^R E50LV Premium (b)	120,00	15,0
METHOCEL ^R E4M Premium CR (d)	40,00	5,0
Přečištěná voda (c)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperáziny]dibenzo[b, f][1,4]thiazepinu.

(b) METHOCEL^R E50LV Premium je hydroxypropylmethylceluloza o viskozitě 40 až 60 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP. METHOCEL^R E50LV Premium, použitý v tomto příkladu, měl viskozitu 48 cps, obsah methoxylových skupin 28,9 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin méně než 9,0 % hmotnostních (t.j. 8,0 %).

(c) Přidána, ale odpařena.

(d) METHOCEL^R E4M Premium CR je hydroxypropylmethylceluloza o viskozitě 3 500 až 5 600 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP. METHOCEL^R E4M Premium CR, použitý v tomto příkladu, měl viskozitu 4 364 cps, obsah methoxylových

skupin 28,5 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin 7,8 % hmotnostních.

Pro prostředek, připravený v příkladu 2, je časová závislost koncentrace účinné složky v plazmě uvedena na obrázku 2.

Příklad 3

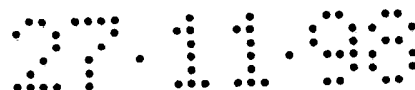
Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se připraví tablety následujícího složení (Tabulka 3).

Tabulka 3

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	345,38	43,2
Laktosa NF	49,31	6,2
Mikrokrystalická celuloza NF	49,31	6,2
Citrát sodný	100,00	12,5
METHOCEL ^R K100LV Premium CR (b)	200,00	25,0
METHOCEL ^R K4M Premium CR (c)	40,00	5,0
Přečištěná voda (d)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu.

(b) METHOCEL^R K100LV Premium CR je hydroxypropylmethylceluloza o viskozitě 80 až 120 cps, s obsahem methoxylových skupin 19 až 24 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2208 USP. METHOCEL^R K100LV Premium CR, použitý v tomto příkladu, musí mít obsah hydroxypropoxylových skupin nižší než 9,0 % hmotnostních.



(c) METHOCEL^R K4M Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 3 500 až 5 600 cps, s obsahem methoxylových skupin 19 až 24 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2208 USP.

(d) Přidána, ale odpařena.

Příklad 4

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se připraví tablety následujícího složení (Tabulka 4).

Tabulka 4

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	345,38	43,2
Laktosa NF	89,31	11,1
Mikrokrytalická celulosa NF	89,31	11,1
Citrát sodný	100,00	12,5
METHOCEL ^R K100LV Premium CR (b)	120,00	15,0
METHOCEL ^R E4M Premium CR (c)	40,00	5,0
Přečištěná voda (d)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu.

(b) METHOCEL^R K100LV Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 80 až 120 cps, s obsahem methoxylových skupin 19 až 24 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical

Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2208 USP. METHOCEL^R K100LV Premium CR, použitý v tomto příkladu, musí mít obsah hydroxypropoxylových skupin nižší než 9,0 % hmotnostních.

(c) METHOCEL^R E4M Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 3 500 až 5 600 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP.

(d) Přidána, ale odpařena.

Příklad 5

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se připraví tablety následujícího složení (Tabulka 5).

Tabulka 5

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	345,38	43,2
Laktosa NF	69,31	8,7
Mikrokrystalická celuloza NF	69,31	8,7
Citrát sodný	100,00	12,5
METHOCEL ^R K100LV Premium CR (b)	200,00	25,0
Přečištěná voda (c)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b, f][1,4]thiazepinu.

(b) METHOCEL^R K100LV Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa



o viskozitě 80 až 120 cps, s obsahem methoxylových skupin 19 až 24 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2208 USP. METHOCEL^R K100LV Premium CR, použitý v tomto příkladu, musí mít obsah hydroxypropoxylových skupin nižší než 9,0 % hmotnostních.

(c) Přidána, ale odpařena.

Příklad 6

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se připraví tablety následujícího složení (Tabulka 6).

Tabulka 6

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	345,38	43,2
Povidon USP (b)	40,00	5,0
Mikrokrystalická celulóza NF	38,62	4,8
Citrát sodný	200,00	25,0
METHOCEL ^R E50LV Premium CR (c)	80,00	10,0
METHOCEL ^R E4M Premium CR (d)	80,00	10,0
Přečištěná voda (d)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu.

(b) Tato složka je polyvinylpyrrolidonový polymer, jehož hodnota K je 29-32, který se může získat od firmy ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA, pod obchodní značkou PLASDONE^R K-29/32. Produkt vyhovuje specifikaci USP pro Povidon.

(c) METHOCEL^R E50LV Premium je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 40 až 60 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP. METHOCEL^R E50LV Premium, použitý v tomto příkladu, musí mít obsah hydroxypropoxylových skupin nižší než 9,0 % hmotnostních.

