



H U 0 0 0 2 2 5 1 5 2 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **225 152**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 02194**(22) A bejelentés napja: **1997. 05. 27.**(40) A közzététel napja: **2000. 02. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 07. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/55** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 47/38** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/GB 97/01432(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9745124**

(30) Elsőbbségi adatok:

9611328.7 **1996. 05. 31.** **GB**

(72) Feltalálók:

**Addicks, William Joseph, Morgantown,
West Virginia (US);
Parikh, Bhavnish Vinod, Wilmington,
Delaware (US);
Timko, Robert Joseph, Wilmington,
Delaware (US)**

(73) Jogosult:

AstraZeneca AB, Södertälje (SE)

(74) Képviselő:

dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd, Budapest(54) **Dibenzo[b, f][1,4]tiazepin-származékot tartalmazó gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgya nyújtott hatóanyag-felszabadulású
gyógyászati készítmény, amely gélesítőszert és 11-[4-
(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tia-
zepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartal-

mazza, egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható ex-
cipienssel együtt. A gélesítőszer előnyösen hidroxi-pro-
pil-metil-cellulóz lehet.

HU 225 152 B1

A találmány gyógyászati készítményekre, közelebből hatóanyagként 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazó, nyújtott hatóanyag-felszabadulású kompozíciókra, valamint azok előállítására vonatkozik.

Számos betegség profilaktikus és/vagy terápiás célú kezelésében előnyös a gyógyhatású anyagot nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítmény formájában beadni a betegnek. Célzerű, ha a nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményekből viszonylag hosszabb időn keresztül lényegében egyenletesen, állandó sebességgel szabadul fel a hatóanyag, mert így a vér vagy a plazma hatóanyag-szintje gyakori gyógyszer-adagolás nélkül stabilan beállítható a kívánt értékre.

Gélesítőszer, például hidroxi-propil-metil-cellulózok felhasználásával már sokféle nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményt alakítottak ki. A tapasztalat azonban azt mutatja, hogy oldható hatóanyagokból gélesítőszer, például hidroxi-propil-metil-cellulóz felhasználásával nehezen készíthetők a fenti céloknak megfelelő nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítmények, ami több okra vezethető vissza. Az elsődleges ok az, hogy a vízben oldódó hatóanyagokból készített nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményeknél gyakran lép fel „dózisdömping”. Ez azt jelenti, hogy a hatóanyag felszabadulása ugyan időben késleltetve indul be, de ha már megkezdődött a folyamat, a hatóanyag hirtelen, igen nagy sebességgel szabadul fel. További hátrányt jelent, hogy a plazma hatóanyag-koncentrációja ingadozhat, ami a toxicitás veszélyét is magában rejt. Végül azt is tapasztalták, hogy oldható hatóanyagok esetén a kívánt kioldódási profil csak nehezen állítható be, és a hatóanyag felszabadulásának sebessége is nehezen szabályozható.

Szükség van tehát olyan, oldható hatóanyagokat – például 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóit tartalmazó, nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményekre, amelyek esetén a fenti hátrányok nem, vagy csak csekély mértékben lépnek fel, és amelyek ritkább (például napi egyszeri) beadásakor is hasonló hatóanyag-koncentráció érhető el a vérben vagy a plazmában, mintha a hatóanyagot kisebb dózisokban naponta többször (például naponta legalább kétszer) adnánk be.

Az (I) képletű 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin és gyógyászatilag alkalmazható sói értékes antidopaminerg hatóanyagok, és a gyógyászatban például pszichózisellenes szerekként (köztük a pszichotikus rendellenességek manifesztálódásának kezelésére) vagy a hiperaktivitás kezelésére használhatók fel. A vegyület különös előnye, hogy antipszichotikus szerként felhasználva lényegesen kevésbé hajlamos mellékhatások vagy károsító tünetek (például akut disztónia, akut diszkinézia, pszeudoparkinsonizmus vagy késleltetett diszkinézia) előidézésére, mint az egyéb antipszichotikumok vagy neuroleptikumok.

A 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin és gyógyászatilag alkalmazható sói

előállítását, fizikai jellemzőit és értékes farmakológiai sajátosságait a 240 228 és 282 236 számú európai és a 4 879 288 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás részletesen ismerteti.

5 A találmány tárgya nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény, amely gélesítőszer, előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulózt, továbbá 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipiensekkel együtt. A találmány szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény előnyösen egy gélesítőszer (célszerűen hidroxi-propil-metil-cellulózt) tartalmazó hidrofil mátrixot és 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipienssel együtt.

20 A „gélesítőszer” megjelölésen minden olyan anyagot – elsősorban hidrofil anyagot – értünk, amely vízzel érintkezve gél képez. Gélesítőszerként például hidroxi-propil-metil-cellulózt, hidroxi-propil-cellulózt, hidroxi-metil-cellulózt, hidroxi-etil-cellulózt, hidroxi-propil-etil-cellulózt, metil-cellulózt, etil-cellulózt, karboxi-etil-cellulózt, karboxi-metil-hidroxi-etil-cellulózt, karbomert, nátrium-karboxi-metil-cellulózt, poli(vinil-pirrolidon)-t és hasonlókat vagy ezek keverékeit használhatjuk. Előnyös gélesítőszernek bizonyult a hidroxi-propil-metil-cellulóz.

30 A gélesítőszer (előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulóz) mennyiségét előnyösen úgy választjuk meg, hogy a hatóanyag legalább 4 óra, célszerűen legalább 8 óra, különösen előnyösen 8–24 óra alatt szabaduljon fel szabályozott módon a készítményből úgy, hogy a megjelölt időtartam végén a hatóanyag legalább 60%-a már szabadabbá vált.

35 A gélesítőszer (előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulóz) mennyisége általában körülbelül 5–50 tömeg%, rendszerint körülbelül 5–40 tömeg%, még gyakrabban körülbelül 8–35 tömeg%, a leggyakrabban körülbelül 10–35 tömeg% lehet. Általában előnyös, ha a készítmény körülbelül 10–30 tömeg%, célszerűen körülbelül 15–30 tömeg% gélesítőszer (előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulózt) tartalmaz.

