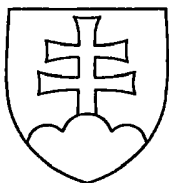


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 27. 1. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9802617.2
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 7. 2. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 8. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 08/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/00533
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/39709

(11), (21) Číslo dokumentu:

1147-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/38,
A61K 47/12,
A61K 47/26**

(71) Prihlasovateľ: **KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;**

(72) Pôvodca: **Dyer Ann Margaret, Nottingham, GB;
Smith Alan, Nottingham, GB;**

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kvapalný farmaceutický prípravok obsahujúci zotepín**

(57) Anotácia:
Kvapalný farmaceutický prípravok obsahuje 2 až 7 % hmotn./obj. zotepínu, 0,5 až 35 % hmotn./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahŕňajúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu, 15 až 60 % obj./obj. etanolu a kvapalné riedidlo do 100 %, prípravok sa môže použiť vo forme kvapiek alebo nápoja.

SK 1147-2000 A3

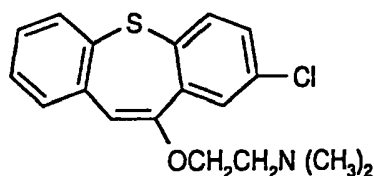
Kvapalný farmaceutický prípravok obsahujúci zotepin

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka kvapalného farmaceutického prípravku obsahujúceho zotepin.

Doterajší stav techniky

Zotepin je 2-[(8-chlórdibenzo[b,f]tiepin-10-yl)oxy]-N,N-dimetyletylamín, ako je znázornené vo vzorci I.



Príprava a psychotropná a neurotropná účinnosť zotepinu sú opísané v britskej patentovom dokumente 1247067 (Fujisawa). Použitie zotepinu na liečenie dny je opísané v americkom patentovom dokumente 4,443,469 (Fujisawa). Použitie zotepinu pri prevencii recidívy u chronických schizofrenických pacientov je opísané v britskom patentovom dokumente 9526264.8 (Knoll AG). 2-[(8-Chlórdibenzo[b,f]tiepin-10-yl)oxy]-N,N-dimetyletylamín je dostupný na predpis na liečenie schizofrénie v Japonsku od roku 1982 pod obchodným názvom „Lodopin®“ a v Nemecku od roku 1990 pod obchodným názvom „Nipolept®“. Zotepin je tiež známy pod obchodným názvom „Zoleptil®“.

Zotepin je v súčasnosti dostupný len v tabletkovej forme. Avšak, vyhovie pacientovi je dobre známym problémom pri antipsychotických liečivách. Bolo by výhodné poskytovať zotepin v kvapalnom prípravku, ktorý by sa mohol pridávať ako kvapky do potravy alebo sa podávať ako nápoj. Avšak, zotepin je málo rozpustný v rozpúšťadlách, ktoré by sa bežne mohli používať vo farmaceutickom priemysle na prípravu orálnych kvapalných prípravkov.

Rozpustnosť zotepinu sa môže zlepšiť jeho konvertovaním na kyslú adičnú soľ, avšak kyslé adičné soli sú nestabilné počas skladovania, z dôvodu kyslej hydrolýzy, ktorá poskytuje 8-chlórdibenzo[b,f]tiepin-10(11)-ón. Okrem toho zotepin môže v roztoku dlhodobo podliehať oxidácii za vzniku N-oxidu.

Prekvapujúco sa teraz našla formulácia, ktorá poskytuje zotepin v kvapalnom prípravku, ktorý je stabilný pri skladovaní,

Podstata vynálezu

Predložený vynález teda poskytuje kvapalný farmaceutický prípravok, ktorý obsahuje

- a) 2 až 7 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 0,5 až 35 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;
- c) 15 až 60 % obj./obj. etanolu; a
- d) kvapalné riedidlo do 100 %.

Organická kyselina je výhodne zvolená zo skupiny zahrňujúcej kyselinu citrónovú, kyselinu jablčnú a kyselinu mliečnu, predovšetkým výhodnou organickou kyselinou je kyselina mliečna.

Kvapalným riedidlom je výhodne voda, polyetylén glykol alebo sezamový olej alebo ich zmes. Predovšetkým výhodným riedidlom je voda alebo polyetylén glykol. Najvýhodnejším riedidlom je polyetylén glykol.

