

Ця заявка претендує пріоритет за попередньою заявкою США №60/060493, поданою 30 вересня 1997 року.

Цей винахід пропонує фармацевтично досконалу лікарську форму 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну (який у цьому описі названо "оланзапін") та його памоат або сольват.

Оланзапін виявився перспективним препаратом для лікування психотичних пацієнтів і зараз надходить у продаж з цією метою. Такі психотичні пацієнти часто не дотримуються режиму, що утруднює контроль отримання пацієнтом відповідної дози лікарського препарату. Заявники виявили, що особливо бажаним може бути вживання оланзапіну у вигляді лікарської форми пролонгованої дії ("депо") або у вигляді швидкодіючої лікарської форми для внутрішньом'язового введення для забезпечення постійного та відповідного дозування зазначеної лікарської речовини та для забезпечення дотримання режиму лікування зазначених пацієнтів.

Такі лікарські форми слід ретельно розробляти та добирати внаслідок того, що оланзапін має схильність до метастабільності, зазнає фармацевтично небажаної зміни кольору та має надзвичайно високу активність, яка потребує обережності для забезпечення однорідності та стабільності готової лікарської форми.

У типовому випадку для забезпечення пролонгованої дії фахівець повинен одержати активну речовину у формі складного ефіру. На жаль, молекула оланзапіну не придатна для одержання зазначеного складного ефіру.

На додаток до цього, заявники виявили, що оланзапін зазнає небажаної зміни кольору у разі контактування з деякими наповнювачами, у тому числі у складі порошкових сумішей. Зміна кольору посилюється при зберіганні на повітрі, при підвищених температурах, а також у вологому середовищі. Незважаючи на те, що зазначене явище зміни кольору не обов'язково викликає збільшення загальної кількості супутніх речовин, зміна кольору, як правило, вважається фармацевтично непринятною для комерційних цілей.

Крім того, відомо, що рН м'язової тканини може змінюватись у залежності від навантаження, стресу та пошкоджень, що може вплинути на розчинність лікарського засобу і, таким чином, на швидкість поглинання ін'єкційних лікарських засобів. Бажано, таким чином, знайти лікарську форму пролонгованого виділення для Ін'єкцій, для якої залежність швидкості виділення зазначеного активного інгредієнта від рН є мінімальною.

Заявники відкрили, що лікарська форма, яка містить оланзапін або його памоат чи сольват як активний інгредієнт, а також один або декілька носіїв, може задовільнити тривалу потребу у такій стабільній, фармацевтично прийнятній лікарській формі з контрольованою швидкістю виділення, яка може бути придатною як лікарська форма пролонгованої дії ("депо") або для швидкодіючого внутрішньом'язового або підшкірного застосування.

Цей винахід пропонує лікарську форму, до складу якої входять оланзапін або його памоат або сольват, та маслянистий або холестериновий мікросферичний носій.

Цей винахід, крім того, пропонує нові памоати оланзапіну. Такі солі є особливо придатними для одержання лікарських форм пролонгованого виділення, в яких швидкість виділення мінімальною мірою залежить від рН середовища.

Оланзапін може використовуватись, однак заявники виявили, що памоатам оланзапіну може віддаватись перевага з точки зору забезпечення тривалості виділення з вищезгаданих композицій. Придатними можуть бути також різноманітні сольватні форми оланзапіну або його памоатів, у тому числі, наприклад, дигідрати оланзапіну D, E та F, памоат оланзапіну, моногідрат, диметанолат, тетрагідрофуранові (TGF) та ацетоніві сольвати памоату оланзапіну. Корисними пори реалізації цього винаходу можуть бути також біс(оланзапін)памоат та його сольвати. Сіллю, якій віддається перевага, є моногідрат памоату оланзапіну. Сіллю, якій віддається перевага, є також моногідрат біс(оланзапін)памоату.

Зазначена лікарська форма може містити найстабільнішу безводну форму оланзапіну, яку у цьому описі названо Формою II; мають на увазі, однак, також інші форми оланзапіну.

Нижче у Таблиці 1 подано типовий приклад рентгенограми Форми II де d означає міжплощинну відстань, а інтенсивність означає типові відносні інтенсивності:

Таблиця 1

d (міжплощинні відстані)	інтенсивність
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

Вищенаведені рентгенограми було одержано за допомогою рентгенівського порошкового дифрактометру Siemens D5000, обладнаного мідним K α , джерело випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=1,541\text{\AA}$.

Сольватом оланзапіну памоату, якому віддається особлива перевага, є моногідрат памоату, що має типову рентгенограму, яка характеризується наведеними нижче у Таблиці 2 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями.

Таблиця 2

Оланзапіну памоату моногідрат

d (міжплощинні відстані)	інтенсивність
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

Іншим сольватом оланзапіну памоату, якому віддається особлива перевага, є памоату диметанолат, що має типову рентгенограму, яка характеризується наведеними нижче у Таблиці 3 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями.

Таблиця 3

Оланзапіну памоату диметанолат

d (міжплощинні відстані)	інтенсивність
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	100
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

Ще одним переважним сольватом оланзапіну памоату, якому віддається перевага, є тетрагідрофурановий сольват памоату, що має типову рентгенограму, яка характеризується наведеними нижче у Таблиці 4 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями.

Таблиця 4

Тетрагідрофурановий сольват оланзапіну памоату

d (міжплощинні відстані) інтенсивність	
14,59	100
7,78	16
7,24	56
7,00	19
6,37	12
6,04	11
6,01	19
4,85	19
4,69	42
4,39	25
4,28	19
3,95	13
3,84	20

Ще одним сольватом оланзапіну памоату, якому віддається особлива перевага, є ацетоновий сольват біс(оланзапін)памоату, що має типову рентгенограму, яка характеризується наведеними нижче у Таблиці 5 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями.

Таблиця 5

Ацетоновий сольват оланзапіну памоату

d (міжплощинні відстані)	інтенсивність
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

Крім того, переважним сольватом оланзапіну памоату, якому віддається особлива перевага, є моногідрат біс(оланзапін)памоату, що має типову рентгенограму, яка характеризується наведеними нижче у Таблиці 6 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями.

Таблиця 6

Біс(оланзапін)памоату моногідрат

d -міжплощинні	Відстані інтенсивність
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
7,41	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
2,84	16

Наведені рентгенограми памоатів та сольватів було одержано за допомогою дифрактометру Siemens D5000 з застосуванням $\text{Cu-K}\alpha$ випромінювання з довжиною хвилі 1,5406Å. Параметри приладу: розмір кроку 0,01°; швидкість сканування 1,0сек/крок; діапазон 2θ 4-35°; дифузorna щілина 0,6мм; щілина розсіяного випромінювання 1,0мм; вхідна щілина 0,2мм; 50 кВ; 40мА; твердотільний детектор Kevex. Зразки для аналізу вміщували у виймку тримача зразка.

До складу зазначеної лікарської форми за цим винаходом може входити як активний інгредієнт практично чиста Форма II. Термін "практично чиста", який використано у цьому описі, означає Форму II, що містить менше приблизно 15% небажаної поліморфної форми оланзапіну (яку у цьому описі названо "небажаною формою"), краще менше приблизно 5% небажаної форми, ще краще менше приблизно 2% небажаної форми. Крім того, "практично чиста" Форма II містить менше приблизно 5% небажаних хімічних домішок або залишкового розчинника або води. Зокрема, "практично чиста" Форма II у варіанті, якому віддається перевага, містить менше приблизно 0,05% ацетонітрилу, а у варіанті, якому віддається більша перевага — менше приблизно 0,005% ацетонітрилу.

Форма II є найстабільнішою відомою безводною формою оланзапіну і є, таким чином, важливою для комерційної розробки фармацевтично досконалої лікарської форми.

О-дигідрат означає кристалічну поліморфну модифікацію оланзапіну, дигідрат D (який у цьому описі названо "Дигідрат D"), який має типову порошкову рентгенограму, що характеризується наведеними нижче у Таблиці 7 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями.

Таблиця 7

Дигідрат D оланзапіну

d (міжплощинні відстані)	інтенсивність
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
4,1156	18,32
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	2,95
2,9637	0,48
2,907	2,42

2,8256	7,46
2,7914	3,61
2,7317	1,47
2,6732	5,19
2,5863	10,62

Іншим дигідратом, якому віддається особлива перевага, є кристалічна поліморфна модифікація оланзапіну, дигідрат В (який у цьому описі названо "Дигідрат В"), що має типову порошкову рентгенограму, яка характеризується наведеними нижче у Таблиці 8 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями:

Таблиця 8

Дигідрат В оланзапіну

d -міжплощинні відстані	інтенсивність
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

Іншим дигідратом, якому віддається особлива перевага, є кристалічна поліморфна модифікація оланзапіну, дигідрат Е (який у цьому описі названо "Дигідрат Е"), що має типову порошкову рентгенограму, яка характеризується наведеними нижче у Таблиці 9 міжплощинними відстанями d та відносними інтенсивностями:

Таблиця 9

Дигідрат Е оланзапіну

d (міжплощинні відстані)	інтенсивність
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

Порошкові рентгенограми, які наведено у Таблицях 7, 8 та 9, було одержано за допомогою мідного к джерела випромінювання з довжиною хвилі 1,541Å. Міжплощинні відстані у колонці з позначкою "d" подано у ангстремах. Було використано кремнієво-літєвий твердотільний детектор Kevex.

Дигідрат D оланзапіну одержують шляхом тривалого перемішування оланзапіну технічної чистоти, як описано у препаративному прикладі 9, у водному середовищі. Зазначений термін "водне середовище" означає водний розчинник, яким може бути вода або суміш розчинників, до складу якої входять вода та органічний розчинник, ступінь розчинності якого у воді є достатньою для забезпечення необхідної стехіометричної кількості води, що має міститися у зазначеній суміші розчинників. У разі використання суміші розчинників, зазначений органічний розчинник слід потім видаляти (залишаючи тільки воду) та/або замінити водою. Зазначений термін "тривале перемішування" означає тривалість перемішування від приблизно 4 год до приблизно 6 днів; однак фахівцям зрозуміло, що зазначена тривалість буде змінюватись у залежності від умов проведення реакції, тобто від температури, тиску та розчинника. Перевага віддається водним середовищам, які містять водний розчинник.

