

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-1162**
(22) Přihlášeno: **30.09.1998**
(30) Právo přednosti: **30.09.1997 US 1997/60493**
(40) Zveřejněno: **13.09.2000**
(**Věstník č. 9/2000**)
(47) Uděleno: **18.06.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **29.07.2009**
(**Věstník č. 30/2009**)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/020426**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/016313**

(11) Číslo dokumentu:

300 725

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 243/10 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 5229382; US 5602897; EP 0738514.

(73) Majitel patentu:
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US

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

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

(54) Název vynálezu:
2-Methylthienbenzodiazepinová formulace

(57) Anotace:
Je popsána formulace, která jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát, a jeden nebo více nosičů, jako olejovitý nosič nebo cholesterolový mikrokuličkový nosič. Výhodnou účinnou složkou je monohydrát olanzapin pamoátu.

CZ 300725 B6

2–Methylthienbenzodiazepinová formulace

Oblast techniky

5 Tento vynález se týká farmaceuticky elegantní formulace, která jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát a jeden nebo více nosičů.

Dosavadní stav techniky

10 2–Methyl–4–(4–methyl–1–piperaziny)–10H–thien[2,3-b]–[1,5]benzodiazepin, který je zde dále označován jako „olanzapin“, je známý jako velmi slibná sloučenina při léčení psychotických pacientů a v současné době pro tyto účely obchodně dostupný. Psychotičtí pacienti jsou často nemožoucí, což způsobuje potíže při posuzování, zda obdržel pacient vhodnou dávku léčiva. Přihlašovatelé objevili, že může být za určitých podmínek žádoucí formulovat olanzapin jako zásobní formulaci nebo jako formulaci pro okamžité intramuskulární podání při spolehlivém zajištění konzistence a požadované dávky účinné látky a předpokládaném komfortu při podávání.

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

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

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

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

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

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je formulace, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát a jeden nebo více nosičů.

40 Předmětem tohoto vynálezu je také formulace, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát a olejovitý nosič.

45 Předmětem tohoto vynálezu je rovněž formulace, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát a cholesterolový mikrokuličkový nosič.

Výhodným provedením tohoto vynálezu je formulace, jejíž podstata spočívá v tom, že účinnou složkou je monohydrát olanzapin pamoátu.

Vynález je dále podrobněji objasněn v širších souvislostech.

Vynález řeší formulaci, obsahující olanzapin ve formě jeho pamoátové soli nebo solvátu a olejovitý nebo cholesterolový mikrokuličkový nosič.

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

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

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

Dále jsou, v tabulce 1, uvedeny typické příklady rentgenových difrakčních diagramů pro formu II, které reprezentují diagramy, na kterých jsou pro charakteristické D–vzdálenost mezi plochami uvedeny jejich typické relativní intenzity:

20

Tabulka 1

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

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

5

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

10 Tabulka 2

Olanzapin pamoát monohydrát

d-Vzdálenost Intenzita

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

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

Tabulka 3

Olanzapin pamoát dimethanolát

d-Vzdálenost Intenzita

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

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

Tabulka 4

Olanzapin THF solvát

<u>d-Vzdálenost</u>	<u>Intenzita</u>
14,59	100
7,78	16
7,24	56
7,00	19
6,37	12
6,04	11
6,01	11
4,85	19
4,69	42
4,39	25
4,28	19
3,95	13
3,84	20

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

Tabulka 5

Olanzapin pamoát aceton solvát

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

5 Další zejména výhodný olanzapin pamoát solvát je bis(olanzapin) pamoát monohydrate, který má charakteristický Rentgenový práškový difrakční diagram, uvedený následujícím přehledem zjištěných interplanárních d-vzdáleností a relativních intenzit, jak je uvedeno v tabulce 6.

Tabulka 6

Bis(olanzapin)monohdrát

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

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

Formulace podle vynálezu mohou obsahovat jako účinnou látku v podstatě čistou formu II.
„V podstatě čistý“ zde znamená formu II s méně než 15 % asociovanými nežádoucími poly-

5 morfními formami olanzapinu (zde „nežádoucí formy“), výhodně pod 5 % nežádoucí formy, a ještě výhodněji méně než 2 % nežádoucí formy. Dále, „v podstatě čistá“ forma II obsahuje méně než asi 5 % nežádoucích chemických nečistot nebo zbytků rozpouštědla nebo vody. Výraz „v podstatě čistá“ forma II výhodně znamená, že vzorek obsahuje pod asi 0,05 % acetonitrilu, výhodněji, méně než asi 0,005 % acetonitrilu.

