

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 973750 A7

(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **973750**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D495/04
A61K 31/55

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.03.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.09.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.09.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **22.03.1996 PCT/US1996/003917**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.03.1995 US 409566

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Lilly Industries Limited, Kingsclere Road, Basingstoke Hampshire RG21 2XA, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bunnell, Charles Arthur, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Hendriksen, Barry Arnold, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

2-metyylitienobentsodiatsepiinin valmistus ja kiteiset muodot
Framställning och kristallina former av 2-metyltienobensodiazepin

2-metyyilitienobentsodiatsepiinin valmistus ja kiteiset muodot

Tämä keksintö koskee 2-metyyli-4-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-10H-tieno[2,3-b][1,5]bentsodiatsepiinin (johon viitataan jäljempänä sen yleisnimellä "olantsapiini") uutta muotoa, tarkemmin sanottuna tämän yhdisteen uutta kiteistä muotoa ja tätä uutta muotoa aktiivisena aineosana sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Nyt on syntetisoitu ja karakterisoitu olantsapiinin uusi kiteinen muoto, jolla on selviä etuja aikaisemmin tunnettuun muotoon nähden, eli aineeseen nähden, joka on valmistettu käyttäen US-patentissa nro 5 229 382 (johon viitataan jäljempänä "382-patenttina") kuvattuja menetelmiä, ja joka on selvästi erotettavissa tästä jauheröntgendiffraktometrian avulla. Olantsapiinin ensimmäisen muodon (johon viitataan jäljempänä "muotona I") 382-patentissa kuvatulla menetelmällä valmistettuna on todettu olevan metastabiili eikä kovin hyvin kaupalliseen käyttöön farmaseutteisissa formulaatioissa sopiva. Tämän keksinnön mukaisesti juuri löydetyn olantsapiinin toisen polymorfin, joka kuvataan jäljempänä "muotona II", on kuitenkin todettu olevan saatavissa erittäin puhtaassa muodossa, jossa ei ole muotoa I eikä solvaattiepäpuhtautta, kuten vettä tai asetonitriiliä, ja se on stabiili, farmaseuttisesti hyvä ja sen vuoksi se sopii hyvin kaupalliseen käyttöön farmaseutteisissa formulaatioissa, kuten tableteissa.

Olantsapiini on osoittautunut erittäin lupaavaksi psykoottisten potilaiden hoidossa, ja tällä hetkellä sitä arvioidaan tätä tarkoitusta varten. Valitettavasti 382-patentissa kuvattuja menetelmiä käyttäen valmistetulla olantsapiinilla on väri, joka on ei-toivottava kaupalliseen farmaseuttiseen käyttöön, erityisesti koska värin todettiin muuttuvan ajan mittaan altistuksessa ilmalle. 382-patentissa kuvattuja menetelmiä käyttäen valmistetun

olantsapiinin hiilikäsittelykään ei poista kokonaan ei-toivottua väriä. Tällainen farmaseuttinen aine, joka vaihtaa väriään ajan mittaan, voisi olla erityisen ongelmallinen psykoottisille potilaille, jos olisi valittava annostusmuoto, kuten tabletti, jossa värimuutokset olisivat selviä. Sen vuoksi suurempi puhtaus ja värin muuttumattomuus ovat toivottavia. Tämän keksinnön mukainen uusi polymorfi tarjoaa tarkalleen kaivatun farmaseuttisen laadun ja toivottavat ominaisuudet, jotka tarvitaan psykoottisille potilaille annettavalle lääkkeelle, ja sillä on tyydyttävä väristabiilisuus eikä siinä ole oleellisesti ei-toivottuja solvatointiaineita, kuten vettä ja asetonitriiliä.