Завершення зазначеної реакції можна контролювати за допомогою порошкової рентгенографії та інших аналогічних способів, відомих досвідченому фахівцю. Далі наведено опис кількох таких способів.

До способів визначення характеристик сполуки належать, наприклад, порошковий рентгеноструктурний аналіз, термогравіметричний аналіз (ТГА), характеристики змочування, характеристики розпилення, диференційна сканувальна калориметрія (ДСК), об'ємний аналіз води та H^1 -ЯМР аналіз вмісту розчинника. Для визначення характеристик зазначеної сполуки можна застосовувати сканувальну електронну мікроскопію, визначення пористості, залишкової кількості розчинників (рідинна хроматографія високої ефективності, РХВЕ), придатності для введення за допомогою шприца, розміру частинок за допомогою оптичного мікроскопу, питомої площі поверхні, максимальної оптичної густини в інфрачервоному діапазоні (для сольватних/кристалічних форм), крихкості.

Зазначені дигідрати оланзапіну, описані у препаративних прикладах 9, 10 та 11, є справжніми дигідратами, які містять дві молекули води на молекулу лікарського засобу, де зазначені молекули води включено до кристалічної решітки зазначеної дигідратної сполуки.

До носіїв, які сприяють повільному абсорбуванню оланзапіну, належать як водні, так і неводні композиції.

Водні суспензії оланзапіну, памоатів оланзапіну або їх сольватів містять плуроніки (PLURONIC),

наприклад, PLURONIC F68, які, у разі належних концентрацій, желатинізуються при температурі тіла. Плуроніки при концентрації у межах від 40% до 45% желатинізуються у присутності оланзапіну при температурі тіла і могли б бути переважною композицією для такого застосування.

Згідно з альтернативними варіантами, пролонговане виділення оланзапіну, оланзапіну памоату або їх сольватів можуть забезпечити водні суспензії похідних целюлози або полісахаридів, у тому числі натрієвої карбоксиметилцелюлози або альгінату натрію. Можна застосовувати інші природні або синтетичні біополімери, наприклад, хітозани, желатини, колагени, галуранові кислоти тощо. Крім того, можна додавати модифікатори виділення в кількості до приблизно 30% (мас.).

Неводні композиції включають (але ними не обмежуються) гідрофобні плуроніки, пропіленгліколи, поліетиленгліколи та маслянисті композиції. До гідрофобних плуроніків належать плуроніки зі значенням показника гідрофільно-ліпофільного балансу менше 8. Їх можна поєднувати з оланзапіном, памоатами оланзапіну або їх сольватами у індивідуальному порядку або в комбінаціях з приблизно 30% (мас.) інших модифікаторів виділення, які уповільнюють поглинання в організмі.

Маслянисті композиції включають оланзапін, памоати оланзапіну або їх сольвати, суспендовані або солюбілізовані у маслах та маслах, загущених речовинами, які перешкоджають гідратації, або желатинувальними агентами. Зазначені речовини, які перешкоджають гідратації, або желатинувальні агенти надають масляній основі підвищену в'язкопружність (і, таким чином, підвищену структурну стабільність), завдяки чому уповільнюють проникнення фізіологічних рідин у зазначене масло, що пролонгує поглинання лікарського засобу.

Зазначене масло переважно вибирають з масел, які легко одержати у прийнятній чистій формі та які є фізіологічно та фармацевтично прийнятними. Зазначене масло, звичайно, має бути очищеним у мірі, достатній для того, щоб залишатись стабільним під час зберігання, не утворювати осаду під час відстоювання, не мати будь-яких помітних реакцій та не викликати жодних фізіологічних реакцій у разі введення в організм. До масел, яким віддається перевага, належать олії, наприклад, соєва олія, арахісова олія, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, оливкова олія, рицинова олія, пальмова олія, мигдалева олія, рафіновані фракціоновані олії, наприклад, MIGLYOL 810, MIGLYOL 812 тощо, та дериватизовані олії, такі як MIGLYOL 840 тощо. Найпереважнішою олією є MIGLYOL 812, фракціонована кокосова олія. Можуть використовуватись інші олії за умови, що вони задовольняють вищевказаним вимогам.

Прикладами речовин, які перешкоджають гідратації, або желатинувальних агентів є різні солі органічних кислот, наприклад, жирних кислот, які мають від приблизно 8 (переважно щонайменше 10) до приблизно 22 (переважно до приблизно 20) атомів вуглецю, наприклад, алюмінієві, цинкові, магнієві або кальцієві солі лауринової кислоти, пальмітинової кислоти, стеаринової кислоти тощо. Такі солі можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними, у залежності від валентності зазначеного металу та ступеню окиснення зазначеного металу зазначеною кислотою. Особливо придатними є алюмінієві солі таких жирних кислот. Серед речовин, які перешкоджають гідратації, перевага віддається моностеарату та дистеарату алюмінію. До інших речовин, які можуть бути придатними, належать тристеарат алюмінію, моно- та дистеарат кальцію, моно- та дистеарат магнію та відповідні пальмітати, лаурати тощо. Концентрація зазначених речовин, які перешкоджають гідратації, визначається, як правило, відносно маси зазначеного масла разом з зазначеним лікарським засобом і становить, як правило, від 1% (мас.) до 10% (мас), найчастіше від 2% (мас.) до 5% (мас.). У кожному конкретному випадку можуть бути придатними інші концентрації.

Для надання в'язкопружних властивостей та забезпечення ефектів уповільнення поглинання в зазначені масла можна також вводити воски, природні та синтетичні, лецитини, токоферолі та їхні складні ефіри, наприклад, токоферолу ацетат або токоферолу сукцинат, поліоксіетиленові похідні рицинової олії (наприклад, CREMOPHOR EL), поліоксіетиленові похідні гідрогенізованої рицинової олії (CREMOPHOR RH40, CREMOPHOR RH60), складні ефіри жирних кислот (наприклад, етил- та метилолеат), холестерин та його похідні. Воски, яким віддається перевага, походять з рослинних, тваринних або синтетичних джерел. До джерел, яким віддається перевага, належать рослинні або синтетичні джерела. Наприклад, до придатних восків належать карнаубський віск та бджолиний віск. Бджолиний віск випускається у продаж у різних ступенях очистки, у тому числі вибілений віск та невибілений віск. Можуть використовуватись інші синтетичні воски або похідні восків, наприклад, CRODACOL CS-50, CROTHIX, POLAWAX, SYNCROWAX, поліоксіетиленсорбітні похідні бджолиного воску (наприклад, G-1726®) тощо.

До зазначених масел можна додавати інші модифікатори виділення для прискорення або уповільнення виділення лікарського засобу. До них належать (але ними не обмежуються) олеїнова кислота, складні ефіри олеїнової кислоти, наприклад, етилолеат, бензиловий спирт, бензилбензоат тощо. До складу композицій на основі лецитину, які виконують роль модифікаторів виділення, належать (але ними не обмежуються) холестерин, етилцелюлоза, токоферолі, полівінілпіролідон та поліетиленгліколи. Зазначені домішки можна вводити у різних концентраціях до приблизно 30% (мас.) з метою забезпечення виділення лікарського засобу.

Для забезпечення пролонгованого виділення оланзапіну було використано матеріал, який піддається біохімічному розкладу, діацетат-гекеаізобутират сахарози (SDHB) у розчині з фармацевтично прийнятним розчинником або розчинниками, наприклад, етанолом та поліетиленгліколем. Для модифікування або подовження виділення оланзапіну можна використовувати інші композиції SDHB з модифікаторами виділення у концентраціях до приблизно 20% (мас), наприклад, з пропіленгліколем, плуроніками, целюлозами, лецитинами, маслами тощо.

До складу маслянистої лікарської форми, якій віддається перевага, входять оланзапін, його памоати або їх сольвати, масляний носій, желатинувальний агент або речовина, яка перешкоджає гідратації. Ще більша перевага віддається маслянистій лікарській формі, до складу якої входять моногідрат оланзапіну памоату, MIGLYOL 812 та вибілений віск.

Зазначений термін "мікрочастинка", який використовується у цьому описі, має звичайне значення, відоме досвідченому фахівцю. Таким чином, зазначений термін включає (але у жодному разі не обмежується ними) мікросфери, у яких зазначений активний інгредієнт може бути однорідно розподіленим у носії, або

мікрокапсули, у яких зазначений активний інгредієнт оточений чітко визначеною зовнішньою оболонкою тощо. Зазначені мікрочастинки можна одержати за допомогою таких способів та засобів, як комплексна коацервація, несумісність полімерів, міжфазна полімеризація, полімеризація *in situ*, випарювання/екстрагування розчинників, теплове та іонне желатинування, розпилювальне охолодження, псевдозріджений шар, обертальний диск, поділ суспензії шляхом центрифугування, розпилювальне сушіння, та інших способів засобів, відомих фахівцю.

Наприклад, холестеринові мікросфери можна одержувати, використовуючи випарювання розчинника, завдяки чому забезпечується ефективне захоплення оланзапіну, памоату оланзапіну або їх сольвату та тривале виділення оланзапіну в організмі. Процедура захоплення полягає в емульгуванні органічного розчину холестерину, дисперсної фази та необхідної активної речовини у технологічному розчині, водному розчині поверхнево-активної речовини. Зазначений водний розчин поверхнево-активної речовини забезпечує одержання стійкої емульсії та запобігає агломеруванню.

Емульгування можна здійснювати за допомогою звичайних способів, відомих фахівцям у цій галузі, до яких належать (але ними не обмежуються) перемішування за допомогою магнітної мішалки, змішувача, підвісної мішалки, прохідного гомогенізатора, статичного змішувача тощо.