Vo výhodnom uskutočnení predložený vynález poskytuje kvapalný farmaceutický prípravok, ktorý obsahuje

- a) 4 až 6 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 2 až 15 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu

glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;

- c) 20 až 30 % obj./obj. etanolu; a
- d) polyetylénglykol do 100 %.

Organická kyselina je výhodne zvolená zo skupiny zahrňujúcej kyselinu citrónovú, kyselinu jablčnú a kyselinu mliečnu, predovšetkým výhodnou organickou kyselinou je kyselina mliečna.

Výhodné množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 3 do 7 % hmot./obj. prípravku. Predovšetkým výhodné množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 4 do 6 % hmot./obj. prípravku.

Vyššie uvedené prípravky prekonávajú problémy nízkej rozpustnosti zotepinu spojené s nestabilitou zotepinu v kyslých roztokoch. Prípravky tiež prekonávajú slabé chuťové charakteristiky zotepinu a umožňujú ľahké dispergovanie do vody. Vyššie uvedené prípravky majú dobrú skladovateľnosť a sú dobre konzervované.

Výhodne prípravok obsahuje 22 až 28 % obj./obj. etanolu. Predovšetkým výhodne prípravok obsahuje 24 až 26 % obj./obj. etanolu.

V druhom výhodnom uskutočnení predložený vynález poskytuje kvapalnú farmaceutickú prípravku, ktorá obsahuje

- a) 4 až 6 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 15 až 35 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;
- c) 20 až 50 % obj./obj. etanolu; a
- d) vodu do 100 %.

Organická kyselina je výhodne zvolená zo skupiny zahrňujúcej kyselinu citrónovú, kyselinu jablčnú a kyselinu mliečnu, predovšetkým výhodnou organickou kyselinou je kyselina mliečna.

Výhodné množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 18 do 32 % hmot./obj. prípravku. Predovšetkým výhodné množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 20 do 30 % hmot./obj. prípravku.

Ak riedidlom je voda, množstvo použitej organickej kyseliny sa zvolí tak, že hodnota pH finálneho prípravku leží v rozsahu od 2,2 do 2,6.

Farmaceutický kvapalný prípravok prípadne obsahuje konzervačnú látku. Konzervačnou látkou je výhodne benzylalkohol (ktorý môže ďalej zvyšovať rozpustnosť zotepinu prostredníctvom účinku ako solubilizačné činidlo) alebo antioxidačné činidlo alebo synergista antioxidačného činidla alebo ich zmes. Prípravok môže taktiež zahrňovať antioxidačné činidlo alebo synergistu antioxidačného činidla na zabránenie oxidácie. Môže sa použiť ktorýkoľvek zo známych antioxidantov, napríklad alfa-tokoferol, kyselina askorbová, askorbylpalmitát, butylovaný hydroxyanizol, butylovaný hydroxytoluén, kyselina fumarová, kyselina jablčná, propylgalát, askorbát sodný alebo metabisulfit sodný alebo ich synergické činidlá, napríklad edetát dvojsodný. Predovšetkým výhodným antioxidantom je metabisulfit sodný. Hladina použitého antioxidantu sa bude optimalizovať pre každý prípravok, napríklad pre metabisulfit sodný je v rozsahu 0,01 až 1,0 % hmot./obj., predovšetkým výhodne v rozsahu 0,075 až 0,2 % hmot./obj. Antioxidant zabraňuje tvorbe N-oxidu zotepinu.

Predovšetkým výhodný prípravok podľa predloženého vynálezu obsahuje

- a) 2 až 7 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 2 až 15 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;
- c) 20 až 30 % obj./obj. etanolu;

- d) 0,01 až 1,0 % hmot./obj. antioxidantu; a
- e) polyetylénglykol do 100 %.

Výhodný prípravok obsahuje 4 až 6 % hmot./obj. zotepinu.

Organická kyselina je výhodne zvolená zo skupiny zahrňujúcej kyselinu citrónovú, kyselinu jablčnú a kyselinu mliečnu, predovšetkým výhodnou organickou kyselinou je kyselina mliečna.

Výhodné množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 3 do 7 % hmot./obj. prípravku. Predovšetkým výhodné množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 4 do 6 % hmot./obj. prípravku.

Antioxidantom je výhodne metabisulfit sodný.

