

(19)



(10)

**LT 4350 B**

(12)

## **PATENTO APRAŠYMAS**

- 
- (11) Patento numeris: **4350**
- (51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 9/32**  
**A61K 9/36**
- (21) Paraiškos numeris: **97-149**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 09 16**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 01 26**
- (45) Patento paskelbimo data: **1998 05 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/03918**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 03 22**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 09 16**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **410465, 1995 03 24, US**
- (72) Išradėjas:  
**George Randall Cochran, US**  
**Tommy Clifford Morris, US**
- (73) Patento savininkas:  
**ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center,**  
**Indianapolis, IN 46285, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,**  
**Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**
- 

- (54) Pavadinimas:  
**2-Metil-tieno-benzodiazepino peroralinė vaisto forma**

- (57) Referatas:

Šis išradimas pateikia farmaciškai puikią kietą peroralinę 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepino (vadinamo olanzepinu) vaisto formą ir jos gamybos būdą.

5

Šis išradimas pateikia 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepino, toliau vadinamo olanzapinu, patobulintą farmaciškai puikią tablečių vaisto formą bei jos gamybos būdą.

10 Olanzapinas suteikė daug vilčių gydant ligonius, sergančius psichozėmis ir šiuo metu yra labai vertinamas. Kai kurios olanzapino tablečių sudėtys yra žinomos, tokios kaip aprašytos US patente Nr. 5229382. Tačiau yra poreikis patobulintoms peroralinėms vaisto formoms, atsižvelgiant į jautrumą drėgmei, olanzepino metastabiliai būsenai, nepageidaujamai olanzepino tendencijai keisti spalvą žinomoje tablečių formoje ir dėl nuostabiai stipraus  
15 olanzepino poveikio.

Čia pateikiamas išradimas apima farmaciškai puikią kietą peroralinę vaisto formą, turinčią olanzapino, gerai sumaišytu su užpildu, rišikliu, smulkikliu, sausu rišikliu, suteikiančiu trapumo, ir tepalo; kurioje ši kietą peroralinę vaisto formą padengta polimeru, parinktu iš grupės, susidedančios  
20 iš hidroksipropilmetilceliuliozės, hidroksietilceliuliozės, metilhidroksietilceliuliozės, natrio karboksietilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės, polivinilpirolidono, dimetilaminoetilmetakrilatmetilakrilato rūgšties esterio kopolimero, etilakrilato-metilmetakrilato kopolimero, metilceliuliozės ir etilceliuliozės.

Ypatingai pageidaujama, kad polimero danga neturėtų polietilenglikolio.

25 Toliau, išradimas apima farmaciškai puikios, stabiliai kietos peroralinės olanzapino vaisto formos gavimo būdą, turinčios polimero dangą, parinktą iš grupės, susidedančios iš hidroksipropilmetilceliuliozės, hidroksietilceliuliozės, metilhidroksietilceliuliozės, natrio karboksietilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės, polivinilpirolidono, dimetilaminoetilmetakrilatmetilakrilato rūgšties  
30 esterio kopolimero, etilakrilato-metilmetakrilato kopolimero, metilceliuliozės ir

etilceliuliozės, naudojant didelės šlyties vandeninį drėgną granuliavimą su pseudoverdančio sluoksnio džiovinimu.

5 Olanzapinas, stipriai veikiantis junginys, rodantis daug vilčių teikiantį aktyvumą gydant ligonius, sergančius psichozėmis, turi tendenciją būti metastabiliu ir patiria farmaciškai nepageidaujamą spalvos kitimą ir sukelia rūpestį, kad pagaminta kieta vaisto forma būtų homogeniška.

10 Pareiškėjai ištyrė, kad olanzapinas patiria nepageidaujamą spalvos kitimą, kai kontaktuoja su tam tikrais užpildais, įskaitant mišriuosius miltelius. Toliau, spalvos kitimą pagreitina įprastos oro sąlygos, pakilusi aplinkos temperatūra ir aplinkos drėgmė.

Nors spalvos kitimo reiškinys nėra svarbus eilei medžiagų, paradavusi arba marga išvaizda paprastai laikoma farmacijoje netinkama komerciniams tikslams. Toliau, spalvos pakitimas gali ypač sukelti nerimą, kai tabletės pateikiamos ligoniui, sergančiam psichoze ir pacientas gali būti ypatingai traumotas dėl pasikeitusios jo vaisto išvaizdos.

15 Išradėjai atrado, kad padengus kietą peroralinę vaisto formą polimeru, parinktu iš grupės, susidedančios iš hidroksipropilmetilceliuliozės, hidroksietilceliuliozės, metilhidroksietilceliuliozės, natrio karboksietilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės, polivinilpirolidono, dimetilaminoetilmetakrilatmetilakrilato rūgšties esterio kopolimero, etilakrilato-metilmetakrilato kopolimero, metilceliuliozės ir etilceliuliozės kaip dangos arba vidinės dangos gaunama tolygi, fiziškai stabili ir efektyviai apsauganti nuo nepageidaujamo spalvos kitimo fenomeno vaisto forma. Labiausiai pageidautina vaisto forma yra tabletės; tačiau granulės yra taip pat pageidaujama vaisto forma.