До прикладів катіонних, аніонних та неіонних сполук, які можна використовувати як поверхнево-активні речовини, належать (але ними не обмежуються) полівініловий спирт (ПВС), карбоксиметилцелюлоза, желатина, полівінілпіролідон, Твін 80, Твін 20, лаурилсульфат натрію тощо. Концентрація зазначеної поверхнево-активної речовини повинна бути достатньою для стабілізації емульсії. Концентрація зазначеної поверхнево-активної речовини впливає на кінцевий розмір холестеринових мікросфер. Як правило, кількість зазначеної поверхнево-активної речовини у водному середовищі становить від 0,1% (мас.) до приблизно 20% (мас.) у залежності від самої поверхнево-активної речовини, розчинника, який застосовують для розчинення холестерину, та використаного технологічного середовища.

В альтернативних варіантах зазначеним технологічним середовищем може бути масло, яке не змішується з холестерином. Прикладами придатних масел можуть бути (але ними не обмежуються) мінеральне масло та силіконове масло. Для стабілізації емульсії та оптимізації кінцевого розміру одержуваних холестеринових мікросфер необхідно добирати поверхнево-активні речовини, придатні для маслянистого технологічного середовища. Крім того, поверхнево-активні речовини можна додавати до зазначеної дисперсної фази або холестеринової фази з метою сприятливого впливу на стабільність емульсії, розмір мікросфер та продуктивність.

До похідних холестерину, які використовують для забезпечення впливу на тривалість виділення, належать ацетат холестерину, гемісукцинат холестерину, олеат холестерину, пальмітат холестерину, стеарат холестерину тощо. Для забезпечення додаткового впливу на виділення можна використовувати домішки, сумісні з холестерином, наприклад, олеїнову кислоту, етилолеат, метилолеат, тристеарин тощо.

Концентрація емульгатора, тривалість перемішування, швидкість перемішування та температура перемішуваної емульсії впливають на швидкість видалення розчинника, розмір та якість одержуваних холестеринових мікросфер. Як правило, зазначені фактори слід регулювати з розрахунком на одержання мікросфер, придатних для ін'єкцій. Загально прийнятий діапазон розмірів мікрочастинок становить від 1мкм до 5000мкм. Переважним діапазоном розмірів мікрочастинок, придатних для парентерального введення, є діапазон від 20мкм до 500мкм. Найбільша перевага віддається діапазону від 30мкм до 200мкм. Ще більша перевага віддається діапазону від 40мкм до 100мкм.

Водний розчин поверхнево-активної речовини, полівінілового спирту (ПВС), одержують шляхом розчинення ПВС у деіонізованій воді. Відомо, що ефективними є концентрації полівінілового спирту до 6%, але вони можуть обмежуватись, якщо в'язкість технологічного середовища є дуже високою. Для цілей цього винаходу перевага віддається концентрації полівінілового спирту 1% (5г ПВС додають до 500мл деіонізованої води). Зазначений розчин поверхнево-активної речовини перемішують за допомогою магнітної мішалки та нагрівають при температурі від 50°C до 60°C протягом кількох годин до повного розчинення ПВС. Одержаному розчину дають охолотитися до температури приміщення. Одержаний розчин поверхнево-активної речовини (ПВС) виливають у пластиковий контейнер квадратного перерізу і перемішують за допомогою підвісної мішалки зі швидкістю 450об/хв. Оланзапін та холестерин розчиняють у хлористому метилені. Одержану дисперсну фазу негайно виливають безпосередньо в розчин ПВС при перемішуванні і продовжують перемішування протягом 18год при температурі приміщення для забезпечення випаровування хлористого метилену та утворення холестеринових мікросфер.

Зазначені холестеринові мікросфери можна збирати шляхом відділення зазначених мікросфер на стандартних ситах, промивання водою або іншим відповідним середовищем та сушіння на повітрі. Можна використовувати відомі фахівцям у цій галузі інші способи збирання та сушіння, а також фармацевтично прийнятне обладнання.

Розмір частинок оланзапіну, памоатів оланзапіну або їх сольватів, які використовуються у лікарських формах згідно з цим винаходом, можна контролювати та регулювати з застосуванням способів подрібнення частинок, відомих фахівцям у цій галузі, наприклад, повітряно-струменевого розмелювання. Розмір частинок подрібненого лікарського засобу може варіювати у межах від грубого до тонкоподрібненого в залежності від типу використовуваного лікарського засобу та необхідних характеристик виділення активної речовини з зазначеного лікарського засобу. Середній розмір частинок грубого помелу лежить у межах від приблизно 20мкм до приблизно 60мкм; розмір частинок середнього помелу коливається у межах від приблизно 5мкм до приблизно 20мкм; розмір тонкоподрібнених частинок є меншим за 5мкм.

Зазначений термін "ссавець", який використано у цьому описі, означає клас ссавців вищих хребетних. Зазначений термін "ссавець" включає (але нею не обмежується) людину. Зазначений термін "лікування", який використано у цьому описі, включає профілактику вказаного стану або поліпшення або ліквідування зазначеного стану після його виникнення.

Оланзапін є ефективним у межах широкого діапазону доз, причому фактична введена доза залежить від

стану, який підлягає лікуванню. Наприклад, у разі лікування дорослих людей можуть використовуватись дози від приблизно 0,25мг до 200мг, перевага віддається дозам від 1мг до 30мг, а найбільша перевага - дозам від 1мг до 25мг на день. Таким чином, склад зазначеної лікарської форми пролонгованої дії ("депо") можна регулювати з метою забезпечення необхідної денної дози на протязі періоду часу від кількох днів до приблизно одного місяця.

У разі, якщо передбачається багатодозова лікарська форма, може виникнути потреба у додаткових домішках, наприклад, у консервантах. Прикладами консервантів можуть бути (але не обмежуються ними) є токоферол або пропілгалат. Іншими консервантами є фенол, крезол, бензоат натрію тощо.

У варіантах, яким віддається перевага, лікарську форму оланзапіну вміщують у пакувальні матеріали, які захищають зазначену лікарську форму від вологи та світла. Наприклад, придатними пакувальними матеріалами є контейнери з поліетилену високої густини бурштиново-жовтого кольору, скляні флакони бурштиново-жовтого кольору, поліпропіленові шприци та інші контейнери, у тому числі (але без обмеження нею) блістерна упаковка, виготовлена з матеріалу, який перешкоджає проходженню світла. У варіантах, яким віддається найбільша перевага, зазначена упаковка містить пакет з осушником. Зазначений контейнер може герметично закриватись за допомогою ковпачка з алюмінієвої фольги для забезпечення необхідного захисту та збереження стабільності продукту.

Матеріали для здійснення цього винаходу можна купувати або одержувати за допомогою різноманітних процедур, добре відомих пересічним фахівцям у цій галузі. Оланзапін можна одержати способом, описаним Чакрабарті (Chakrabarti) у патенті США №5,229,382 ('382), який включено до цього опису у повному обсязі за посиланням. Як правило, памоати оланзапіну та їх сольвати можна одержати шляхом змішування оланзапіну та памової кислоти у відповідному розчиннику з наступним промиванням та сушінням одержаного продукту. Для одержання памоатів оланзапіну необхідними є еквімолярні кількості (1:1) памової кислоти та оланзапіну. Для одержання біс(оланзапін)памоатів (2:1) необхідно два мольні еквіваленти оланзапіну на кожен моль памової кислоти.

Заявники несподівано виявили, що розчинність оланзапіну памоату та сольватів є певною мірою незалежною від рН, зокрема, у діапазоні рН від 4 до 8. Завдяки цьому зазначені солі виявляються особливо придатними для внутрішньом'язових ін'єкцій, оскільки рН м'язів змінюється у залежності від навантаження, стресу, метаболічного стану та заживлення ран у межах, як правило, від 7,4 до 4. Додатковою перевагою біс(оланзапінових) солей є підвищення активності лікарського засобу на одиницю маси, що забезпечує можливість більш високих вмістів мікрочастинок та зменшення об'єму ін'єкції на стандартну дозу.

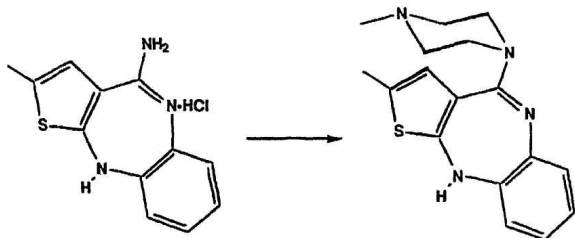
Згідно з варіантом, якому віддається перевага, зазначена лікарська форма забезпечує пролонговане тривале виділення фармацевтично ефективної кількості оланзапіну або його памоату або їх сольватів на протязі періоду часу, який перевищує 7 днів, краще щонайменше 14 днів, найкраще до 30 днів, при імпульсному виділенні менш ніж 15% активного інгредієнта. Зазначений термін "імпульсний", як зрозуміло фахівцям у цій галузі; означає негайне виділення активного інгредієнта. Крім цього, лікарську форму, якій віддається перевага, можна вводити за допомогою голки №21 або меншої при об'ємі ін'єкції 2мл або менше. До інших бажаних характеристик належить застосування наповнювачів, які є токсикологічно та фармацевтично прийнятними. Лікарські форми бажано мати у вигляді одиниць дозування, переважно придатних для підшкірного або внутрішньом'язового введення.

Лікарські форми, які згадуються у цьому описі, можна використовувати окремо або у комбінаціях між собою. В залежності від обраного носія, зазначені у цьому описі лікарські форми можуть бути особливо придатними для внутрішньом'язового введення як лікарські форми короткочасної строку дії або як лікарські форми пролонгованої дії ("депо"). Лікарська форма оланзапіну у маслянистому носії є придатною у поєднанні з холестериновими мікросферами (до 50% (мас.) на одиницю об'єму) або самостійно без використання мікросфер. Зазначені холестеринові мікросфери можна також змішувати з маслянистим носієм та водою у кількості до та з включенням 50% (мас.) на одиницю об'єму ін'єкції в залежності від типу використаного наповнювача

Подані нижче приклади призначені для ілюстрування і не повинні розглядатись як такі, що обмежують обсяг цього винаходу.