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

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

Tabulka 7

15 Olanzapin dihydrát D

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

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

5

Tabulka 8
Olanzapin dihydrát B

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

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

Tabulka 9

Olanzapin dihydrát E

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

10

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

15

Olanzapin dihydrát D se připravuje extenzivním mícháním technického olanzapinu, jak je popsáno v „přípravě 9“, ve vodném prostředí. Termín „vodné prostředí“ znamená, že rozpouštědlem

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

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

Mezi metody pro charakterizaci sloučenin patří například analýza rentgenového práškového difrakčního diagramu, termogravimetrická analýza (TGA), stanovení smáčecích vlastností, rozstříkacích vlastností, diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC), titrační analýza na vodu a ¹H-NMR analýza pro stanovení obsahu rozpouštědla. Pro potvrzení struktury vyráběné sloučeniny se dá také použít řádkovací elektronová mikroskopie (SEM), měření porozity, HPLC na obsah zbytků rozpouštědel, použitelnost v injekční stříkačce, světelná mikroskopie velikosti částic, stanovení velikosti povrchu, infračervená (IR) spektroskopie (pro solvát zejména v krystalické formě), nejvyšší hustota a těkavost.

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

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

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

Alternativně se dají použít vodné suspenze celulóзовých nebo polysacharidových gum, včetně natrium karboxymethylcelulóza nebo alginátu sodného, které mohou způsobit zpomalení uvolňování olanzapinu, olanzapin pamoátu nebo jeho solvátu. Mohou se také použít jiné přírodní nebo syntetické biopolymery, jako jsou chitosany, želatiny, kolageny, hyaluronové kyseliny a podobně. Dále je třeba uvést, že se může přidat až asi 30 % hmotnostních přísad, ovlivňujících rychlost uvolňování.

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

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

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

nereagoval v zjistitelném měřítku chemicky a nevyvolával při podávání do těla pacienta fyziologické reakce. Výhodnými oleji jsou rostlinné oleje jako sojový olej, podzemnicový olej, sezamový olej, olej ze semen bavlníku, kukuřičný olej, olivový olej, ricinový olej, palmový olej, mandlový olej, rafinované frakcionované oleje, jako je MIGLYOL 810, MIGLYOL 812 a pod. a deriváty olejů, jako je MIGLYOL 840 a pod.. Nejvýhodnější olej je MIGLYOL 812 a frakcionovaný kokosový olej. Mohou se použít i další oleje, pokud splňují shora specifikované požadavky. Příkladem antihydratačních nebo gelovacích činidel jsou různé soli organických kyselin, například mastných kyselin, které mají od asi 8 (výhodně alespoň 10) do asi 22 (výhodně do asi 20) atomů uhlíku, např. hlinité, zinečnaté, hořečnaté nebo vápenaté soli kyseliny laurové, palmitové, stearové a podobně. Tyto soli mohou být mono-, di- nebo trisubstituované, podle mocnosti kovu a oxidačního stupně kovu vůči kyselině. Konkrétně jsou vhodné soli hliníku s kyselinami typu mastných kyselin. Výhodné jako uvedená hydrogenační činidla jsou monostearát hlinitý a distearát hlinitý. Z dalších může být vhodný tristearát hlinitý, mono- a distearát vápenatý, magnesium mono- a distearát a odpovídající palmitáty, lauráty a pod. Koncentrace těchto antihydratačních činidel je obvykle počítána na hmotnost oleje plus činidla, a je obvykle mezi 1 a 10 % nejčastěji mezi 2 a 5 % hmot. Příležitostně může být koncentrace založena na jiné bázi. Pro zvýšení viskoelasticity nebo pro odstranění nežádoucích vlastností také mohou být do olejů přidány přírodní a syntetické vosky, lecitiny, tokoferoly a jejich estery, jako je tokoferol acetát nebo tokoferol sukcinát, ricinový olej modifikovaný polyoxyethylenem (např. CREMOPHOR EL), polyoxyethylenový hydrogenovaný ricinový olej, (CREMOPHOR RH40, CREMOPHOR RH60), estery mastných kyselin (např. ethyl- a methyl- oleát) a cholesterol a jeho deriváty. Vosky jsou výhodně voleny z rostlinných, živočišných nebo syntetických zdrojů. Výhodné zdroje jsou rostlinné nebo syntetické. Tak například Karnaubský vosk a včelí vosk. Včelí vosk je dostupný v různých stupních čištění, včetně bílého vosku a žlutého včelího vosku. Mohou se používat další syntetické vosky nebo deriváty vosků, jako je CRODACOL CS-50, CROTHIX, POLAWAX, SYNCROWAX, polyoxyethylen sorbitalové deriváty včelího vosku (např. G-1726[®]) a podobně.