Tämä keksintö tarjoaa muodon II, olantsapiinipolymorfin, jolla on tyypillinen jauheröntgendiffraktiokuvio, joka kuvataan seuraavilla interplanarisilla väleillä:

d

10,2689

8,577

7,4721

7,125

6,1459

6,071

5,4849

5,2181

5,1251

4,9874

4,7665

4,7158

4,4787

4,3307

4,2294

4,141

3,9873

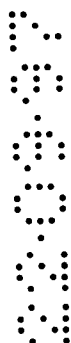
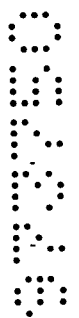
3,7206



	d
	3,5645
	3,5366
	3,3828
5	3,2516
	3,134
	3,0848
	3,0638
	3,0111
10	2,8739
	2,8102
	2,7217
	2,6432
	2,6007

15 Tyypillinen esimerkki röntgendiffraktiokuvioista muodolle II on seuraavanlainen, jossa d on interplanaarinen väli ja I/I_1 on tyypillinen suhteellinen intensiteetti:

	d	I/I_1
	10,2689	100,00
20	8,577	7,96
	7,4721	1,41
	7,125	6,50
	6,1459	3,12
	6,071	5,12
25	5,4849	0,52
	5,2181	6,86
	5,1251	2,47
	4,9874	7,41
	4,7665	4,03
30	4,7158	6,80
	4,4787	14,72
	4,3307	1,48
	4,2294	23,19
	4,141	11,28
35	3,9873	9,01



	d	I/I_1
	3,7206	14,04
	3,5645	2,27
	3,5366	4,85
5	3,3828	3,47
	3,2516	1,25
	3,134	0,81
	3,0848	0,45
	3,0638	1,34
10	3,0111	3,51
	2,8739	0,79
	2,8102	1,47
	2,7217	0,20
	2,6432	1,26
15	2,6007	0,77

Tässä esitetyt röntgendiffraktiokuviot saatiin käyttäen Siemens D5000 -jauheröntgendiffraktometriä, jossa oli kupari- K_α -säteilylähde, jonka aallonpituus oli $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$.

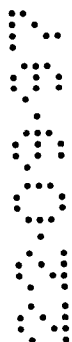
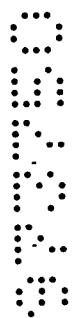
20 Keksintö tarjoaa edelleen muodon II polymorfin oleellisesti puhtaassa muodossa.

25 Tämä keksintö tarjoaa myös farmaseuttisen formulaation, kuten tabletin, joka sisältää muotoa II aktiivisenä aineosana yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa. Keksinnön toisessa toteutusmuodossa tarjotaan menetelmä muodon II käyttämiseksi psykoottisen tilan, lievän tuskaisuuden ja gastrointestinaalisten tilojen hoitoon ja tällaisissa menetelmissä käytettäviksi tarkoitettujen farmaseuttisten formulaatioiden aikaansaamiseksi.

30 382-patentissa esitetyllä menetelmällä saatavissa olevaa polymorfia kutsutaan muodoksi I ja sillä on oleellisesti seuraavanlainen tyypillinen jauheröntgendiffraktiokuvio, joka on saatu käyttäen Siemens D5000 -jauheröntgendiffraktometriä, jossa d on interplanaarinen väli:

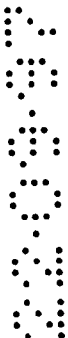
d

	9,9463
	8,5579
	8,2445
5	6,8862
	6,3787
	6,2439
	5,5895
	5,3055
10	4,9815
	4,8333
	4,7255
	4,6286
	4,533
15	4,4624
	4,2915
	4,2346
	4,0855
	3,8254
20	3,7489
	3,6983
	3,5817
	3,5064
	3,3392
25	3,2806
	3,2138
	3,1118
	3,0507
	2,948
30	2,8172
	2,7589
	2,6597
	2,6336
	2,5956



Tyypillinen esimerkki röntgendiffraktiokuvioista muodolle I on seuraavanlainen, jossa d on interplanaarinen väli ja I/I_1 on tyypillinen suhteellinen intensiteetti:

	d	I/I_1
5	9,9463	100,00
	8,5579	15,18
	8,2445	1,96
	6,8862	14,73
	6,3787	4,25
10	6,2439	5,21
	5,5895	1,10
	5,3055	0,95
	4,9815	6,14
	4,8333	68,37
15	4,7255	21,88
	4,6286	3,82
	4,533	17,83
	4,4624	5,02
	4,2915	9,19
20	4,2346	18,88
	4,0855	17,29
	3,8254	6,49
	3,7489	10,64
	3,6983	14,65
25	3,5817	3,04
	3,5064	9,23
	3,3392	4,67
	3,2806	1,96
	3,2138	2,52
30	3,1118	4,81
	3,0507	1,96
	2,948	2,40
	2,8172	2,89
	2,7589	2,27
35	2,6597	1,86



d	I/I ₁
2,6336	1,10
2,5956	1,73

5 Nämä jauheröntgendiffraktiokuviot saatiin kupari-K_α:lla, jonka aallonpituus oli $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. Interplanaariset välit sarakkeessa, joka on merkitty "d":llä, ovat Ångströmejä. Tyypilliset suhteelliset intensiteetit ovat sarakkeessa, joka on merkitty "I/I₁":llä.