45 A hidroxi-propil-metil-cellulóz többféle típusú polimer tartalmazhat. A kereskedelembe a hidroxi-propil-metil-cellulóz többféle néven szerezhető be [ilyenek például a Dow Chemical Company (Amerikai Egyesült Államok) METHOCCEL^(R) E, F, J és K nevű termékei és a Shin-Etsu Ltd. (Japán) METALOSE^(R) SH nevű gyártmánya], és az egyes védjegyneveken belül külön jelölt típusok a metoxi- és hidroxi-propoxi-csoportok számában és a polimer viszkozitásban térnek el egymástól. A polimerek metoxicsoport-tartalma 16,5 tömeg% és 30 tömeg% között, hidroxi-propoxi-csoport-tartalma pedig 4 tömeg% és 32 tömeg% között változik; a polimerek 2 tömeg%-os vizes oldatának 20 °C-on mért viszkozitása 3 cps és 100 000 cps közötti érték lehet. A hidroxi-propil-metil-cellulóz előnyösen

60 (a) körülbelül 40–60 cps (előnyösen körülbelül 50 cps) viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxi-

csoportot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó polimer,

(b) körülbelül 3500–5600 cps (előnyösen körülbelül 4000 cps) viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó polimer,

(c) körülbelül 80–120 cps (előnyösen körülbelül 100 cps) viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó polimer,

(d) körülbelül 3500–5600 cps (előnyösen körülbelül 4000 cps) viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó polimer,

vagy a felsoroltak tetszőleges arányú keveréke lehet.

Hidroxi-propil-metil-cellulózként célszerűen a fentiekben megadott (a)–(d) típusba tartozó polimereket vagy azok keverékeit használjuk, azzal a megkötéssel, hogy ha a készítmény a fenti (d) típusba tartozó hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmaz, a készítményben lévő hidroxi-propil-metil-cellulóz összmennyiségének 25,8 tömeg%-nál nagyobbak kell lennie.

Az egyik kiviteli alaknál a hidroxi-propil-metil-cellulóz körülbelül 4000 cps viszkozitású polimer lehet, és mennyisége 8–12 (előnyösen körülbelül 5–10) tömeg% lehet. Egy másik kiviteli alaknál a hidroxi-propil-metil-cellulóz körülbelül 50 cps viszkozitású polimer lehet, és mennyisége 10–35 (előnyösen körülbelül 10–15) tömeg% lehet.

Egy speciális kiviteli alaknál a készítmény 15 tömeg% 50 cps körüli viszkozitású hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmazhat, adott esetben mintegy 5 tömeg% 4000 cps körüli viszkozitású hidroxi-propil-metil-cellulózzal együtt.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászati alkalmazható sóját (előnyösen hemifumarátját) általában körülbelül 10–90 tömeg%, előnyösen körülbelül 20–80 tömeg%, célszerűen körülbelül 35–65 tömeg%, különösen előnyösen körülbelül 40–60 tömeg%, kiemelkedően előnyösen körülbelül 43,2–57,6 tömeg% mennyiségben tartalmazzák.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények rendszerint egy vagy több excipienst tartalmaznak. Ezek az excipensek például a következők lehetnek: hígítószer, így laktóz, mikrokristályos cellulóz, dextróz, mannit, szacharóz, szorbit, zselatin, akácia, dikalcium-foszfát, trikálcium-foszfát, monokalcium-foszfát, nátrium-foszfát, nátrium-karbonát és hasonló, előnyösen laktóz és mikrokristályos cellulóz; síkosítószer, így sztearinsav, cink-, kalcium- vagy magnézium-sztearát és hasonló, előnyösen magnézium-sztearát; kötőanyagok, így szacharóz, polietilénlikol, poli(vinil-pirrolidon) (povidon), gabonakeményítő, kukorica-keményítő, előzsztatizált keményítő és hasonló, előnyösen povidon; színezékek, így vas(III)-oxidok, FD&C

színezékek, lakkfestékek és hasonló; ízesítőanyagok; pH-módosító anyagok, köztük szerves savak és alkálifémsóik (így lítium-, nátrium- és káliumsóik), így benzoésav, citromsav, borkősav, borostyánkősav, adipinsav és hasonló és alkálifémsóik, előnyösen a felsorolt szerves savak alkálifémsói, különösen előnyösen nátrium-citrát. Az excipiens(ek) mennyisége általában körülbelül 10–90 tömeg%, előnyösen körülbelül 20–80 tömeg%, célszerűen körülbelül 20–45 tömeg%, különösen előnyösen körülbelül 20–40 tömeg%, kiemelkedően előnyösen körülbelül 22,4–36,8 tömeg% lehet. A készítmények gyógyászati alkalmazható excipiens(ek)ként előnyösen mikrokristályos cellulózt, laktózt, magnézium-sztearátot, nátrium-citrátot és/vagy povidont tartalmazhatnak. A készítmények excipiens(ek)ként előnyösen

(a) mikrokristályos cellulózt (célszerűen körülbelül 4–20 tömeg% mennyiségben),

(b) laktózt (célszerűen körülbelül 5–20 tömeg% mennyiségben),

(c) magnézium-sztearátot (célszerűen körülbelül 1–3 tömeg% mennyiségben),

(d) körülbelül 10–30 tömeg%, célszerűen körülbelül 12,5–25 tömeg%, különösen előnyösen körülbelül 12,5 tömeg% nátrium-citrátot, és/vagy

(e) körülbelül 1–15 tömeg%, célszerűen körülbelül 4–6 tömeg%, különösen előnyösen körülbelül 5 tömeg% povidont tartalmazhatnak.

A találmány szerinti, gélesítőszer (előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulózt) és 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászati alkalmazható sóját egy vagy több gyógyászati alkalmazható excipienssel együtt tartalmazó, nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmények egyik csoportjában az excipiens vagy azok egyike egy pH-módosító anyag.

A találmány szerinti, hatóanyagként 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászati alkalmazható sóját tartalmazó, nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmények egy további csoportjában a készítmény 5–40 tömeg% hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmaz, egy vagy több gyógyászati alkalmazható excipiens mellett.

A találmány szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmények egy további csoportjában a készítmény körülbelül 35–65 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászati alkalmazható sóját és körülbelül 5–40 tömeg% hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmaz, egy vagy több gyógyászati alkalmazható excipienssel együtt.

A találmány szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmények egy további csoportjában a készítmény körülbelül 35–65 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászati alkalmazható sóját, körülbelül 15–30 tömeg% hidroxi-propil-metil-cellulózt és összesen körülbelül 20–45 tömeg% egy vagy több gyógyászati alkalmazható excipienst tartalmaz.

A találmány szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmények egy további csoportjában a készítmény körülbelül 35–65 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, körülbelül 5–40 tömeg% hidroxi-propil-metil-cellulózt, körülbelül 4–12 tömeg% mikrokristályos cellulózt, körülbelül 8–20 tömeg% laktózt, és fennmaradó részében egy vagy több további gyógyászatilag alkalmazható excipienst tartalmaz. A további excipiensek például a gyógyszerkészítés során síkosítóanyagként ható szerek lehetnek, amelyek közül a magnézium-sztearátot említjük meg.