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

Aby se docílilo prodloužení uvolňování olanzapinu, používá se biodegradabilní materiál, diacetát sacharózy hexaisobutyrylát (SDHB), v roztoku s farmaceuticky přijatelným rozpouštědlem nebo rozpouštědly jako je ethanol a polyethylenglykol. Pro modifikaci nebo prodloužení uvolňování olanzapinu se mohou použít další kompozice SDHB, obsahující činidla prodlužující uvolňování účinné látky v koncentracích do asi 20% hmot., jako je například propylenglykol, PLURONICy, celulózy, lecitiny, oleje a podobně.

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

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

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

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

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

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

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

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

Stručně lze uvést, že roztok vodného surfaktantu polyvinyl alkoholu (PVA) se vyrábí rozpouštěním PVA v deionizované vodě. Polyvinylalkohol má vhodně koncentrace až 6%, což je známo jako efektivní, ale může se omezit pokud viskozita pracovního prostředí příliš vysoká. Pro účely tohoto vynálezu je výhodná koncentrace polyvinylalkoholu 1%, (5 g PVA se přidává do 500 ml deionizované vody). Roztok surfaktantu se míchá magnetickou míchací tyčkou a zahřívá se na 50 až 60 °C po dobu několika hodin, dokud se všechny PVA nerozpustí a roztok se pak nechá zchladnout na pokojovou teplotu. Roztok PVA surfaktantu se pak přemísť do plastové nádoby s čtvercovým půdorysem a promíchává se shora poháněným míchadlem rychlostí 450 ot./min. Olanzapin a cholesterol se pak rozpustí v methylenchloridu. Disperzní fáze se nalije přímo a najednou do roztoku PVA za doprovodného míchání a získaná směs se nechá ještě 18 hodin míchat při pokojové teplotě, aby se umožnilo odpaření methylenchloridu a vytvoření cholesterolových mikrokuliček.

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

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

Termín „savci“, jak je zde používán, znamená třídu Mammalia vyšších obratlovců. Termín „savec“ zahrnuje, ne však výlučně, i člověka. Termín „léčení“, jak je zde používán, zahrnuje i prevenci jmenovaných stavů nebo zmírnění nebo eliminaci stavu, který je definován.

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

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

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

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

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

Výhodně má formulace prodloužené rovnoměrné uvolňování farmaceuticky účinného množství olanzapinu, nebo pamoátové soli nebo jejich solvátů, po dobu delší než 7 dní, ještě výhodněji alespoň 14 dní, nejvýhodněji až 30 dní, při počátečním uvolnění méně než 15 % aktivní složky. Termín „počáteční uvolnění“ je pro odborníky srozumitelný a znamená okamžité uvolnění části účinné složky po podání dávky. Kromě toho, výhodná formulace je injekční pro jehlu 21 gauge nebo menší při injekčním objemu 2 ml nebo menším. Další vhodné vlastnosti má použití

excipientů, které jsou toxicologicky a farmaceuticky přijatelné. Formulace se žádají v jednotkových dávkách, vhodných především pro subkutánní nebo intramuskulární podávání.

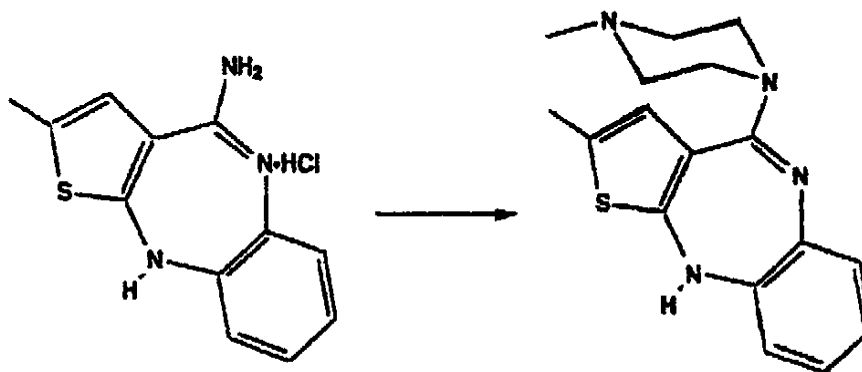
- Formulace, které jsou zde chráněné, se mohou použít samotné nebo v kombinaci s jednou další. Podle nosiče, který byl zvolen, se mohou formulace, které jsou zde chráněné, zejména používat pro rychle působící intramuskulární podávání nebo jako zásobní směsi. Olanzapinové formulace s olejovitými nosiči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

