

OPIS IZUMA

Ovaj se izum odnosi na farmaceutske sastojke koji sadrže kao aktivni sastojak derivate propanamina zajedno s ciklodekstrinom najpoželjnije u obliku uklopnog kompleksa.

Određenje govoreći objekt izuma su farmaceutski sastojci koji sadrže kao aktivni sastojak propanamin općenite formule I - u formuli R predstavlja vodik ili metil - ili bilo koji optički izomer i/ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol skupa s ciklodekstrinom najpoželjnije u obliku uklopnog kompleksa, kao i novi uklopni kompleksi, procesi pripreme kompleksa, procesi pripreme farmaceutskih sastojaka i korištenje produkta.

U ovom patentu specifikacija substituenata, naziva i kratica uvijek predstavlja slijedeće i prema tome se neće ponavljati: R = vodik ili metil

fluoksetin = $(\pm)$ -N-metil- γ -[4-(trifluoro-metil)-fenoksi]benzen-propanamin = FLU

nor-fluoksetin = $(\pm)$ - γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]-benzen-propanamin = N-FLU

CD = ciklodekstrin

γ -ciklodekstrin = ciklomaltootaoza = γ CD

β -ciklodekstrin = ciklomaltoheptaoza = β CD

α -ciklodekstrin = ciklomaltoheksaoza = α CD

CDPSI = ionski vodotopljivi polimer α , β ili γ -ciklodekstrina

HPCD = hidroksipropilirani α , β ili γ -ciklodekstrini

HP β CD = hidroksipropil- β -ciklodekstrin (2-8 hidroksipropil grupe po CD-jedinici)

MECD = metilirani α , β ili γ -ciklodekstrini

DIMEB = heptakis-2,6-di-O-metil- β -ciklodekstrin (prosječno)

TRIMEB = heptakis 2,3,6-tri-O-metil- β - ciklodekstrin

RAMECD = slučajno metilirani α , β ili γ -ciklodekstrini

RAMEB = slučajno metilirani- β -ciklodekstrin koji sadrži 12 metoksi grupa po CD-jedinici (prosječno)

G₂BCD = maltosilirani β -ciklodekstrin.

Određenje govoreći jedan objekt ovog izuma je farmaceutski sastojak koji sadrži kao aktivni dio propamin općenite formule I ili optički izomer i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol zajedno s ciklodekstrinom poželjno u obliku uklopnog kompleksa i po izboru u daljnjim smjesama s uobičajenim pomoćnim i dodatnim materijalima koji se koriste u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe.

Sastojci formule I uključuju aktivni sastojak poznat pod imenom fluoksetin i njegov aktivni metabolit poznat kao nor-fluoksetin. Oba sastojka sadrže kiralni atom ugljika tako da se mogu pojaviti u oblicima dva različita stereoisomera ovisno o položaju substituenata na kiralnom atomu ugljika. Ovaj se izum odnosi na bilo koji od čistih izomernih oblika kao i na svaku smjesu takvih čistih izomera uključujući racemate.

Sastojci opće formule I se mogu pojaviti u obliku slobodne baze (ti se sastojci nazivaju fluoksetin ili nor-fluoksetin) a također u obliku njihovih soli. U ovoj specifikaciji nazivi "fluoksetin" i "nor-fluoksetin" se uvijek koriste za slobodne baze a soli su specifično označene.

Farmaceutski sastojci prema ovom izumu pokazuju značajne psihotropne aktivnosti tj. antidepresivne efekte.

Fluoksetin je poznat kao visoko selektivni, serotonin (5-hidroksi-triptamin) inhibitor s ponovnim prihvaćanjem koristan u tretmanu depresije (Curr. Ther. Res. **37**, 115. 1985) a njegov pripravak je poznat (USP 4314081, DBP 2500110). Komercijalno dostupni fluoksetin je racemat označen pod trgovačkim imenima Prozac[®], Potac[®], Fontex[®].

Ciklodekstrini (CD-ovi) se pripremaju iz škroba koristeći enzim CD-glukozil transferaze. CD-ovi se sastoje do jedinica glukopiranoze povezane s α -1,4 glukosidnim vezama. Poznata su tri različita tipa CD-ova koji se razlikuju po molekularnoj težini, topljivosti u vodi i promjeru šupljine: α CD sadrži 6, β CD sadrži 7, a γ CD sadrži 8 glukopiranoznih jedinica. CD-ovi mogu ali ne moraju biti sposobni tvoriti uklopne komplekse s različitim vrstama sastojaka pod odgovarajućim uvjetima uključujući čitavu ili dijelove molekula gosti u svoje šupljine. Uklopni kompleksi istog sastojka uspješno formirani s različitim vrstama CD-ova mogu imati prilično različita svojstva.

Postoje mogućnosti da se izvedu daljnje modifikacije u α , β ili γ molekulama načinom supstitucije npr. metilacijom da se dobiju MECD-ovi ili hidroksipropilacijom da se dobiju HPCD-ovi itd. Na primjer u slučaju heptakis-2,6-di-O-metil- β CD (DIMEB) metilirane su dvije hidroksil grupe na položajima 2 i 6 svake glukozne jedinice, dok u slučaju nasumce metiliranog β CD (RAMEB) hidroksi grupe su supstituirane metoksi grupama slučajno, a prosječni omjer metilacije je oko 1,8. I topljivost i kapacitet formiranja kompleksa takvih substituiranih CD-ova mogu se razlikovati od onih koje odgovaraju nesubstituiranim CD-ovima.

Poznato je također da zbog kiralnog karaktera šupljina CD-ova neki od CD-ova mogu biti pogodni za korištenje u identifikaciji pojedinih izomera u racemičkim smjesama pojedinih sastojaka. Tako se β -CD koristi i u vodenim otopinama i vezan za krutu fazu za analitičko identificiranje + i - enantiomera fluoksetina i nor.fluoksetina. (J. Chromatogr. A 700, 59-67. 1995.; 5-th Intl. Symp. on Chiral Discrimination, Stockholm, Sweden, Sept. 25-28 1994; Chirality 7 . 257-266 1995). Nazočnost dva izomera je detektirana UV-om na kromatogramima u otopini koja je bila podvrgnuta tretmanu s β CD. Ipak do sada niti jedan od CD kompleksa sastojaka formule I nije bio izoliran i korišten u farmaceutici niti su to bili specifični izomeri.

Cilj ovoga izuma bio je da se poboljšaju svojstva sastojaka formule I kombinacijom istih s ciklodekstrinima ako je to moguće.

Iz tog razloga su izvođeni pokusi izoterma topljivosti prema metodama koje su poznate (Adv. in Anal. Chem. and Instr. Ed. C. N. 1965, vol 4. pp. 117-212). Ovaj izum je baziran na prepoznavanju da neki od CD-ova povoljno utječu na svojstvo topljivosti sastojaka općenite formule I. Tablica I i Tablica II pokazuju primjerom promjenu topljivosti predstavnika nekih sastojaka prema izumu.

Legende tablica:

Tablica I: Topljivost fluoksetin.HCl s ciklodekstrinima kao funkcija koncentracije ciklodekstrina u vodi (mg/ml)

Tablica II: Topljivost nor-fluoksetin.oksalata s ciklodekstrinima kao funkcija koncentracije CD u vodi (mg/ml)

Tablica I

CD %	α CD	β CD	γ CD	HP β CD	RAME β	G ₂ β CD
0	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.62
0.5	15.30	14.35	15.73	14.80	17.10	14.32
1.0	16.13	15.35	18.18	16.61	20.60	15.87
3.0	21.10		26.66	22.42	31.65	18.08
5.0	24.60		33.82	26.11	42.00	21.26
7.0	28.62		42.67	31.60	52.21	23.64
10.0	34.98		55.00	38.20	65.10	27.63

Tablica II

CD %	β -CD	γ -CD	HP β CD
0	1.4-1.6	1.4-1.6	1.4-1.6
0.5	1.5	18	1.4
1.0	1.8	2.0	1.9
2.5	-	2.3	2.4
5.0	-	4.4	3.2

Može se zaključiti iz podataka Tablica I i II da među je proučavanim nesubstituiranim CD-ovima bio γ -ciklodekstrin za kojeg se našlo da zamjetno poboljšava topljivost u vodi ispitivanih soli i da prema tome ima veliki afinitet prema drogama. Među visoko topljivim derivatima β CD-a pojavljuje se metilirani- β -ciklodekstrin kao najmoćnije otapalo soli fluoksetina kao i nor-fluoksetina dok je za hidroksipropilirane derivate β CD nađeno da su manje djelotvorni.

Bazirano na gornjim i daljnjim pokusima jedan objekt ovog izuma su farmaceutski sastojci koji sadrže kao aktivni sastojak propanamin općenite formule I ili bilo koji optički izomer i/ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol zajedno sa ciklodekstrinom najpoželjnije u obliku uklopnog kompleksa i po izboru u daljnjim smjesama s uobičajenim pomoćnim i dodatnim materijalima koji se koriste u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe.

Poželjna ostvarenja izuma su farmaceutski sastojci koji sadrže kao aktivni sastojak propanamin općenite formule I ili bilo koji optički izomer i/ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol zajedno s γ -ciklodekstrinom, metiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom, ionski vodotopljivi polimer α -, β - ili γ -ciklodekstrina, β -ciklodekstrin ili α -ciklodekstrin najpoželjnije u obliku uklopnog kompleksa i po izboru u daljnjim smjesama s uobičajenim pomoćnim i dodatnim materijalima koji se koriste u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe.

Pronađeno je da je u sastojcima prema izumu poželjno koristiti molarni omjer propanamina formule I prema ciklodekstrinu koji je u području od 1:1 do 1:6 najpoželjnije 1:1 i 1:2.

Sastojak formule I se može pojaviti kao "slobodna baza" u uklopnom kompleksu ili oni mogu tvoriti npr. slijedeće soli s odgovarajućim kiselinama: kloridnu, bromidnu, metan sulfonatnu, tosilatnu, besilatnu, pivalatnu, kaproatnu itd.

