

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **65469 B1**

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

A 61 K 9/16 (2006.01)

ЗА

A 61 K 31/554 (2006.01)

ИЗОБРЕТЕНИЕ

A 61 P 25/18 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 106509

(22) Заявено на 11.03.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 18.09.2000

Приоритетни данни

(31) 9922271.3 (32) 21.09.1999 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2002

(45) Отпечатано на 30.09.2008

(46) Публикувано в бюлетин № 9
на 30.09.2008

(56) Информационни източници:
EP 0240228; EP 0282236; US 4879288;
WO 1997/045124

(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентоприитежател(и):

ASTRAZENECA AB

S-151 85 SOEDERTAELJE (SE)

(72) Изобретател(и):

Daniel Boyd Brown

Wilmington Delaware 19850-5437 (US)

(74) Представител по индустриална собственост:

Румяна Стефанова Слабова,

1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/GB2000/003598, 18.09.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2001/021179, 29.03.2001

(54) ГРАНУЛИРАНА ФОРМА НА КВЕТИАПИН

(57) Изобретението се отнася до гранулирана препаративна форма на кветиапин или негова фармацевтично приемлива сол, до метод за нейното получаване и до използването ѝ при лечение на болести на централната нервна система, например психотични болестни състояния, включително шизофрения.

15 претенции

BG 65469 B1

(54) ГРАНУЛИРАНА ФОРМА НА КВЕТИАПИН**Област на техниката**

Изобретението се отнася до нова фармацевтична гранулирана форма, съдържаща 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]-добензо[b,f][1,4]тиазепин (кветиапин) или негова фармацевтично приемлива сол (по-долу наречени "средство"), до метод за получаването и използването ѝ. По-конкретно изобретението се отнася до препаративна форма, която лесно се суспендира или разтваря във водна среда.

Предшестващо състояние на техниката

Средството може да се използва за лечение на болести на централната нервна система, като психози. Конкретен пример на средството е кветиапин фумарат (продаван под търговското наименование Seroquel®). Кветиапин фумарат е в търговията от няколко години за лечение на шизофрения и сродни болестни състояния. Много литературни източници описват как се използва кветиапин фумарат. Конкретни справки за получаването и използването на средството има в EP 240 228 и EP 282 236, US 4 879 288 и WO 1997/045124.

Кветиапин фумарат се търгува като таблетки. Въпреки че лекари, сестри и други грижещи се за болните се опитват да осигурят взимането на таблетката или таблетките от пациентите, при психотични пациенти често има проблем с изпълнението. Например пациента може да отчита таблетката като резултат на липсваща доза. Тези проблеми на изпълнителност могат да се намалят, ако средството може да се прилага под формата на орален разтвор или суспензия. Орален разтвор или суспензия имат допълнителното предимство, че по-лесно се поглъщат и поради това са по-добър начин на приложение за пациенти, имащи проблеми с гълтане на таблетки.

За да се избегнат проблеми със средството, формата от изобретението е разработена като гранули, съдържащи малко влага, които лесно се разтварят или суспендират във водна среда преди приложение. Гранулите са също така

свободно течливи, което дава възможност за равномерно пълнене и изпразване на сашети, така че да се приложи точна доза от лечебния продукт.

Получени са различни форми с ниско влагосъдържание на средството, но бе намерено, че са неподходящи, поради това че или гранулите са много твърди и поради това не се диспергират лесно, или не са свободно течливи и се сбиват при стоене или при стръскване.

Техническа същност на изобретението

Неочаквано, ние намерихме гранулирана форма на средството, която е свободно течлива и също изненадващо лесно разтворима или суспендируема във водна среда. Така изобретението осигурява гранулирана форма на средството, която е свободно течлива и лесно се разтваря или суспендира във водна среда. Например, целесъобразно би било прилагането по разписание на лицето, използващо дозата. Подходящо би било приложението да става за по-малко от 15 min, с предпочитание по-малко от 5 min и най-добре за по-малко от 2 min.