A találmány szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmények egy további csoportjában a készítmény körülbelül 35–65 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, körülbelül 5–40 tömeg% hidroxi-propil-metil-cellulózt, azaz

(a) körülbelül 40–60 cps viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt,

(b) körülbelül 3500–5600 cps viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt,

(c) körülbelül 80–120 cps viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt, és/vagy

(d) körülbelül 3500–5600 cps viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt, továbbá körülbelül 20–45 tömeg% összmenyiségben egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipienst tartalmaz, azaz a megkötéssel, hogy ha a készítmény a fenti (d) pontban meghatározott hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmaz, akkor a készítményben lévő hidroxi-propil-metil-cellulóz összmenyisége 25,8 tömeg%-nál nagyobb.

Az utóbbi csoportba tartozó készítmények egyik alcsoportját azok a kompozíciók alkotják, amelyek körülbelül 35–65 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, körülbelül 5–40 tömeg% hidroxi-propil-metil-cellulózt, azaz

(a) körülbelül 40–60 cps viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt,

(b) körülbelül 3500–5600 cps viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt,

(c) körülbelül 80–120 cps viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt, és/vagy

(d) körülbelül 3500–5600 cps viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoportot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-csoportot tartalmazó hidroxi-propil-metil-cellulózt, továbbá körülbelül 20–45 tömeg% összmenyiségben egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipienst tartalmaznak.

Az utóbbi csoportba tartozó készítmények további alcsoportját azok a kompozíciók alkotják, amelyek körülbelül 40–60 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, körülbelül 10–30 tömeg%, a fenti (a)–(d) csoportba tartozó hidroxi-propil-metil-cellulózt vagy azok keverékét, és körülbelül 20–40 tömeg% összmenyiségben egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipienst tartalmaznak.

A fenti csoportba tartozó készítmények előnyös alcsoportját azok a kompozíciók alkotják, amelyek körülbelül 43,2–57,6 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, körülbelül 15–30 tömeg%, a fenti (a)–(d) csoportba tartozó hidroxi-propil-metil-cellulózt vagy azok keverékét, és körülbelül 22,4–36,8 tömeg% összmenyiségben egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipienst tartalmaznak.

Az utóbbi csoportba tartozó készítmények különösen előnyös alcsoportját azok a kompozíciók alkotják, amelyek körülbelül 43,2–57,6 tömeg% hatóanyagot, azaz 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, körülbelül 15–30 tömeg%, a fenti (a)–(d) csoportba tartozó hidroxi-propil-metil-cellulózt vagy azok keverékét, és körülbelül 22,4–36,8 tömeg% összmenyiségben egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipienst, éspedig (a) körülbelül 4–12 tömeg% mikrokristályos cellulózt, (b) körülbelül 5–20 tömeg% laktózt, (c) körülbelül 1–3 tömeg% magnézium-sztearátot, (d) körülbelül 10–30 tömeg% nátrium-citrátot és (e) körülbelül 1–15 tömeg% poli(vinil-pirrolidon)-t (povidont) tartalmaznak.

A fenti készítmények a 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint előnyösen hemifumarátsója formájában tartalmazzák, amelynek egyensúlyi oldhatósága 20 °C-os vízben 3,29 mg/ml.

A találmány szerinti készítmények különösen előnyös képviselői a példákban ismertetett kompozíciók.

Miként már közöltük, a 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin és gyógyászatilag alkalmazható sói értékes antidopaminerg hatással rendelkeznek, és például antipszichotikus hatóanyagokként (többek között pszichotikus rendellenességek manifesztálódásának kezelésére) vagy a hiperaktivitás kezelésére használhatók fel. A találmány tárgya tehát továbbá eljárás meleg vérűek – köztük em-

berek – pszichotikus állapotainak (például pszichózisainak) kezelésére oly módon, hogy a kezelendő meleg vérűnek a találmány szerinti készítmény hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány tárgya továbbá eljárás meleg vérűek – köztük emberek – hiperaktivitásának kezelésére oly módon, hogy a kezelendő meleg vérűnek a találmány szerinti készítmény hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány szerinti készítmények szakember számára jól ismert, hagyományos gyógyszer-technológiai eljárásokkal, például nedvesgranulálással, közvetlen tablettázással, száraz tömörítéssel és hasonló módszerekkel alakíthatók ki. A találmány szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményeket például a hatóanyag, azaz a 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin vagy gyógyászatilag alkalmazható sója, a gélesítőszer (előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulózt) és az egyéb excipiensek elegyítésével alakíthatjuk ki. Egy előnyös megoldás szerint a hatóanyag, azaz a 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin vagy gyógyászatilag alkalmazható sója, a gélesítőszer (előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulózt) és az egyéb excipiensek elegyítésével tablettává préselhető keveréket alakítunk ki, majd ezt a keveréket tablettákká préseljük vagy kapszulákba töltjük.

Az elegyítést előnyösen úgy végezzük, hogy a megfelelő komponenseket összekeverjük, a keveréket nedvesen granuláljuk, a granulátumot szárítjuk, majd őröljük, ezután síkosítószerrel, például magnézium-sztearáttal keverjük össze, végül a kapott keveréket tablettákká préseljük vagy kapszulákba töltjük.

A találmány szerinti készítményeket előnyösen a következő műveletsorral állítjuk elő:

(a) a 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját összekeverjük a gélesítőszerrel (előnyösen hidroxi-propil-metil-cellulózzal) és az egyéb excipiensekkel,

(b) a keveréket nedvesen granuláljuk,

(c) a granulátumot szárítjuk,

(d) a megszáritott granulátumot őröljük,

(e) az őrlményhez síkosítószerrel, például magnézium-sztearátot keverünk, és

(f) a kapott keveréket tablettákká préseljük.

A dóziségségekre ismert módon egy vagy több bevonószerekből álló egy vagy több bevonatot vihetünk fel. Bevonószerekként például a következő anyagokat használhatjuk: sellak, zein, hidroxi-propil-cellulóz, hidroxi-propil-metil-cellulóz, etil-cellulóz, polimetakrilátok, poli(vinil-acetát)-ftalát, cellulóz-acetát-ftalát, triacetin, tributil-szebacát, polietilénlikol, titán-dioxid és hidroxi-propil-metil-cellulóz keveréke, és hasonlók.