Poželjni pomoćni materijali koje treba koristiti u sastojcima uključuju nosače, sredstva za razrjeđivanje, površinski aktivne tvari, bojila, aromatizere i slično koji su prihvatljivi u farmaceutskoj struci i koji su kompatibilni s aktivnim sastojkom.

Daljnji objekti ovog izuma su novi uklopni kompleksi propanamina formule I i bilo koji optički izomer i sol istog formirani s γ -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer propanamina formule I prema γ -ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 poželjno 1:1 i 1:2. Takvi kompleksi se mogu prirediti i izolirati u krutom stanju i spremni su za rukovanje i korištenje u laboratoriju ili proizvodnji u farmaceutskoj industriji.

Daljnji objekti ovog izuma su novi uklopni kompleksi propanamina formule I i bilo koji optički izomer i sol istog formirani s metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom ili hidroksipropiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer propanamina prema ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 poželjno 1:1 i 1:2. Takvi kompleksi se mogu prirediti i izolirati u krutom stanju i spremni su za rukovanje i korištenje u laboratoriju ili proizvodnji u farmaceutskoj industriji.

Poželjni novi kompleksi prema izumu uključuju slijedeće:

uklopne komplekse ($\pm$)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli s γ ciklodekstrinom;
 uklopne komplekse (+)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli s γ ciklodekstrinom;
 uklopne komplekse (-)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli s γ ciklodekstrinom;
 uklopne komplekse ($\pm$)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli s γ ciklodekstrinom;
 uklopne komplekse (+)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin;
 uklopne komplekse (-)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin;
 uklopne komplekse (+)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin;
 uklopne komplekse (-)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin;
 uklopne komplekse (+)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin;
 uklopne komplekse (-)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin;
 uklopne komplekse (+)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin;
 uklopne komplekse (-)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i njegove soli i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin;

Daljnji objekt ovog izuma su procesi za pripravku novih uklopnih kompleksa propanamina općenite formule I ili bilo koji optički izomer ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol formirana s γ -ciklodekstrinom, metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom, ionski vodotopljivim polimerom α -, β - ili γ -ciklodekstrina ili hidroksipropiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom ili maltosiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom ili β -ciklodekstrinom ili α -ciklodekstrinom tako da propanamin općenite formule I ili bilo koji optički izomer ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol reagira s γ -ciklodekstrinom, metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom, ionski vodotopljivim polimerom α -, β - ili γ -ciklodekstrina, hidroksipropiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom ili maltosiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom ili β -ciklodekstrinom ili α -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer primijenjenog propanamina prema primijenjenom ciklodekstrinu poprima vrijednosti unutar područja od 1:1 do 1:6 poželjno 1:1 i 1:2. Slijedeće se metode mogu koristiti za provedbu gornjih procesa samih ili u kombinaciji:

- reagiranje propanamina s ciklodekstrinom u otopini vode ili vode i organskih otapala koji se miješaju s vodom, hlađenje otopine i izoliranje kompleksa sušenjem uz smrzavanje;
- temeljito umiješati (drobljenje, mljevenje, gnječenje) u krutom stanju propanamin s ciklodekstrinom po izboru u nazočnosti ili nakon dodatka organskog otapala ili vode ili vodenog organskog otapala iza čega po izboru slijedi granulacija i sušenje;

- c) reagiranje propanamina s ciklodekstrinom u otopini vode ili vode i organskih otapala koji se miješaju s vodom i izolacija kompleksa sušenjem sprejem;
- d) reagiranje propanamina s ciklodekstrinom u otopini vode ili vode i organskih otapala koji se miješaju s vodom uz zagrijavanje na oko 60°C, hlađenje otopine i izolacija kompleksa putem kristalizacije.

Kad se izvode varijante procesa a), c) ili d) prema izumu sastojci formule I ili njegovi izomeri ili njihove soli reagiraju s ciklodekstrinima i derivatima u vodenom mediju. Kao treća komponenta može se koristiti mala količina odgovarajućih, farmaceutski prihvatljivih organskih otapala ili detergenti.

Kad se izvršava metoda b) prema ovom izumu, najbolja laboratorijska metoda izgleda da je gnječenje sastojaka prema formuli I a primijenjeni ciklodekstrini mogu biti dodani uz nazočnost male količine vode i nekog drugog otapala, po mogućnosti nakon što je postignut neki stupanj umješavanja. Mljevenje i drobljenje su metode koje se po mogućnosti koriste za pripremu većih količina na skali produkcije. Proizvodi tako postignuti pojavljuju se u obliku masnih materijala koji se mogu dalje tretirati da se postigne stabilan kruti izolirani kompleks.

Koristeći metilirane- i hidroksipropilirane- ciklodekstrine za formulaciju sastojaka formule I ili bilo koji izomer istih ili njihove soli, mogu se izolirati praškasti proizvodi.

Izolacija iz reakcijske smjese može se postići poznatim metodama, poput isparavanjem, sprej-sušenjem, sušenjem smržavanjem.

Daljnji objekt izuma je metoda liječenja depresije davanjem lijeka pacijentu kojemu je takav tretman potreban efektivne doze farmaceutskog sastojka koji sadrži kao aktivnu komponentu propanamin općenite formule I ili bilo koji optički izomer i/ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol zajedno s ciklodekstrinom po izboru u obliku uklopnog kompleksa a spomenuti sastojak po izboru nadalje sadrži pomoćne i dodatne materijale koji se koriste u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe.

Poželjno je za tretmane depresije da se daje pacijentu efektivna doza farmaceutskog sastojka koja sadrži kao aktivni sastojak uklopne komplekse propanamina općenite formule I i ciklodekstrin, pri čemu je molarni omjer propanamina formule I prema ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 po mogućnosti 1:1 i 1:2. Specifično takvi sastojci ciklodekstrina ili kompleksa pokazuju dobre rezultate gdje se efektivna doza farmaceutskog sastojka koja sadrži uklopne komplekse propanamina općenite formule I ili bilo koji optički izomer i njegovu sol formiranu s γ -ciklodekstrinom daje pacijentu pri čemu je molarni omjer propanamina formule I prema γ -ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 ili 1:1 i 1:2. Poželjni sastojci za takav tretman su oni koji sadrže efektivnu dozu uklopnih kompleksa

($\pm$)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili
 (+)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili
 (-)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili
 ($\pm$)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili
 (+)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili
 (-)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin s γ -ciklodekstrinom ili s metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom.

Efektivne doze sastojaka prema izumu ovise jako o pacijentu koji se tretira o ozbiljnosti slučaja. Doze su unutar područja koje odgovara oko 10 do 20 mg/kg tjelesne težine dnevno γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamina ili N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamina. Za manje ozbiljne slučajeve dovoljne su dnevne doze od 5 mg ili oko 10 do 20 mg doze svaka dva ili tri dana. Uzimanje lijeka može se postići oralnim, parenteralnim, transdermalnim, rektalnim ili nazalnim putem ili bilo kojim uobičajenim medicinskim putem koji se može koristiti u tretmanu protiv depresije ili straha, bilo hospitalizacijom bilo ambulantnim tretmanom. Poželjno je uzimati lijek u obliku kapsule od 10 - 20 mg ili tekućinu od 20 mg/ 5 ml.

Detalji izuma koji slijede u Primjerima su zbog ilustracije a ne iz razloga ograničenja.

Primjeri

I. Kompleksacija

Interakcija između propanamina i ciklodekstrina je proučavana registracijom dijagrama fazne topljivosti u destiliranoj vodi na 25°C nakon 48-satnog uravnotežavanja uz miješanje (umješavanje 2 sastojka). Kvantitativno određivanje otopljenosti molekule propanamina izvedeno je UV-spektrofotometrijom na Hewlett Packardovom 8452A diode-

array spektrofotometru. Kalibracija je provedena na tvari u 50% (v/v) vodenom etanolu na analitičkoj valnoj duljini od 264-266 nm u koncentracijskom području od 0.05-0.5 mg/ml droge. Nije pronađeno da išta od primijenjenih ciklodekstrina djeluje na UV apsorpciju droge, prema tome se metoda može pouzdano koristiti.

Primjer I.1

70.12 g (0.054 mol) kristaliničnog γ -CD je intenzivno miješano u 150 ml vode na sobnoj temperaturi kroz 30 minuta. Zatim je 18.6 g (0.06 mol) fluoksetin.HCl dodano u vodenu otopinu γ -CD, a reakcijska smjesa je dalje miješana kroz 8 sati na sobnoj temperaturi sa 600 okretaja u minuti. Rezultirajuća opalescentna otopina je osušena zaleđivanjem donoseći 82.65 g (93.28%) fluoksetin.HCl/ γ CD kao bijelu, amorfnu krutinu koja sadrži 21.5% fluoksetina po težini. Gubitak na sušenju produkta je 4.55%.

Svojstva ponovnog otapanja produkta:

Kruta formulacija se lako otapa u vodi na sobnoj temperaturi što rezultira stabilnom, bistrom otopinom od 1.00 g/100ml.

Karakteristike krutog stanja produkta:

Difrakcija X-zraka na puderu: nova kruta faza amornog karaktera se formirala kao usporedba s kristaliničnom strukturom početnog γ -CD hidrata (Slika 1.) DSC usporedba produkta s fluoksetin.HCl (Slike 2 i 3.): odsutnost endotermnog tijeka topline u grafu produkta u području točke taljenja fluoksetin.HCl-a je dokaz formiranja kompleksa između γ -ciklodekstrina i fluoksetin.HCl-a.

Primjer I.2

120 g γ -Ciklodekstrina se miješa s 500 ml vode na sobnoj temperaturi kroz 10 minuta što rezultira u lagano svjetlucavoj otopini. 15.6 g fluoksetina (slobodna baza, uljasta tvar) se otope u 25 ml 96% etanola i dodaje se kap po kap u otopinu γ -CD. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi sa 600 ok. min. kroz 8 sati. Formira se bijeli talog koji se odfiltrira i suši na zraku do konstantne težine. Proizvod: 114.9 g fluoksetin/CD kao bijela, mikrokristalinična krutina bez mirisa. Sadržaj fluoksetina: 12.7% po težinskih. Gubici pri sušenju: 13.35% težinskih.