Kvapalný farmaceutický prípravok prípadne obsahuje jedno alebo viac aromatických čídiel. Aromatickým čídlom je výhodne ovocná príchuť, napríklad citrónová, limetová, jablková a/alebo sladidlo, napríklad aspartám.

Aromatické čidlo je výhodne prítomné v množstve od 0,1 % do 5 % hmot./obj., predovšetkým výhodne od 0,5 % do 1,5 % hmot./obj. prípravku.

Kvapalný farmaceutický prípravok prípadne obsahuje povrchovo aktívne čidlo, ktoré je farmaceuticky prijateľné. Povrchovo aktívnym čídlom je výhodne hydrofilné neiónové povrchovo aktívne čidlo. Povrchovo aktívnym čídlom je výhodne polysorbát 80, napríklad Tween® 80.

Povrchovo aktívne čidlo je výhodne prítomné v množstve od 0,1 % do 2 % hmot./obj., predovšetkým výhodne od 0,2 do 1 % hmot./obj. prípravku.

Vyššie uvedené kvapalné farmaceutické prípravky sú stabilné počas skladovania a poskytujú komerčné produkty. Výhodne prípravok vykazuje zníženie obsahu zotepinu o menej ako 10 % z pôvodného obsahu zotepinu, vzťahnuté na hmotnosť, pri skladovaní pri teplote prostredia počas 2 rokov. Predovšetkým výhodne prípravok vykazuje zníženie obsahu zotepinu o menej ako 5 %, pri skladovaní pri teplote prostredia počas 2 rokov. Odborníci v odbore si musia uvedomiť, že zodpovedajúce zníženie obsahu zotepinu pri intenzívnych

podmienkach skladovania sa môžu tiež použiť na predikciu skladovateľnosti produktu extrapoláciou údajov stability z intenzívnych štúdií na podmienky prostredia.

Prípravky podľa predloženého vynálezu sú vhodné na použitie vo forme kvapiek. Preto sa predložený vynález ďalej týka poskytnutia tou opísaných prípravkov spolu s prostriedkami na podávanie kvapiek. Vhodné prostriedky na podávanie kvapiek zahŕňujú fľaštičku s uzáverom vo forme kvapátka, ako je pre odborníkov v odbore známe.

Prípravky podľa predloženého vynálezu sú vhodné na použitie pri regulovanom dávkovom systéme podávania ako je aerosólová nádoba vybavená čerpadlom s rozstrekovaním alebo pretlaková aerosólová nádoba, v ktorej hnacím plynom je výhodne kyslík.

Vynález sa preto ďalej týka regulovaného dávkového systému podávania, ktorý zahŕňa vyššie opísaný kvapalný prípravok.

Alternatívne sa prípravky môžu podávať ako nápoj.

Prípravky podľa predloženého vynálezu sú prekvapujúco biologicky ekvivalentné tabletkovým prípravkom. Podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť prípravky, ktoré sú biologicky ekvivalentné 25 mg, 50 mg a 100 mg tabletkám. Biologická ekvivalencia sa môže demonštrovať na ľuďoch s použitím postupov, ktoré sú pre odborníkov v odbore známe.

Prípravky podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť na akékoľvek známe terapeutické použitie zotepinu. Prípravky podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť predovšetkým na liečenie schizofrénie, dny, schizofrenických emočných porúch a na prevenciu recidívy chronických schizofrenických pacientov.

Vynález bude v ďalšom ilustrovaný pomocou nasledujúcich neobmedzujúcich príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

	% hmot./obj.
1 zotepin	5,0
2 monohydrát kyseliny citrónovej	30,0
3 etanol 96 %*	42,0 % obj./obj.
4 citrónová príchuť	1,5
4 limetová príchuť	0,5
5 aspartám	1,0
6 destilovaná voda	do 100,0

*Tento prípravok obsahuje ekvivalent 40 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Vyššie uvedený príklad sa pripravil zmiešaním zložiek 1, 2, 4 a 5 v nádobe. Zložka 3 sa pridala pri kontinuálnom miešaní až pokým sa rozpúšťanie neukončilo. Prípravok sa doplnil na objem so zložkou 6 a premiešal sa.