25 Labiausiai pageidaujamu dangos polimeru yra hidroksipropilmetilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, metilceliuliozė ir etilceliuliozė. Ypatingai pageidaujamu dangos polimeru yra hidroksipropilmetilceliuliozė.

30 Ypatingai pageidaujama, kad vaisto forma turėtų labiausiai stabilią olanzapino bevandenę formą, čia vadinama II forma; tačiau svarstoma ir apie kitas olanzapino formas. II forma turi tipiską rentgenostruktūrinės miltelių difrakcijos vaizdą, kaip pateikta šiais tarplokštuminiais atstumais:

|    | d (Å)   |
|----|---------|
|    | 10,2689 |
|    | 8,577   |
| 5  | 7,4721  |
|    | 7,125   |
|    | 6,1459  |
|    | 6,071   |
|    | 5,4849  |
| 10 | 5,2181  |
|    | 5,1251  |
|    | 5,1251  |
|    | 4,9874  |
|    | 4,7665  |
| 15 | 4,7158  |
|    | 4,4787  |
|    | 4,3307  |
|    | 4,2294  |
|    | 4,141   |
| 20 | 3,9873  |
|    | 3,7206  |
|    | 3,5645  |
|    | 3,5366  |
|    | 3,3828  |
| 25 | 3,2516  |
|    | 3,134   |
|    | 3,0848  |
|    | 3,0638  |
|    | 3,0111  |
| 30 | 2,8739  |
|    | 2,8102  |

2,7217

2,6432

2,6007

- 5 Pateikiamas II formos rentgenostruktūrinės difrakcijos vaizdo tipiškas pavyzdys, kuriame  $d$  reiškia tarplokštuminį atstumą ir  $I/I_1$  reiškia tipišką santykinį intensyvumą:

|    | $d$ (Å) | $I/I_1$ |
|----|---------|---------|
| 10 | 10,2689 | 100,00  |
|    | 8,577   | 7,96    |
|    | 7,4721  | 1,41    |
|    | 7,125   | 6,50    |
|    | 6,1459  | 3,12    |
| 15 | 6,071   | 5,12    |
|    | 5,4849  | 0,52    |
|    | 5,2181  | 6,86    |
|    | 5,1251  | 2,47    |
|    | 4,9874  | 7,41    |
| 20 | 4,7665  | 4,03    |
|    | 4,7158  | 6,80    |
|    | 4,4787  | 14,72   |
|    | 4,3307  | 1,48    |
|    | 4,2294  | 23,19   |
| 25 | 4,141   | 11,28   |
|    | 3,9873  | 9,01    |
|    | 3,7206  | 14,04   |
|    | 3,5645  | 2,27    |
|    | 3,5366  | 4,85    |
| 30 | 3,3828  | 3,47    |
|    | 3,2516  | 1,25    |

- |   |        |      |
|---|--------|------|
|   | 3,134  | 0,81 |
|   | 3,0848 | 0,45 |
|   | 3,0638 | 1,34 |
|   | 3,0111 | 3,51 |
| 5 | 2,8739 | 0,79 |
|   | 2,8102 | 1,47 |
|   | 2,7217 | 0,20 |
|   | 2,6432 | 1,26 |
|   | 2,6007 | 0,77 |
- 10 Pateikti rentgenostruktūrinės difrakcijos duomenys, gauti naudojant Siemens D5000 rentgenostruktūrinį miltelių difraktometrą, turintį  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$  bangos ilgio vario  $K\alpha$  spinduliavimo šaltinį.
- Išradimo vaisto forma kaip aktyvų ingredientą turi iš esmės gryną II formą.
- 15 Kaip čia naudojama, "iš esmės grynas" reiškia II formą, asocijuotą su mažiau nei 5 % nepageidaujamos olanzapino polimorfinės formos (toliau vadinamos "nepageidaujama forma"), pirmenybę teikiant mažiau negu 2 % nepageidaujamos formos ir dar labiau teikiant pirmenybę mažiau negu 1 % nepageidaujamos formos. Toliau, "iš esmės gryna" II forma turi mažiau negu
- 20 0,5 % susijusios medžiagos, kurioje "susijusi medžiaga" reiškia nepageidaujamą cheminę priemaišą arba liekamąjį tirpiklį ar vandenį. Iš tikrųjų pirmenybė teikiama "iš esmės grynai" II formai, turinčiai mažiau negu 0,05 % acetonitrilo, dar geriau, kai mažiau negu 0,005 % acetonitrilo. Papildomai II forma gali turėti mažiau negu 0,5 % asocijuoto vandens.
- 25 Čia naudojamas terminas "žinduolis" reiškia aukštesniųjų stuburinių žinduolių klasę. Terminas "žinduolis" apima, bet neriboja, žmogaus. Čia naudojamas terminas "gydymas" apima išvardintų sąlygų profilaktiką arba pagerinimą, arba bent kartą susidariusių sąlygų pašalinimą.
- 30 II forma yra labiausiai žinoma stabili bevandenė olanzapino forma ir todėl svarbi farmaciškai puikios vaistų formos komerciniam tobulinimui. Olanzapinas