Difrakcija X-zraka na puderu: Difrakcijski uzorak kompleksa se značajno razlikuje od onoga od γ CD, i posjeduje visoki stupanj kristaliničnosti (vidi Sliku 4.) Uljna, nekristalinična baza tvori dobro definirani kristalni kompleks. Karakteristike otapanja: Pronađena je poboljšana ovlažljivost i brzina otapanja u usporedbi sa slobodnim fluoksetinom (Tablica III).

Tablica III

Otopljeni fluoksetin slobodne baze (mg/ml)		
Vrijeme (min)	fluoksetin	fluoksetin/ γ CD
5	0.029	0.05
10	0.052	0.09
15	0.061	0.115
30	0.084	0.14
45	0.102	0.175
60	0.110	0.179
75	0.120	0.197
90	0.152	0.209
125	0.160	0.250

Primjer I.3

13.35 g (0.01 mol) heptakis-2,6-di-O-metil- β -ciklodekstrina se intenzivno mijesi s 2.5 ml vode i 3.1 g (0.01 mol) fluoksetin.HCl kroz 30 minuta na sobnoj temperaturi u dvo-vijčanoj gnječilici. Vlažna kruta formulacija se suši na zraku do konstantne težine što rezultira u 16.47 g mikrokristaliničnom fluoksetin.HCl/DIMEB u krutom obliku koji sadrži 18.23% fluoksetina.

Primjer I.4.

15 g maltosiliranih β -CD su otopljeni u 100 ml vode. 3.1 g fluoksetin.HCl je otopljeno u 5 ml 50% vodenog etanola i dodavano kap po kap u otopinu CD-a. Lagano svjetlacava reakcijska smjesa se miješa kroz dodatna 4 sata a otopina se otklanja lipofilizacijom.

Proizvod: 17.78 g bijele, pjenolike amorfne krutine koja sadrži 17.09% (b.w.) fluoksetina.

Primjer I.5.

15 g 2-hidroksipropiliranih- β -ciklodekstrina su otopljeni u 50 ml deionizirane vode na temperaturi okoline. Dodano je 3.0 g fluoksetin hidroklorida u čistu otopinu a reakcijska smjesa je miješana kroz 6 sati da se dobije lagano svjetlacava otopina. Otklanjanjem otopine sprej-sušenjem dobiven je bijeli amorfni puder. Proizvod: 15.55 g fluoksetin.HCl/HP β CD. Sadržaj fluoksetina: 16.45% b.w.

Primjer I.6

18.54 g (0.06 mol) fluoksetina je samljeveno sa 77.80 g (0.06 mol) kristaliničnog γ -ciklodekstrina u keramičkom tarioniku kroz 5 minuta. Tada je u smjesu dodano 10 ml deionizirane vode i dobiveni žitki mulj je temeljito miješen kroz 45 minuta. Vlažna pasta je zatim propuštena kroz sito otvora 2.0 mm a vlažnim zrnima je ostavljeno da se osuše na zračnoj struji. Rezultirajuća suha zrnca se mogu mljeti i prosijavati do željene veličine čestice. Proizvod: 93.8 g bijelih granula fluoksetina/ γ CD, sa sadržajem fluoksetina od 18.9% težine. Molarni omjer u kompleksu: 1:1.

Primjer I.7

15.5 g maltosiliranog β -CD (približno 0.01 mol) je samljeveno s 1.54 g (0.005 mol) fluoksetina u keramičkom tarioniku kroz 5 minuta. Homogena smjesa je vlažena s 2.5 ml 50% (vol/vol) vodenog etanola. Vlažni mulj je miješen kroz 30 minuta na sobnoj temperaturi da se dobije ljepljivi vlažni materijal. Pušteno je da se ova pasta osuši u sušioniku na 40°C do konstantne težine. Suha formulacija je samljevena u kugličnom mlinu što je rezultiralo u bijeloj amorfnoj krutini. Proizvod: 16.78 g bijelog pudera sa sadržajem fluoksetina od 9.0%. Molarni omjer u kompleksu: 1:2.

Primjer I.8

16.0 g (oko 0.01 mol) hidroksipropiliranih β -CD su otopljeni u 40 ml deionizirane vode na 25°C ultrasonikacijom. Ovoj bistroj otopini dodano je 3.1 g (0.01 mol) fluoksetina prethodno otopljenog u 5 ml 96% etanola uz intenzivnu trešnju. Reakcijska smjesa je dalje miješana kroz 4 sata na 25°C i zatim hlađena sa smjesom suhog leda / etanola do -56°C i liofilizirana. Dobiveno je 18.8 g kompleksa fluoksetin/hidroksi-propiliranog- β -ciklodekstrina kao bijeli amorfni puder koji sadrži 16.0% fluoksetina po težini. Molarni omjer u kompleksu: oko 1:1.

Primjer I.9

1.2 g kristaliničnih γ -ciklodekstrina (0.93 mM) su otopljeni u 5.2 ml deionizirane vode na temperaturi okoline ultrasonifikacijom kroz 5 minuta i zatim miješano sa 600 o./min. Lagano magličasta γ -CD otopina ima pH 5.3. Ovoj otopini je dodano kap po kap 0.125 g (0.45 mM) nor-fluoksetina prethodno otopljenog u 2 ml 96% etanola. Nakon dodavanja reakcijska smjesa je postala zamućena. Mliječna reakcijska smjesa je dalje miješana kroz 8 sati sa 600 o./min. i ostavljena je da stoji na 4°C kroz 12 sati u hladnjaku. Formirani bijeli talog je odfiltriran i osušen u vakuumu na 25°C do konstantne težine. Dobiveno je 1.28 g kompleksa nor-fluoksetin/ γ -ciklodekstrina. Sadržaj nor-fluoksetina: 9.3% po težini (određeno UV spektrofotometrijom). Molarni omjer norfluoksetina: γ CD $\approx$ 1:2.

II. FORMULACIJE

Primjer II.1

Na poznati način su pripravljene zapjenušane vrećice sa po 20 mg fluoksetina iz produkta Primjera I.1.

Sastav:

- Fluoksetin/ γ CD (Primjer I.1)	93 mg
- limunska kiselina	50 mg
- soda bikarbona	85 mg
- saharoza	120 mg
- okus naranče	30 mg
- Mg- stearat	465 mg

Primjer II.3 Tablete od 20 mg fluoksetina

Tablete se pripravljaju iz kompleksa fluoksetin.HCl/ γ CD Primjera I.2 na poznati način. Sastav:

- Fluoksetin.HCl/ γ CD (promjer I.2) 170 mg	
- Magnezij stearat	13 mg
- laktoza	10 mg
- Esma Spreng	4 mg

III. BIOLOŠKI PRIMJERI

Primjer III.1.

Utjecaj oralnog davanja lijeka na elektroaktivnost serotoninergičkih neurona dorzalnog šava in vivo.

Cilj proučavanja je da se usporedi utjecaj fluoksetin.HCl i fluoksetin.HCl/ γ CD na električnu aktivnost serotoninergičkih stanica dorzalnog šava. Dva aktivna produkta i kontrolni (slano) dani su oralno živom anesteziranom štakoru (svaka grupa n = 8). Dana doza odgovara 10 mg/kg fluoksetin baze.

U slučaju kontrolnih životinja koje primaju pitku vodu frekvencija izbijanja serotoninergičkih neurona lagano opada s vremenom. Nakon 30 minuta može se primijetiti lagani ali značajni pad od oko 7% ($p = 0.047$).

Oralno davanje 10 mg/kg fluoksetina u obliku fluoksetin.HCl ili Fluoksetin.HCl/ γ CD prouzrokuje progresivno smanjenje frekvencije izbijanja serotoninergičkih neurona RD-a. Ovo smanjenje je reda veličine 45% nakon 30 minuta.

Efekt obiju supstanci postaje značajan nakon 10. minute od davanja lijeka. Između 10. i 15. minute stupanj signifikantnosti je više izražen za fluoksetin.HCl/ γ CD ($p < 0.005$ i 0.0005) nego za fluoksetin. HCl ($p < 0.05$ i 0.005).

Analiza varijance između srednja vrijednost $\pm$ devijacija (4.39-13.19 akcijski potencijal/10 sek) u pogledu maksimalne homogenizacije grupa za vrijeme kontrolnog perioda pokazuje da je fluoksetin.HCl/ γ CD značajno različit od kontrola u 25. minuti ($p = 0.023$) i u 30. minuti ($p = 0.004$). Sl. 5 pokazuje promjenu srednjeg akcijskog potencijala/10 sek kao funkciju vremena mjerenog svake minute; i u funkciji farmakološkog tretmana u ANOVA testu (sve grupe n = 8), standardne devijacije NS $p > 0.05$, značajne devijacije $*p < 0.05$, visoko značajne devijacije $**p < 0.01$ u usporedbi sa slanom grupom. N= broj grupa. Znakovi na grafu označavaju slijedeće grupe:

- slano,
- O- fluoksetin.HCl,
- fluoksetin.HCl/ γ CD.

Fluoksetin.HCl ne pokazuje značajne razlike prema kontroli pod ovim uvjetima ($p = 0.16$ i 0.06).

Primjer III.2

Test plivanja

Komparativno proučavanje fluoksetin.HCl i fluoksetin.HCl/ γ CD u testu forsiranog plivanja (Porsoltov model 1977) na mišu. Napravljena je statistička usporedba srednjih vremena imobilizacije kao funkcija droge i doze koristeći analizu varijance nakon čega slijedi post hoc Newman-Keulsov test. Metoda je jedan način određivanja antidepresivne aktivnosti.

III.2.1. Uspoređivanje slanih grupa međusobno:

Grupe	N	Srednja vrijednost	SD
Slano p.o.	10	184.3	24.5

Tako je Studentov test za nezavisnost grupa pokazao nesigificantnu razliku između grupa ($t < 1.00$, $p = 0.946$).

III.2.2. Fluoksetin.HCl:

Analiza varijance s faktorom doze kao klasifikacijskim kriterijem pokazala je značajnu razliku među grupama ($F = 11.99$, $p < 0.0001$).