10 Tämän keksinnön tarjoama uusi olantsapiinimuoto on melko vaikea valmistaa oleellisesti puhtaassa muodossa. Tämän keksinnön mukaisesti on kuitenkin todettu, että kun olantsapiini, jolla on kohtalaisen suuri puhtaus eli teknistä laatuluokkaa (eli olantsapiini, joka sisältää alle noin 5 % ei-toivottuja samankaltaisia aineita ja edullisesti alle noin 1 % ei-toivottuja samankaltaisia aineita, ja katso esimerkki 1), liuotetaan etyyliasetaattiin vedet-
15 tömissä olosuhteissa, muoto II voidaan kiteyttää näin saadusta liuoksesta oleellisesti puhtaassa muodossa eli ilman ei-toivottua polymorfia tai solvaatteja, kuten vettä tai asetonitriiliä. Vedettömät olosuhteet viittaavat siihen, että etyyliasetaatissa on läsnä alle 1 % vettä.

Valmistettaessa tämän keksinnön mukaista muotoa II teknisen laatuluokan olantsapiini voidaan liuottaa etyyliasetaattiin ravistamalla, kuten sekoittamalla tai sen
25 kaltaisella tavalla. Kiteyttäminen saadusta liuoksesta voi tapahtua millä tahansa tavanomaisella menetelmällä, joka käsittää siemenkiteiden lisäämisen, jäädyttämisen, reaktioastian lasin raapimisen ja muut tällaiset tavalliset menetelmät.

30 Tässä käytettynä "oleellisesti puhdas" viittaa muotoon II, jossa on alle noin 5 % muotoa I, edullisesti alle noin 2 % muotoa I ja edullisemmin alle noin 1 % muotoa I. Edelleen "oleellisesti puhdas" muoto II sisältää alle noin 0,5 % samankaltaisia aineita, jolloin "saman-
35 kaltaiset aineet" viittaavat ei-toivottuihin kemiallisiin

epäpuhtauksiin tai jäljellä olevaan liuottimeen tai veteen. Erityisesti "oleellisesti puhtaan" muodon II pitäisi sisältää alle noin 0,05 %:n pitoisuus asetonitriiliä, edullisemmin alle noin 0,005 %:n pitoisuus asetonitriiliä.

5 Lisäksi keksinnön mukaisen polymorfin pitäisi sisältää alle noin 0,5 % liittyntä vettä.

Edullisesti keksinnön mukaisessa uudessa polymorfissa ei ole solvaatteja, jotka esiintyisivät esimerkiksi anhydraattina.

10 Muotoa II sisältävien farmaseuttisten formulaatioiden pitäisi sisältää alle noin 10 % muotoa I, edullisemmin alle noin 5 % muodon I polymorfia.

Olantsapiinilla on käyttökelpoinen keskushermostoaktiivisuus. Tämä aktiivisuus on osoitettu käyttäen hyvin

15 tunnustettuja menetelmiä, esimerkiksi kuten 382-patentissa on kuvattu. Tämän keksinnön tarjoamalla muodolla II näyttää olevan sama reseptoriaktiivisuusprofiili ja sillä on samat terapeuttiset käyttötarkoitukset kuin 382-patentissa kuvatulla olantsapiinilla. Sen vuoksi muoto II on käyttökelpoinen jakomielitaudin, jakomielitautimuodon häiriöiden, psykoosin, lievien tuskaisuustilojen ja toiminnallisten suolisairauksien hoidossa.

20

Muoto II on tehokas suurella annostusalueella, jolloin todellinen annettava annos riippuu hoidettavasta tilasta. Esimerkiksi aikuisten ihmisten hoidossa voidaan

25 käyttää annostuksia, jotka ovat noin 0,25 - 50 mg, edullisesti 1 - 30 mg ja edullisimmin 1 - 20 mg, vuorokaudessa. Annostus kerran päivässä on tavallisesti riittävä, vaikka jaettujakin annoksia voidaan antaa. Keskushermoston häiriöiden hoitoa varten annosalue, joka on 1 - 30 mg, edullisesti 2,5 - 20 mg vuorokaudessa, on sopiva.