По-конкретно изобретението осигурява гранулирана форма, съдържаща 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо[b,f][1,4]тиазепин или негова фармацевтично приемлива сол, при което гранулите имат плътност в насипно състояние в границите от 0.15 до 0.60 g/ml, плътност при стръскване в границите от 0.20 до 0.70 g/ml и 80 % от гранулите имат размери в границите от 75 до 850 микрона.

Получаването, физическите свойства и благоприятните фармакологични свойства на средството са описани в EP 240 228 и EP 282 236, както и в US 4 879 288, чието цялостно съдържание е включено тук за справка.

Предпочита се средството да е 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо[b,f][1,4]тиазепин или негова много водноразтворима фармацевтично приемлива сол. По-добре средството да е 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]-добензо[b,f][1,4]тиазепин или негова дихидрохлоридна, малеатна, цитратна или фумаратна сол. Най-добре средството да е кветиапин фумарат (Seroquel).

Свободно или много водноразтворимо свързващо вещество е свързващо вещество, което се разтваря тегловно в по-малко от 10 части

вода за 1 част свързващо вещество и включва малтодекстрин, манитол, ксилитол, прежелатинизирано нишесте, захароза или поли[1-(2-оксо-1-пирилодинил)етилен] (повидон). С предпочитание свързващото вещество се разтваря в по-малко от 1 част вода за 1 част от него.

С предпочитание много водноразтворимо свързващо вещество е малтодекстрин.

С предпочитание изобретението осигурява гранулирана форма, включваща Seroquel® и малтодекстрин, при което гранулите имат плътност в насипно състояние в границите от 0.15 до 0.60 g/ml и плътност при стръскване в границите 0.20 до 0.70 g/ml и 80 % от гранулите имат размери в границите 75 до 850 микрона.

Плътността в насипно състояние е плътността на свободно течащия прах. Плътността при стръскване е плътността на праха, след като той е подложен на вибриране или е потупан по повърхността няколко пъти. Плътността в насипно състояние се определя чрез изсипване на обем от 100 ml прах в градуиран цилиндър и измерване теглото на праха. Плътността при стръскване се определя като същия цилиндър, съдържащ 100 ml прах, използван за измерване на плътността в насипно състояние, се постави върху апаратура, която издига и спуска цилиндъра 200 пъти (амплитудата на издигане и спускане на този стандартен тест е 0.5 инча). Измерва се новия обем на праха и тъй като теглото на праха е вече известно, може да се изчисли плътността при стръскване.

С предпочитание плътността в насипно състояние е в границите от 0.261 до 0.400 g/ml, по-специално 0.261 до 0.368 g/ml.

С предпочитание плътността при стръскване е в границите от 0.342 до 0.500 g/ml, по-специално 0.342 до 0.464 g/ml.

Гранули с желаната плътност в насипно състояние, плътност при стръскване и размери могат да се оформят при използване на метод в кипящ слой. Методът в кипящ слой включва флуидизиране на съставките на препаративната форма в слой въздух, прибавяне на вода и след това сушене. Съставките на препаративната форма могат алтернативно да се прибавят като разтвор или суспензия с вода.

Съответно в друг аспект, изобретението осигурява метод за получаване на форма, както е дефинирана по-горе, който включва:

I) флуидизиране на една или повече съставки в слой въздух в кипящ слой;

II) прибавяне на вода към кипящия слой, евентуално съдържаща една или повече съставки;

III) сушене.

С предпочитание средството и свободно или водноразтворимото свързващо вещество и всички други съставки са флуидизирани във въздушния слой.

Методът в кипящ слой е добре известен на специалистите, виж например Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation I. Effect of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 5, 1977, 51 - 60; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation II. Estimation of Droplet Size of Atomized Binder Solutions, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 5, 1977, 178 - 193; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation III. Effects of Inlet Air Temperature and Liquid Flow Rate on Granule Size and Size Distribution. Control of Moisture Content on Granules in Drying Phase, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 5, 1978, 1 - 13; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation IV. Effects of Binder Solution and Atomization on Granule size and size distribution, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 6, 1978, 14-25; Schaefer T., Worts O., Control of Fluidized Bed Granulation V. Factors Affecting Granule Growth, Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed. 6, 1978, 69 - 82; Kawai S., Granulation and Drying of Powdery or Liquid Materials by Fluidized Bed Technology, Drying technology, 11(4), 1993, 719 - 731 и Kokubo H., Sunada H., Effect of Process Variable on the Properties and Binder Distribution of Granules Prepared in Fluidized Bed, Chem. Pharm. Bull. 45(6), 1997, 1069 - 1-72.