gali sudaryti nepageidaujamą kristalinę formą esant tam tikriems tirpikliams ir užpildams ir todėl formuojant išradimo vaisto kompoziciją labiausiai pageidautina pagaminti vaisto formą naudojant būdus, kurie nereikalauja olanzapino substancijos tirpinimo. Pageidaujama II forma gali būti pakeista į mažiau norimą polimorfinę modifikaciją, pavyzdžiui, veikiant metileno chloridu. Be to, pavyzdžiui, polietilenglikoliui kontaktuojant su olanzapino substancija gaunasi nepageidaujamas spalvos kitimas, o ypač esant drėgnai aplinkai.

Pareiškėjai tiki, kad sauso sumaišymo tiesioginio suspaudimo būdas arba sauso granuliavimo būdas paruošiant kietą peroralinę vaisto formą sukuria didesnę tikimybę gauti vienalytę gryną dozę. Išeinant iš to, kad olanzapinas yra stipriai veikiantis preparatas, todėl yra būtinas dozės konsistencijos vienalytišumas. Šio išradimo pareiškėjai ištyrė, kad didelės šlyties vandeninis drėgnas granuliavimas su pseudoverdančio sluoksnio džiovinimu yra efektyviausias būdas gauti farmaciškai puikią, stabilią, peroralinę olanzapino vaisto formą.

Nepadengtos tabletės sandėliuotos įprastose sąlygose (apie 23 °C ir 40 % santykinio drėgnumo) sandėliuose didelio tankio polietileno buteliuose po 24 mėnesių nerodo spalvos kitimo požymių; tačiau, jeigu butelis yra atidarytas taip, kad tabletės laikomos atvira ore įprastose sąlygose, tada spalvos pakitimas įvyksta per 5 dienas.

Nauja kietą peroralinę vaisto formą pagaminama naudojant hidroksipropilmetilceliuliozės vidinę dangą ir baltos spalvos dangą. Nauja vaisto forma nepakeitė spalvos po 90 dienų laikymo atviroje lėkštėje 40 °C, 60 °C temperatūroje, 40 °C/75 % santykinio drėgnumo, įprastoje temperatūroje 75 % santykinio drėgnumo, arba įprastoje temperatūroje 85 % santykinio drėgnumo aplinkoje. Hidroksipropilmetilceliuliozės dangą, neturinti polietilenglikolio, labiausiai gali užtikrinti, kad spalvos pakitimas neįvyktų ant tabletės paviršiaus. Ji sudaro efektyvų barjerą baltos spalvos dangai, kuri sukuria prieinamą aplinką produktui ką nors ant jo įspausti ir spalvotai apvilkti. Hidroksipropilmetilceliuliozės dangą sudaro žymų barjerą, apsaugantį spalvos

pakitimą, atsirandantį nuo polietilenglikolio baltos spalvos dangoje. Alternatyviai buvo įvertintos baltos plėvelės dangos sudėtys, turinčios alternatyviai plastifikatorių; tačiau nei viena negalėjo apsaugoti nuo spalvos pakitimų visuose testuose po 90 dienų saugojimo. Todėl

5 hidroksipropilmetilceliuliozės danga arba vidinė danga yra netikėtas ir svarbus farmaciškai puikios kietos peroralinės olanzapino vaisto formos komponentas.

Tirpiklis arba užpildas turi būti parinktas toks, kad užtikrintų tabletės dydžio padidėjimą. Darbuotojai žinomuose būduose gali panaudoti užpildantį agentą, kuris užtikrintų kietumą, lūžumą ir subyrėjimo laiką, kurie yra atitinkami

10 farmaciniam panaudojimui. Užpildo agentas turi būti parinktas taip, kad tabletė turėtų charakteristikas, mėgstamas pacientų, o taip pat atitiktų žinynuose nurodytus reikalavimus.

Vienas iš labiausiai pageidaujamų tirpiklių arba užpildų yra laktozė. Tokioms vaistų formoms tinka įvairios laktozės formos, įskaitant bevandenę, vandeninę ir purškimo išdžiovintą formas. Labiausiai tinkama laktozės forma

15 gali būti parinkta remiantis norimu tirpimu, gebėjimu užtikrinti tolygumą, kietumą, lūžumą ir subyrėjimo laiką. Patyręs darbuotojas žino reikalavimus, keliamus kietumui, lūžumui ir subyrėjimo laikui ir gali sureguliuoti tirpiklį arba užpildą, naudodamas žinomas technikas, kad pasiektų reikiamas fizikines

20 charakteristikas.