Obsah zotepinu sa zhodnotil pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s použitím konštantného prietoku cez kolónu oxidu kremičitého s reverznou fázou vo vodnej/organickej mobilnej fáze s kyslým pH modifikátorom. Výsledný eluent sa kvantitatívne stanovil pomocou elektronickej integrácie a vizualizácia sa dosiahla pri vhodnej vlnovej dĺžke ultrafialového svetla. Zostatkové množstvo zotepinu, po skladovaní pri podmienkach uvedených pre udaný čas, je uvedené v mg/mol. Východisková koncentrácia predstavuje pri každej vzorke 50 mg/ml.

Prípravky sa v pravidelných intervaloch testovali na vzhľad, obsah zotepinu, hodnotu pH, špecifickú hmotnosť, rozklad produktu a mikrobiálnu prijateľnosť.

Doba vzorky	4 °C	25 °C/60 % Rh	30 °C/60 % Rh
2 týždne	50,2	49,4	48,9
1 mesiac	49,7	48,9	47,4
3 mesiace	49,0	46,7	46,3
4 mesiace	49,8	46,9	45,0
6 mesiacov	50,7	47,2	44,3

Rh = relatívna vlhkosť

Príklady 2 až 6 sa pripravili a testovali podobným spôsobom ako príklad 1.

Príklad 2

		% hmot./obj. (pH 2,4)
1	zotepin	5,0
2	kyselina jablčná	20,0
3	etanol (absolútny)	40,0 % obj./obj.
4	citrónová príchuť	1,5
4	limetová príchuť	0,5
5	aspartám	1,0
6	destilovaná voda	do 100,0

Doba vzorky	30 °C/60 % Rh
2 týždne	51,4
3 mesiace	51,6
6 mesiacov	50,2
9 mesiacov	51,3

Príklad 3

		% hmot./obj. (pH 2,2)
1	zotepin	5,0
2	kyselina jablčná	20,0
3	etanol 96 %*	42,0 % obj./obj.
4	jablková príchuť	0,2
5	destilovaná voda	do 100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 40 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Doba vzorky	4 °C	25 °C/60 % Rh	30 °C/60 % Rh	50 °C
2 týždne	49,8	49,5	49,4	47,3
1 mesiac	50,1	49,3	49,2	49,3
3 mesiace	50,1	49,1	47,2	-
6 mesiacov	50,1	49,0	47,5	-
9 mesiacov	50,5	48,5	46,3	-

Príklad 4

	% hmot./obj. (pH 2,3)	
1 zotepin	5,0	
2 kyselina jablčná	20,0	
3 etanol 96 %*	42,0	% obj./obj.
4 citrónová príchuť	1,5	
4 limetová príchuť	0,5	
5 destilovaná voda	do 100,0	

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 40 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Doba vzorky	30 °C/60 % Rh
2 týždne	51,4
3 mesiace	51,6
6 mesiacov	50,2
9 mesiacov	51,3

Príklad 5

	% hmot./obj. (pH 2,3)	
1 zotepin	5,0	
2 kyselina mliečna	30,0	
3 etanol 96 %*	31,5	% obj./obj.

4	citrónová príchuť		1,5
4	limetová príchuť		0,5
5	destilovaná voda	do	100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 30 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Doba vzorky	4 °C	25 °C/60 % Rh	30 °C/60 % Rh	50 °C
2 týždne	49,2	49,8	49,8	49,7
1 mesiac	51,3	51,2	50,8	49,3
3 mesiace	49,2	50,1	49,8	-
6 mesiacov	50,0	49,8	48,8	-

Príklad 6

% hmot./obj. (pH 2,6)

1	zotepin		5,0
2	kyselina mliečna		20,0
3	etanol 96 %*		42,0 % obj./obj.
4	citrónová príchuť		1,5
4	limetová príchuť		0,5
5	destilovaná voda	do	100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 40 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Doba vzorky	30 °C/60 % Rh	50 °C
1 mesiac	49,5	49,7
3 mesiace	50,3	-
6 mesiacov	50,6	-
9 mesiacov	51,0	-

Príklad 7

	% hmot./obj.
1 zotepin	5,0
2 kyselina mliečna	4,5
3 etanol 96 %*	40,0 % obj./obj.
4 citrónová príchuť	1,0 % obj./obj.
5 Tween 80	0,5
6 polyetylén glykol 300 do	100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 25 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Vyššie uvedené príklady sa pripravili zmiešaním zložiek 1, 2, 4 a 5 v nádobe. Zložka 3 sa pridala pri kontinuálnom miešaní až pokým sa rozpúšťanie neukončilo. Prípravok sa doplnil na objem so zložkou 6 a premiešal sa. Príklady 8 až 10 sa pripravili podobným spôsobom ako príklad 7.