30

Muoto II annetaan tavallisesti oraalisesti, ja tätä tarkoitusta varten sitä tavallisesti käytetään farmaseuttisen formulaation muodossa.

Siten voidaan valmistaa farmaseuttisia formulaatioita, jotka sisältävät muotoa II aktiivisena aineosana yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa. Valmistettaessa keksinnön mukaisia koostumuksia voidaan käyttää farmaseuttisten koostumuksien valmistukseen tarkoitettuja tavanomaisia menetelmiä. Aktiivinen aineosa esimerkiksi tavallisesti sekoitetaan kantajan kanssa tai laimennetaan kantajalla tai suljetaan kantajan sisään, joka voi olla kapselin, lääkepussin, paperin tai muun säiliön muodossa. Kun kantaja toimii laimentimena, se voi olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen materiaali, joka toimii vehikkelinä, täyteaineena tai väliaineena aktiivista aineosaa varten. Aktiivinen aineosa voidaan adsorboida rakeiseen kiinteään säiliöön, esimerkiksi lääkepussiin. Joitakin esimerkkejä sopivista kantajista ovat laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelykset, kumiakaasia, kalsiumfosfaatti, alginaatit, tragantti, gelatiini, siirappi, metyyli- ja propyylihydroksibentsoaatti, talkki, magnesiumstearaatti tai mineraaliöljy. Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan haluttaessa formuloida niin, että aikaansaadaan nopea, jatkuva tai viivytetty aktiivisen aineosan vapautuminen potilaalle antamisen jälkeen. Eräs tällainen edullinen nopean vapautumisen formulaatio on kuvattu esimerkiksi US-patenteissa 5 079 018, 5 039 540, 4 305 502, 4 758 598 ja 4 371 516, jotka sisällytetään täten mukaan viittauksella.

Antomenetelmän mukaan keskushermostotilojen hoitoon tarkoitettut koostumukset voidaan formuloida tableteiksi, kapseleiksi, geeliksi tai suspensioksi ihon läpi vaikuttavalla tavalla antamista varten, suspensioiksi tai eliksireiksi oraalista käyttöä varten tai peräpuikoiksi. Koostumukset formuloidaan edullisesti yksikköannostusmuotoon, jolloin kukin annostus sisältää 0,25 - 100 mg, tavallisemmin 1 - 30 mg, aktiivista aineosaa. Kun halutaan jatkuvan

vapautumisen formulaatio, yksikköannostusmuoto voi sisältää 0,25 - 200 mg aktiivista aineosaa. Keksinnön mukainen edullinen formulaatio on kapseli tai tabletti, joka sisältää 0,25 - 75 mg tai 1 - 30 mg aktiivista aineosaa yhdessä
5 sitä varten tarkoitetun farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

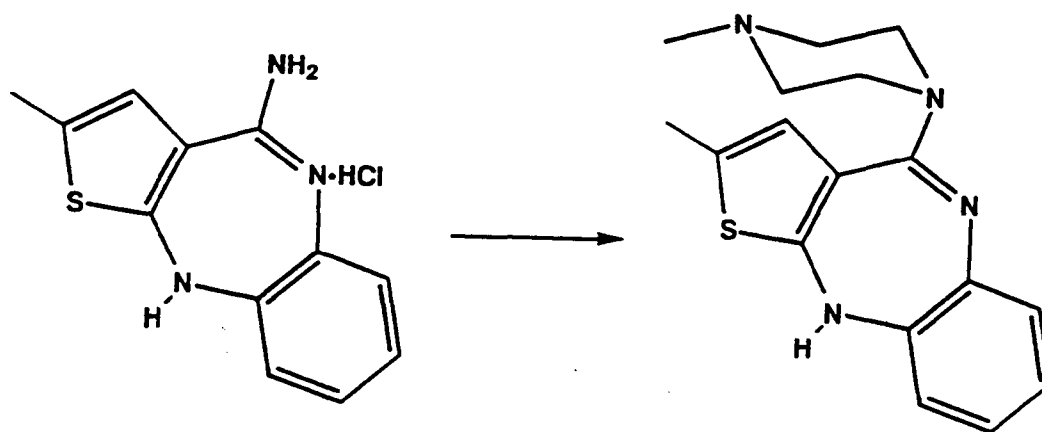
Lähtöaineet tätä keksintöä varten voidaan valmistaa alan ammattimiehen hyvin tuntemilla eri menetelmillä. Lähtöaineena tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettävä aine voidaan valmistaa yleisellä menetelmällä, jonka
10 on esittänyt Chakrabarti US-patentissa 5 229 382 (382), joka sisällytetään tähän viittauksella kokonaisuudessaan.