Препаративний приклад 1

Оланзапін технічної чистоти



Проміжний продукт 1

У тригорлу колбу відповідної місткості завантажували:

Диметилсульфоксид (для аналізу):

6 об'ємів

Проміжний продукт 1:

75г

N-метилпіперазин (реактив):

6

еквівалентів

Проміжний продукт 1 можна одержати способами, відомими досвідченому фахівцю. Одержання зазначеного Проміжного продукту 1 описано, наприклад, у патенті '382.

Для видалення аміаку, який утворюється під час реакції, встановлювали підповерхневу трубку для

барботування азоту. Зазначену реакційну суміш нагрівали до температури 120°C і цю температуру підтримували протягом проходження реакції. Проходження реакції контролювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії, доки в суміші залишилося приблизно 5% проміжного продукту 1, що не вступив у реакцію. Після завершення зазначеної реакції одержаній реакційній суміші давали повільно охолотитися до температури 20°C (протягом приблизно 2 год). Після цього зазначену реакційну суміш переносили у тригорлу круглодонну колбу відповідної місткості, яку встановлювали на водяну баню. До цього розчину при перемішуванні додавали 10 об'ємів метанолу для аналізу і одержану реакційну суміш перемішували при температурі 20°C протягом 30 хв. Протягом приблизно 30 хв повільно додавали три об'єми води. Одержану реакційну суспензію охолоджували до температури від 0°C до 5°C і перемішували протягом 30 хв. Одержаний продукт фільтрували і вологий осад на фільтрі промивали охолодженим метанолом. Вологий продукт сушили у вакуумі при температурі 45°C протягом ночі. Одержаний продукт ідентифікований як оланзапін технічної чистоти.

Вихід: 76,7%; Вміст активної речовини: 98,1%

Препаративний приклад 2 Форма II

270г 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну технічної чистоти суспендували у безводному етилацетаті (2,7л). Одержану суміш нагрівали до температури 76°C і витримували при зазначеній температурі протягом 30 хв. Зазначеній суміші давали охолотитися до 25°C. Одержаний продукт відділяли за допомогою фільтрування під вакуумом. Одержаний продукт ідентифіковано за допомогою порошкової рентгенографії як Форму II.

Вихід: 197г.

Вищезазначений процес одержання Форми II забезпечує одержання фармацевтично досконалого продукту, в якому вміст активної речовини становить щонайменше 97%, загальний вміст супутніх речовин становить менше 0,5%, а вихід по стадії перевищує 73%.

Препаративний приклад 3

Одержання 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну памоату (оланзапін памоату)

А. Оланзапін (3,12г, 0,01 моль) розчиняли у тетрагідрофурани (50мл) при нагріванні. Памову кислоту (3,88г, 0,01 моль) розчиняли у тетрагідрофурани (100мл) при нагріванні. Два одержані розчини змішували і фільтрували у нагрітому стані через шар целіту. Одержаний розчин жовтого кольору переносили в колбу Буші (Buchi) і випаровували під зниженим тиском (температура бані 50°C). Після видалення приблизно 50мл розчинника, додавали етанол (50мл) і продовжували випаровування. Після видалення ще 50мл розчинника додатково вносили 50мл етанолу. Випаровування продовжували до початку кристалізації. Кристали жовтого кольору відфільтровували і сушили у високому вакуумі при температурі 120°C. Температура розтоплення від 203°C до 205°C. Структуру підтверджено результатами ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР та мас-спектроскопії. Чистота (за результатами рідинного хроматографування високої ефективності) 99,61%.

Структуру підтверджено за результатами ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР та мас-спектроскопічно. Чистота (за результатами рідинного хроматографування високого тиску) 99,61%.

¹H спектральні піки, 8,4, s, 2p, s, 8,2, d, 2p, d, 7,9, s, 1p, s, 7,8, d, 2p, d, 7,2, t, 2p, t, 7,1, t, 2p, t, 6,9, m, 2p, 6,7, m, 1p, t?, 6,4, s, 1p, 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 піки, 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.

Препаративний приклад 4

Одержання диметаноляту 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну памоату (диметаноляту оланзапін памоату)

В хімічний стакан місткістю 250мл, обладнаний магнітною мішалкою, завантажували диметилсульфоксид (ДМСО) (10мл, 0,636М), памову кислоту (2,49г, 6,41ммоль) та оланзапін (2,0г, 6,40ммоль). Одержану суспензію перемішували при температурі від 20°C до 25°C для розчинення. Одержаний розчин додавали протягом 10хв у тригорлу колбу місткістю 250мл, обладнану механічною мішалкою, у якій знаходився метанол (100мл) при температурі від 20°C до 25°C. Незабаром після початку додавання до метанолу розчин ставав мутним, оскільки починалося утворення кристалів. Кількість твердої речовини зростала в міру продовження додавання. Після завершення додавання температуру доводили до рівня 5°C протягом приблизно 15хв і перемішували суміш протягом 120хв. Одержану суспензію фільтрували. Колбу та вологий осад на фільтрі промивали метанолом (25мл). Одержаний продукт сушили у вакуумі протягом ночі при температурі 50°C. Одержано 4,61г диметаноляту оланзапін памоату, який було ідентифіковано за допомогою порошкової рентгенографії (ПРГ), термогравіметричного аналізу (ТГА) (8,2%), газової хроматографії (ГХ) (8,6% метанолу) та ядерногомагнітного резонансу (ЯМР-аналізу) (сіль 1:1).

Препаративний приклад 5

Одержання тетрагідрофуранового сольвату 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-б][1,5]бензодіазепіну памоату (ТГФ-сольвату оланзапін памоату)

У тригорлу колбу місткістю 250мл, обладнану магнітною мішалкою, завантажували тетрагідрофурани (ТГФ) (60мл), памову кислоту (2,49 г, 6,41ммоль) та оланзапін (2,0 г, 6,40ммоль). Одержану суспензію перемішували при температурі від 20°C до 25°C для розчинення (приблизно 20хв). До одержаного тетрагідрофуранового розчину протягом 10хв додавали метанол (30мл). Після завершення додання до зазначеної суміші половину одержаної суспензії фільтрували. Після цього вологий осад (1) сушили у вакуумі при температурі 50°C. Одержано 2,07г продукту. Залишок суспензії перемішували протягом 2 год при температурі приміщення і фільтрували. Після цього одержаний вологий осад (2) сушили у вакуумі протягом ночі при температурі 50°C. Одержано 2,16г продукту. В обох випадках виділений матеріал було ідентифіковано як тетрагідрофурановий сольват оланзапін памоату засобами ПРГ, ТГА (від 12,7% до 13,5%) та ЯМР-аналізу (від 12,2% до 12,9% тетрагідрофурани, сіль 1:1).

Препаративний приклад 6

Одержання моногідрату 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5] бензодіазепіну памоату (моногідрату оланзапіну памоату)

В хімічний стакан відповідної місткості, обладнаний магнітною мішалкою, додавали диметилсульфоксид (22мл), памову кислоту (2,49г, 6,41ммоль) та оланзапін (2,0г, 6,40ммоль). Одержану суспензію перемішували при температурі від 20°C до 25°C для розчинення (приблизно 20хв). Одержаний розчин додавали протягом 20хв у тригорлу колбу місткістю 250мл, обладнану механічною мішалкою, у якій знаходилась вода (96мл) при температурі 40°C. Після завершення додавання одержану суспензію перемішували протягом приблизно 20хв при температурі 40°C, охолоджували до температури від 20°C до 25°C протягом приблизно 30хв, фільтрували і промивали водою (25мл). Одержаний продукт сушили у вакуумі при температурі 50°C. Одержано 4,55г моногідрату оланзапіну памоату за результатами ПРГ, ТГА (3,0%) та титрометричного (KF=3,2%) аналізу.

Препаративний приклад 7

А. Одержання ацетонового сольвату біс(2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін)памоату (ацетонового сольвату біс(оланзапін)памоату)

У тригорлу колбу місткістю 100мл, обладнану мішалкою, завантажували ацетон (10мл), памову кислоту (1,25 г, 3,22ммоль) та оланзапін (2,0г, 6,4ммоль). Одержану суспензію перемішували при температурі від 20°C до 25°C протягом приблизно 60хв і фільтрували. Одержаний вологий осад промивали на фільтрі ацетоном (5мл). Одержаний продукт сушили у вакуумі при температурі 40°C. Одержано ацетоновий сольват біс(оланзапін)памоату (3,24г) за результатами ПРГ, ТГА (7,0%) та ЯМР-аналізу (3,7% ацетону, сіль 2:1).

В. Одержання ацетонового сольвату біс(2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін)памоату (ацетонового сольвату біс(оланзапін)памоату)

У тригорлу колбу місткістю 100мл, обладнану мішалкою, завантажували диметилсульфоксид (10,8мл) та памову кислоту (3,75 г, 9,65ммоль). Одержану суспензію перемішували при температурі від 20°C до 25°C для розчинення. Одержаний розчин протягом від 15хв до 20хв додавали у тригорлу колбу місткістю 250мл, обладнану механічною мішалкою, у якій знаходився ацетон (150мл) та оланзапін (6,0г, 19,2ммоль) при температурі 50°C. Після завершення додавання одержану суспензію перемішували протягом приблизно 20хв при температурі 50°C. Одержану суспензію охолоджували до температури від 20°C до 25°C протягом приблизно 60хв, перемішували протягом 60хв і фільтрували. Одержаний осад промивали на фільтрі ацетоном (15мл). Половину зазначеного вологого осаду знову суспендували у ацетоні (54мл) протягом 2год при температурі від 20°C до 25°C, фільтрували і промивали ацетоном (10мл). Одержаний продукт сушили у вакуумі при температурі від 35°C до 40°C. Одержано ацетоновий сольват біс(оланзапін)памоату (4,54г) за результатами ПРГ, ТГА (5,8%), ГХ (5,57% ацетону) та ЯМР-аналізу (сіль 2:1).