Размерът и плътността на гранулите могат да бъдат повлияни чрез промяна на условията като температура, налягане на атомизирания въздух, обема на въздуха в процеса и скоростта на прибавяната водна струя, използвана в метода в кипящ слой. Ключовият параметър, повлияващ на характеристиките на гранулите, е съдържанието на влажност в гранулите; това ниво на влажност е в резултат от влажността, която се получава в кипящия слой. Гранули с желаните характеристики могат да се получат чрез промяна на влажността в кипящия слой при из-

ползване на стандартни методи, известни в областта, до получаване на гранули с подходящи граници на размерите и на плътността. Например при работа с мащаб 15 kg, съдържанието на влага в гранулите е нормално между 4 и 10 %. Характерни условия при 15 кг-ово производство са входяща температура 55-70°C, налягане на атомизирания въздух 0.5 до 3.5 bar, обем на въздуха в процеса 150 до 225 cfm (кубични фута за минута) и количество на прибавяне на вода в струята 100 до 150 ml/min. Гранули с желаните физически характеристики могат също да се образуват като се използват условия извън тези граници. Например при по-голямо мащабно производство (225 kg), гранули съгласно изобретението се получават като се използва температура на входящия въздух 55-80°C, налягане на атомизирания въздух 1.0 до 3.0 bar, обем на въздуха в процеса 1600 до 2200 cfm и количество на прибавяне на вода в струята 600 до 900 ml/min.

Съгласно предпочитан аспект, изобретението осигурява метод в кипящ слой, при който съдържанието на влага се контролира, за да се получат гранули със съдържание на влага в границите 1.5 до 15 %.

Съгласно друг аспект, изобретението осигурява гранули, при които съдържанието на влага е в границите 1.5 до 15 %, за предпочитане 3 до 10 %, най-добре 4 до 8 %.

С предпочитане съдържанието на влага в кипящия слой води до получаването на гранули с влажност в границите 3 до 10 %, по-добре влажността в кипящия слой да води до получаването на гранули със съдържание на влага в границите 4 до 8 %.

Съгласно предпочитан аспект изобретението осигурява метод в кипящ слой, при който налягането на атомизирания въздух е в границите от 0.5 до 3.5 bar, например 1.0 до 3.0 bar.

Съгласно друг аспект изобретението осигурява гранулирана форма, включваща средството и свободно или много водноразтворимо свързващо вещество, получени по метод в кипящ слой, при който съдържанието на влага в гранулите преди сушене е в границите 1.5 до 15 %.

Съгласно предпочитан аспект, изобретението осигурява гранулирана форма, включваща средството и свободно или много водноразтворимо свързващо вещество, получени по метод в кипящ слой, при който налягането на атомизира-

ния въздух е в границите от 0.5 до 3.5 bar, например от 1.0 до 3.0 bar.

Съгласно друг аспект, изобретението осигурява гранулирана форма, включваща средството и свободно или много водноразтворимо свързващо вещество, при която гранулите, получени по метод в кипящ слой, имат плътност в насипно състояние в границите от 0.15 до 0.60 g/ml, плътност при стръскване в границите от 0.20 до 0.70 g/ml и 80 % от гранулите имат размери в границите 75 до 850 микрона.

С предпочитане изобретението осигурява гранулирана форма, включваща Seroquel® и малтодекстрин, при което гранулите имат плътност в насипно състояние в границите от 0.15 до 0.60 g/ml, плътност при стръскване в границите от 0.20 до 0.70 g/ml и 80 % от гранулите имат размери в границите 75 до 850 микрона, получени по метода в кипящ слой.

С предпочитане препаративната форма съдържа подсладител или подсладители за подобряване на вкуса. Подходящи подсладители са аспартам, MagnaSweet®, захароза, захарин, натриев цикламат и калиев ацесултамат. Предпочитани подсладители са аспартам и MagnaSweet®.