Doba vzorky	30 °C/60 % Rh	50 °C
2 týždne	49,7	49,4
1 mesiac	50,9	50,4
3 mesiace	50,7	-
6 mesiacov	50,3	-

Príklad 8

	% hmot./obj.
1 zotepin	5,0
2 kyselina mliečna	4,5
3 etanol 96 %*	26,0 % obj./obj.
4 príchuť	1,0 % obj./obj.
5 Tween 80	0,5
6 polyetylén glykol 300 do	100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 25 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Doba vzorky	30 °C/60 % Rh	30 °C	40 °C	50 °C
2 týždne	-	50,0	49,0	48,2
3 týždne	-	51,4	50,1	48,7
4 týždne	50,8	50,3	49,7	47,9
3 mesiace	50,1	-	-	-
6 mesiacov	50,2	-	-	-

Príklad 9

% hmot./obj.

- 1 zotepin 5,0
- 2 kyselina citrónová 4,5
- 3 etanol 96 %* 26,0 % obj./obj.
- 4 polyetylén glykol 300 do 100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 25 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Doba vzorky	30 °C	40 °C	50 °C
2 týždne	50,0	49,6	48,2
3 týždne	50,2	49,5	48,2
4 týždne	50,5	48,4	47,9

Príklad 10

% hmot./obj.

- 1 zotepin 5,0
- 2 kyselina jablčná 4,5
- 3 etanol 96 %* 26,0 % obj./obj.
- 4 polyetylén glykol 300 do 100,0

- Tento produkt obsahuje ekvivalent 25 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Doba vzorky	30 °C	40 °C	50 °C
2 týždne	49,8	50,3	49,1
3 týždne	50,1	49,9	50,3
4 týždne	49,8	48,8	48,8

Príklady 11 až 13 sa pripravili podobne ako príklad 7 .

Príklad 11

	% hmot./obj.
1 zotepin	5,0
2 kyselina jablčná	3,0
3 etanol 96 %*	26,0 % obj./obj.
4 polyetylén glykol 300 do	100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 25 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Príklad 12

	% hmot./obj.
1 zotepin	5,0
2 kyselina vínna	2,0
3 etanol 96 %*	26,0 % obj./obj.
4 príchuť	1,0 % obj./obj.
5 Tween 80	0,5
6 polyetylén glykol 300 do	100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 25 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Príklad 13

		% hmot./obj.
1	zotepin	5,0
2	kyselina citrónová	2,5
3	etanol 96 %*	26,0 % obj./obj.
4	príchut'	1,0 % obj./obj.
5	Tween 80	0,5
6	polyetylén glykol 300	do 100,0

* Tento produkt obsahuje ekvivalent 25 % obj./obj. absolútneho alkoholu.

Príklad 14

		% hmot./obj.
1	zotepin	5,0
2	kyselina mliečna	4,5
3	etanol 96 %*	26,0 % obj./obj.
4	príchut'*	1,0 % obj./obj.
5	polysorbát 80	0,5
6	polyetylén glykol 300	do 100,0

Príklad 15

		% hmot./obj.
1	zotepin	5,0
2	kyselina mliečna	4,5
3	etanol 96 %*	26,0 % obj./obj.
4	príchut'*	1,0 % obj./obj.
5	metabisulfit sodný	0,1
6	polysorbát 80	0,5
6	polyetylén glykol 300	do 100,0

Tabuľka 1

Hladiny N-oxidu zotepinu (v %, stanovené pomocou HPLC) v príkladoch 14 a 15 po skladovaní v žltých sklenených fľaštičkách so skrutkovým uzáverom

Týždne	Podmienky skladovania	Príklad 14	Príklad 15
0	-	< LOD	< LOD
2	40 °C/75 % Rh	0,16	< LOD
	50 °C	0,56	< LOD
4	40 °C/75 % Rh	0,15	< LOD
	50 °C	1,36	< LOD
8	40 °C/75 % Rh	0,46	< LOD
	50 °C	3,48	1,07
12	25 °C/60 % Rh	0,12	< LOD
	30 °C/60 % Rh	0,14	< LOD
	40 °C/75 % Rh	0,63	0,47

< LOD znamená menej ako limit stanovenia.