Препаративний приклад 8

Одержання моногідрату біс(2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепіну)(моногідрату біс(оланзапін)памоату)

У тригорлу колбу місткістю 100мл, обладнану мішалкою, завантажували диметилсульфоксид (10,8мл) та памову кислоту (3,75 г, 9,65ммоль). Одержану суспензію перемішували при температурі від 20°C до 25°C для розчинення. Одержаний розчин протягом від 15хв до 20хв додавали у тригорлу колбу місткістю 250мл, обладнану механічною мішалкою, у якій знаходився ацетон (150мл) та оланзапін (6,0 г, 19,2ммоль) при температурі 50°C. Після завершення додавання одержану суспензію перемішували протягом приблизно 20хв при температурі 50°C. Одержану суспензію охолоджували до температури від 20°C до 25°C протягом приблизно 60хв, перемішували протягом 60хв і фільтрували. Одержаний осад промивали на фільтрі ацетоном (15мл). Половину зазначеного осаду сушили у вакуумі при температурі від 35°C до 40°C. Одержано моногідрат біс(оланзапін)памоату (5,01 г) за результатами ПРГ, ТГА (3,3%), ГХ, титрометричного (KF=2,2%) аналізу та ЯМР-аналізу (сіль 2:1).

Препаративний приклад 9

Одержання (2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін)-дигідрату D

100г оланзапіну технічної чистоти (дивись Препаративний приклад 1) суспендували у воді (500мл). Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом приблизно 5 днів. Одержаний продукт виділяли шляхом фільтрування під вакуумом. Одержаний продукт було ідентифіковано як дигідрат D оланзапіну за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу. Вихід: 100г. ВтратамАси в процесі ТГА становила 10,2%.

Препаративний приклад 10

Одержання (2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін)-дигідрату E

0,5г оланзапіну технічної чистоти суспендували в етилацетаті (10мл) та толуолі (0,6мл). Одержану суміш нагрівали при температурі приблизно 80°C до розчинення усіх твердих речовин. Одержаний розчин охолоджували до температури 60°C і повільно додавали воду (1мл). При охолодженні одержаного розчину до температури приміщення починалося утворення суспензії кристалів. Одержаний продукт відділяли шляхом фільтрування під вакуумом і сушили в умовах довоколишнього середовища. Одержаний продукт було ідентифіковано як дигідрат E за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу та ¹³C-ЯМР аналізу в кристалічному і. Втрата маси в процесі ТГА становила 10,5%. Вихід: 0,3г.

Препаративний приклад 11

Одержання (2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бензодіазепін)-дигідрату B

10г оланзапіну технічної чистоти суспендували у воді (88мл). Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 6год. Одержаний продукт відділяли шляхом фільтрування під вакуумом. Одержаний продукт було ідентифіковано як дигідрат B оланзапіну за допомогою порошкового рентгеноструктурного аналізу. Вихід: 10,86г.

Наведеш скорочення використовуються у табличних прикладах, які наведено далі.

O = оланзапін, розмір частинок невизначений

O-F = оланзапін тонкого помелу; розмір частинок менше 5мкм

O-C = оланзапін грубого помелу; розмір частинок від 20мкм до 60мкм

OPDM-C = диметанолят оланзапіну памоату грубого помелу, розмір частинок від 20мкм до 60мкм OPDM-F = диметанолят оланзапіну памоату тонкого помелу, розмір частинок менше 5мкм

OPMH = моногідрат оланзапіну памоату

OPMH-F = моногідрат оланзапіну памоату тонкого помелу; розмір частинок менше 5мкм

BOPM або = моногідрат біс(оланзапін)памоату

BOP

BOPM-F = моногідрат біс(оланзапін)памоату тонкого помелу; розмір або BOP-F частинок менше 5мкм

aq = водний

PEG200 = поліетиленгліколь, середня молекулярна маса 200

EtOH = етанол

CHITOSAN = деацетильований хітин,

®low MW, низька та

high MW висока молекулярна маса

NaCMC = натрієва сіль карбоксиметилцелюлози

Wrt = відносно

BRIJ®-52 = поверхнево-активна речовина, поліоксоетилен(2)цетиловий ефір

Сатауба = віск

G-1726® = похідна бджолиного віску, поліозітилен(20)сорбітна

PLURONIC = неіонні поверхнево-активні речовини, блокні співполімери пропіленоксиду та етиленоксиду.

Пропіленоксидний блок знаходиться між двома етиленоксидними блоками. На обох кінцях поліоксипропіленового ланцюгу знаходяться полі(оксіетиленові) групи.

$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a(\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O})_b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$

Літерне позначення пояснює фізичну форму продукту: "L" означає рідини, "P" означає пасти, "F" означає тверді форми. Перша цифра (дві цифри у трицифровому числі) числового позначення, помножена на 300, означає приблизну молекулярну масу гідрофобної речовини. Остання цифра, у разі її помноження на 10, означає приблизний вміст етиленоксиду у молекулі.

NF = Національний фармакологічний довідник = відповідає стандартам на полаксамери, що є родовим позначенням плуроніків

LF та D = варіант з низьким рівнем піноутворення. Включає:

PLURONICS F68

PLURONICS F 68NF

PLURONICS L121

PLURONICS L092 MIGLYOL 810 = тригліцериди фракціонованих рослинних жирних кислот C₈ та C₁₀ (каприлова/капринова кислоти)

MIGLYOL 812 = відрізняється від 810 лише за співвідношенням C₈/C₁₀-Має вищий вміст C₁₀, в'язкість та температуру помутніння

MIGLYOL 840 = складний пропіленгліколевий діефір насичених рослинних жирних кислот з довжиною ланцюгу C₈ та C₁₀ (каприлова/капринова кислоти)

CREMAPHOR EL = похідна рицинової олії та поліетоксильованої оксидом етилену рицинової олії. Суміш гідрофобної частини, до складу якої входять складні ефіри рицинолеїнової кислоти, прості ефіри гліцерину та полігліколю і рицинова олія, та гідрофільної частини, до складу якої входять поліетиленгліколь та етоксильований гліцерин

CHREMAPHORE RH40= 40 моль етиленоксиду на моль гідрогенізованої рицинової олії

CHREMAPHORE RH60= 60 моль етиленоксиду на моль гідрогенізованої рицинової олії

POVIDONE USP (K-30)= полівінілпіролідон, Фармакопея США XXIII: значення k: 30 (характеристична в'язкість)

Синоніми α-токоферолу = вітамін E, альфа-токоферол, 2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-хроманол

NMP = 1-метил-2-піролідинон

CROTHIX = пентааритритил тетрастеарат PEG 150

SYNCROWAX = синтетичний бджолиний віск

POLAWAX = емульгований віск

Tween 20 = поліоксіетилен 20 сорбітан монолаурат, лауриловий складний ефір сорбіту. 20 означає 20 моль етиленоксиду, співполімеризованих з одним молеом сорбіту

Tween 80 = поліоксіетилен 20 сорбітан моноолеат, олеатний ефір сорбіту. 80 означає 80 молів етиленоксиду, співполімеризованих з одним молеом сорбіту.

Приклад 1

PLURONICS®: PLURONICS®F68NR (50 г) розмішували у 111мл води для рідинні хроматографії високої ефективності. Одержану суміш періодично перемішували за допомогою шпателю та охолоджували у морозильній камері. Для подібнення нерозчиненого матеріалу використовувалиультразвуковий дезінтегратор. Одержану суміш охолоджували та перемішували до одержання прозорого розчину. Оланзапін (300мг) змішували з 10мл розчину PLURONICS® за допомогою шпателю до одержання однорідної суміші. Одержану суміш зберігали у охолодженому стані до використання.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 1.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
2	O-F	45% PLURONIC F68NF, aq	30мг/мл

3	O-F	45% PLURONIC F68, aq	30мг/мл
4	O-F	45% PLURONIC F68NF, aq	90мг/мл
5	O-F	41% PLURONIC F68NF, aq	30мг/мл
6	O-F	41% PLURONIC F68NF, aq	90мг/мл
7	O-C	40% PLURONIC F68, aq	40мг/мл
8	O-F	45% PLURONIC F68, aq	31мг/мл
9	O-F	41% PLURONIC F68, aq	30мг/мл
10	O-F	41% PLURONIC F68, aq	90мг/мл
11	O-F	45% PLURONIC F68 ₃ aq	120мг/мл
12	O-F	41% PLURONIC F68, aq	120мг/мл

Приклад 13

Диацетат-гексаізобутират сахарози (SHDB): Розчин 10% етанолу та 90% SDHB змішували за допомогою шпатель у хімічному стакані до одержання однорідної суміші. Розмелений оланзапін (150мг) відважували в хімічний стакан. Додавали розчин SDHB (5мл) та перемішували за допомогою шпатель до одержання однорідної суміші оланзапіну з носієм.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 13.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
14	O-F	90% SDHB, 10% ЕЮН	30мг/мл
15	O-F	75% SDHB, 16,7% PEG200, 8,3% EtOH	30мг/мл
16	O-F	75% SDHB, 10% PEG200, 15% EtOH „	30мг/мл
17	O-F	90% SDHB, 10% EtOH	30мг/мл
18	O-F	PEG200 (10%мас), відношенні), 200° етиловий спирт (15%мас), SDHB (75%)	29мг/г

Приклад 19

Chitosan®: Воду (70г) відважували в хімічний стакан. Додавали молочну кислоту (1г), потім 2г Chitosan® і, нарешті, 300мг оланзапіну. Одержану суміш перемішували за допомогою шпатель до одержання однорідної суміші.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 19.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
20	O-C	96% H ₂ O, 1,4% молочна кислота, 2,7% низькомолекулярний CHITOSAN	30мг/г
21	O-C	96% H ₂ O, 1,4% молочна кислота, 2,7% високомолекулярний CHITOSAN	30мг/г

Приклад 22

CHITOSAN: Воду (25г) відважували в хімічний стакан. Додавали молочну кислоту (0,5г), потім 765мг оланзапіну, і, нарешті, 1г CHITOSAN. Одержану суміш перемішували за допомогою шпатель до одержання однорідної суміші.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 22.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
23	O-C	96% H ₂ O, 1,4% молочна кислота, 2,7% низькомолекулярний CHITOSAN	30мг/г
24	O-C	96% H ₂ O, 1,4% молочна кислота, 2,7% високомолекулярний CHITOSAN	30мг/г

Приклад 25

Різні носії: Натрієву карбоксиметилцелюлозу (NaCMC) (2г) відважували в хімічний стакан і додавали 100мл води. Одержану суміш перемішували при температурі приміщення за допомогою магнітної мішалки на плиті для перемішування до розчинення усіх твердих речовин. Оланзапін (150мг) відважували в хімічний стакан і додавали 4,85мл носія NaCMC. Одержану суміш перемішували за допомогою шпатель до одержання однорідної суміші. Одержану лікарську форму ресуспендували шляхом збовтування або перемішування безпосередньо перед використанням.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 25.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
26	O-F	2% NaCMC, aq	30мг/мл
27	O	альгінат натрію, H ₂ O	10%

Приклад 28

Масло: Розмелений оланзапін (120мг) відважували в хімічний стакан і додавали 3,88мл масла MIGLYOL®.