Към формата могат да се прибавят и други пълнители като суспендиращи средства, които са съвместими със средството, за да увеличат продължителността на времето, в което препаративната форма остава като суспензия във водната среда. Примери на суспендиращи средства са натриев нишестен гликолат, нишесте, гуарова смола и повидон. Ние обаче установихме, че формата се разтваря и оставя забележително добре суспендирана, без да трябва да се прибавят суспендиращи или уплътняващи средства и това е друг аспект на изобретението. Например гранулирана препаративна форма 25 mg, описана в примерите по-долу, изненадващо образува разтвор в 30 ml вода за приблизително 15-20 s. 150 mg гранулирана препаративна форма, описана в примерите по-долу, образува суспензия в 30 ml вода за приблизително 10 s при леко бъркане и остава като суспензия за около 10 min. Тя лесно може отново да се суспендира при леко разклащане за няколко секунди.

Изненадващо, не само няма нужда от суспендиращо средство, но ние открихме, че типичното суспендиращо средство ксантанова смола

не е подходящо като такова във формулировките от изобретението.

С предпочитание формата не включва суспендиращо средство.

По същия начин, към формата могат да се прибавят повърхностно активни вещества, които са съвместими със средството като полисорбати, глицерил моноолеат и сорбитанови естери. Ние обаче открихме, че гранулираната препаративна форма има добри качества, без да се нуждае от тях.

С предпочитание препаративната форма не включва повърхностно активно вещество.

С предпочитание изобретението осигурява гранулирана форма, включваща 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо[b,f][1,4]тиазепин или негова фармацевтично приемлива сол, свободно или много водноразтворимо свързващо вещество и подсладител, при която гранулите имат плътност в насипно състояние в границите от 0.15 до 0.60 g/ml, плътност при стръскване в границите от 0.20 до 0.70 g/ml и 80 % от гранулите имат размери в границите от 75 до 850 микрона. В предпочитан аспект 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо[b,f][1,4]тиазепин е под формата на fumaratna сол.

Гранулите от настоящото изобретение лесно се разтварят или суспендират във водна среда. Водната среда не е обезателно вода, но включва вещества с достатъчно водно съдържание, например плодови/зеленчукови сокове, сосове или пюреята като десерти.

С предпочитание рН на получения разтвор/суспензия е между рН 4 и 9. По-предпочитано рН на получения разтвор/суспензия е между рН 5 и 6.

В друг аспект изобретението се отнася до гранулирана форма, съгласно определенията от по-горе, било разтворена или суспендирана във водна среда.

Дозата на съединението от изобретението, която се прилага, ще варира според нуждата и принципите, добре известни в областта, като се взема под внимание начина на приложение, продължителността на лечението, сериозността на

психотичното състояние, теглото и възрастта на пациента, ефективността на активната съставка и реакцията на пациента към нея. Ефективната доза от активната съставка може лесно да се определи от лекуващия специалист като взема под внимание всички критерии и прецени реакцията на пациента. Най-общо съединението се прилага към топлокръвно животно (като човек) така, че да се получи ефективна доза, най-общо дневна доза е в границите от около 0.01 до около 40 mg/kg телесно тегло.

Например, когато се прилага орално, както е обикновено, използва се от около 0.01 до около 40 mg/kg телесно тегло.

С предпочитание съединението от изобретението се прилага в около 25, 50, 100, 125 или 150 мг-ови препаративни форми.

За специалист от областта е явно, че формата може да се прилага съвместно с други лечебни или профилактични средства и/или лекарства, които не са несъвместими с нея. Съединението от изобретението не показва най-общо данни за явна токсичност при лабораторни животни в неколккратно умножена минимална ефективна доза от активната съставка.

Изобретението се отнася и до използване на гранулираната форма съгласно определенията по-горе за лечение на психози, по-специално шизофрения, чрез прилагане на ефективно количество от гранулирана форма към бозайник, нуждаещ се от такова лечение.

Изобретението е илюстрирано със следващите неограничаващи примери, при които температурите са изразени в градуси по Целзий. Средството може да се получи, както е описано в EP 240 228 и EP 282 236, както и в US 4 879 288.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1.