(d) METHOCEL^R E4M Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 3 500 až 5 600 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP.

(e) Přidána, ale odpařena.

Příklad 7

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se připraví tablety následujícího složení (Tabulka 7).

Tabulka 7

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	345,38	43,2
Povidon USP (b)	40,00	5,0
Mikrokrystalická celulóza NF	38,62	4,8
Citrát sodný	200,00	25,0
METHOCEL ^R E50LV Premium CR (c)	80,00	10,0
METHOCEL ^R E4M Premium CR (d)	80,00	10,0
Přečištěná voda (d)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu.

(b) Tato složka je polyvinylpyrrolidonový polymer, jehož hodnota K je 90, který je možno získat od firmy ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA, pod obchodní značkou PLASDONE^R K-90. Produkt vyhovuje specifikaci USP pro Povidon.

(c) METHOCEL^R E50LV Premium je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 40 až 60 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP. METHOCEL^R E50LV Premium, použitý v tomto příkladu, musí mít obsah hydroxypropoxylových skupin nižší než 9,0 % hmotnostních.

(d) METHOCEL^R E4M Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 3 500 až 5 600 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP.

(e) Přidána, ale odpařena.

Příklady 8 až 10

Podobnými postupy, jako v příkladu 1, se připraví tablety následujících složení (Tabulka 8).

Tabulka 8

Komponenta	Příklad 8		Příklad 9		Příklad 10	
	mg/tabl.	%tabl.	mg/tabl.	%tabl.	mg/tabl.	%tabl.
Účinná složka (a)	345,38	43,2	345,38	43,2	345,38	43,2
Laktosa NF	109,31	13,7	69,31	8,7	49,31	6,2
Mikrokrystalická celulosa NF	109,31	13,7	69,31	8,7	49,31	6,2
Citrát sodný	100,00	12,5	100,00	12,5	100,00	12,5
METHOCEL ^R K100LV Premium CR (b)	120,00	15,0	200,00	25,0	200,00	25,0
METHOCEL ^R K4M Premium CR (c)	-	-	-	-	40,00	5,0
Přečištěná voda (d)	dle potř.	-	dle potř.	-	dle potř.	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0	16,00	2,0	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu.

(b) METHOCEL^R K100LV Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 80 až 120 cps, s obsahem methoxylových skupin 19 až 24 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2208 USP. METHOCEL^R K100LV Premium CR, použitý v tomto příkladu, měl viskozitu 90 cps, obsah methoxylových skupin 22,7 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin 8,5 % hmotnostních.

(c) METHOCEL^R K4M Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 3 500 až 5 600 cps, s obsahem methoxylových skupin 19 až 24 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje

specifikaci HPMC 2208 USP. METHOCEL^R K4M Premium CR, použitý v tomto příkladu, měl viskozitu 4 105 cps, obsah methoxylových skupin 22,3 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin 9,7 % hmotnostních.

(d) Přidána, ale odpařena.

Profily uvolňování prostředků připravených v příkladech 8, 9 a 10 jsou uvedeny na obrázku 1.

Příklad 11

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se připraví tablety následujícího složení (Tabulka 11).

Tabulka 11

Komponenta	mg/tableta	% tablety
Účinná složka (a)	345,38	43,2
Povidon USP (b)	80,00	10,00
Citrát sodný	100,00	12,5
Mikrokrystalická celulóza NF	138,62	17,3
METHOCEL ^R E4M Premium CR (c)	120,00	15,0
Přečištěná voda (d)	dle potřeby	-
Stearát hořečnatý NF	16,00	2,0

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu.

(b) Tato složka je polyvinylpyrrolidonový polymer, jehož hodnota K je 90, který je možno získat od firmy ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA, pod obchodní značkou PLASDONE^R K-90. Produkt vyhovuje specifikaci USP pro Povidon.

(c) METHOCEL^R E4M Premium CR je hydroxypropylmethylcelulosa o viskozitě 3 500 až 5 600 cps, s obsahem methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a s obsahem hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních, kterou je možno získat od firmy Dow Chemical Company, Michigan, USA. Tento produkt vyhovuje specifikaci HPMC 2910 USP. METHOCEL^R E4M Premium CR, použitý v tomto příkladu, měl viskozitu 4 364 cps, obsah methoxylových skupin 28,5 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin 7,8 % hmotnostních.

(d) Přidána, ale odpařena.