Одержану суміш перемішували за допомогою шпателью до одержання однорідної суміші. Тверді речовини лікарської форми легко випадали в осад, внаслідок чого таку лікарську форму ресуспендували шляхом збовтування або перемішування безпосередньо перед використанням.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 28.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
29	O-F	MIGLYOL 812	30мг/мл
30	OPDM-C	Кунжутна олія	30мг/мл
31	OPDM-F	MIGLYOL 812	30мг/мл
32	OPDM-C	MIGLYOL 812	30мг/мл
33	O-F	Кунжутна олія	30мг/мл
34	O-F	Кунжутна олія	30мг/мл
35	O-дигідрат	Кунжутна олія	30мг/мл
36	O-C	Кунжутна олія	30мг/мл
37	O	Кунжутна олія, 0,5г нежелатинованого моностеарату алюмінію	30мг/мл
38	O	Кунжутна олія, нежелатинований моностеарат алюмінію (30мг/мл)	30мг/мл
39	O-C	95% MIGLYOL® 840, 5% олеїнової кислоти	30мг/мл
40	O-C	90% кунжутної олії, 10% олеїнової кислоти	30мг/мл

Приклад 41

Олеїнова кислота: Олеїнову кислоту (0,54мл) та 300мг оланзапіну нагрівали разом. Після цього додавали масло MIGLYOL® 840 (9,2мл) і всі тверді речовини розчиняли шляхом поступового нагрівання.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 41.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
42	O-C	Олеїнова кислота (2М відносно O), MIGLYOL 840	30мг/мл
43	O-C	Олеїнова кислота (2М відносно O) у MIGLYOL 840	40мг/мл
44	O-C	Олеїнова кислота (2М відносно O) у MIGLYOL 840	30мг/мл
45	O-C	Олеїнова кислота (2М відносно O) у MIGLYOL 840	31мг/мл
46	O-F	Олеїнова кислота (100мл/мл); кунжутна олія	30мг/мл
47	O-C	CREMAPHOR EL	40мг/мл
48	O-C	CREMAPHOR EL	31мг/мл
49	O-C	CREMAPHOR EL	30мг/мл
50	O-F	CREMAPHOR EL	30мг/мл
51	O-C	Етилолеат	30мг/мл
52	O-C	Бензиловий спирт	30мг/мл
53	O-C	Бензилбензоат	30мг/мл
54	O	PLURONIC L121	30мг/г
55	O-F	PLURONIC L092	30мг/мл
56	O-F	PLURONIC L121	30мг/мл

Приклад 57

Желатинізована олія: Для желатинізування олії 25г моностеарату алюмінію додавали до 475г кунжутної олії у колбі. Зазначену олію перемішували за допомогою статичної мішалки з пропелером з нержавіючої сталі з нагріванням на масляній бані до температури 155°C протягом 20хв. Під час зазначеного процесу через зазначену систему пропускали газоподібний азот. Після цього олії давали охолотитися до температури приміщення. В хімічний стакан відважували розмелений оланзапін (120мг) та додавали 3,88мл желатинізованої кунжутної олії. Одержану суміш перемішували за допомогою шпателью до одержання однорідної суміші.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 57.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
58	O-F	95% желатинізованої кунжутної олії, 5% моностеарату алюмінію	30мг/мл
59	O-C	95% желатинізованої кунжутної олії, 5% моностеарату алюмінію	30мг/мл
60	O-дигідрат	95% желатинізованої кунжутної олії, 5% моностеарату алюмінію	30мг/мл

Приклад 61

Віск/масло: В хімічний стакан відважували вибілений віск (400мг) та додавали 3,6г масла MIGLYOL® 812. Одержану суміш нагрівали на водяній бані при температурі приблизно 80°C до розчинення воску, після чого

перемішували за допомогою шпателью до одержання однорідної суміші. Додавали до суміші розмелений оланзапін (1г) і перемішували за допомогою шпателью до одержання однорідної суміші. Одержаній суміші давали охолотитися до температури приміщення при перемішуванні.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 61. У деяких випадках зазначену суміш гомогенізували за допомогою ручного гомогенізатора для зменшення розміру більших частинок та агрегатів зазначеного активного інгредієнту.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії
62	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	200мг/мл
63	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	300мг/мл
64	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	400мг/мл
65	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	300мг/мл
66	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	200мг/мл
67	O-F	57,5% MIGLYOL 812, 2,5% етилолеат, 10% вибілений віск	300мг/мл
68	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	400мг/мл
69	O-F	50% MIGLYOL 812, 50% BRIJ 52	300мг/мл
70	O-F	80% MIGLYOL 812, 30% Polawax	300мг/мл
71	OPDM-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	200мг/мл
72	O-F	95% MIGLYOL 812, 5% G-1726	300мг/мл
73	O-F	95% MIGLYOL 812, 5% вибілений віск	300мг/мл
74	OPDM-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	150мг/мл
75	O-F	90% MIGLYOL 812, 10% syncrowax	300мг/мл
76	O-F	65% MIGLYOL 812, 35% Grothix	300мг/мл
77	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	300мг/мл
78	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Polawax	300мг/мл
79	OPMH-F	80% MIGLYOL 812, 20% вибілений віск	300мг/мл
80	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	400мг/мл
81	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Polawax	400мг/мл
82	OPMH-F	95% MIGLYOL 812, 5% вибілений віск	400мг/мл
83	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% Polawax	350мг/мл
84	OPMH-F	95% MIGLYOL 812, 5% вибілений віск	350мг/мл
85	OPMH-F	95% MIGLYOL 812, 5% вибілений віск	350мг/мл
86	OPMH-F	85% MIGLYOL 812, 15% Polawax	300мг/мл
87	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	300мг/мл
88	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	300мг/мл
89	BOPM-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	300мг/мл
90	BOPM-F ацетон сольват	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	300мг/мл
91	BOPM-F DMSO домішки	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	300мг/мл
92	O	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	300мг/г
93	O	90%MIGLYOL812, 10% G-1726, 0,03% пропілгалат	300мг/г
94	OPDM-F	90% MIGLYOL 812, 10% G-1726	200мг/г
95	BOPM-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	30%
96	OPMH-F	90% MIGLYOL 812, 10% вибілений віск	30%

Приклад 97

Лецитин: Оланзапін (500мг) плюс 12,0г лецитину ретельно перемішували за допомогою шпателью протягом приблизно 15хв для забезпечення однорідності.

Приклад 98

Лецитин+ α -токоферол: Лецитин (8,9972г) плюс 1,0204г α -токоферолу ретельно перемішували і витримували в холодильнику протягом ночі. Одержану суміш добре перемішували, після чого додавали 300,7мг оланзапіну та добре перемішували.

Приклад 99

Лецитин/NMP: Оланзапін (500мг) розчиняли у 3мл N-метилпіролідону (NMP). Додавали лецитин (9мл) та добре перемішували за допомогою шпателью протягом приблизно 15хв для одержання однорідної суміші.

Приклад 100

Холестерин/POVIDONE USP (K-30)/етилцелюлоза/MMP: Оланзапін (500мг), етилцелюлозу (0,062г) та NMP (5мл) добре перемішували та протягом від 2хв до 3хв поступово нагрівали до одержання прозорого розчину. Після цього додавали POVIDONE USP (K-30) (0,309г) та холестерин (2,475г) для одержання лікарської форми, подібної до густої камеді, сухої за консистенцією.

Приклад 101

Холестерин/POVIDONE USP (K-30)/етилцелюлоза/MP: До 25мл хімічної склянки відважували холестерин (2,475 г), 0,3098г POVIDONE USP (K-30), 0,0622г етилцелюлози та 9,1686г NMP. Зазначені матеріали

ретельно перемішували в хімічному стакані та злегка нагрівали для розчинення всіх матеріалів. Нагрівання проводили до мінімальної температури, необхідної для розчинення. Одержаний прозорий розчин охолоджували, додавали до нього 500мг оланзапіну і ретельно перемішували з одержанням прозорого розчину блідо-жовтого кольору.

Приклад 102

Лецитин/холестерин/POVIDONE USP (K-30)/етилцелюлоза/KMP: В хімічний стакан відважували 0,2511г POVIDONE USP (K-30). До нього додавали 300,5мг оланзапіну грубого помелу, 28,5мг етилцелюлози та 2,008г холестерину. Цю суху суміш добре перемішували. До зазначеної сухої суміші додавали 0,7463г α -токоферолу і добре перемішували. Додавали 3,3806г лецитину, добре перемішували. Після цього додавали ще 3,0825г лецитину та знову добре перемішували.