A hatóanyag felszabadulásának módját a találmány szerinti készítményekből kioldódott hatóanyag mennyiségének mérésével vizsgálhatjuk. A hatóanyag kioldódásának mértékét ismert módszerekkel követhetjük; ilyen például az amerikai egyesült államokbeli Gyógyszerkönyvben (US Pharmacopeia, USP) ismertetett forgókosaras módszer (I. készülék) vagy áztatásos

módszer (II. készülék). Az egyik lehetséges mérési mód szerint a készítményt vizes közegbe, például vízbe vagy vizes sósavoldatba merítjük, majd 24 órán keresztül időről időre mintát veszünk a közegből, és nagynyomású folyadékkromatográfiával (HPLC), UV-detektálással meghatározzuk a kioldódott hatóanyag koncentrációját a közegben. Eljárhatunk például úgy, hogy a tablettát körülbelül 900 ml vízbe merítjük, és a fenti módon felvesszük a kioldódás időbeli változásának görbét (kioldódási profil). Más megoldás szerint a kioldódási profilt forgókosaras módszerrel vesszük fel, amelynek során a tablettát 750 ml 0,1 mólos vizes sósavoldatba merített kosárban 37 °C-on 2 órán át 100 fordulat/perc sebességgel forgatjuk, majd a kioldó közeg pH-ját 250 ml 0,2 mólos foszfátpuffer hozzáadásával 6,2-re állítjuk be. A 8., 9. és 10. példa szerinti készítmény így meghatározott kioldódási profilját az 1. ábrán szemléltetjük.

A találmány szerinti készítményekből a hatóanyag előnyösen legalább 8 órán keresztül szabályozott módon szabadul fel. Így például a 2. példa szerint előállított készítményből 16 óra alatt szabadul fel a hatóanyag körülbelül 90%-a, míg az 1. példa szerint előállított készítményből 8 óra alatt szabadul fel a hatóanyag körülbelül 90%-a.

Az 1., 2. és 12. példa szerinti készítmények esetén vizsgáltuk a plazma hatóanyag-koncentrációjának időbeli változását. Az eredményeket a 2. ábrán szemléltetjük. Az 1. és 2. példa szerinti készítmény a találmánynak megfelelő, míg a 12. példa szerinti, azonnali hatóanyag-felszabadulású készítmény összehasonlíthatóként szolgál. A vizsgálatokat a következőképpen végeztük.

A vizsgálatokba összesen 32 beteget vontunk be. 16 beteget az „A” csoportba, 16 másik beteget a „B” csoportba soroltunk. Kétnapos gyógyszermentes időszak után (a vizsgálat 1. és 2. napja) mindkét csoport betegeinek 9 napon át (a vizsgálat 3–11. napja) naponta kétszer beadtuk a 12. példa szerinti, azonnali hatóanyag-felszabadulású készítményt. A dózist lépésenként 25 mg-ról 200 mg-ra emeltük. A vizsgálat 12. napjától kezdődően a két csoportot eltérően kezeltük. Az „A” csoportba tartozó betegeket véletlenszerűen három kezelési csoportba soroltuk, és az egyes csoportokat a következőképpen kezeltük: a betegeknek éhgyomorral 12 óránként egy-egy 100 mg hatóanyag-tartalmú, a 12. példa szerint előállított, azonnali hatóanyag-felszabadulású tablettát adtunk be (1. kezelés); a betegeknek éhgyomorral egy-egy 400 mg hatóanyag-tartalmú, a 2. példa szerinti tablettát adtunk be (2. kezelés); a betegeknek étkezés közben egy-egy 400 mg hatóanyag-tartalmú, a 2. példa szerinti tablettát adtunk be (3. kezelés). A „B” csoportba tartozó betegeket véletlenszerűen szintén három kezelési csoportba soroltuk, és az egyes csoportokat a következőképpen kezeltük: a betegeknek éhgyomorral 12 óránként egy-egy 100 mg hatóanyag-tartalmú, a 12. példa szerint előállított, azonnali hatóanyag-felszabadulású tablettát adtunk be (1. kezelés); a betegeknek éhgyomorral egy-egy 400 mg hatóanyag-tartalmú, az 1. példa sze-

rinti tablettát adtunk be (4. kezelés); a betegeknek étkezés közben egy-egy 400 mg hatóanyag-tartalmú, az 1. példa szerinti tablettát adtunk be (5. kezelés). Ezeket a kezeléseket a vizsgálat 12., 16. és 20. napján végeztük. A vizsgálat 13. és 17. napjának estjén minden betegnek 200 mg dózist adtunk be a 12. példa szerinti, azonnali hatóanyag-felszabadulású készítmény formájában, míg a vizsgálat 14., 15., 18. és 19. napján minden betegnek napi 200 mg dózist adtunk be, a 12. példa szerint előállított tabletták napi kétszeri adagolásával. A vizsgálat 3., 10., 11., 14., 15., 18. és 19. napján a reggeli dózis beadása előtt minden betegtől vérmintát vettünk. A vizsgálat 12., 16. és 20. napján a betegektől közvetlenül a készítmény beadása előtt, majd a készítmény beadását követő 36 órán át előre meghatározott időközönként vettünk vérmintákat. Folyadék/folyadék extrakcióval, és ezt követő nagy teljesítményű folyadékkromatográfálással meghatároztuk az egyes vérmintákban a hatóanyag koncentrációját (a detektálást UV-abszorbancia alapján végeztük). A mért értékek alapján felvettük az 1. példa (n=11), a 2. példa (n=10) és a 12. példa (n=10 az „A” csoportban és 12 a „B” csoportban) szerinti készítmények esetére a plazma hatóanyag-tartalmának időbeli változását szemléltető görbét, amit a 2. ábrán mutatunk be. Az egyes görbék alatti átlagos területet (AUC) 24 órás adagolási intervallumra vonatkoztatva, valamint az átlagos maximális vérszinteket (C_{max}) az A) táblázatban közöljük.

A) táblázat

A példa száma	„A” csoport		„B” csoport	
	AUC _{0–24}	C _{max}	AUC _{0–24}	C _{max}
1.	–	–	4886	565
2.	5609	433	–	–
12.	5347	703	4818	563

A hatóanyag szükséges dózisa szakember számára jól ismert tényezőktől, köztük az adagolás módjától, a kezelés tartamától, a pszichotikus állapot súlyosságától, a beteg korától és testtömegétől, a hatóanyag aktivitásától és a beteg reagálásától függően változik. A kezeléshez szükséges dózist a fenti tényezők figyelembevételével szakember egyszerűen meghatározhatja, és a beteg mindenkorai szükségleteihez illesztheti. A hatóanyagot hatásos mennyiségben adjuk be meleg vérűeknek (köztük embereknek); a hatásos napi dózis rendszerint körülbelül 0,01–40 mg/testtömeg-kg lehet. Orális adagoláskor a hatóanyag dózisa rendszerint körülbelül 0,1–40 mg/testtömeg-kg lehet. A hatóanyagot rendszerint körülbelül 25, 50, 200, 300 vagy 400 mg-os dózisonként adjuk be.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket rendszerint dózisegységek, különösen előnyösen tabletták formájában használjuk fel.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti készítmények az azokkal orvosilag összeférhető más gyógyhatású vagy profilaktikus anyagokkal

és/vagy gyógyszerkészítményekkel együtt is adagolhatók. A találmány szerinti készítmények laboratóriumi állatokon a minimális hatásos dózis sokszorosában beadva sem fejtek ki toxicitásra utaló tüneteket.