Vaisto forma turi rišiklį, naudojamą granuliavimo stadijoje. Darbuotojas gali pasirinkti atitinkamą rišiklį remdamasis tinkamu klampumu ir norima hidratacija. Hidroksipropilceliuliozė yra ypatingai tinkama panaudoti rišikliu granuliavimo stadijoje. Hidroksipropilceliuliozė turi įvairaus dydžio daleles.

25 Smulkios rūšies hidroksipropilceliuliozė yra ypatingai pageidautina daugelyje pareikštų vaisto formų.

Norima vaisto forma turi smulkiklių, naudojamų granuliavime taip pat kaip ir nepertraukiamai judantys milteliai, palengvinantys smulkinimo procesą. Yra daugybė naudojamų rūšių ir rūšis gali būti parinkta remiantis tikimu, pagal

30 gamybinės partijos kitimą. Ypatingai tinkamu smulkikliu yra krosprovidonas.

Krospovidono smulki rūšis gamybos partijoms suteikia ypatingai norimą konsistenciją.

5 Darbuotojas, naudodamas žinomus būdus, gali pasirinkti atitinkamą sausą rišiklį. Toks rišiklis turi būti parinktas įsitikinus, kad būtų pasiektas atitinkamas lūžumas. Labiausiai tinkamu sausu rišikliu yra mikrokristalinė celiuliozė; tačiau ir kiti atitinkami sausi rišikliai gali būti pasirinkti. Tokia mikrokristalinė celiuliozė gali būti granulių pavidalu.

10 Darbuotojas gali pasirinkti atitinkamą tepalą, apsaugantį tablečių lipnumą ir greičio padidėjimą suspaudimo įrenginyje. Vienu iš pageidaujamų tepalų yra magnio stearatas.

15 Darbuotojas gali tuoj pat pasirinkti kitas atitinkamas vandeninės dispersijos plėvelės dangas (spalvų mišinius), dedamas ant hidroksipropilceliuliozės sluoksnio. Dažniausiai spalvotą mišinį sudaro ingredientų sausas mišinys, kurį galima disperguoti vandenyje ir naudoti kaip vandeninę dispersiją padengti plėvele kietas vaistų formas. Tipiškas spalvoto mišinio pavyzdys yra sudarytas iš hidroksipropilmetilceliuliozės, polietilenglikolio, polisorbato 80 ir titano dioksido.

20 Žinoma darbuotojams valgomų dažų įvairovė taikoma įspaudams ant pagamintų vaistų formų. Pavyzdžiui, vieni tipiški valgomi dažai susideda iš šelako, etilo alkoholio, izopropilo alkoholio, n-butilo alkoholio, propilenglikolio, amonio hidroksido ir FC& Mėlynojo.

25 Labiausiai pageidaujama, kad kieta vaisto forma būtų iš vidaus padengta hidroksipropilmetilceliulioze, po to padengta spalvota danga ir įspaudas būtų padarytas valgomais dažais. Kieta vaisto forma gali būti poliruojama standartiniais būdais, tokiais kaip poliruojantis karnaubo vaškas, jeigu to reikia.

30 Olanzapinas yra efektyvus plačioje dozių amplitudėje, ir skiriama dozė priklauso nuo gydymo sąlygų. Pavyzdžiui, gydant pagyvenusius žmones dozė yra apie 0,25-50 mg, pirmenybę teikiant 1-30 mg, o dar geriau 1-20 mg per dieną. Vienkartinė dozė dienai yra pakankama, bet taip pat gali būti skiriamos ir padalintos dozės. Gydant centrinės nervų sistemos sutrikimus dozės ribos yra nuo 1 iki 30 mg, dar geriau nuo 1 iki 20 mg per dieną. Radiopažymėta 2-metil-

4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepino II forma gali būti aptikta seilėse ir toks junginys ligonyje potencialiai gali būti kontroliuojamas, kad būtų galima įvertinti tinkamumą.

5 Išradimo pageidaujama vaisto forma yra kieta peroralinė vaisto forma, turinti nuo 1 iki 20 mg olanzapino kaip aktyvaus ingrediento, kurioje tokia kieta peroralinė vaisto forma yra padengta hidroksipropilmetilceliulioze. Ypač pageidaujama yra vaisto forma, turinti nuo 1 iki 20 mg bevandenės olanzapino II formos kaip efektyvų kiekį aktyvaus ingrediento, jei tokia kieta peroralinė vaisto forma yra padengta hidroksipropilmetilceliulioze.

10 Labiausiai pageidaujama, kad tokia kieta peroralinė vaisto forma būtų laikoma pakuotėje, kuri apsaugotų vaisto formą nuo drėgmės ir šviesos. Pavyzdžiui, tinkama pakuote būtų gintaros spalvos didelio tankio polietileno buteliai, gintaro spalvos stiklo buteliai ir kitokie konteineriai, pagaminti iš medžiagos, kurie sulaikytų šviesos praėjimą. Labiausiai pageidaujama, kad  
15 pakuotė turėtų džioviklio pakelį. Konteineris gali būti hermetiškai užtaisytas išpūsta aliuminio folija, kad suteiktų norimą apsaugą ir palaikytų produkto stabilumą.