Příklady provedení vynálezu

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

Příprava I

Technicky čistý olanzapin



Meziprodukt I

Ve vhodné tříhrdlé baňce byly smíseny následující složky:

Dimethylsulfoxid (analyt.)	6 obj. dílů
Meziprodukt I	75 g
N-Methylpiperazin (reagent)	6 ekvivalentů

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

- Pro odstranění amoniaku, který se tvoří v průběhu reakce, byl instalován přívod dusíku. Reakční směs byla zahřívána na 120 °C a tato její teplota byla udržována na uvedené hodnotě po celou dobu trvání reakce. Reakce byla sledována analyticky pomocí HPLC, až byl obsah nezreagovaného meziproduktu I asi 5 %. Po ukončení reakce byla reakční směs ponechána pomalu zchladit na 20 °C (asi 2 hodiny). Poté byla reakční směs převedena do vhodné tříhrdlé baňky s kulatým dnem na vodní lázni. K tomuto roztoku bylo za doprovodného míchání přidáno 10 objemových dílů methanolu reakční čistoty a reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 30 minut. Pak byly pomalu přidány během asi 30 minut tři objemové díly vody. Reakční kaše byla ochlazená na nulu až 5 °C a byla míchána 30 minut. Produkt byl zfiltrován a vlhký koláč byl promyt chlazeným methanolem. Vlhký filtrační koláč byl sušen pod vakuem při 45 °C přes noc. Produkt byl identifikován jako technický olanzapin.

Výtěžek: 76,7 %; Čistota: 98,1 %

Příprava 2

Forma II

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

- 10 Výtěžek: 197 g.

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

15 Příprava 3

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

- 20 A. Olanzapin (3,12 g, 0,01 mol) byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (50 ml) za současného zahřívání. Odděleně byla v tetrahydrofuranu (100ml) s pomocí zahřívání rozpuštěna kyselina pamoová (3,88 g, 0,01 mol). Tyto dva roztoky byly smíseny a zfiltrány přes cellitové lože, přičemž byla směs stále zahřívána. Získaný žlutý roztok byl převeden do Buchiho baňky a odpařen za sníženého tlaku (teplota lázně 50 °C). Po odpaření asi 50 ml rozpouštědla byl přidán ethanol (50 ml) v odpařování se pokračovalo. Dále bylo po odebrání dalších 50 ml rozpouštědla přidáno opět
25 dalších 50 ml ethanolu. V odpařování se pokračovalo dokud se nedostavila krystalizace. Získané žluté krystaly byly odděleny filtrací a sušeny pod vysokým vakuem při teplotě 120 °C. T.t. 203 až 205 °C. OK podle ¹H NMR, ¹³C NMR a MS. Čistota podle HPLC byla stanovena na 99,61 %

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

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

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

35

Příprava 4

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

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

Příprava 5

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

5 Do 250 ml tříhrdlé baňky vybavené magnetickým míchadlem byly přidány tetrahydrofuran (THF) (60 ml), kyselina pamoová (2,49 g, 6,41 mmol) a olanzapin (2,0 g, 6,40 mmol). Získaná kaše byla míchána při 20 až 25 °C za účelem rozpuštění (asi 20 min). K takto získanému THF roztoku byl v průběhu 10 minut přidán methanol (30 ml). Ihned po přidání veškerého množství a po promíchání byla polovina kaše zfiltrována. Vlhký koláč (1) byl poté sušen pod vakuem při 10 50 °C, což poskytlo 2,07 g. Zbývající kaše byla promíchávána 2 hodiny při pokojové teplotě a zfiltrována. Získaný vlhký koláč (2) byl pak sušen pod vakuem přes noc při 50 °C, což poskytlo 2,16 g. V obou případech byl vznikající produkt identifikován jako olanzapin pamoát THF solvát pomocí XRPD, TGA (12,7 a ž 13,5 %), a NMR analýzou (12, 2 až 12,9 % THF, sůl 1:1).