Post-hoc Newman-Keulov test pokazao je da neke doze fluoksetin.HCl-a induciraju značajno smanjenje ($p < 0.05$) vremena imobilizacije.

Grupe	N	Srednja vr.	SD
Slano	10	184.3	24.51
16 mg/kg	10	152.0*	19.22
24 mg / kg	10	96.1*	33.65

III.2.3. Fluoksetin.HCl/ γ CD :

Grupe	N	Srednja vr.	SD
Slano	10	184.3	24.51
16 mg/kg	10	58.3*	29.81
24 mg / kg	10	97.2*	24.80

Analiza varijance s faktorom doze kao klasifikacijskim kriterijem pokazuje značajnu razliku između grupa ($F = 55.58$, $p < 0.0001$). Post-hoc newman-Keulsov test pokazuje da doze fluoksetin.HCl/ γ CD induciraju značajno smanjenje ($p < 0.05$) vremena imobilizacije.

III.2.4. Usporedba između dva oralna produkta fluoksetina:

Doze (mg/kg)	Fluoksetin.HCl	Fluoksetin.HCl/ γ CD
16	152.0 (19.2)	58.3 (29.8)*
24	96.1 (33.6)	97.2 (24.8)

Usporedbe napravljene po parovima za svaku danu dozu, koristeći studentov t test za nezavisne grupe, pokazuju da pri dozi od 16 mg/kg, sastojak γ CD je značajno efektivniji ($p < 0.0001$).

III.2.5. Određivanje oralne ED₅₀ i/ili ED₃₀

Fluoksetin.HCl	Fluoksetin.HCl/ γ CD
ED ₃₀ = 15.69 mg/kg	ED ₃₀ = 10.89 mg/kg
ED ₅₀ = 29.67 mg/kg	ED ₅₀ = 18.67 mg/kg

III.2.6. Zaključci:

Najveće smanjenje imobilnosti je opaženo pri dozi od 24 mg/kg za fluoksetin.HCl i pri dozi od 16 mg/kg fluoksetina.HCl/ γ CD. Fluoksetin.HCl smanjuje imobilnost za 48% a fluoksetin.HCl/ γ CD za 68%. Nije primijećen jasan odnos efekta doze u slučaju fluoksetina.HCl dok je za fluoksetin.HCl/ γ CD izmjeren odnos efekta doze U-oblika. ED₅₀ i ED₃₀ se smanjuju u slučaju fluoksetina.HCl/ γ CD.

Primjer III.3. Proučavanje biološke dostupnosti kod ljudi

Materijali:

Fluoksetin.HCl [Prozac®] i fluoksetin.HCl/ γ CD - pripravljeni prema Primjeru 1 - dani su u pojedinačnoj dozi [od kojih je svaka sadržavala 20 mg fluoksetina] zdravim muškim osobama (Subj.).

Cilj istraživanja je bio da se uspoređi biološka dostupnost fluoksetina.HCl (FLU), fluoksetina.HCl/ γ CD (FLU/ γ CD), nor-fluoksetina (NFLU), nor-fluoksetina/ γ CD (NFLU/ γ CD).

Metode

a. Odabir pacijenata

Sudjelovalo je dvanaest zdravih muških osoba (bijelci, između 18 i 45 godina) nakon što su dali pismenu privolu. Bili su unutar $\pm 10\%$ idealne tjelesne težine za svoju dob i visinu izračunatu prema indeksu Broca. Ocijenjeno je da su dobrog zdravlja na temelju njihove prethodne medicinske povijesti, fizičkog ispitivanja, hematološkog i krvnih kemijskih profila, krvnog tlaka i elektrokardiograma. Tablica I predstavlja njihove fizičke podatke.

b. Dizajn pokusa

Provedeno je dvostruko slijepo slučajno ispitivanje. Prema protokolu, koje je prihvatio Lokalni etički komitet, tretman je slučajno proveden na dobrovoljcima (Tablica V). Za vrijeme istraživanja šest je subjekata primilo tretman A

(koristeći FLU) a šest tretman B (koristeći FLU/ γ CD). Lijek je dan s 200 ml vode. Nakon davanja lijeka, sakupljeno je 10 ml hepariziranih krvnih uzoraka pomoću leptirastih katetera u slijedećim vremenima: T0, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8, 9, 24h, 36, 48h i 3, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 21, 23 i 25 dana nakon uzimanja lijeka. Cjevčice su centrifugirane kroz 5 minuta pri 300 o/min., plazma je odijeljena ohlađena na -20°C do pokusa. Dopušteni su uobičajeni doručak, ručak odnosno večera u vremenima 2, 5 i 8 sati nakon uzimanja lijeka.

c. Određivanje razine plazme

Razine fluoksetina i norfluoksetina su mjerene metodom LO-MS-MS (visokotlačna tekućinska kromatografija povezana s tandem masenim spektrometrom) nakon procedure ekstrakcije krute faze. Svakog dana mjerenja određivana je točnost metode.

d. Farmakokinetički parametri

Relativna biološka dostupnost dva aktivna sastojka je uspoređivana koristeći slijedeće parametre dobivene korištenjem nekompartmentalne analize (program TOPFIT 2.0):

C_{max} : maksimalna razina plazme (ng/ml);

t_{max} : vrijeme C max (h);

AUC (0-48h): površina ispod krivulje računata trapezoidalnim pravilom između T 0h i T 48h (ng*h/ml);

AUC (0- ∞): površina ispod krivulje ekstrapolirana do ∞ (ng*h/ml);

MRT: srednje vrijeme zadržavanja lijeka (h);

$t_{1/2\beta}$: krajnje poluvrijeme (h);

volumen distribucije (l);

ClT: Potpuno uklanjanje (ml/min).

Tablice X i XI predstavljaju farmakokinetičke parametre (individualne vrijednosti, srednju vrijednost, standardnu devijaciju (SD) i standardnu pogrešku (SE)) FLU-a nakon tretmana A FLU-om i tretmana B FLU/ γ CD-om.

Tablice XII i XIII predstavljaju farmakokinetičke parametre (individualne vrijednosti, srednju vrijednost, standardnu devijaciju (SD) i standardnu pogrešku (SE)) N-FLU-a nakon tretmana A FLU-om i tretmana B FLU/ γ CD-om.

Napravljen je Studentov test da se usporede farmakokinetički parametri FLU-a i N-FLU-a, računat s nekompartmentalnom analizom tretmanom A ili tretmanom B. Tablice XIV i XV predstavljaju dobivene rezultate.

Legende tablica:

Tablica IV	Fizički podaci subjekata
Tablica V	Slučajni raspored
Tablica VI	Razine plazme FLU-a na tretman A s FLU-om
Tablica VII	Razine plazme FLU-a na tretman B s FLU/ γ CD-om
Tablica VIII	Razine plazme N-FLU-a na tretman A s FLU-om
Tablica IX	Razine plazme N-FLU-a na tretman B s FLU/ γ CD-om
Tablica X	Farmakokinetički parametri FLU-a nakon tretmana FLU-om
Tablica XI	Farmakokinetički parametri FLU-a nakon tretmana FLU/ γ CD-om
Tablica XII	Farmakokinetički parametri N-FLU-a nakon tretmana FLU-om
Tablica XIII	Farmakokinetički parametri N-FLU-a nakon tretmana FLU/ γ CD-om
Tablica XIV	Sažetak FLU i FLU/ γ CD farmakokinetičkih parametara
Tablica XV	Sažetak norfluoksetin i norfluoksetin/CD farmakokinetičkih parametara.

Legenda Slika:

Slika 6: Krivulje razine plazme FLU-a (srednja vrijednost $\pm$ SE); vrijeme u satima nakon davanja lijeka kao funkcija koncentracije. Okrugli znakovi FLU, četvrtasti znakovi FLU/ γ CD.

Slika 7: Krivulje razine plazme N-FLU-a (srednja vrijednost $\pm$ SE); vrijeme u satima nakon davanja lijeka kao funkcija koncentracije. Okrugli znakovi N-FLU, četvrtasti znakovi N-FLU/ γ CD.

Tablica IV

Subj.	Visina / cm	Težina / kg	Starost / g
1 LD	185	71	26
2 DCB	172	69	21
3 GY	186	81	19
4 DY	174	71	22
5 DB	175	62	19
6 CA	185	80	25
7 CM	179	70	25
8 LG	181	73	21
9 TD	173	73	22
10 II	188	73	20
11 HV	178	62	22
12 TJC	175	68	21
Sr. vr.±SD	179±5.6	71.1±5.8	22.9±2.3

Tablica V

Subj.	Datum uzimanja lijeka	Tretman
1 LD	18.02.97.	A
2 DCB	18.02.97.	B
3 GY	18.02.97.	B
4 DY	18.02.97.	A
5 DB	18.02.97.	A
6 CA	18.02.97.	B
7 CM	25.02.97.	A
8 LG	25.02.97.	B
9TD	25.02.97.	A
10 II	25.02.97.	A
11 HV	25.02.97.	B
12 TJC	25.02.97.	B

Tablica VI

[illegible]

Tablica VII

[illegible]

Tablica VIII

[illegible]