A találmányt az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesebben ismertetjük. A hatóanyagként felhasznált 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint és gyógyászati-lag alkalmazható sóit a 240 228 és 282 236 számú európai közzétételi iratban és a 4 879 288 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszerekkel állíthatjuk elő.

1. példa

Az 1. táblázatban megadott összetételű tablettákat a következő eljárással állítottuk elő.

Bolygókeverőbe 3453,8 g 11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarátot, 1144,7 g laktózt, 381,5 g mikrokristályos cellulózt és 900 g METHOCEL^(R) E50LV-t mértünk be, és az anyagokat körülbelül 3 percig homogenizáltuk.

A keveréket a bolygókeverőben nedvesen granuláltuk, tisztított víz felhasználásával. A nedves masszát fluid ágyas szárítóban körülbelül 65 °C-on szárítottuk mindaddig, amíg a szárítási veszteség (nedvességmérővel mérve) körülbelül 3% alá nem csökkent.

A megszáritott granulátumot kalapácsos malomban vagy hasonló, nagy sebességgel üzemelő malomban előreálló késállítással áttörtük egy megfelelő (például 20–40 mesh) szálávolságú szitán. A magnézium-sztearátot megfelelő (például 20–40 mesh) szálávolságú szitán átszítáltuk, majd hagyományos (például Patterson–Kelley gyártmányú ikerhéjas) homogenizátorban körülbelül 3 percig homogenizáltuk az áttört, megszáritott granulátummal. A homogenizátumot hagyományos (például Kilian LX–21 típusú) körforgó tablettázógépen tablettáztuk. A következő összetételű tablettákat kaptuk.

1. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	460,51	57,6
Laktóz (NF minőségű)	152,62	19,1
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	50,87	6,3
METHOCEL ^(R) E50LV Premium ⁽²⁾	120,00	15,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

⁽¹⁾11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

⁽²⁾A METHOCEL^(R) E50LV Premium egy 40–60 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxipropoxi-tartalmú hidroxipropil-metil-cellulóz (gyártja: The

Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) E50LV Premium viszkozitása 48 cp, metoxitartalma 28,9 tömeg%, hidroxi-propoxi-tartalma 9,0 tömeg%-nál kisebb (azaz 8,0 tömeg%) volt.

(3)A termék már nem tartalmazza.

Az így előállított készítmény hatóanyagának plazmabeli koncentrációját és annak időbeli változását a 2. ábra szemlélteti.

2. példa

Megismételtük az 1. példában leírt eljárást azzal a különbséggel, hogy METHOCEL^(R) E50LV mellett METHOCEL^(R) E4M-et is használtunk. A következő összetételű tablettákat állítottuk elő.

2. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	460,51	57,6
Laktóz (NF minőségű)	81,74	10,2
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	81,75	10,2
METHOCEL ^(R) E50LV Premium ⁽²⁾	120,00	15,0
METHOCEL ^(R) E4M Premium CR ⁽⁴⁾	40,00	5,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

(1)11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

(2)A METHOCEL^(R) E50LV Premium egy 40–60 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) E50LV Premium viszkozitása 48 cp, metoxitartalma 28,9 tömeg%, hidroxi-propoxi-tartalma 9,0 tömeg%-nál kisebb (azaz 8,0 tömeg%) volt.

(3)A termék már nem tartalmazza.

(4)A METHOCEL^(R) E4M Premium CR egy 3500–5600 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) viszkozitása 4364 cps, metoxitartalma 28,5 tömeg%, hidroxi-propoxi-tartalma 7,8 tömeg% volt.

Az így előállított készítmény hatóanyagának plazmabeli koncentrációját és annak időbeli változását a 2. ábra szemlélteti.

3. példa

Az 1. példában leírthoz hasonló eljárással állítottuk elő a következő összetételű tablettákat.

3. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	345,38	43,2
Laktóz (NF minőségű)	49,31	6,2
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	49,31	6,2
Nátrium-citrát	100,00	12,5
METHOCEL ^(R) K100LV Premium CR ⁽²⁾	200,00	25,0
METHOCEL ^(R) K4M Premium CR ⁽⁴⁾	40,00	5,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

(1)11-[4-(2/-2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

(2)A METHOCEL^(R) K100LV Premium CR egy 80–120 cps viszkozitású, 19–24 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2208-ra előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában felhasznált METHOCEL^(R) K100LV Premium CR hidroxi-propoxi-tartalmának 9,0 tömeg%-nál kisebbnek kell lennie.

(3)A termék már nem tartalmazza.

(4)A METHOCEL^(R) K4M Premium CR egy 3500–5600 cps viszkozitású, 19–24 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2208-ra előírt minőségi követelményeknek.

4. példa

Az 1. példában leírthoz hasonlóan állítottuk elő a következő összetételű tablettákat.

4. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	345,38	43,2
Laktóz (NF minőségű)	89,31	11,1
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	89,31	11,1
Nátrium-citrát	100,00	12,5
METHOCEL ^(R) K100LV Premium CR ⁽²⁾	200,00	25,0

4. táblázat (folytatás)

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
METHOCEL ^(R) E4M Premium CR ⁽⁴⁾	40,00	5,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

⁽¹⁾11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

⁽²⁾A METHOCEL^(R) K100LV Premium CR egy 80–120 cps viszkozitású, 19–24 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2208-ra előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában felhasznált METHOCEL^(R) K100LV Premium CR hidroxi-propoxi-tartalmának 9,0 tömeg%-nál kisebbnek kell lennie.

⁽³⁾A termék már nem tartalmazza.

⁽⁴⁾A METHOCEL^(R) E4M Premium CR egy 3500–5600 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek.

5. példa

Az 1. példában leírthoz hasonlóan állítottuk elő a következő összetételű tablettákat.

5. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	345,38	43,2
Laktóz (NF minőségű)	69,31	8,7
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	69,31	8,7
Nátrium-citrát	100,00	12,5
METHOCEL ^(R) K100LV Premium CR ⁽²⁾	200,00	25,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

⁽¹⁾11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

⁽²⁾A METHOCEL^(R) K100LV Premium CR egy 80–120 cps viszkozitású, 19–24 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2208-ra előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) K100LV Premium CR hidroxi-propoxi-tartalmának 9,0 tömeg%-nál kisebbnek kell lennie

⁽³⁾A termék már nem tartalmazza

6. példa

Az 1. példában leírthoz hasonló eljárással állítottuk elő a következő összetételű tablettákat.

6. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	345,38	43,2
Povidon ⁽⁵⁾ (USP minőségű)	40,00	5,0
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	38,62	4,8
Nátrium-citrát	200,00	25,0
METHOCEL ^(R) E50LV Premium ⁽²⁾	80,00	10,0
METHOCEL ^(R) E4M Premium CR ⁽⁴⁾	80,00	10,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

⁽¹⁾11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

⁽²⁾A METHOCEL^(R) E50LV Premium egy 80–120 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) E50LV Premium hidroxi-propoxi-tartalmának 9,0 tömeg%-nál kisebbnek kell lennie.

⁽³⁾A termék már nem tartalmazza.

⁽⁴⁾A METHOCEL^(R) E4M Premium CR egy 3500–5600 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek.

⁽⁵⁾Ez az anyag egy 29–32 K-értékű poli(vinil-pirrolidon)-polimer (PLASDONE^(R) K-29/32 néven gyártja az ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA). A termék megfelel az USP-ben a Povidonra előírt minőségi követelményeknek.

7. példa

Az 1. példában leírthoz hasonló eljárással állítottuk elő a következő összetételű tablettákat.

7. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	345,38	43,2
Povidon ⁽⁵⁾ (USP minőségű)	40,00	5,0

7. táblázat (folytatás)

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	38,62	4,8
Nátrium-citrát	200,00	25,0
METHOCEL ^(R) E50LV Premium ⁽²⁾	80,00	10,0
METHOCEL ^(R) E4M Premium CR ⁽⁴⁾	80,00	10,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

(1) 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

(2) A METHOCEL^(R) E50LV Premium egy 80–120 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxipropil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) E50LV Premium hidroxipropoxi-tartalmának 9,0 tömeg%-nál kisebbnek kell lennie.

(3) A termék már nem tartalmazza.

(4) A METHOCEL^(R) E4M Premium CR egy 3500–5600 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxipropoxi-tartalmú hidroxipropil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek.

(5) Ez az anyag egy 90 K-értékű poli(vinil-pirrolidon)-polimer (PLASDONE^(R) K-90 néven gyártja az ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA). A termék megfelel az USP-ben a Povidonra előírt minőségi követelményeknek.

8–10. példák

Az 1. példában leírthoz hasonló eljárással állítottuk elő a 8. táblázatban megadott összetételű tablettákat.

8. táblázat

Komponens	8. példa		9. példa		10. példa	
	A komponens mennyisége		A komponens mennyisége		A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%	mg/tabletta	tömeg%	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	345,38	43,2	345,38	43,2	345,38	43,2
Laktóz (NF minőségű)	109,31	13,7	69,31	8,7	49,31	6,2
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	109,31	13,7	69,31	8,7	49,31	6,2
Nátrium-citrát	100,0	12,5	100,0	12,5	100,0	12,5
METHOCEL ^(R) K100LV Premium CR ⁽²⁾	120,00	15,0	200,00	25,0	200,00	25,0
METHOCEL ^(R) K4M Premium CR ⁽⁴⁾	–	–	–	–	40,0	5,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–	q. s.	–	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0	16,00	2,0	16,00	2,0

(1) 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

(2) A METHOCEL^(R) K100LV Premium CR egy 80–120 cps viszkozitású, 19–24 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxipropoxi-tartalmú hidroxipropil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2208-ra előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) K100LV Premium CR viszkozitása 90 cps, metoxitartalma 22,7 tömeg%, hidroxipropoxi-tartalma 8,5 tömeg% volt.

(3) A termék már nem tartalmazza.

(4) A METHOCEL^(R) K4M Premium CR egy 3500–5600 cps viszkozitású, 19–24 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxipropoxi-tartalmú hidroxipropil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2208-ra előírt minőségi követelményeknek. A fenti példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) viszkozitása 4105 cps, metoxitartalma 22,3 tömeg%, hidroxipropoxi-tartalma 9,7 tömeg% volt.

Az így előállított készítmények hatóanyagainak kioldódási profilját az 1. ábra szemlélteti.

11. példa

Az 1. példában leírthoz hasonló eljárással állítottuk elő a következő összetételű tablettákat.

11. táblázat

Komponens	A komponens mennyisége	
	mg/tabletta	tömeg%
Hatóanyag ⁽¹⁾	345,38	43,2
Povidon ⁽⁴⁾ (USP minőségű)	80,00	10,0
Mikrokristályos cellulóz (NF min.)	138,62	17,3
Nátrium-citrát	100,00	12,5
METHOCEL ^(R) E4M Premium CR ⁽²⁾	80,00	10,0
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.	–
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	16,00	2,0

⁽¹⁾11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

⁽²⁾A METHOCEL^(R) E4M Premium CR egy 3500–5600 cps viszkozitású, 28–30 tömeg% metoxitartalmú és 7–12 tömeg% hidroxi-propoxi-tartalmú hidroxi-propil-metil-cellulóz (gyártja: The Dow Chemical Company, Michigan, USA). A termék megfelel az USP-ben a HPMC 2910-re előírt minőségi követelményeknek. A példában ténylegesen felhasznált METHOCEL^(R) E4M Premium CV viszkozitása 4364 cps, metoxitartalma 28,5 tömeg%, hidroxi-propoxi-tartalma 7,8 tömeg% volt.

⁽³⁾A termék már nem tartalmazza.

⁽⁴⁾Ez az anyag egy 90 K-értékű poli(vinil-pirrolidon)-polimer (PLASDONE^(R) K-90 néven gyártja az ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA). A termék megfelel az USP-ben a Povidonra előírt minőségi követelményeknek.

12. példa

A következő összetételű bevonatos tablettákat állítottuk elő:

A mag komponensei	mg/tabletta
Hatóanyag ⁽¹⁾	115,13
Povidon ⁽²⁾ (USP minőségű)	8,33
Dikalcium-foszfát-dihidrát (USP minőségű)	10,00
Mikrokristályos cellulóz (NF minőségű)	32,88
Nátrium-keményítő-glikolát (NF minőségű)	8,33
Laktóz (NF minőségű)	22,33
Magnézium-sztearát (NF minőségű)	3,00
Tisztított víz ⁽³⁾	q. s.
A bevonat komponensei	mg/tabletta
Hidroxi-propil-metil-cellulóz 2910 ⁽⁴⁾ (USP min.)	5,00
Polietilenglikol 400 (NF minőségű)	1,00

Sárgavas(III)-oxid (NF minőségű) 0,15
 Titán-dioxid (USP minőségű) 1,85

⁽¹⁾11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-hemifumarát

5 ⁽²⁾Ez az anyag egy 90 K-értékű poli(vinil-pirrolidon)-polimer (PLASDONE^(R) K-90 néven gyártja az ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA). A termék megfelel az USP-ben a Povidonra előírt minőségi követelményeknek.

⁽³⁾A termék már nem tartalmazza.