15

Příprava 6

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

20

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

30 Příprava 7

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

35

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

40

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

45

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

byl sušen pod vakuem při 35 až 40 °C, což poskytlo bis(olanzapin) pamoát aceton solvát (4,54 g) podle XRPD, TGA (5,8 %), GC (5,57 % aceton), a NMR analýzy (2:1 sůl).

Příprava 8

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

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

Příprava 9

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

100 g vzorek technického olanzapinu (viz příprava 1) byl rozmíchán ve vodě (500 ml). Tato směs byla míchána při asi 25 °C po dobu asi 5 dní. Takto získaný produkt byl izolován pomocí vakuové filtrace. Takto získaný produkt byl identifikován jako Dihydrát D olanzapin pomocí rentgenový práškový analýzy. Výtěžek: 100 g. TGA ztráta hmotnosti byla 10,2 %.

Příprava 10

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

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

Výtěžek: 0,3 g.

- 40 Příprava 11

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

45 10g vzorek technického olanzapinu byl rozmíchán ve vodě (88 ml). Tato směs byla míchána při asi 25 °C po dobu 6 hodin. Produkt byl izolován pomocí vakuové filtrace. Takto získaný produkt byl identifikován jako Dihydrát B olanzapin pomocí rentgenový práškový analýzy.

Výtěžek: 10,86 g.

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

- 0 = velikost částic olanzapinu nebyla stanovena
- O-F = jemně mletý olanzapin
velikost částic menší než 5 μm
- 5 O-C = hrubě mletý olanzapin
velikost částic od 20 až 60 μm
- OPDM-C = hrubě mletý olanzapin pamoát dimethanolát
velikost částic from 20 až 60 μm
- OPDM-F = jemně mletý olanzapin pamoát dimethanolát
velikost částic menší než 5 μm
- 10 OPMH = olanzapin pamoát monohydrát
- OPMH-F = olanzapin pamoát monohydrát jemně mletý
velikost částic menší než 5 μm
- BOPM nebo BOP = bis(olanzapin) pamoát monohydrát
- 15 BOPM-F nebo BOP=F = jemně mletý bis(olanzapin) pamoát monohydrát; velikost částic
menší než 5 μm
- aq = vodný, vodná, vodné
- PEG200 = polyethylen glykol, který má střední molekulovou hmotnost 200
- EtOH = ethanol
- 20 CHITOSAN[®] nízkomolekulární = deacetylovaný chitin s malou nebo velkou molekulovou
(„s nízkou MW“) hmotností
vysokomolekulární
(„s vysokou MW“)
- NaCMC = natrium karboxymethylcelulóza, sodná sůl
- Wrt = s ohledem na
- 25 BFIJ[®]-52 = surfaktant na bázi polyoxoethylen(2)cetyletheru
- karnauba = vosk
- G-1726[®] = polyoxythylen(20)serbitolový derivát včelího vosku
- 30 PLURONIC = neiontové surfaktanty, které jsou blokovými kopolymery propylen oxidu a
ethylen oxidu. Propylen oxidový blok je proložen mezi dvěma ethylenoxidovými bloky. Poly-
(oxyethylen)ové skupiny jsou na obou koncích polyoxypropylenového řetězce
- $$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a(\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{O})_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$$
- 35 Fyzikální forma takto získaného produktu je označena písmeny: „L“ znamená kapaliny, „P“
pasty „F“ pevné látky. Úvodní číslice (první dvě číslice, v tříčíslicovém kódu) v numerickém
označení, násobené číslem 300, udávají střední molekulovou hmotnost hydrofobního produktu).
Poslední číslice, pokud se násobí číslem 10, udává aproximativní obsah ethylen oxidu
v molekule.
- 40 NF = „National Formulary“ = souhlasí se standardy pro polaxamer, což je generické označení
pro PLURONICy
- LF a D = nízkopěňivá varianta
Zahrnuje:
PLURONICS F68
PLURONICS F 68NF
45 PLURONICS L121