Tablica IX

cijev	vrijeme	subj 2	subj 3	subj 6	subj 8	subj 11	subj 12	sr. vr.	SD	SE
1	T0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	1h	0.68	0.00	0.81	0.00	0.00	0.00	0.25	0.48	0.20
3	2h	2.05	1.02	1.37	0.00	0.00	0.62	0.84	1.01	0.41
4	3h	7.65	1.91	1.95	0.90	0.76	2.67	2.64	3.52	1.44
5	4h	9.99	2.86	2.49	1.57	1.39	2.47	3.46	5.32	2.17
6	5h	6.01	4.27	1.05	1.91	1.25	2.55	2.84	2.45	1.00
7	6h	7.44	4.42	2.13	1.66	1.93	3.12	3.45	3.06	1.25
8	7h	9.87	5.02	3.04	2.46	2.29	2.95	3.27	4.90	2.00
9	8h	7.88	6.89	6.88	3.12	3.07	2.02	4.98	4.15	1.69
10	9h	8.75	4.55	8.21	3.15	2.51	3.19	5.06	3.93	1.60
11	24h	9.29	4.19	4.26	4.11	5.05	4.39	6.21	3.46	1.41
12	36h	12.09	4.84	3.54	3.64	5.70	5.82	5.94	4.43	1.81
13	48h	10.87	5.90	5.34	4.84	7.07	6.18	6.70	3.32	1.35
14	72h	12.80	6.49	5.29	3.44	8.31	6.28	7.10	4.61	1.88
15	144h	10.44	3.71	4.14	2.24	9.71	9.13	6.56	0.93	0.38
16	192h	8.56	2.56	2.70	1.35	5.00	4.68	4.14	2.74	1.12
17	240h	7.73	1.49	2.29	0.93	3.21	3.19	3.14	3.21	1.31
18	312h	4.40	1.06	2.11	0.00	2.03	2.13	1.96	1.61	0.66
19	360h	4.52	0.81	0.00	0.00	2.03	2.05	1.57	1.75	0.71
20	408h	3.01	0.00	0.00	0.00	3.15	1.57	1.29	1.02	0.42
21	480h	1.30	0.00	0.00	0.00	2.07	1.25	0.77	0.04	0.02
22	528h	0.71	0.00	0.00	0.00	1.67	1.00	0.56	0.21	0.08
23	576h	0.00	0.00	0.00	0.00	0.90	0.69	0.27	0.49	0.20

Tablica X

	Subj. 1	Subj. 4	Subj. 5	Subj. 7	Subj. 9	Subj. 10	Sr. vrij.	SD
C _{max} 1ng/ml	7.23	6.86	15.4	2.98	7.26	13.6	8.9	4.7
t _{Cmax} 2h	4.25	3.08	3.05	7.17	7.03	5	4.9	1.8
AUC 0 - 48 h	155.54	187.9	373.39	84.82	203.55	303.81	218.2	104.2
AUC 0 - ∞	222.54	317.11	446.35	116.92	318.33	388.52	301.6	117.8
MRT	19.3	28.4	23.2	19.9	21.3	23.6	22.6	3.3
t _{½ B}	22.6	37.5	18.5	24	30.3	20.5	25.6	7.1
V _d	2930	3410	1200	5930	2740	1520	2955.0	1687.8
Cl _{tot}	1500	1050	747	2850	1050	858	1342.5	782.0

Tablica XI

	Subj. 2	Subj. 3	Subj. 6	Subj. 8	Subj. 11	Subj. 12	Sr. vrij.	SD
C _{max} 1ng/ml	15.6	11.3	12	7.32	15	14.5	12.6	3.1
t _{Cmax} 2h	3.08	6.95	8.92	7.98	8.05	3.98	6.6	2.4
AUC 0 - 48 h	358.12	358.15	237.59	214.76	471.62	417.72	343.0	100.1
AUC 0 - ∞	532.52	1122.5	345.94	437.43	1211.74	872.72	753.8	367.5
MRT	26.3	79.6	25.6	31	70.1	56.7	48.2	23.8
t _{½ B}	27.2	73	24.6	42.4	52.3	49.1	44.8	17.9
V _d	1470	1880	2050	2800	1250	1620	1845.0	547.88
Cl _{tot}	626	297	964	762	275	382	551.0	279.3

Tablica XII

	Subj. 1	Subj. 4	Subj. 5	Subj. 7	Subj. 9	Subj. 10	Sr. vrij.	SD
C _{max} 1ng/ml	8.14	6.57	19.7	3.25	5.71	10.5	9.0	5.8
t _{Cmax} 2h	4.25	71.9	30.6	9	24.3	32.6	28.8	24.0
AUC 0 - 48 h	250.62	170.2	737.58	130.46	212.94	409.39	318.5	226.7
AUC 0 - ∞	1376.79	1468.57	4192.46	748.57	604.74	2038.12	1738.2	1310.0
MRT	99.1	145	153	122	55.7	133	118.0	35.9
t _{½ B}	154	101	117	145	78.1	101	116.0	28.9
V _d	3230	1980	802	5600	3730	1430	2795.3	1756.8
Cl _{tot}	242	227	79.5	445	551	164	284.8	178.0

Tablica XIII

	Subj. 2	Subj. 3	Subj. 6	Subj. 8	Subj. 11	Subj. 12	Sr. vrij.	SD
C _{max} 1ng/ml	12.8	6.89	8.21	4.84	9.71	9.13	8.6	2.7
t C _{max} 2h	72.1	7.97	8.92	48.7	144	146	71.3	62.1
AUC 0 - 48 h	463.84	219.64	218.61	169.88	214.25	212.79	249.8	106.5
AUC 0 - ∞	3597.66	1243.75	1989.79	725.82	2573.13	2150.34	2046.7	1008.6
MRT	180	122	218	92.6	204	191	167.9	49.5
t ½ B	114	93.9	254	83.4	174	134	142.2	63.5
Vd	918	2180	3680	3320	1950	1800	2308.0	1023.8
Cl tot	92.7	268	168	459	130	155	212.1	134.4

Tablica XIV

	Tretman A	Tretman B	p
C _{max} (ng/ml)	8.9	12.6	0.134
t C _{max} (sati)	4.9	6.5	0.233
AUC 0 - 48 h (ng*h/ml)	218.2	343.0	0.017
AUC 0 - ∞ (ng*h/ml)	301.6	753.8	0.026
MRT (sati)	22.6	48.2	0.026
t ½ B (sati)	25.6	44.8	0.034
Vd (l)	2955	1845	0.157
Cl tot (ml/min)	1432.5	551.0	0.041

Tablica XV

	Tretman A	Tretman B	p
C _{max} (ng/ml)	9.0	8.6	0.886
t C _{max} (sati)	28.8	71.3	0.149
AUC 0 - 48 h (ng*h/ml)	318.5	249.8	0.517
AUC 0 - ∞ (ng*h/ml)	1738.2	2046.7	0.657
MRT (sati)	118.0	167.9	0.073
t ½ B (sati)	1160	1422	0.379
Vd (l)	2795.3	2308.0	0.570
Cl tot (ml/min)	282.8	212.0	0.444

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Farmaceutski sastojci **naznačeni time**, da sadrže kao aktivni sastojak propanamin općenite formule I - pri čemu u formuli

R predstavlja vodik ili metil –

ili bilo koji optički izomer i/ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol zajedno sa ciklodekstrinom najpoželjnije u obliku uklopnog kompleksa, a spomenuti sastojak po izboru u daljnjim smjesama sadrži uobičajene pomoćne i dodatne materijale koji se koriste u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe.

2. Farmaceutski sastojci **naznačeni time**, da sadrže kao aktivni sastojak propanamin općenite formule I - pri čemu u formuli

R predstavlja vodik ili metil –

ili bilo koji optički izomer i/ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol zajedno s γ -ciklodekstrinom, metiliranim α -, β - ili γ - ciklodekstrinom, hidroksipropiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom, ionski vodotopljivim polimerom α -, β - ili γ -ciklodekstrina, maltosiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom ili β -ciklodekstrinom ili α -ciklodekstrinom najpoželjnije u obliku uklopnog kompleksa a spomenuti sastojak po izboru u daljnjim smjesama sadrži uobičajene pomoćne i dodatne materijale prihvatljive u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe.

3. Farmaceutski sastojci prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 2 **naznačeni time**, da sadrže kao aktivni sastojak uklopni kompleks propanamina općenite formule I - u formuli

R predstavlja vodik ili metil - pri čemu je molarni omjer propanamina formule I prema ciklodekstrinu unutar područja 1:1 do 1:6 po mogućnosti 1:1 i 1:2.

4. Uklopni kompleksi propanamina formule I - **naznačeni time**, da u formuli

R predstavlja vodik ili metil - i bilo koji optički izomer i sol istog formirani s γ -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer propanamina formule I prema γ -ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 poželjno 1:1 i 1:2.

5. Uklopni kompleksi propanamina formule I - **naznačeni time**, da u formuli

R predstavlja vodik ili metil - i/ili bilo koji optički izomeri i/ili soli istih formirani s metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom ili hidroksipropiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer propanamina prema ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 poželjno 1:1 i 1:2.

6. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi ($\pm$)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamina i γ ciklodekstrin.

7. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi ($\pm$)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i γ ciklodekstrin.

8. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (+)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

9. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (-)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

10. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (+)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

11. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (-)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

12. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (+)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

13. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (-)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i metilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

14. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (+)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

15. **Naznačeno time**, da su uklopni kompleksi (-)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i hidroksipropilirani α , β ili γ ciklodekstrin.

16. Procesi za pripravku novih uklopnih kompleksa propanamina općenite formule I - u formuli

R predstavlja vodik ili metil - ili bilo koji optički izomer ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol formirana s γ -ciklodekstrinom, metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom, ionski vodotopljivim polimerom α -, β - ili γ -ciklodekstrina,

hidroksipropiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom, maltosiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom ili β -ciklodekstrinom ili α -ciklodekstrinom naznačeni time, da propanamin općenite formule I - u formuli

R predstavlja vodik ili metil - ili bilo koji optički izomer ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol reagira s γ -ciklodekstrinom, metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom, ionski vodotopljivim polimerom α -, β - ili γ -ciklodekstrina, hidroksipropiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom, maltosiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom ili β -ciklodekstrinom ili α -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer primijenjenog propanamina prema primijenjenom ciklodekstrinu poprima vrijednosti unutar područja od 1:1 do 1:6 poželjno 1:1 i 1:2.