10 ⁽⁴⁾A felhasznált hidroxi-propil-metil-cellulóz a Shin-Etsu Ltd. (Japán) PHARMACOAT^(R) 606 nevű terméke, amelynek viszkozitása 4,5–8,0 cps, metoxitartalma 28–30 tömeg%, hidroxi-propoxi-tartalma 7–12 tömeg% volt.

A fenti összetételű, azonnali hatóanyag-felszabadulású készítményt a következőképpen állítottuk elő: A hatóanyagot, a povidont, a dikalcium-foszfát-dihidrátot, továbbá a mikrokristályos cellulóz és a nátrium-keményítő-glikolát egy részét körülbelül 5 percig homogenizáltuk egy keverő-granuláló berendezésben (például Littleford MGT granulálógéppben). Keverés közben az elegyhez annyi vizet adtunk, hogy jól granulálható masszát kapjunk. A nedves masszát megfelelő (például 6,35 mm) száltávolságú szitával felszerelt kúpos malmon bocsátottuk át, majd a kapott granulátumot fluid ágyas szárítóberendezésben, körülbelül 65 °C belépő hőmérsékletű levegővel szárítottuk mindaddig, amíg a szárítási veszteség 2,5 tömeg% alá nem csökkent. A szárított granulátumot megfelelő (például 20 mesh) száltávolságú szitával felszerelt malomban (például kalapácsos malomban) aprítottuk. A kapott granulátumot homogenizátorba (például V-homogenizátorba) töltöttük, hozzáadtuk a laktózt és a mikrokristályos cellulóz és a nátrium-keményítő-glikolát maradékát, és az elegyet körülbelül 5 percig homogenizáltuk. A magnézium-sztearátot megfelelő (például 40 mesh) száltávolságú szitán átszitáltuk, majd hozzáadtuk a fenti homogenizátumhoz, és a homogenizálást még körülbelül 3 percig folytattuk. Ezután a homogenizátumot hagyományos körforgó tablettázógéppel tablettákká préseltük. A kapott tablettákat drázsírozóüstbe helyeztük, és a filmbevonat komponenseinek [hidroxi-propil-metil-cellulóz, polietilenglikol 400, sárga vas(III)-oxid, titán-dioxid] vizes szuszpenziójával kezelve, körülbelül 80 °C bemeneti levegő-hőmérsékleten 45 filmbevonattal láttuk el.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

50

1. Nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy gélesítőszert és 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipiennsel együtt.

55

2. Az 1. igénypont szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy gélesítőszerként hidroxi-propil-metil-cellulózt tartalmaz.

60

10

3. A 2. igénypont szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy körülbelül 5–50 tömeg% hidroxipropilmetilcellulózt, és pedig

(a) körülbelül 40–60 cps viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxicsoprotot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxipropoxi-csoportot tartalmazó hidroxipropilmetilcellulózt,

(b) körülbelül 3500–5600 cps viszkozitású, körülbelül 28–30 tömeg% metoxicsoprotot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxipropoxi-csoportot tartalmazó hidroxipropilmetilcellulózt,

(c) körülbelül 80–120 cps viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoprotot és körülbelül 7 tömeg%-nál kezdődő, de 9 tömeg%-nál kevesebb hidroxipropoxi-csoportot tartalmazó hidroxipropilmetilcellulózt,

(d) körülbelül 3500–5600 cps viszkozitású, körülbelül 19–24 tömeg% metoxicsoprotot és körülbelül 7–12 tömeg% hidroxipropoxi-csoportot tartalmazó hidroxipropilmetilcellulózt,

vagy a felsoroltak keverékét tartalmazza, *azzal a megkötéssel*, hogy ha a készítmény a (d) típusba tartozó hidroxipropilmetilcellulózt tartalmazza, akkor a készítményben lévő hidroxipropilmetilcellulóz összmenyisége 25,8 tömeg%-nál nagyobb.

4. A 3. igénypont szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy körülbelül 5–40 tömeg% (a)–(d) típusba tartozó hidroxipropilmetilcellulózt vagy azok keverékét tartalmazza.

5. A 4. igénypont szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy körülbelül 8–35 tömeg% (a)–(d) típusba tartozó hidroxipropilmetilcellulózt vagy azok keverékét tartalmazza.

6. Az 5. igénypont szerinti nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy körülbelül 10–30 tömeg% (a)–(d) típusba tartozó hidroxipropilmetilcellulózt vagy azok keverékét tartalmazza.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy körülbelül 15–30 tömeg% (a)–(d) típusba tartozó hidroxipropilmetilcellulózt vagy azok keverékét tartalmazza.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több gyógyászati alkalmaszható excipiensként mikrokristályos cellulózt, laktózt, magnézium-sztearátot, nátrium-citrátot és/vagy poli(vinil-pirrolidon)-t tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több gyógyászati alkalmaszható excipiensként (a) körülbelül 4–20 tömeg% mikrokristályos cellulózt, (b) körülbelül 5–20 tömeg% laktózt, (c) körülbelül 1–3 tömeg% magnézium-sztearátot, (d) körülbelül 10–30 tömeg% nátrium-citrátot és/vagy (e) körülbelül 1–15 tömeg% poli(vinil-pirrolidon)-t tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint hemifumarátsóként tartalmazza.

11. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az egy vagy több gyógyászati alkalmaszható excipiens(ek) között pH-módosító anyagot tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy pH-módosító anyagként nátrium-citrátot tartalmaz.

13. Az 1–12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény meleg vérűek pszichotikus állapotainak vagy hiperaktivitásának kezelésében való felhasználásra.

14. Eljárás az 1–12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászati alkalmaszható sóját egy gélesítőszerrel és egy vagy több további excipiensekkel elegyítjük.

15. Eljárás az 1–12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(a) a 11-[4-(2-/2-hidroxi-etoxi/-etil)-1-piperazinil]-dibenzo[b,f][1,4]tiazepint vagy gyógyászati alkalmaszható sóját összekeverjük a gélesítőszerrel és az egyéb excipiensekkel,