Hidroksipropilmetilceliulioze padengtų tablečių, laikomų gintaro spalvos buteliuose, turinčiuose džioviklio pakelį laikymo griežtose, 40 °C/75 % sąlyginio  
20 drėgnumo sąlygose šešis mėnesius tyrimai parodė farmaciškai tinkamą stabilumą su nuo 0,4 % iki 1,2 % padidėjimu nuo bendro medžiagų kiekio.

Šio išradimo medžiagos gali būti parūpintos arba pagamintos pagal eilę įvairių procedūrų gerai žinomų tiems, kurie bent kiek patyrę šioje srityje. Olanzapinas gali būti susintetintas pagal Chakrabarti metodiką, aprašytą US  
25 patente Nr. 5229382 ir ten pateiktas šaltinių nuorodas. Labiausiai pageidaujama pagaminti greitai tirpstančią vaisto formą, turinčią iš esmės gryną kristalinę II formą. Tokią iš esmės gryną kristalinę olanzaoino II formą galima pagaminti naudojant metodikas, aprašytas čia gavimo skyriuje.

Junginių charakterizavimo metodai apima, pavyzdžiui,  
30 rentgenostruktūrinę miltelių analizę, termogravimetrinę analizę (TGA),

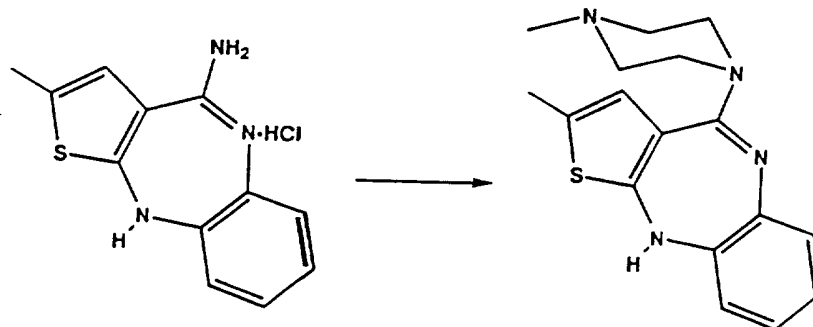
diferencinę skanuojančią kalorimetriją (DSC), vandens titrametrinę analizę ir  $H^1$ -BMR analizę tirpiklių tinkamumui patikrinti.

Vaisto forma buvo ištirta įsitikinimui, kad polimorfinės modifikacijos II forma yra iš esmės gryna, naudojant  $^{13}C$  kryžminę poliarizaciją/magiškojo kampo sukinį (CP/MAS). Spektrai užrašyti Varian Unity 400 MHz spektrometru, darbinis anglies dažnis 100,577 MHz ir turintį priedą vientisiems kietiems pavyzdžiams ir Varian'o VT CP/MAS 5 mm ir 7 mm ampules. Matavimo sąlygos optimizuotos olanzapino II formai ir yra šios: protono spinduliavimo  $90^\circ$  impulso trukmė 4,5 ms, kontakto laikas 1,1 ms, impulso pasikartojimo laikas 5 s, MAS dažnis 7,0 kHz, spektrinis plyšys 50 kHz ir aptikimo laikas 50 ms. Cheminiai poslinkiai pateikti heksametilbenzeno ( $d=17,3$  m.d.)  $CH_3$  pakaitui. Nustatyta, kad iš esmės gryna polimorfinė II forma išlieka per visą čia pareikštą gamybos procesą. Todėl šio išradimo vaisto forma turi iš esmės gryną polimorfinės modifikacijos olanzapino II formą farmaciškai puikiose vaisto formose neįvykstant nepageidautinam polimorfiniam virsmui.

Iliustracijos tikslais pateikiami sekantys pavyzdžiai ir jie nėra apribojantys pareikštoje išradimo apibrėžties apimtyje.

### 1 G a v i m a s

Techninės rūšies Olanzapinas



1 tarpinis junginys

Į atitinkamą trigurklę kolbą sudedami šie reagentai:

Dimetilsulfoksidas (analitinis): 6 tūriai

1 tarpinis junginys : 75 g

N-Metilpiperazinas (reagentas): 6 ekvivalentai

1 tarpinis junginys patyrusių darbuotojų gali būti susintetintas žinomais būdais. Pavyzdžiui, 1 tarpinio junginio sintezė aprašyta US patente Nr. 5229382. Vidinė azoto purškimo linija buvo prijungta amoniako pašalinimui, kuris susidaro reakcijos metu. Reakcijos turinys įšildomas iki 120 °C ir paliekamas šioje temperatūroje iki reakcijos pabaigos. Reakcija vykdoma iki lieka nesureagavę  $\leq 5\%$  1 tarpinio junginio pagal aukšto efektyvumo skysčių chromatografijos (HPLC) duomenis. Kai reakcija užsibaigia, reakcijos mišiniui leidžiama lėtai atšalti iki 20 °C (apie 2 valandas). Po to reakcijos mišinys patalpinamas į apvaliadugnę trigurklę kolbą ir vandens vonią. Į šį mišinį maišant įdedama 10 tūrių reagento rūšies metanolio ir reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 30 minučių. Per 30 minučių lėtai supilamas trigubas kiekis vandens. Susidariusi suspensija atšaldoma iki 0-5 °C ir po to maišoma 30 minučių. Produktas nufiltruojamas ir drėgnas perplaunamas atšaldytu metanolio. Drėgna medžiaga džiovinama vakuume per naktį 45 °C temperatūroje. Produktas nustatytas kaip techninis olanzapinas.