Приклад 103

Лецитин/холестерин/POVIDONE USP (K-30)/етилцелюлоза/HMP: Оланзапін грубого помелу (300,7мг), 2,5821г NMP та 25,4мг етилцелюлози добре перемішували. До них додавали 248,0мг POVIDONE USP (K-30), 2,0008г холестерину та 2,6020г лецитину. Цю лікарську форму добре перемішували. Одержану суміш розділяли на шари та нагрівали на 37°C бані протягом 5хв. У густому розчині коагулювала м'яка грудкувата речовина. Додавали лецитин (2,5074 г) і добре перемішували. В кінцевому підсумку зазначена лікарська форма втрачала желатиноподібну коагуляцію та утворювала суспензію оланзапіну.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у поданих вище Прикладах 97-103.

Приклад №	Активна речовина	Носій	Концентрація активної речовини у носії	Процедура прикладу
104	О-С	Лецитин	41,6мг/г	95
105	О-С	10% альфа-токоферолу, 90% лецитину	30мг/мл	96
106	О	25% NMP, 75% лецитину	41,6мг/г	97
107	О	75% лецитину, 25% NMP	30мг/мл	97
108	О-С	25% NMP, 75% лецитину	41мг/г	97
109	О-С	27,8% NMP, 72,2% лецитину	30мг/мл	97
110	О	31,5% холестерину, 3,9% POVIDONE USP (K-30), 0,8% етилцелюлози, 63,7% NMP	63,7мг/г	98
111	О	20,6% холестерину, 2,6% POVIDONE USP (K-30), 0,5% етилцелюлози, 42,7% NMP, 34,6% лецитину	15,0мг/г	(а) 98 (b) з подальшим розбавленням лецитином
112	О-С	2,6% POVIDONE USP (K-30), 20,6% холестерину, 0,5% етилцелюлози, 76,3% NMP	41,6мг/г	99
113	О-С	19,7% холестерину, 2,46% POVIDONE USP (K-30), 0,54% етилцелюлози, 39,8% NMP, 33,5% лецитину	39,8мг/г	99
114	О-С	7,9% альфа-токоферолу, 0,3% етилцелюлози, 2,63% POVIDONE USP (K-30), 21% холестерину, 68,1% лецитину	31,55мг/г	(а) 100 (b) з подальшим розбавленням лецитином
115	О-С	0,25% етилцелюлози, 2,5% PVP, 20% холестерину, 7,7% альфа-токоферолу, 69,5% лецитину	29мг/г	103
116	О	66,8% лецитину 0,25% етилцелюлози, 2,5% POVIDONE USP (K-30), 20% холестерину, 20% альфа-токоферолу	30мг/мл	100
117	О-С	25,9 NMP, 0,26% етилцелюлози, 2,49% POVIDONE USP (K-30), 20,1% холестерину, 51,3% лецитину	30мг/мл	101

Приклад 118

Оланзапін-холестеринові мікрочастинки

5г (1%) полівінілового спирту (ПВС) додавали до 500мл деіонізованої води. Одержаний розчин перемішували за допомогою Агнітної мішалки та нагрівали протягом декількох годин до повного розчинення ПВС. Одержаній суміші давали охолотитися до температури приміщення. Одержаний розчин виливали у пластиковий контейнер квадратного перерізу і перемішували за допомогою підвісної мішалки зі швидкістю 450 об/хв. 1,2г оланзапіну та 8,8г холестерину розчиняли у 100мл хлористого метилену. Додавали одержаний розчин ПВС і одержану суміш перемішували протягом 18год.

Збирання мікрочастинок:

Спосіб 1: Розчин ПВС/оланзапіну пропускали через сита №100 (0,149мм) та №230 (0,063мм) (стандарт США), відповідно. Грубу та дрібну фракції видаляли. Частинок з зазначеного сита №230 змивали водою у лійку Бюхнера з фільтрувальним папером «Ватман» №4 і фільтрували під вакуумом. Зазначені частинки переносили у чашку для зважування і висушували на повітрі. Розмір зібраних частинок: >63мкм-<150мкм.

Спосіб 2: Розчин ПВС/оланзапіну фільтрували під вакуумом за допомогою лійки Бюхнера через фільтрувальний папір «Ватман» №4 та промивали водою. Зазначені частинки переносили у чашку для

зважування і висушували на повітрі. Зазначені частинки піддавали сухому розсіву на ситі №30 (0,594мм) (стандарт США) для видалення частинок великого розміру.

Спосіб 3: Розчин ПВС/оланзапіну пропускали через сито №230 (0,063мм) (стандарт США). Частинки з зазначеного сита змивали водою у лійку Бюхнера з фільтрувальним папером «Ватман» №4 та фільтрували під вакуумом. Зазначені частинки переносили у чашку для зважування і висушували на повітрі. Розмір зібраних частинок: >63мкм.

Спосіб 4: Розчин ПВС/оланзапіну пропускали через сито №230 (0,063мм) (стандарт США). Частинки з зазначеного сита змивали водою у лійку Бюхнера з фільтрувальним папером «Ватман» №4 та фільтрували під вакуумом. Зазначені частинки переносили у чашку для зважування і висушували на повітрі. Зазначені сухі частинки просівали через сито №100 (0,149мм) (стандарт США). Розмір зібраних частинок: >63мкм-<150мкм.

Спосіб 5: Розчин ПВС/оланзапіну пропускали через сито № 100 (0,149мм) (стандарт США). Частинки з зазначеного сита змивали водою у лійку Бюхнера з фільтрувальним папером «Ватман» №4 та фільтрували під вакуумом. Зазначені частинки переносили у чашку для зважування і висушували на повітрі. Розмір зібраних частинок: >150мкм. Відсіяний розчин ПВС/оланзапіну центрифугували та видаляли. Одержаний осад фільтрували під вакуумом за допомогою лійки Бюхнера через фільтрувальний папір «Ватман» №4, переносили у чашку для зважування і висушували на повітрі. Розмір зібраних частинок: <150мкм.

Спосіб 6: Розчин ПВС/оланзапіну фільтрували під вакуумом за допомогою лійки Бюхнера через фільтрувальний папір «Ватман» №4 та промивали водою. Зазначені частинки переносили у чашку для зважування і висушували на повітрі.

Одержаний продукт аналізували на вміст активної речовини засобами високоефективної рідинної хроматографії.

Приклад №	Активна речовина	Наповнювач	Інший наповнювач/концентрація	Концентрація активної речовини (теоретична)	Розчинник для активної речовини	Екстракційна баня	Швидкість перемішування	Тривалість перемішування	Збирання мікрочастинок
119	O-F	Холестерин		9,9%	100мл CH ₂ Cl ₂	500мл 1% ПВС	450об/хв	18год	Гравітаційний фільтр; висушування на повітрі; просівання через сито № 30 (0,594мм)
120	OF	Холестерин		10,2%	100мл CH ₂ Cl ₂	500мл 1% ПВС охолоджували до температури 20°C	500об/хв	4год	Спосіб 2
121	O-нероз-мелений	Холестерин		8,1%	10мл CH ₂ Cl ₂	100мл 1%ПВС охолоджували до температури 20°C	500об/хв	3год	Спосіб 6
122	O-F	Холестерин		28,9%	15мл CH ₂ Cl ₂	50мл 1% ПВС	260об/хв	3,5год	Спосіб 1
123	O-F	Холестерин		<100>230= 15%*	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС	450об/хв	16год	Спосіб 1
124	O-F			<100>230 = 26,4%	200мл CH ₂ Cl ₂	750мл 1% ПВС	250об/хв	16год	Спосіб 1
125	O-F	Холестерин		<100>230= 21,4%*	200мл CH ₂ Cl ₂	750мл 1% ПВС	250об/хв	16год	Спосіб 1
126	O-C	Холестерин	Етилолеат (10%)	17,2%	60мл CH ₂ Cl ₂	0,5% ПВС	428об/хв	7год	Спосіб 1
127	O-C	Холестерин	Етилолеат (15%)	15,4%	60мл CH ₂ Cl ₂	0,5% ПВС	393об/хв	7год	Спосіб 1
128	O-C	Холестерин	Етилолеат (5%)	16,9%	60мл CH ₂ Cl ₂	0,5% ПВС	397об/хв	7год	Спосіб 1
129	O-F	Холестерин	Етилолеат (10%)	(25%)	260мл CH ₂ Cl ₂	1200мл 1% ПВС	430-481об/хв	18год	Спосіб 1
130	O-F	Холестерин		(50%)	25мл CH ₂ Cl ₂	1% ПВС	453об/хв	14,5год	Спосіб 1
131	O-F	Холестерин	Етил олеат (2,5%)	(50%)	25мл CH ₂ Cl ₂	1% ПВС	457об/хв	14,5год	Спосіб 3
132	O-F	Холестерин		23,9%	30мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4
133	O-F	Холестерин		29,6%	35мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4
134	O-F	Холестерин	10% олеїнова кислота	34,5%	25мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1%ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4
135	O-F	Холестерин	10% олеїнова кислота	32,3%	30мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4
136	O-F	Холестерин		20,5%	200мл CH ₂ Cl ₂	750мл 1% ПВС	380об/хв	16год	Спосіб 4
137	O-F	Холестерин		37,3%	200мл CH ₂ Cl ₂	750мл 1% ПВС	250об/хв	16год	Спосіб 4
138	O-F	Холестерин		23,5%	200мл CH ₂ Cl ₂	750мл 1% ПВС	300об/хв	16год	Спосіб 4
139	O-F	Холестерин		31,8%	200мл CH ₂ Cl ₂	750мл 1% ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4
140	O-F	Холестерин	2,5% етилолеат	25,3%	50мл CH ₂ Cl ₂	200мл 1%ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4