PLURONICS L092

- 5
MIGLYOL 810 = triglyceridy frakcionovaných mastných kyselin z rostlinných olejů C8 a C10 (kaprylová kyselina/kaprinová kyselina)
- MIGLOYOL 812 = se liší od 810 pouze v poměru C8/C10o. Má více C10, vyšší viskozitu a jeho teplota zákalu je vyšší.
- 10
MIGLOYOL 840 = propylen glykol diester nasycených kyselin rostlinných olejů s délkami řetězce C a C10 (kaprinová kyselina/kaprylová kyselina).
- 15
CREMAPHOR EL = derivát ricinového oleje a ethylen oxidem polyethoxylovaný ricinový olej. Směs hydrofobních podílů obsahující estery ricinolejových kyselin, glycerin a polyglykolové etery a ricinový olej a hydrofilní podíl, obsahující polyethylenglykol a ethoxylovaný glycerin.
- CHREMAPHORE RH40. = 40 molů ethylenoxidu na mol hydrogenovaného ricinového oleje.
- 20
CHREMAPHORE RH60 = 60 molů ethylenoxidu na mol hydrogenovaného ricinového oleje.
- POVIDONE USP(K-30) = polyvinylpyrrolidon podle United States Farmacopeia XXIII: hodnota k: 30 (vnitřní viskozita)
- 25
synonyma a-tokoferolu = vitamin E, alfa tokoferol, 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyl-tridecyl)-6-chromanol
- NMP = 1-methyl-2-pyrrolidinon
- 30
CROTHIX = PEG 150 pentaerythritol tetrastearát
- SYNCROWAX = syntetický včelí vosk
- POLAWAX = vosk v emulzi
- 35
TWEEN 20 = polyoxyethylen 20 sorbitan monolaurát a laurát ester sorbitolu. „20“ znamená 20 molů ethylenoxidu kopolymerováno s jedním molem sorbitolu.
- 40
TWEEN 80 = polyoxyethylen 20 sorbitan monolaurát a laurát ester sorbitolu. „20“ znamená 20 molů ethylenoxidu kopolymerováno s jedním molem sorbitolu.

Příklad 1

45
PLURONICS®: PLURONIC® F68NF (50 g) byly smíseny v 111 ml vody HLCP čistoty. Tato směs byla přerušovaně míchána stěrkou a chlazena v chladícím zařízení. Aby se napomohlo rozpuštění pevného materiálu, bylo použito ultrazvukové zařízení byla. Tato směs byla chlazena a míchána dokud nevznikl čirý produkt. Olanzapin (300 mg) byl smísen s 10 ml roztoku PLURONICu® a stěrkou homogenizován. Ta to směs byla ponechána v lednici dokud nebyla dále použita.

50

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

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

Příklad 13

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

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

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

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

Příklad 28

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

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

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

10

Příklad 41

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

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

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

Příklad 57

5 Gelovaný olej: Pro zgelování oleje bylo v baňce přidáno 25 g aluminum monostearátu do 475 g
sezamového oleje. Tyto oleje byly smíseny pomocí stacionárního mixéru s antikorovým
míchadlem, přičemž byly současně zahřívány na olejové lázni na teplotu 155 °C po dobu
20 minut. V průběhu procesu byl systémem proháněn plynný dusík. Poté byl olej ponechán
ochladit na pokojovou teplotu. Do kádinky byl navážen mletý olanzapin (120 mg) a bylo přidáno
10 3,88 ml gelovaného sezamového oleje. Tato směs byla důkladně míchána stěrkou až byla
homogenní.

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

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

Příklad 61

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

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

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

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

Příklad 97

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

Příklad 98

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

Příklad 99

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

Příklad 100

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

Příklad 101

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

Příklad 102

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

Příklad 103

50 Lecitin/Cholesterol/POVIDONE USP (K-30) ethylcelulóza/NMP: Hrubě mletý 2,5821 g NMP a 25,4 mg olanzapin (300,7 mg), ethylcelulózy byly dobře smíchány. K těmto složkám bylo přidáno 248,0 mg POVIDONE USP (K-30), 2,0008 g of cholesterol a 2,6020 g of lecitin. Tato formulace byla dobře promíchána. Tato směs se rozdělila do vrstev a byla ohřát a na 37 °C teplé lázni po dobu 5 minut. Měkká kusová směs zkoagulovala na hustý roztok. Pak byl přidán lecitin

(2,5074 g) a směs byla dobře promísena. Formulace někdy jevila tendenci ztrácet gelovitou koagulační formu a tvořit suspenzi olanzapinu.