Išeiga : 76,7 %; Grynumas: 98,1 %.

## 2 G a v i m a s

20 II forma

270 g techninio 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepino suspenduojamas bevandeniame etilo acetate (2,7 l). Mišinys įšildomas iki 76 °C temperatūros ir laikomas joje 30 minučių. Po to mišiniui leidžiama atšalti iki 25 °C. Susidaręs produktas nufiltruojamas vakuume. Naudojant rentgenostruktūrinę miltelių analizę nustatyta, kad produktas identifikuojamas kaip II forma.

Išeiga: 197 g.

Gavimo būduose, pateiktuose aukščiau gauti II formą, pateikiamas farmaciškai puikus produktas, turintis  $\geq 97\%$  grynumo, susijusių medžiagų  $< 5\%$  ir išskyrimo išeigą  $> 73\%$ .

## 1 PAVYZDYS

5 Porcija hidroksipropilceliuliozės ištirpinama išvalytame vandenyje ir gaunamas granuliavimo mišinys. Likusi hidroksipropilceliuliozė (viso 4,0 masės % nuo galutinės tabletės masės), kuri yra ypatingai smulkios rūšies sujunginama didelės šlyties granuliacijoje su olanzapinu (1,18 masės %), laktoze (79,32 masės %) ir porcija krospovidono (5 masės %). Visi ingredientai prieš tai kruopščiai persijojami ir sausi sumaišomi granuliacijoje. Šis mišinys po to 10 granuliuojamas su hidroksipropilceliuliozės tirpalu didelės šlyties granuliacijoje. Vykdoma drėgna granuliacija pagal standartines metodikas. Drėgnas granuliatas džiovinamas pseudoverdančio sluoksnio džiovykloje ir surūšiuojamas. Medžiaga po to sudedama į rutulinį maišymo būgną.

Pagaminti milteliai, turintys mikrokristalinės celiuliozės (granuliuotos) 15 (10 masės %), magnio stearato (0,5 masės %) ir likusio krospovidono sudedama į išrūšiuotą granuliata. Mišinys išmaišomas ir suspaudžiamas į tabletes atitinkamu įrenginiu.

Vidinis padengimas:

20

Hidroksipropilmetilceliuliozė (10 masės %) sumaišoma su išvalytu vandeniu ir gaunamas tirpalas. Tablečių šerdinė dalis apytiksliai padalinama į lygias sekcijas ir apipurškiamos hidroksipropilmetilceliuliozės tirpalu. Operacija vykdoma perforuoto padengimo lėkštėje.

25

Tablečių padengimas:

Baltos spalvos mišinys (hidroksipropilmetilceliuliozė, polietilenglikolis, polisorbatas 80 ir titano dioksidas) sumaišomas su išvalytu vandeniu ir gaunama padengimo suspensija. Vidiniai padengtos tabletės padalinamos į

apytiksliai lygias dalis ir apipurškiamos padengimo suspensija kaip aprašyta aukščiau. Operacija vykdoma perforuoto padengimo lėkštėje.

Padengtos tabletės truputį apdulkinamos karnaubo vašku ir įspaudžiamas atitinkamas atpažinimo ženklas.

5

## 2 PAVYZDYS

Būdas, iš esmės aprašytas aukščiau 1 pavyzdyje pakartotas naudojant sekančius ingredientus, kad gautų farmaciškai puikią tablečių vaisto formą, turinčią 1, 2,5, 5, 7,5 ir 10 mg olanzapino tabletėje.

10

### 1 mg Olanzapino tabletės:

|    | Ingredientai                     | Kiekis (mg/tabletėje) |
|----|----------------------------------|-----------------------|
| 15 | Aktyvus ingredientas Olanzapinas | 1,0                   |
|    | Kiti ingredientai                |                       |
|    | Laktozė                          | 67,43                 |
|    | Hidroksipropilceliliozė          | 3,40                  |
|    | Krospovidonas                    | 4,25                  |
| 20 | Mikrokristalinė celiuliozė       | 8,50                  |
|    | Magnio stearatas                 | 0,42                  |
|    | Vidinė danga                     |                       |
|    | Hidroksipropilmetilceliuliozė    | 1,70                  |
|    | Danga                            |                       |
| 25 | Baltos spalvos mišinys           | 3,47                  |
|    | Poliravimas                      |                       |
|    | Karnaubo vaškas                  | pėdsakai              |
|    | Įspaudimas                       |                       |
|    | Valgomi mėlyni dažai             | pėdsakai              |