141	O-F	Холестерин	10% етилолеат	24,6%	50мл CH ₂ Cl ₂	200мл 1% ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4
142	O-F	Холестерин	20% етилолеат	24,7%	50мл CH ₂ Cl ₂	200мл 1% ПВС	400об/хв	16год	Спосіб 4
143	O-F	Холестерин	2,5% етилолеат	19,3%	50мл CH ₂ Cl ₂	200мл 1%ПВС	380об/хв	16год	Спосіб 4
144	O-F	Холестерин	10% G-1726®	28,9%	50мл CH ₂ Cl ₂	200мл 1% ПВС	375об/хв	16год	Спосіб 4
145	O-F	Холестерину ацетат		(30%)	30мл CH ₂ Cl ₂	320мл 1% ПВС	346об/хв		Спосіб 6
146	O-F	Холестерину ацетат		5,2%	10мл CH ₂ Cl ₂	60мл 1% ПВС	260об/хв	3год	Спосіб 2
147	O-F	Холестерину ацетат		4,3%	5мл CH ₂ Cl ₂	200мл 1%ПВС 20°C квадратний контейнер	400об/хв	6год	Спосіб 2
148	O-F	Холестерину гемісукцинат		(30%)	30мл CH ₂ Cl ₂	300мл 1% ПВС	353об/хв		Спосіб 6
149	O-F	Холестерину гемісукцинат		8,8%	5мл CH ₂ Cl ₂	100мл-1% ПВС	400об/хв	3год	Спосіб 2
150	O-F	Холестерину гемісукцинат		9,3%	25мл CH ₂ Cl ₂	500мл 1% ПВС 20°C квадратний контейнер	400об/хв	Впродовж ночі	Спосіб 2
151	O-F	Холестерину гемісукцинат		10%	35мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС квадратний пластиковий контейнер	450об/хв	4год	Осадження протягом ночі у ПВС, Спосіб 1
152	O-F	Холестерину гемісукцинат		9,9%	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС квадратний пластиковий контейнер	600об/хв	15год	Спосіб 1
153	O-F	Холестеринугемісукцинат		>150=8,4% <150=8,9%**	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС квадрат-ний пла-стико-вий кон-тейнер	650об/хв	15год	Спосіб 5
154	O-F	Холестеринугемісукцинат		>150=9,0%, <150>63=8,2%, <63=7,8%**	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС квадрат-ний пла-стико-вий кон-тейнер	650об/хв	15год	Спосіб 1, Спосіб 5
155	O-F	Холестеринугемісукцинат		9,9%	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВСквадратний пластиковий контейнер	650об/хв	15год	Спосіб 1
156	O-F	Холестеринуолеат		2,3%	4мл CH ₂ Cl ₂	200мл1% ПВС	400об/хв	3,5год	Спосіб 2
157	O-F	Холестеринуолеат		8,0%	10мл CH ₂ Cl ₂	60мл 1% ПВС	260об/хв	3год	Спосіб 1
158	O-F	Холестеринупальмітат		(30%)	40мл CH ₂ Cl ₂	300мл 1% ПВС	350об/хв		Спосіб 6
159	O-F	Холестеринупальмітат		12,0%	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС		Впро-довжночі	Спосіб 2
160	O-F	Холестеринупальмітат		7,3%	10мл CH ₂ Cl ₂	200мл 1% ПВС	400об/хв	3,5год	Спосіб 2
161	O-F	Холестеринупальмітат		10,8%	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС	350об/хв	15год	Спосіб 1
162	O-F	Холестеринупальмітат		11,9%	50мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС	350об/хв	15год	Спосіб 5
163	O-F	Холестеринустеарат		7,4%	5мл CH ₂ Cl ₂			3,5год	
164	O-F	Холестеринустеарат		(13%)	40мл CH ₂ Cl ₂	250мл 1% ПВС	400об/хв	Впродовж ночі	Спосіб 2

* "<100, >230=(XXX%)" означає партію, яку було просіяно, з діапазоном розміру частинок меншим за 100 меш (0,149мм) та більшим за 230 меш (0,063мм). Цю ситову фракцію аналізували на вміст активної речовини, який позначено наведеним відсотком.

** ">150=(XXX%) <15=-(XXX%)" означає ситову фракцію, більшу за 150мкм=аналізована концентрація оланзапіну та ситова фракція, менша за 150мкм=аналізована концентрація оланзапіну

Приклад 165 Розпилювальне сушіння:

Оланзапін (0,5г, розмелений) та 4,5г холестерину розчиняли у 50мл хлористого метилену. Цей розчин піддавали розпилювальному сушінню за допомогою лабораторної розпилювальної сушарки Yamato, яка має сушильну колонку довжиною 60 см. Умови сушіння: температура на вході = 50°C, температура на виході=33°C, об'єм повітряного потоку=55м³, розпилюваний об'єм=0,55кгс/см³. Одержані мікрочастинки збирали на виході в колбу і просіювали, відбираючи частинки розміром від 63мкм до 150мкм, які піддавали аналізу на вміст активної речовини засобами високоефективної рідинної хроматографії.

У поданих нижче прикладах була застосована практично та ж методика, яка описана у Прикладі 164.

Приклад №	Активна речовина	Наповнювач	Інший наповнювач/концентрація	Концентрація активної речовини (теоретична)	Розчинник для активної речовини	Температура на вході (°C)	Температура на виході (°C)	Об'єм повітряного потоку (м ³ /хв)	Розпилюваний об'єм (кгс/см ³)
166	О	Холестерин		8,6%	50мл CH ₂ Cl ₂	50	33	0,55	0,5-0,6

167	O-F	Холестерин		29,5%	100мл CH ₂ Cl ₂	50	29	0,53	0,2
168	O-F	Холестерин	2,5% етилолеату	29,5%	100мл CH ₂ Cl ₂	60	40	0,55	0,2
169	O	Холестерину ацетат	33,3% тристеарату	(33,3%)	CHCl ₃	40	25	0,65	0,1-0,4
170	O	Холестерину ацетат		(50%)	CHCl ₃	40	25	0,65	0,1-0,4

Узагальнений опис способів

Лікарські форми змішували та вміщували у шприци місткістю 5мл. Від одноразової пластикової піпетки відрізали кінець, який насаджували на шприц. Трубку для діалізу розрізали на відрізки довжиною від 5 см до 6 см і зберігали у вологому стані у склянці з водою. Один кінець відрізка пережимали за допомогою затискача. Відрізок трубки зважували на вагах і в нього за допомогою шприца вводили 1мл лікарської форми. Відкритий кінець пережимали і визначали кінцеву масу. Заповнену діалізну трубку вміщували у посудину місткістю 900мл, яка містила 250мл фізіологічного розчину Дюльбекко з фосфатним буфером, pH 7,4, при температурі 37°C. Зазначені посудини встановлювали в апарат для розчинення компанії Vankel з лопатями, які обертались зі швидкістю 50 об/хв. Проби відбирали вручну; припиняли обертання лопатей та за допомогою піпеток відбирали аліквотні проби об'ємом 2мл. Проби відбирали через 2год, 4год, 8год, 12год, 24год, 48 год, потім з 24-годинними інтервалами з 48год до 4 тижнів. При відбиранні 2-годинних, 4-годинних, 8-годинних та 12-годинних проб в середовище додавали по 2мл свіжого буферного розчину. Через кожні 24 години повний об'єм середовища замінювали свіжим середовищем, яке попередньо нагрівали до температури 37°C. Проби одразу ж переносили в пробірки рідинного хроматографа і аналізували на вміст активної речовини методом рідинної хроматографії високої ефективності.

Лікарські форми піддавали випробуванню на вивільнення за методикою, описаною вище. Було встановлено, що зазначені лікарські форми мають прийнятну швидкість пролонгованого виділення активної речовини в період від 48год до 4 тижнів.

Випробування на кроликах

Для оцінки лікарських форм пролонгованої дії відбирали кроликів новозеландської білої породи, оскільки розмір м'язів лапок зазначених тварин полегшує введення дози та оцінку місця ін'єкції.

Для кожної лікарської форми було використано три кролики однієї статі, відібрані за принципом доступності. Кролики мали вік як мінімум 5 місяців та масу від 2,5кг до 5кг. Кроликам робили одноразову ін'єкцію за допомогою голки №20 або №21 у двоголовий м'яз стегна. Об'єм дози варіювали у залежності від концентрації зазначеної лікарської форми, але він не перевищував 2мл на ін'єкцію. Кроликам вводили 10мг оланзапіну на 1кг маси тіла.

З середньої артерії вуха або яремної вени відбирали проби крові об'ємом 2мл в гепаринізовані пробірки для відбирання проб один раз перед введенням дози та через 4год після введення дози, а потім щоденно через 1 день, 2 дні, 7 днів, 10 днів та 14 днів. Збирали плазму і методом рідинної хроматографії високої ефективності визначали концентрацію оланзапіну у плазмі.

Лікарські форми згідно з цим винаходом піддавали випробуванню на кроликах і було встановлено, що вони забезпечують ефективні концентрації оланзапіну тривалістю до 14 днів.

Випробування на собаках

Коротконогі гончаки були вибрані з урахуванням того, що фармакокінетика оланзапіну у собак вивчена досить добре. Оскільки стать не впливає на фармакокінетику оланзапіну, собак добирали без урахування статі. Для випробування кожної лікарської форми було використано три собаки (самці або самки). Зазначені собаки були статевозрілими (вік >6 місяців) та мали масу від 8кг до 21кг. Собакам робили одноразову ін'єкцію за допомогою голки №20 або №21 у сідничний м'яз або двоголовий м'яз стегна. Об'єм дози варіювали у залежності від концентрації зазначеної лікарської форми, але він не перевищував 2мл на ін'єкцію. Собакам вводили 10мг оланзапіну на 1кг маси тіла.

У кожний вказаний момент часу з яремної вени відбирали проби крові об'ємом 2мл в гепаринізовані пробірки для відбирання проб. Проби крові відбирали один раз перед введенням дози та через різні проміжки часу протягом 28-денного періоду. Типові моменти відбирання проб: 0,5год, 1год, 2год, 4год, 8год та 24год після введення дози та один раз на день через 2 дні, 4 дні, 7 днів, 14 днів, 21 день та 28 днів. Збирали плазму і методом рідинної хроматографії високої ефективності визначали концентрацію оланзапіну у плазмі.

Лікарські форми за цим винаходом піддавали випробуванню на собаках; було встановлено, що вони забезпечують ефективні концентрації оланзапіну тривалістю до 28 днів.