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

Př. č.	Účinná složka	Vehikulum	Koncentrace účinné složky ve vehikulu	Příklad, podle kterého se postupuje
104	O-C	Lecitin	41,6 mg/g	95
105	O-C	10% alfa-tokoferol, 90% Lecitin	30 mg/ml	96
106	O	25% NMP, 75% Lecitin	41,6 mg/ml	97
107	O	75% Lecitin, 25% NMP	30 m/ml	97
108	O-C	25% NMP, 75% Lecitin	41 mg/g	97
109	O-C	27,8% NMP, 72,2% Lecitin	30 mg/ml	97
110	O	31,5% Cholesterol, 3,9% POVIDONE USP (K-30), 0,8% Ethyl celulóza, 63,7% NMP	63,7 mg/g	98
111	O	20,6% Cholesterol, 2,6% POVIDONE USP (K-30), 0,5% Ethyl celulóza, 42,7% NMP, 34,6% Lecitin	15,0 mg/g	(a) 98 (b) následuje zředění lecitinem
112	O-C	2,6% POVIDONE USP (K-30), 20,6% Cholesterol, 0,5% ethyl celulóza, 76,3% NMP	41,6 mg/g	99
113	O-C	19,7% Cholesterol, 2,46% POVIDONE USP (K-30), 0,54% Ethyl celulóza, 39,8% NMP, 33,5% Lecitin	39,8 mg/g	99
114	O-C	7,9% alfa-tokoferol, 0,3% Ethylcelulóza, 2,63% POVIDONE USP (K-30), 21% Cholesterol, 68,1% Lecitin,	31,55 mg/g	(a) 100 (b) následuje zředění lecitinem
115	O-C	0,25% Ethylcelulóza, 2,5% PVP, 20% Cholesterol, 7,7% alfa-tokoferol, 69,5% Lecitin	29 mg/g	103

116	O	66,8% Lecitin, 0,25% ethylcellulóza, 2,5% POVIDONE, USP(K-30), 20% Cholesterol, 20% alfa-tokoferol	30 mg/ml	100
117	O-C	25,9% NMP, 0,26% Ethyl celulóza, 2,49% POVIDONE USP (K-30), 20,1% Cholesterol, 51,3% Lecitin,	30 mg/ml	101

Příklad 118

Olanzapin–Cholesterolové mikročástice

5

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

10

Oddělení mikročástic:

Metoda 1: Roztok PVA/olanzapin byl přelit přes síta 100 a 230 mesh (USA std.). Oddělené hrubé i jemné podíly byly odstraněny. Částice byly vymyty ze síta 230 mesh vodou a zfiltrovány na Buchnerově nálevce s použitím filtračního papíru Whatman #4 za podpory vakua. Takto oddělené částice byly přeneseny na vážicí misku a ponechány na vzduchu dosušit.

15

Velikost získaných částic: >63 μm – < 150 μm .

Metoda 2: Roztok PVA/olanzapin byl vakuově zfiltrován na Buchnerově nálevce přes filtrační papír Whatman #4 a promyt vodou. Částice byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Částice byly za sucha přesity přes síto a 30 mesh (USA std.) pro odstranění velkých částic.

20

Metoda 3: Roztok PVA/olanzapin roztok byl přelit přes síto 230 mesh (USA std.). Částice byly vymyty ze síta vodou a zfiltrovány na Buchnerově nálevce s filtračním papírem Whatman #4 za vakua. Částice byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit.

25

Velikost získaných částic: > 63 μm .

Metoda 4: Roztok PVA/olanzapin roztok přes síto 230 mesh (USA std.). Částice byly vymyty ze síta vodou zfiltrovány na Buchnerově nálevce s filtračním papírem Whatman #4 za vakua. Částice byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Suché částice byly přesity přes síto 100 mesh (USA std.). Velikost získaných částic: >63 μm – < 150 μm .

30

Metoda 5: Roztok PVA/olanzapin byl přelit přes síto 100 mesh (USA std.). Částice byly vymyty ze síta vodou, zfiltrovány na Buchnerově nálevce s filtračním papírem Whatman #4 za vakua. Částice byly přeneseny do vážicí misky a ponechány na vzduchu dosušit. Velikost získaných částic: > 150 μm . Přesitý PVA/olanzapin byl centrifugován a dekatován. Pelety byly vakuově zfiltrovány s použitím Buchnerovy nálevky přes filtrační papír Whatman #4, přeneseny do vážicí misky a na vzduchu dosušeny. Velikost získaných částic < 150 μm .