30

### 2,5 mg Olanzapino tabletės:

|    | Ingredientai                       | Kiekis (mg/tabletėje) |
|----|------------------------------------|-----------------------|
|    | Aktyvus ingredientas Olanzapinas   | 2,50                  |
|    | Kiti ingredientai                  |                       |
| 5  | Laktozė                            | 102,15                |
|    | Hidroksipropilceliliozė            | 5,20                  |
|    | Krospovidonas                      | 6,50                  |
|    | Mikrokristalinė celiuliozė         | 13,00                 |
|    | Magnio stearatas                   | 0,65                  |
| 10 | Vidinė danga                       |                       |
|    | Hidroksipropilmetilceliuliozė      | 2,60                  |
|    | Danga                              |                       |
|    | Baltos spalvos mišinys             | 5,30                  |
|    | Poliravimas                        |                       |
| 15 | Karnaubo vaškas                    | pėdsakai              |
|    | Įspaudimas                         |                       |
|    | Valgomi mėlyni dažai               | pėdsakai              |
|    | <u>5,0 mg Olanzapino tabletės:</u> |                       |
| 20 | Ingredientai                       | Kiekis (mg/tabletėje) |
|    | Aktyvus ingredientas Olanzapinas   | 5,00                  |
|    | Kiti ingredientai                  |                       |
|    | Laktozė                            | 156,00                |
| 25 | Hidroksipropilceliliozė            | 8,00                  |
|    | Krospovidonas                      | 10,00                 |
|    | Mikrokristalinė celiuliozė         | 20,00                 |
|    | Magnio stearatas                   | 1,00                  |
|    | Vidinė danga                       |                       |
| 30 | Hidroksipropilmetilceliuliozė      | 4,00                  |

|                                    |                                  |                       |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
|                                    | Danga                            |                       |
|                                    | Baltos spalvos mišinys           | 8,16                  |
|                                    | Poliravimas                      |                       |
|                                    | Karnaubo vaškas                  | pėdsakai              |
| 5                                  | Išspaudimas                      |                       |
|                                    | Valgomi mėlyni dažai             | pėdsakai              |
| <u>7,5 mg Olanzapino tabletės:</u> |                                  |                       |
| 10                                 | Ingredientai                     | Kiekis (mg/tabletėje) |
|                                    | Aktyvus ingredientas Olanzapinas | 7,50                  |
|                                    | Kiti ingredientai                |                       |
|                                    | Laktozė                          | 234,00                |
|                                    | Hidroksipropilceliliozė          | 12,00                 |
| 15                                 | Krospovidonas                    | 15,00                 |
|                                    | Mikrokristalinė celiuliozė       | 30,00                 |
|                                    | Magnio stearatas                 | 1,50                  |
|                                    | Vidinė danga                     |                       |
|                                    | Hidroksipropilmetilceliuliozė    | 6,00                  |
| 20                                 | Danga                            |                       |
|                                    | Baltos spalvos mišinys           | 12,24                 |
|                                    | Poliravimas                      |                       |
|                                    | Karnaubo vaškas                  | pėdsakai              |
|                                    | Išspaudimas                      |                       |
| 25                                 | Valgomi mėlyni dažai             | pėdsakai              |

10,0 mg Olanzapino tabletės:

|    |                                  |                       |
|----|----------------------------------|-----------------------|
|    | Ingredientai                     | Kiekis (mg/tabletėje) |
| 30 | Aktyvus ingredientas Olanzapinas | 10,0                  |

|    |                               |          |
|----|-------------------------------|----------|
|    | Kiti ingredientai             |          |
|    | Laktozė                       | 312,00   |
|    | Hidroksipropilceliliozė       | 16,00    |
|    | Krospovidonas                 | 20,00    |
| 5  | Mikrokristalinė celiuliozė    | 40,00    |
|    | Magnio stearatas              | 2,00     |
|    | Vidinė danga                  |          |
|    | Hidroksipropilmetilceliuliozė | 8,00     |
|    | Danga                         |          |
| 10 | Baltos spalvos mišinys        | 16,32    |
|    | Poliravimas                   |          |
|    | Karnaubo vaškas               | pėdsakai |
|    | Išspaudimas                   |          |
|    | Valgomi mėlynai dažai         | pėdsakai |
| 15 |                               |          |
| 20 |                               |          |
| 25 |                               |          |
| 30 |                               |          |