Příklad 12

Tabulka 12

Složení prostředku	mg/tableta
Účinná složka (a)	115,13
Povidon USP (b)	8,33
Dihydrát dikalciumfosfátu USP	10,00
Mikrokrytalická celulosa NF	32,88
Sodná sůl škrobového glykolátu NF	8,33
Laktosa NF	22,33
Stearát hořečnatý NF	3,00
Přečištěná voda (c)	dle potřeby
<hr/>	
Potah	mg/tableta
Hydroxypropylmethylcelulosa 2910 USP (d)	5,00
Polyethylenglykol 400 NF	1,00
Žlutý kysličník železitý NF	0,15
Kysličník titaničitý USP	1,85

(a) Účinná složka je hemifumarát 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b, f][1,4]thiazepinu.

(b) Tato složka je polyvinylpyrrolidonový polymer, jehož hodnota K je 29-32, který se může získat od firmy ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA, pod obchodní značkou PLASDONE^R K-29/32. Produkt vyhovuje specifikaci USP pro Povidon.

(c) Přidána, ale odpařena.

(d) Hydroxypropylmethylcelulosa, použitá v tomto příkladu, byla PHARMACOAT^R 606, která se může získat od firmy Shin-Etsu, Ltd., Japonsko, a má viskozitu v rozmezí 4,5 až 8,0 cps, obsah methoxylových skupin 28 až 30 % hmotnostních a obsah hydroxypropoxylových skupin 7 až 12 % hmotnostních.

Výšepopsaný farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním se připraví následujícím postupem. Účinná látka, povidon, dihydrát dikalciumfosfátu, a část dávky mikrokrytalické celulosy a sodné soli škrobového glykolátu se mísí v mixeru-granulátoru (například Littleford MGT) přibližně 5 minut. Během mísení se přidává čištěná voda, až je dosaženo žádané konsistence. Mokrě granule se nechají projít kuželovým mlýnem, opatřeným vhodným sítem (například 6,35 mm) a pak se suší ve fluidní sušárně s výstupní teplotou přibližně 65 °C, až ztráta sušením nepřesáhne 2,5 % hmotnostních. Suché granule se pak rozemelou ve vhodném mlýnu (například kladivovém mlýnu), opatřeném vhodným sítem (například 20 mesh). Granulát se smíchá v mísiči (například V-mísiči) s laktosou a zbytkem mikrokrytalické celulosy a sodné soli škrobového glykolátu a mísí se přibližně 5 minut. Stearát hořečnatý se rozemele ve vhodném mlýnu, opatřeném příslušným sítem (například 40 mesh) a pak se přidá k suchému granulovanému materiálu a mísí se s ním přibližně 3 minuty. Směs se pak komprimuje do tablet s použitím běžného rotačního komprimačního zařízení. Tablety se pak filmově potáhnou vodnou suspenzí potahovacích složek (t.j. hydroxypropylmethylcelulosy, polyethylenglykolu 400, žlutého kysličníku

železitého a kysličníku titaničitého) v běžném bubnovém potahovacím zařízení při vstupní teplotě přibližně 80 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje gelotvorné činidlo a 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

2. Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že gelotvorné činidlo je hydroxypropylmethylcelulosa.

3. Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přibližně 5 až 50 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny: (a) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 40 až 60 cps, a obsahující přibližně 28 až 30 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až méně než 9 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (b) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 3 500 až 5 600 cps a obsahující přibližně 28 až 30 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až 12 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (c) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 80 až 120 cps a obsahující přibližně 19 až 24 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až méně než 9 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, (d) hydroxypropylmethylcelulosa mající viskozitu přibližně 3 500 až 5 600 cps a obsahující přibližně 19 až 24 % hmotnostních methoxylových skupin a přibližně 7 až 12 % hmotnostních hydroxypropoxylových skupin, nebo jejich směsi; za podmínky, že pokud prostředek obsahuje hydroxypropylmethylcelulosu popsanou výše v bodě (d), musí být celkový obsah hydroxypropylmethylcelulosity v prostředku vyšší než 25,8 % hmotnostních.

4. Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přibližně 5 až 40 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny (a) - (d), nebo jejich směsí.
5. Farmaceutický prostředek s řízeným uvolňováním podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přibližně 8 až 35 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny (a) - (d), nebo jejich směsí.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přibližně 10 až 30 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny (a) - (d), nebo jejich směsí.
7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přibližně 15 až 30 % hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosity zvolené ze skupiny (a) - (d), nebo jejich směsí.
8. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 - 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů zvolených ze skupiny: mikrokrystalická celulóza, laktosa, stearát hořečnatý, citrát sodný a povidon.
9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů je zvoleno ze skupiny:
(a) přibližně 4 až 20 % hmotnostních mikrokrystalické celulózy,
(b) přibližně 5 až 20 % hmotnostních laktosy, (c) přibližně 1 až 3 % hmotnostní stearátu hořečnatého, (d) přibližně 10 až 30 % hmotnostních citrátu sodného a (e) přibližně 1 až 15 % hmotnostních povidonu.
10. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že 11-[4-[2-(2-hydroxy-

ethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin je ve formě své hemifumarátové soli.

11. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 - 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů je látka, upravující pH.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že látka, upravující pH, je citrát sodný.

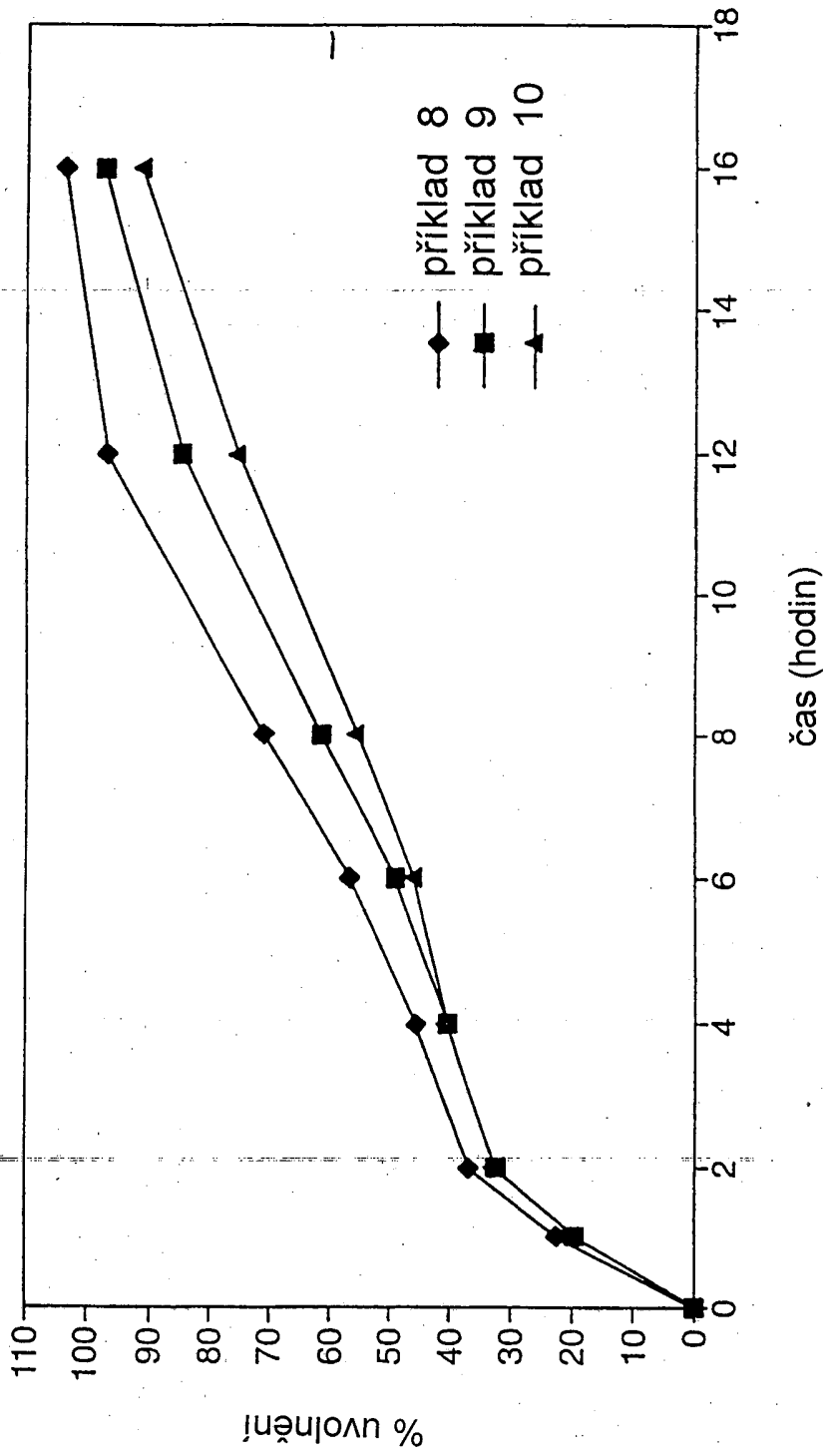
13. Metoda léčby psychotických stavů nebo hyperaktivity u teplokrevných živočichů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se teplokrevnému živočichu podává účinné množství farmaceutického prostředku podle kteréhokoliv z nároků 1 - 12.

14. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se smísí 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepin, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, s gelotvorným činidlem a jinými excipienty.

15. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje tyto kroky:

- (a) Smísení 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, s gelotvorným činidlem a ostatními excipienty;
- (b) granulaci směsi složek zamokra;
- (c) sušení směsi;
- (d) mletí suché směsi;
- (e) smíchání směsi s lubrikantem;
- (f) komprimaci vzniklé směsi do tablet.

Obr. 1



27.11.98

3880-98

1/2

Obr. 2