Tieto výsledky demonštrujú, že pridanie antioxidantu, napríklad metabisulfitu sodného, je výhodné pri príprave komerčného produktu s vhodnou skladovateľnosťou.

Porovnávacie príklady

Prípravky, ktoré sú identické s tu opísanými prípravkami s výnimkou tých, kde sa ako organická kyselina použila kyselina octová poskytli nepostačujúce výsledky stability.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kvapalný farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje

- a) 2 až 7 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 0,5 až 35 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;
- c) 15 až 60 % obj./obj. etanolu; a
- d) kvapalné riedidlo do 100 %.

2. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že kvapalným riedidlom je voda, polyetylén glykol alebo sezamový olej.

3. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje

- a) 4 až 6 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 2 až 15 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;
- c) 20 až 30 % obj./obj. etanolu; a
- d) polyetylén glykol do 100 %.

4. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je zvolená zo skupiny zahrňujúcej kyselinu citrónovú, kyselinu jablčnú a kyselinu mliečnu.

5. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 3 do 7 % hmot./obj. prípravku.

6. Prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje

- a) 4 až 6 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 15 až 35 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;
- c) 20 až 50 % obj./obj. etanolu; a
- d) vodu do 100 %.

7. Prípravok podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je zvolená zo skupiny zahrňujúcej kyselinu citrónovú, kyselinu jablčnú a kyselinu mliečnu.

8. Prípravok podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 18 do 32 % hmot./obj. prípravku.

9. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 8, vyznačujúci sa tým, že hodnota pH finálneho prípravku leží v rozsahu od 2,2 do 2,6.

10. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že organickou kyselinou je kyselina mliečna.

11. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že ďalej obsahuje konzervačnú látku.

12. Prípravok podľa nároku 11, vyznačujúci sa tým, že konzervačnou látkou je benzylalkohol alebo antioxidačné činidlo alebo synergista antioxidačného činidla alebo ich zmes.

13. Prípravok podľa nároku 12, vyznačujúci sa tým, že antioxidačné činidlo je zvolené z jednej alebo viacerých z nasledujúcich látok, ako je alfa-tokoferol, kyselina askorbová, askorbyl palmitát, butylovaný hydroxyanizol, butylovaný hydroxytoluén, kyselina fumarová, kyselina jablčná, propylgalát, askorbát sodný alebo metabisulfít sodný a synergickým antioxidačným činidlom je edetát dvojsodný.

14. Kvapalný farmaceutický prípravok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje

- a) 2 až 7 % hmot./obj. zotepinu;
- b) 2 až 15 % hmot./obj. organickej kyseliny zvolenej zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, kyselinu citrónovú, kyselinu fumarovú, kyselinu glutarovú, kyselinu mliečnu, kyselinu jablčnú, kyselinu sorbovú a kyselinu vínnu;
- c) 20 až 30 % obj./obj. etanolu;
- d) 0,01 až 1,0 % hmot./obj. antioxidantu; a
- e) polyetylén glykol do 100 %.

15. Prípravok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že prípravok obsahuje 4 až 6 % hmot./obj. zotepinu.

16. Prípravok podľa nároku 14 alebo 15, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je zvolená zo skupiny zahrňujúcej kyselinu citrónovú, kyselinu jablčnú a kyselinu mliečnu.

17. Prípravok podľa nároku 16, vyznačujúci sa tým, že organickou kyselinou je kyselina mliečna.

18. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 17, vyznačujúci sa tým, že množstvo použitej organickej kyseliny je v rozsahu od 3 do 7 % hmot./obj. prípravku.

19. Prípravok podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že antioxidantom je metabisulfit sodný.

20. Prípravok podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že metabisulfit sodný sa použije v rozsahu 0,075 až 0,2 % hmot./obj.

21. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že ďalej obsahuje jedno alebo viac aromatických činidiel a/alebo jedno alebo viac sladidiel.

22. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že ďalej obsahuje povrchovo aktívne činidlo.
23. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že prípravok vykazuje zníženie obsahu zotepinu o menej ako 10 % z pôvodného obsahu zotepinu, vzťahnuté na hmotnosť, pri skladovaní pri teplote prostredia počas 2 rokov.