## APIBRĖŽTIS

1. Kieta peroralinė vaisto forma, turinti 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepino (olanzapino) kaip aktyvaus ingrediento, gerai sumaišyto su užpildu; rišikliu; smulkikliu; sausu rišikliu, suteikiančiu trapumo; ir tepalu, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ši kieta peroralinė vaisto forma yra padengta polimeru, tokiu kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, hidroksietilceliuliozė, metilhidroksietilceliuliozė, natrio karboksietilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, polivinilpirolidonas, dimetilaminoetilmetakrilat-metilakrilato rūgšties esterio kopolimeras, etilakrilato-metilmetakrilato kopolimeras, metilceliuliozė ir etilceliuliozė.
2. Vaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad danga yra polimeras, toks kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, metilceliuliozė ir etilceliuliozė.
3. Vaisto forma pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinė danga yra iš hidroksipropilmetilceliuliozės.
4. Vaisto forma pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinėje dangoje nėra propilenglikolio.
5. Vaisto forma pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad užpildu yra laktozė.
6. Vaisto forma pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rišikliu yra hidroksipropilmetilceliuliozė ir smulkikliu yra krospovidonas.
7. Vaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sausu rišikliu yra mikrokristalinė celiuliozė.
8. Vaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tepalu yra magnio stearatas.
9. Vaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad hidroksipropilmetilceliuliozė sudaro vidinę dangą, kuri vėliau padengiama vandenine dispersine plėvelės danga.
10. Vaisto forma pagal 1-9 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vaisto formoje yra įspaudai valgomais dažais.

11. Vaisto forma pagal 1-9 punktus, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad ji susideda iš nuo 1 iki 3 masės % olanzapino; iš nuo 69,5 iki 87,5 masės % laktozės; iš 3,5 iki 4,5 masės % hidroksipropilceliuliozės; iš nuo 4 iki 6 masės % krospovidono; iš nuo 9 iki 11 masės % mikrokristalinės celiuliozės ir iš nuo 0,25 iki 1 masės % magnio stearato.

12. Vaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad kieta vaisto forma yra tabletės.

13. Vaisto forma pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad kiekvienoje tabletėje olanzapino dozė yra 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 15 ir 20 mg.

14. Vaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad joje olanzapinas yra iš esmės grynos II formos polimorfinės modifikacijos, turinčios tipišką rentgenostruktūrinės miltelių difrakcijos vaizdą, kaip pateikta šiais tarpplėštuminiais atstumais:

|    | d (Å)   |
|----|---------|
| 15 | 10,2689 |
|    | 8,577   |
|    | 7,4721  |
|    | 7,125   |
|    | 6,1459  |
| 20 | 6,071   |
|    | 5,4849  |
|    | 5,2181  |
|    | 5,1251  |
|    | 4,9874  |
| 25 | 4,7665  |
|    | 4,7158  |
|    | 4,4787  |
|    | 4,3307  |
|    | 4,2294  |
| 30 | 4,141   |

|    |        |
|----|--------|
|    | 3,9873 |
|    | 3,7206 |
|    | 3,5645 |
|    | 3,5366 |
| 5  | 3,3828 |
|    | 3,2516 |
|    | 3,134  |
|    | 3,0848 |
|    | 3,0638 |
| 10 | 3,0111 |
|    | 2,8739 |
|    | 2,8102 |
|    | 2,7217 |
|    | 2,6432 |
| 15 | 2,6007 |

15. Stabilios, farmaciškai patogios kietos peroralinės vaisto formos pagal 1-14 punktus, turinčios olanzapiną kaip aktyvųjį ingredientą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį padengia polimeru, tokiu kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, hidroksietilceliuliozė, metilhidroksietilceliuliozė, natrio karboksietilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, polivinilpirolidonas, dimetilaminoetilmetakrilatmetilakrilato rūgšties esterio kopolimeras, etilakrilato-metilmetakrilato kopolimeras, metilceliuliozė ir etilceliuliozė, o drėgną granuliavimą vykdo didelės šlyties vandeniniame granuliatoriuje su pseudoverdančio sluoksnio džioviniu.

25 16. Būdas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame naudoja iš esmės grynos II formos polimorfinės modifikacijos olanzapiną, turintį tipišką rentgenostruktūrinės miltelių difrakcijos vaizdą, kaip pateikta šiais tarpplokštuminiais atstumais:

|    |         |
|----|---------|
| 30 | d (Å)   |
|    | 10,2689 |

**LT 4350 B**

|    |        |
|----|--------|
|    | 8,577  |
|    | 7,4721 |
|    | 7,125  |
|    | 6,1459 |
| 5  | 6,071  |
|    | 5,4849 |
|    | 5,2181 |
|    | 5,1251 |
|    | 4,9874 |
| 10 | 4,7665 |
|    | 4,7158 |
|    | 4,4787 |
|    | 4,3307 |
|    | 4,2294 |
| 15 | 4,141  |
|    | 3,9873 |
|    | 3,7206 |
|    | 3,5645 |
|    | 3,5366 |
| 20 | 3,3828 |
|    | 3,2516 |
|    | 3,134  |
|    | 3,0848 |
|    | 3,0638 |
| 25 | 3,0111 |
|    | 2,8739 |
|    | 2,8102 |
|    | 2,7217 |
|    | 2,6432 |
| 30 | 2,6007 |

17. Kieta vaisto forma pagal 1 punktą, skirta tokių būsenų kaip psichozės, šizofrenijos, panašių į šizofreniją sutrikimų, švelnaus nerimo, skrandžio ir žarnyno sutrikimų ir ūmios manijos gydymui.