17. Proces prema zahtjevu 16 **naznačen time**, da propanamin općenite formule I - u formuli

R predstavlja vodik ili metil - ili bilo koji optički izomer ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol reagira s γ -ciklodekstrinom, metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom, ionski vodotopljivim polimerom α -, β - ili γ -ciklodekstrina, hidroksipropiliranim α -, β - ili γ -ciklodekstrinom ili β -ciklodekstrinom ili α -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer primijenjenog propanamina prema primijenjenom ciklodekstrinu poprima vrijednosti unutar područja od 1:1 do 1:6 poželjno 1:1 i 1:2 koristeći bilo koju od sljedećih metoda same ili u kombinaciji:

- reagiranje propanamina s ciklodekstrinom u otopini vode ili vode i organskih otapala koji se miješaju s vodom, hlađenje otopine i izoliranje kompleksa sušenjem uz smrzavanje;
- temeljito umiješavanje (drobljenje, mljevenje, gnječenje) u krutom stanju propanamina s ciklodekstrinom po izboru u nazočnosti ili nakon dodatka organskog otapala ili vode ili vodenog organskog otapala iza čega po izboru slijedi granulacija i sušenje;
- reagiranje propanamina s ciklodekstrinom u otopini vode ili vode i organskih otapala koji se miješaju s vodom i izolacija kompleksa sušenjem sprejem;
- reagiranje propanamina s ciklodekstrinom u otopini vode ili vode i organskih otapala koji se miješaju s vodom uz zagrijavanje na oko 60°C, hlađenje otopine i izolacija kompleksa putem kristalizacije.

18. Metoda liječenja depresije naznačena time, da se daje pacijentu efektivna doza farmaceutskog sastojka koji sadrži kao aktivnu komponentu propanamin općenite formule I - u formuli

R predstavlja vodik ili metil - ili bilo koji optički izomer i/ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol zajedno s ciklodekstrinom po izboru u obliku uklopnog kompleksa a spomenuti sastojak po izboru nadalje sadrži pomoćne i dodatne materijale koji su prihvatljivi u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe.

19. Metoda liječenja depresije naznačena time, da se daje pacijentu efektivna doza farmaceutskog sastojka koji sadrži kao aktivnu komponentu uklopne komplekse propanamina općenite formule I - u formuli

R predstavlja vodik ili metil - i ciklodekstrin, pri čemu je molarni omjer propanamina formule I prema ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 po mogućnosti 1:1 i 1:2.

20. Metoda liječenja depresije naznačena time, da se daje pacijentu efektivna doza farmaceutskog sastojka koji sadrži kao aktivnu komponentu uklopne komplekse propanamina općenite formule I - u formuli

R predstavlja vodik ili metil - i bilo koji optički izomer i njegovu sol formiranu s γ -ciklodekstrinom pri čemu je molarni omjer propanamina formule I prema γ -ciklodekstrinu unutar područja od 1:1 do 1:6 ili 1:1 i 1:2.

21. Metoda liječenja depresije naznačena time, da se daje pacijentu efektivna doza uklopnog komplekse

($\pm$)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili

(+)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili

(-)- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili

($\pm$)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili

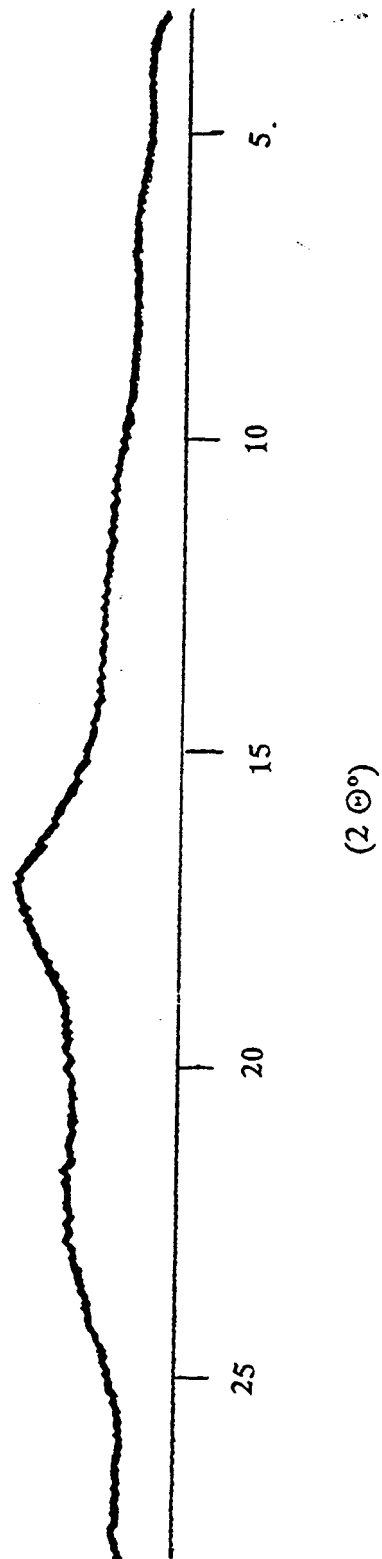
(+)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin ili

(-)-N-metil- γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin s γ -ciklodekstrinom ili s metiliranim α , β ili γ -ciklodekstrinom.

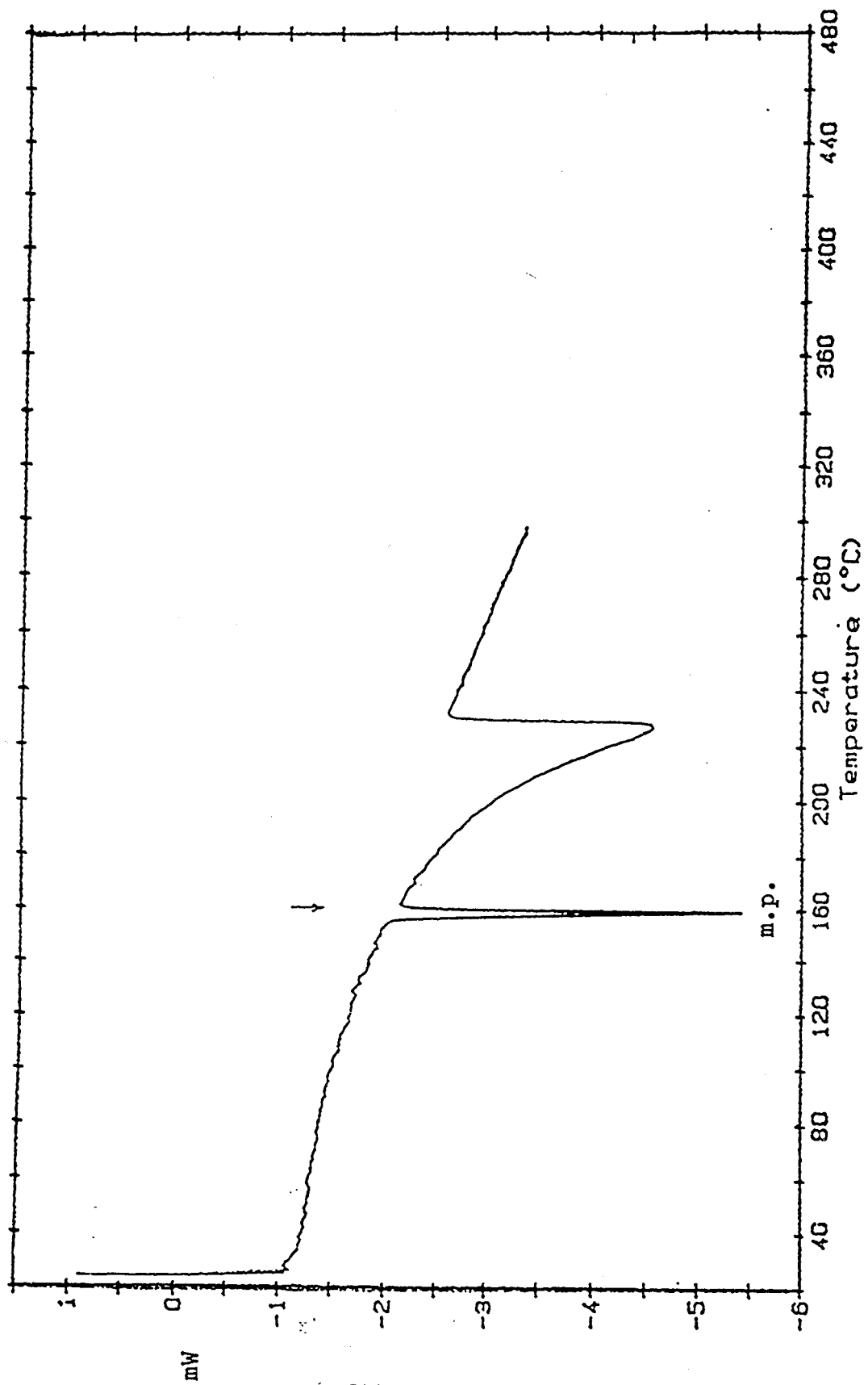
SAŽETAK

Sadržaj izuma je farmaceutski sastojak, proces za njegov pripremak i metoda antidepresivnog djelovanja sa spomenutim sastojkom koji sadrži propanamin općenite formule I - pri čemu R predstavlja vodik ili metil - ili bilo koji optički izomer i/ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol zajedno sa ciklodekstrinom najpoželjnije u obliku uklopnog kompleksa. Spomenuti sastojak po izboru dalje sadrži pomoćne i dodatne materijale prihvatljive u farmaceutici za oralne, parenteralne, transdermalne, rektalne ili druge medicinske upotrebe. Najpoželjniji ciklodekstrini su γ -ciklodekstrin, metilirani α -, β - ili γ -ciklodekstrin, hidroksipropilirani α -, β - ili γ -ciklodekstrin, ionski vodotopljivi polimer α -, β - ili γ -ciklodekstrina, maltosilirani α -, β - ili γ -ciklodekstrin. Izum također obuhvaća uklopne komplekse i