Получават се две различни форми с различни концентрации. Първата съдържа 25 mg кветиапин свободна база (25 мг-ова форма), а втората 150 mg кветиапин свободна база (150 мг-ова форма).

Съставите на формите са дадени по-долу:

съставка	25 (mg/доза)	150 (mg/доза)
кветиапин fumarat	28.8	172.7
малтодекстрин, NF	950.0	767.3
аспартам, NF	21.2	30.0
MagnaSweet 135®		30
пречистена вода съгласно USP	q.s. (~186.0)	q.s. (~186.0)

65469 B1

Кветиапин fumarat е еквивалентен на 86.8% кветиапин свободна база. Пречистена вода се изпръсква в достатъчно количество и по начин, че да се получат гранули със съдържание на влага 5.6%.

Малтодекстрин може да се закупи като Maltrin M-100 форма, например, Grain Processing Corporation. MagnaSweet 135® може да се закупи от MAFCO Worldwide Corporation.

Формите се получават като се използва технология на кипящ слой. Използва се Glatt GPCG-60 кипящ слой процесор при работа с 15 kg и 50 kg партиди. Glatt GPCG-300 кипящ слой процесор се използва при работа с партида от 225 kg. Процесорът в кипящ слой е с горно впръскване за получаване на гранули в кипящ слой, както е показано по-долу:

апаратура	Glatt GPCG-60	Glatt GPCG-300
водна помпа	перисталтична	перисталтична
температура на конзензиране на входящия въздух	10° C	10° C
размер на отвора	1.2 мм	1.5 м
брой на отворите в главата с дюзи	3	6
височина на дюзите	#4	#4
отвори на дъното	100 меша	100 меша
начин на тласкане	GPCG	GPCG
интервал на тласъците	30 сек	60 сек
продължителност на тласъците	3 сек	5 сек

Използват се следните условия на работа:

Glatt GPCG-60

партида	количество	входяща темп. (°C)	работен въздух обем (cfm)	налягане на атомиз. въздух (бара)	дебит на помпата (г/мин) прибавяне на вода скорост на впръскване
а	25 мг	65	850	2.0	360

65469 B1

партида	количест- во	входяща темп. (°C)	работен въздух обем (cfm)	налягане на атомиз. въз- дух (бара)	дебит на пом- пата (г/мин) прибавяне на вода скорост на впръскване
b	150 мг	65	850	2.0	360
c	150 мг	65	850	1.7	360
d	150 мг	65	850-750	1.5	360

Glatt GPCG-300

партида	количест- во	входяща темп. (°C)	работен въздух обем (cfm)	налягане на атомиз. въз- дух (бара)	дебит на пом- пата (г/мин) прибавяне на вода скорост на впръскване
a	25 мг	~ 70	1850	2.0	800
b	25 мг	~ 70	1850	2.0	800
c	150 мг	~ 70	1800	1.5	800
d	150 мг	~ 70	1800	1.5	800

Всички съставки се прибавят в резервоара на гранулатора в кипящ слой. След това материала се флуидизира. След приблизително 2

до 3 min се впръсква вода (186 ml за 1 g съставки) в експанзионната камера. Общото време на обработване на всяка партида е по-малко от 1 h.

Резултати от GPCG-60 (партида от 50 кг)

пар	данни от ситов анализ ¹ - % остатък върху меша (мкм)							плътност (г/мл)		влага ² -%	
	850	425	250	180	150	75	Pan	Bulk	Tap	EOS ³	крайна ⁴
a	0.4	4.8	19.8	21.8	11.1	31.6	10.5	0.29	0.39	9.3	5.4
b	0.3	22.0	13.7	20.0	11.7	38.9	13.2	0.36	0.35	7.9	3.8
c	0.2	3.3	18.2	21.9	10.8	33.1	12.5	0.34	0.41	7.4	4.3
d	1.6	12.2	28.9	20.0	7.7	19.1	10.5	0.31	0.42	8.7	5.9

Резултати от GPCG-300 (партида от 225 кг)

данни от ситов анализ ¹ - % остатък върху	меша (мкм)							плътност (г/мл)		влага ² -%	
	пар	850	425	250	180	150	75	Pan	Bulk	Tap	EOS ³
a	2.8	13.1	33.4	23.8	10.1	13.0	3.8	0.26	0.35	6.2	6.0
b	1.7	12.2	32.9	25.3	9.9	15.7	2.3	0.26	0.28	7.5	6.7
c	2.5	17.6	33.6	33.6	9.5	11.3	6.0	0.36	0.42	6.7	5.3
d	5.8	23.9	32.7	32.7	8.3	8.0	4.1	0.29	0.37	7.4	6.6

¹ данни, получени като се използва проба от 100 g, обработена 5 min на апарат за клатене на сито на Tyler.