35

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

40

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

Příklad číslo	Aktivní složka	Excipient	Jiné excip./konc.	Koncentrace aktivní složky (teoretická)	Rozpouštědlo aktivní složky	Extrakční lázeň	Rychlost míchání	Doba míchání	Získávání mikročástic
133	O-F	Choles.		29,6%	35 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA	400 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
134	O-F	Choles.	10% kyselina olejová	34,5%	25 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA	400 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
135	O-F	Choles.	10% kyselina olejová	32,3%	30 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA	400 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
136	O-F	Choles.		20,5%	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1% PVA	380 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
137	O-F	Choles.	-	37,3%	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1% PVA	250 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
138	O-F	Choles.	-	23,5%	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1% PVA	300 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
139	O-F	Choles.	-	31,8%	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1% PVA	400 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
140	O-F	Choles.	2,5% ethyl oleát	25,3%	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA	400 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
141	O-F	Choles.	10% ethyl oleát	24,6%	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA	400 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
142	O-F	Choles.	20% ethyl oleát	24,7%	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA	400 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
143	O-F	Choles.	20% ethyl oleát	19,3%	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA	380 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
144	O-F	Choles.	10% G-1726 ®	28,9%	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA	375 ot./min.	16 hod.	Metoda 4
145	O-F	Choles. acetát		(30%)	30 ml CH ₂ Cl ₂	320 ml 1% PVA	346 ot./min.		Metoda 6
146	O-F	Choles. acetát	-	5,2%	10 ml CH ₂ Cl ₂	60 ml 1% PVA	260 ot./min.	3 hod.	Metoda 2

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

Příklad č.	Aktivní složka	Excipient	Jiné excip./ konc.	Koncentrace aktivní složky (teoretická)	Rozpouštědlo aktivní složky	Extrakční lázeň	Rychlost míchání	Doba míchání	Získávání mikročástic
157	O-F	Choles. oleát	-	8,0%	10 ml CH ₂ Cl ₂	60 ml 1% PVA	260 ot/min	3 hod	Metoda 1
158	O-F	Choles. palmitát		(30%)	40 ml. CH ₂ Cl ₂	300 ml 1% PVA	350 ot/min		Metoda 6
159	O-F	Choles. palmitát		12,0%	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA		přes noc	Metoda 2
160	O-F	Choles. palmitát		7,3%	10 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1% PVA	400 ot/min	3,5 hod	Metoda 2
161	O-F	C ⁿ holes. palmitát		10,8%	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA	350 ot/min	15 hod	Metoda 1
162	O-F	Choles. palmitát		11,9%	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA	350 ot/min	15 hod	Metoda 5
163	O-F	Choles. stearát		7,4%	5 ml CH ₂ Cl ₂			3,5 hod	
164	O-F	Choles. stearát		(13%)	40 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1% PVA	400 ot/min	přes noc	Metoda 2

* "< 100, > 230 = (XXX%)" znamená výsledek pro prošetřovaný podíl s velikostí částic menší než 100 mesh a větší než 230 mesh. Tento sítím oddělený vzorek byl testován na účinnost, přičemž výsledky jsou uvedeny v procentech.

** ">150 = (XXX%) < 150 = (XXX%)" znamená pro podíl s velikostí částic větší než 150 μ m = výsledek testu na koncentraci olanzapinu v % a pro podíl s velikostí částic menší než 150 μ m = výsledek testu na koncentraci olanzapinu v procentech.

Příklad 165

Rozstříkovací sušení:

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

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

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

Přehled metod

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

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

Testy na králících

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

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

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

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

Testy na psech

Pro testy byli zvoleni laboratorní psi „beagle“, protože je farmakokinetika olanzapinu u těchto psů dobře známá. Jelikož není u jednotlivých pohlaví rozdílná farmakokinetika, nebyl při výběru psů pro testy brán na pohlaví ohled. Pro každou formulaci byli použiti tři psi. Psi byli dospělí (>6 měsíce staří) a vážili mezi 8 a 21 kg. Psům byly podány dávky jednotlivými injekcemi s použitím jehel 20 nebo 21 gauge do gluteálního svalu nebo do biceps femoris. Objem dávky se měnil s koncentrací formulace, ale nikdy nepřesáhl 2 ml na jednu injekci. Psům bylo podáno 10 mg olanzapinu/kg tělesné hmotnosti.

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

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

5

PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Formulace, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát a jeden nebo více nosičů.
- 15 2. Formulace podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát a olejovitý nosič.
3. Formulace podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje olanzapin pamoátovou sůl nebo její solvát a cholesterolový mikrokuličkový nosič.
- 20 4. Formulace podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinnou složkou je monohydrát olanzapin pamoátu.

25

Konec dokumentu