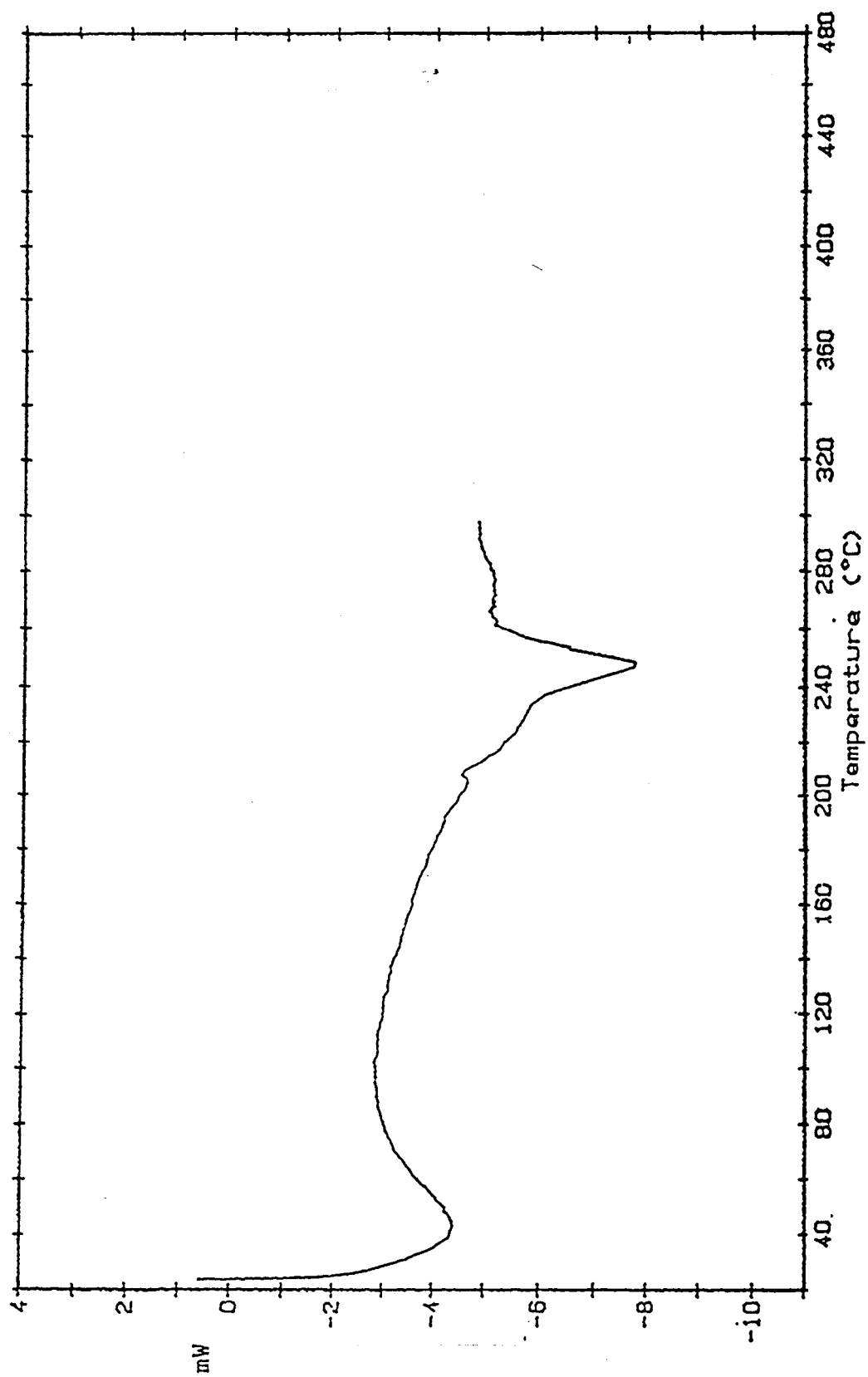
njihv pripravak. Najpoželjniji uklopni kompleks je onaj koji sadrži ($\pm$), (-) ili (+) γ -[4-(trifluorometil)-fenoksi]benzen-propanamin i γ - ciklodekstrin.