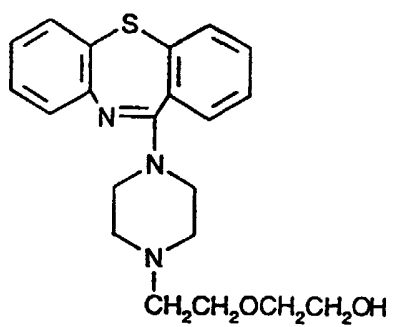
(b) a keveréket nedvesen granuláljuk,

(c) az anyagot szárítjuk,

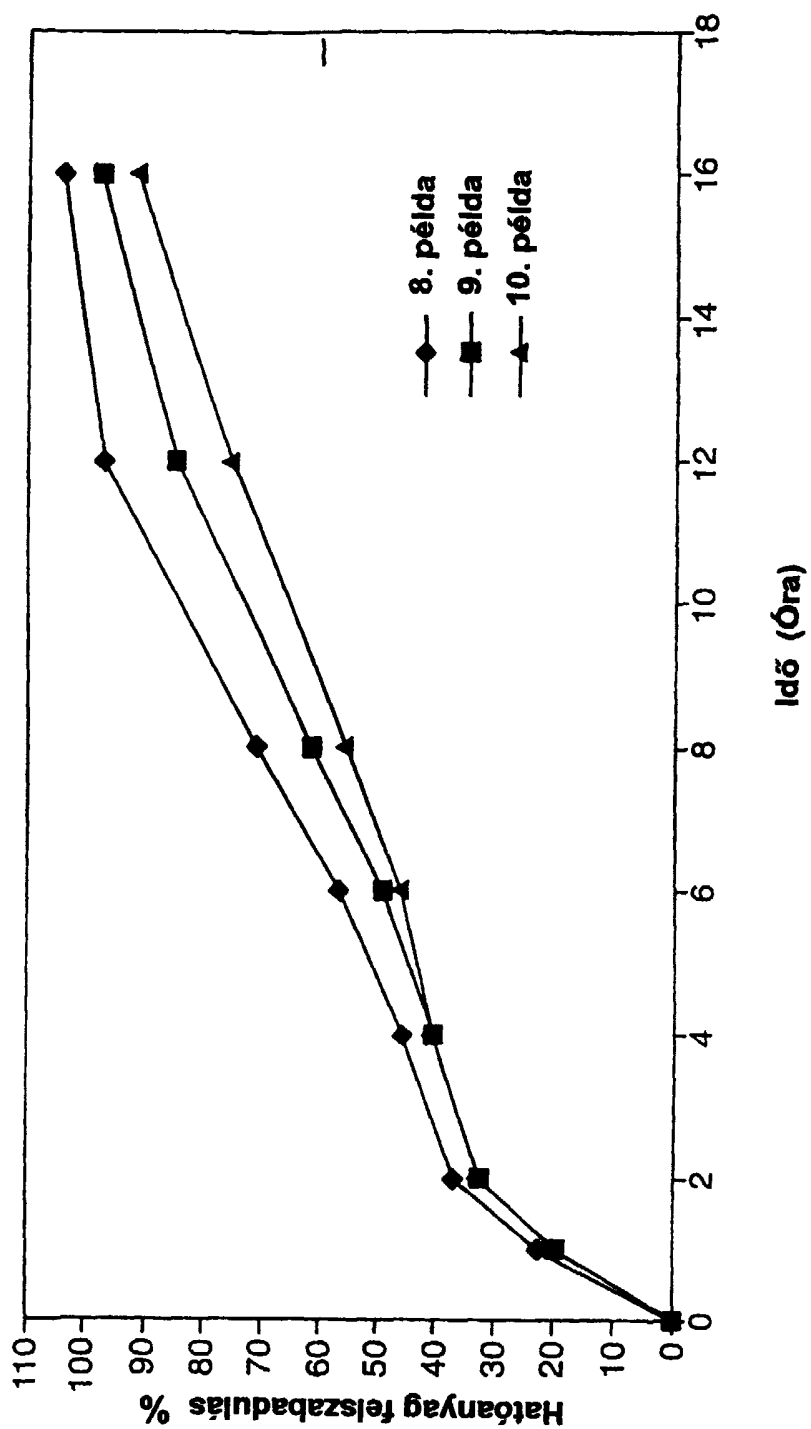
(d) a megszáritott anyagot öröljük,

(e) az anyagot síkosítószerrel keverjük össze, és

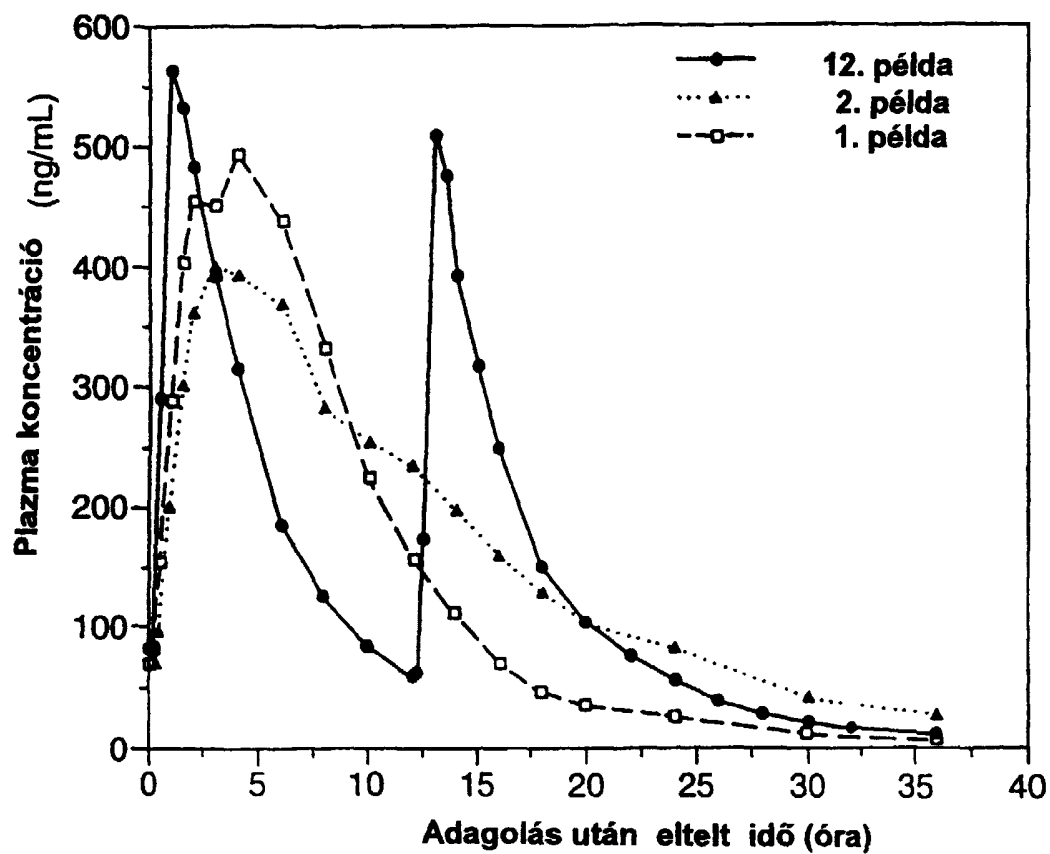
(f) a kapott keveréket tablettákká préseljük, és kívánt esetben a tablettákat bevonjuk.



(I)



1. ábra



2. ábra