² влагата се определя като се използва устройството на Computrac Moisture Balance set 105°C.

³ край на впръскването

⁴ съдържание на влага в гранулите след сушене

Bulk = плътност в насипно състояние

Tap = плътност при стръскване.

Пример 2.

Препаративните форми от пример 1 се пълнят в сашети по обичайния начин.

Патентни претенции

1. Гранулирана форма, характеризираща се с това, че включва 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо-[b,f][1,4]тиазепин или негова фармацевтично приемлива сол и свободно или много водноразтворимо свързващо вещество, при която гранулите имат плътност в насипно състояние в границите от 0.15 до 0.60 g/ml, плътност при стръскване в границите от 0.20 до 0.70 g/ml и 80 % от гранулите имат размери в границите от 75 до 850 микрона.

2. Форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо-[b,f][1,4]тиазепин е под формата на негова фумаратна сол.

3. Форма съгласно претенции 1 или 2, характеризираща се с това, че свободното или много водноразтворимото свързващо вещество е малтодекстрин, манитол, скилитол, прежелатинизирано нишесте, захароза или поли[1-(2-оксо-

1-пирилодинил)етилен].

4. Форма съгласно претенция 3, характеризираща се с това, че свързващото вещество е малтодекстрин.

5. Форма съгласно претенции от 1 до 4, характеризираща се с това, че плътността им в насипно състояние е в границите от 0.26 до 0.400 g/ml и плътността им при стръскване е в границите от 0.342 до 0.500 g/ml.

6. Форма съгласно претенции от 1 до 5, характеризираща се с това, че съдържа също подсладител.

7. Гранулирана форма, характеризираща се с това, че се състои от 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо-[b,f][1,4]тиазепин или негова фармацевтично приемлива сол, свободно или много водноразтворимо свързващо вещество и подсладител, при която гранулите имат плътност в насипно състояние в границите от 0.15 до 0.60 g/ml, плътност при стръскване в границите от 0.20 до 0.70 g/ml и 80 % от гранулите имат размери в границите от 75 до 850 микрона.

8. Форма съгласно претенция 7, характеризираща се с това, че 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо-[b,f][1,4]тиазепин е под формата на негова фумаратна сол.

9. Форма съгласно претенции от 1 до 8, характеризираща се с това, че съдържанието на влага в гранулите е между 1.5 и 15 %.

10. Форма съгласно претенция 9, характеризираща се с това, че съдържанието на влага в гранулите е между 4 и 8 %.

11. Метод за получаване на форма съг-

ласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва:

I) флуидизиране на една или повече съставки в слой въздух в кипящ слой;

II) прибавяне на вода към кипящия слой, евентуално съдържаща една или повече съставки;

III) сушене.

12. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че 11-[4-[2-(2-хидроксиетокси)етил]-1-пиперазинил]добензо-[b,f][1,4]тиазепин или негова фармацевтично приемлива сол и свободното или много водноразтворимото свързващо вещество се флуидизират в кипящ слой въздух.

13. Използване на гранулирана форма съг-

ласно претенция 1, при производството на лекарствено средство за лечение на болести на централната нервна система като психози, по-специално шизофрения.

14. Комплект, характеризиращ се с това, че включва

I) гранулирана форма съгласно претенции от 1 до 10;

II) водна среда;

III) евентуално инструкции за използване така, че гранулите да могат да бъдат разтворени или суспендирани във водната среда, за да се приложат.

15. Сашетка, характеризираща се с това, че съдържа гранулирана форма, съгласно всяка от претенциите от 1 до 10.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: К. Аничина