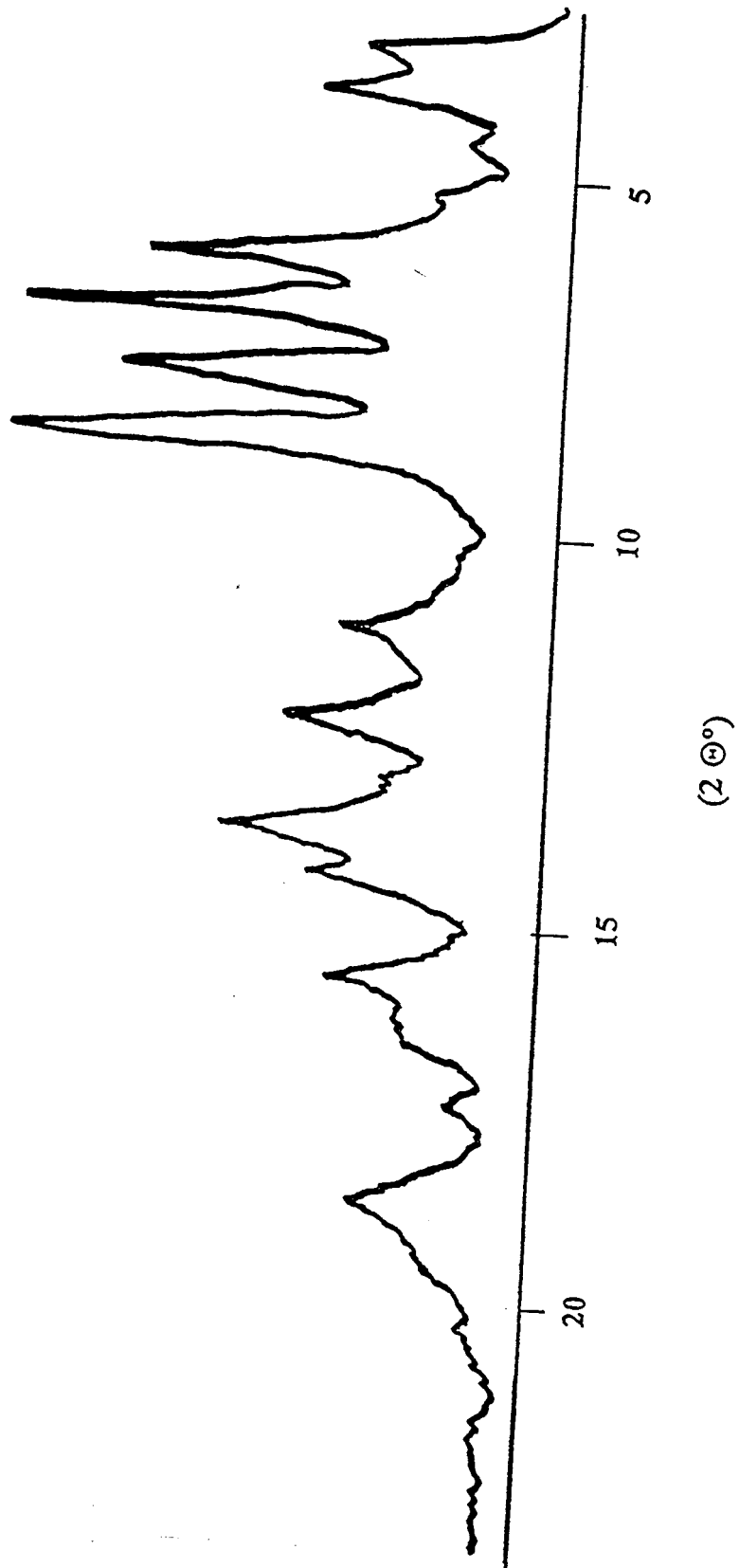
SLIKA 1



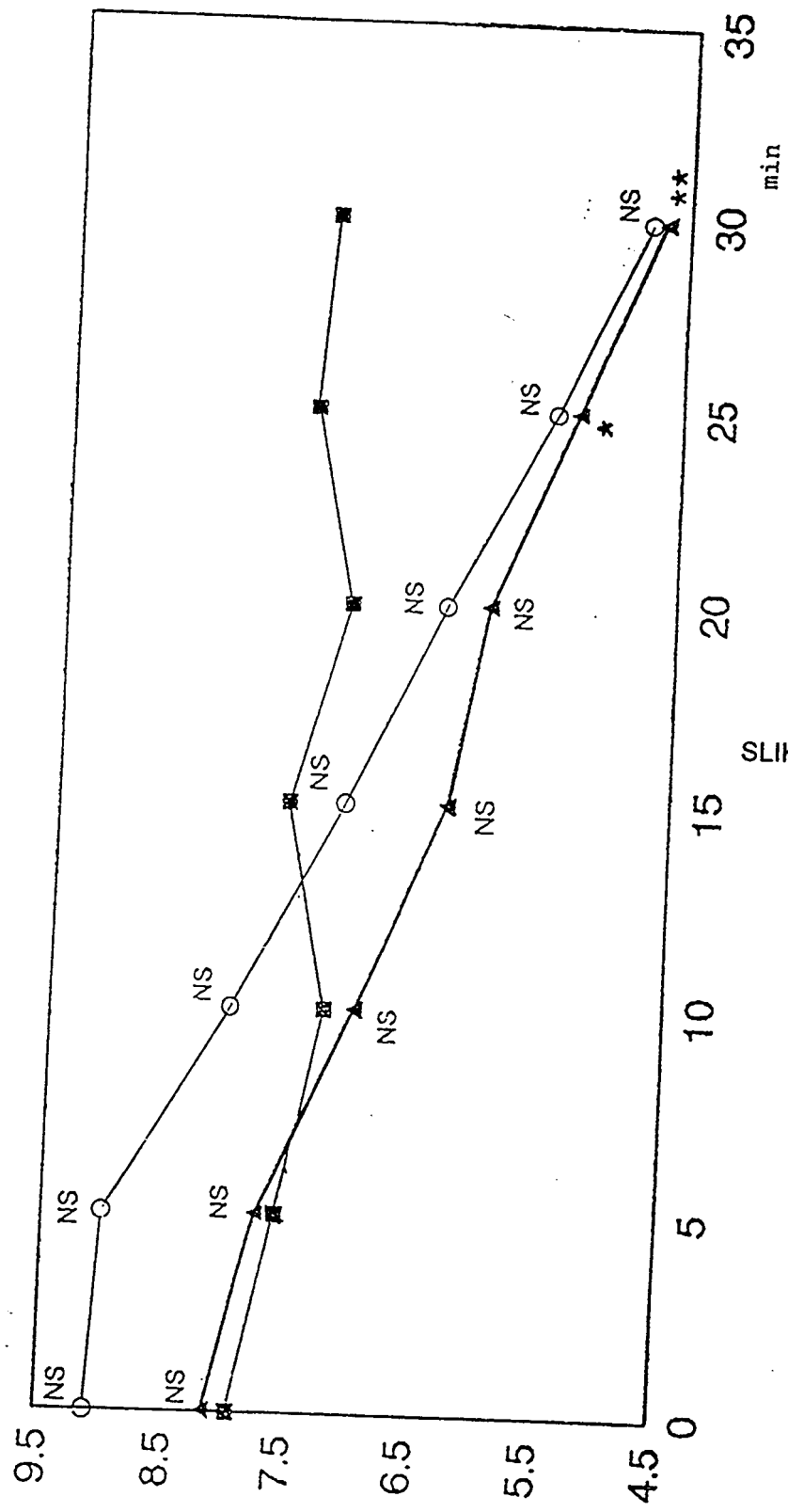
SLIKA 2



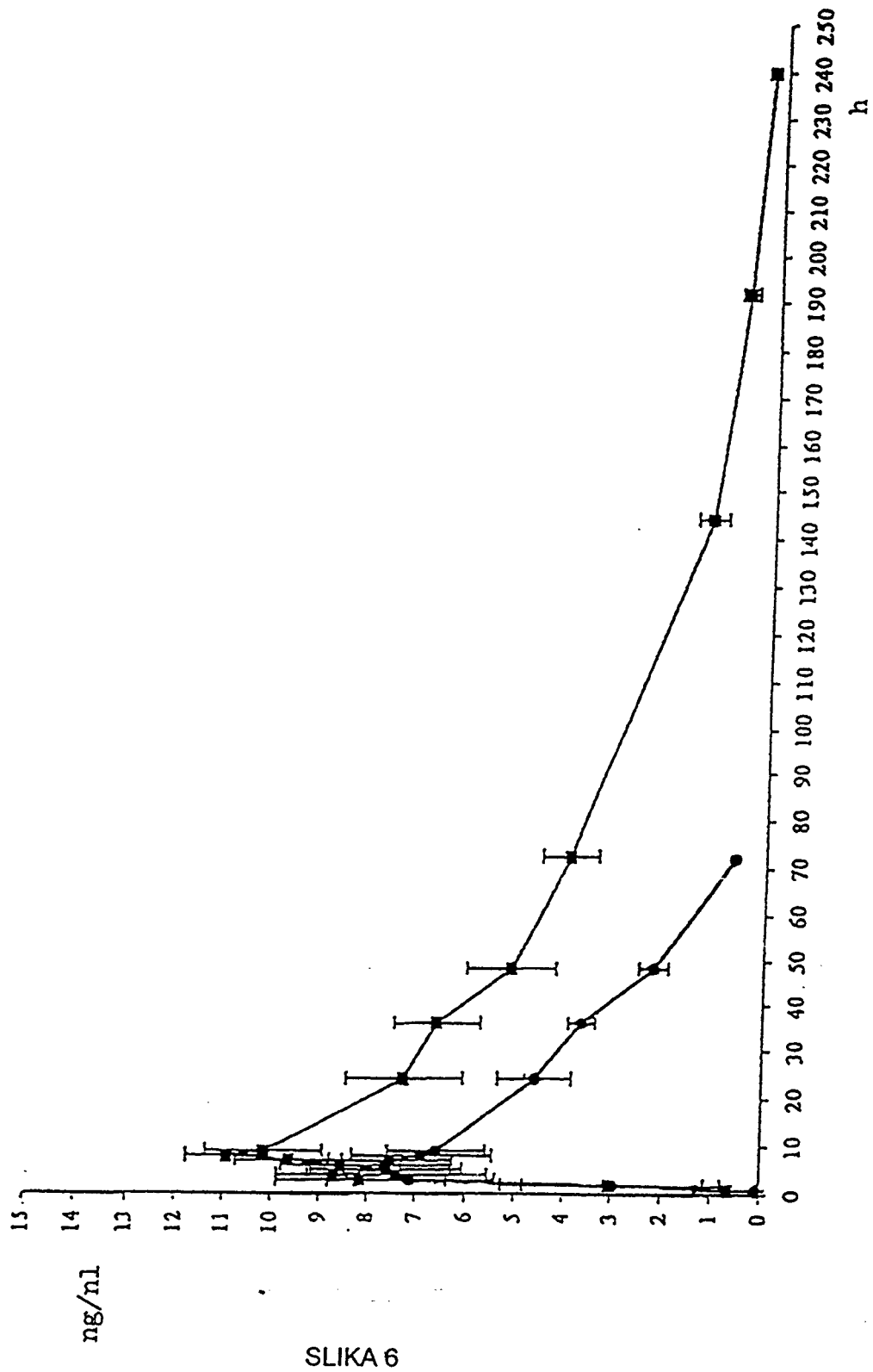
SLIKA 3

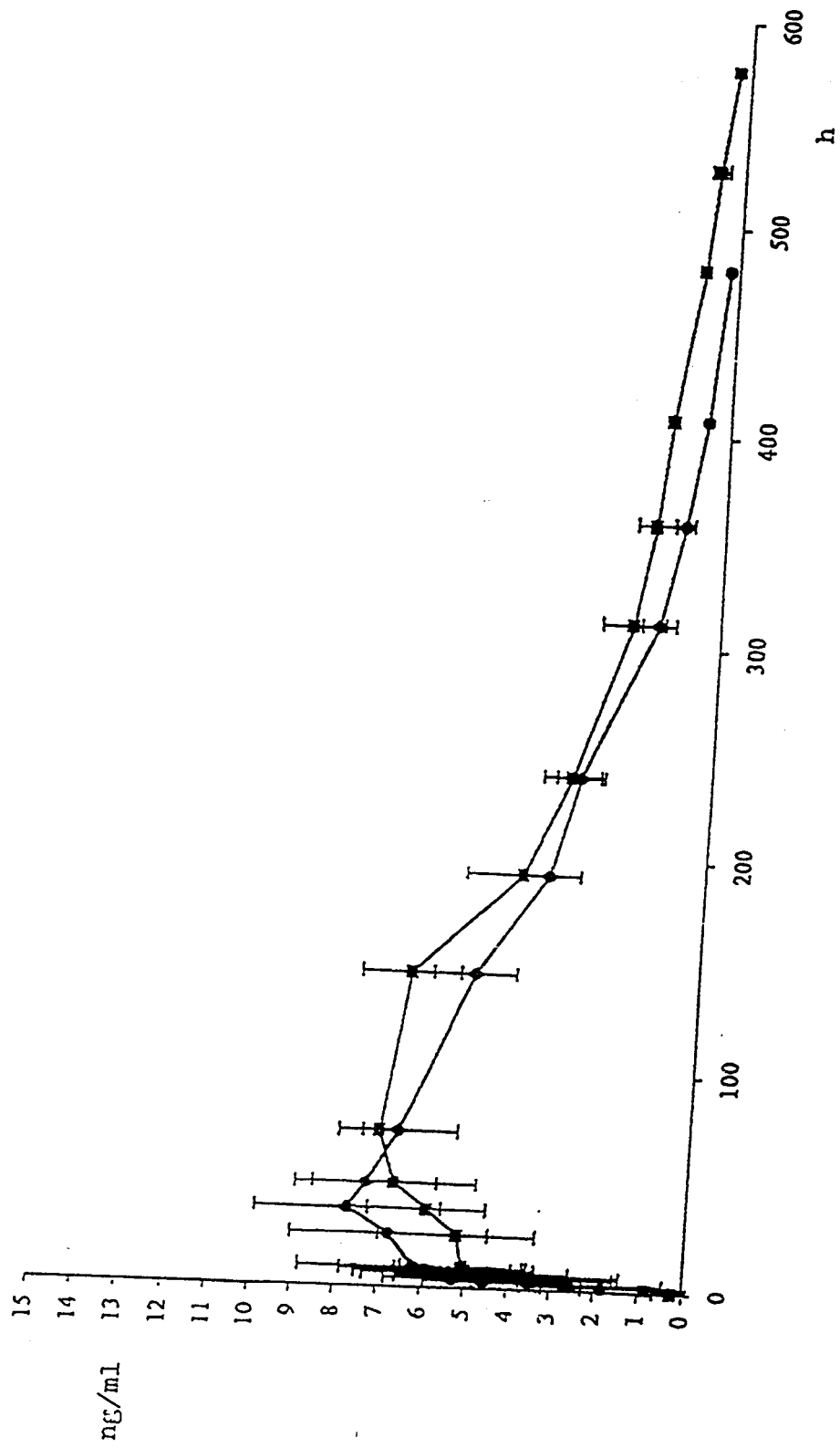


SLIKA 4

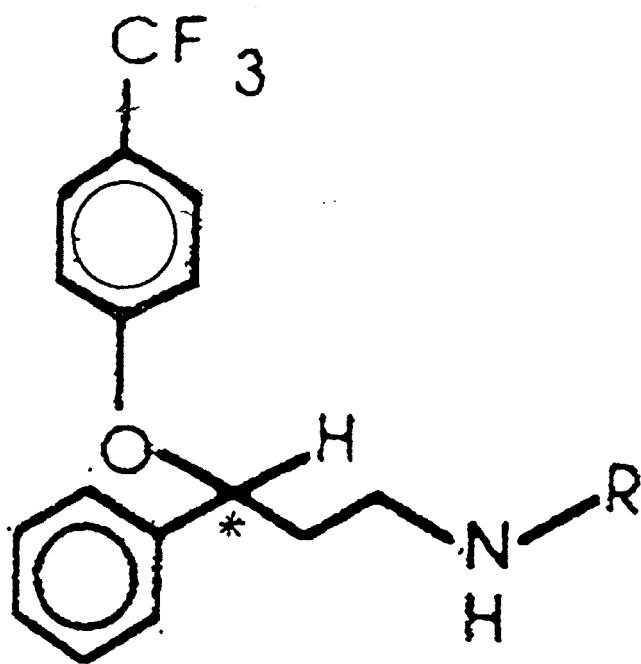


SLIKA 5





SLIKA 7



I