Seuraavat esimerkit on esitetty valaisutarkoituksessa eikä niitä tule pitää patenttivaatimusten kohteena
15 olevan keksinnön piiriä rajoittavina.

Yhdisteiden karakterisointimenetelmät käsittävät esimerkiksi jauheröntgenkuvioanalyysin, termogravimetrinen analyysin (TGA), differentiaalisen pyyhkäisykalorimetrian (DSC), titrimetrinen analyysin vettä varten ja ¹H-NMR-analyysin liuotinpitoisuutta varten.
20

Esimerkki 1

Teknisen laatuluokan olantsapiini



Välituote 1

Sopivaan kolmikaulakolviin lisättiin seuraavat aineet:

Dimetyylisulfoksidi (analyttinen): 6 tilavuutta

Välituote 1: 75 g

5 N-metyylipiperatsiini (reagenssi): 6 ekvivalenttia

Välituote 1 voidaan valmistaa käyttäen alan ammattimiehen tuntemia menetelmiä. Välituotteen 1 valmistus on esimerkiksi esitetty 382-patentissa.

10 Pinnan alle johdettiin tyypeä reaktion aikana muodostuneen ammoniakkin poistamiseksi. Reaktioseos kuumennettiin 120 °C:seen ja pidettiin tässä lämpötilassa koko reaktion ajan. Reaktioita seurattiin HPLC:llä, kunnes ≤ 5 % välituotteesta 1 oli reagoimatta. Kun reaktio oli mennyt loppuun, seoksen annettiin jäähtyä hitaasti 20 °C:n
15 lämpötilaan (noin 2 tuntia). Sen jälkeen reaktioseos siirrettiin sopivaan pyöreäpohjaiseen kolmikaulakolviin ja vesihauteeseen. Tähän liuokseen lisättiin samalla ravistaen 10 tilavuutta reagenssiluokan metanolia, ja reaktioseosta sekoitettiin 20 °C:ssa 30 minuuttia. Lisättiin hitaasti
20 kolme tilavuutta vettä noin 30 minuutin aikana. Reaktioliete jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen ja sekoitettiin 30 minuuttia. Tuote suodatettiin ja märkä kakku pestiin jäähdytetyllä metanolilla. Märkää kakkua kuivattiin tyhjössä 45 °C:ssa yön yli. Tuote identifioitiin tekniseksi olantsapiiniksi.
25

Saanto: 76,7 %; teho: 98,1 %.

Esimerkki 2

Muoto II

30 270 g:n näyte teknisen laatuluokan 2-metyyli-4-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-10H-tieno[2,3-b][1,5]bentsodiatsepiinia suspendoitiin vedettömään etyyliasetaattiin (2,7 litraa). Seos kuumennettiin 76 °C:n lämpötilaan ja pidettiin 76 °C:ssa 30 minuuttia. Seoksen annettiin jäähtyä 25 °C:seen. Saatu tuote erotettiin käyttäen tyhjösuoda-

tusta. Tuote identifioitiin muodoksi II käyttäen jauhe-röntgenanalyysiä.

Saanto: 197 g.

Edellä kuvattu menetelmä muodon II valmistamiseksi tarjoaa farmaseuttisesti hyvän tuotteen, jonka teho on $\geq 97 \%$, samankaltaisia aineita on mukana yhteensä $< 0,5 \%$, ja eristetty saanto on $> 73 \%$.

Esimerkki 3

Tablettiformulaatio

Tablettiformulaatio valmistettiin granuloimalla aktiivinen aine sopivan laimentimen, voiteluaineen, hajottavan aineen ja sideaineen kanssa ja puristamalla

muodon II olantsapiini	10,0 mg
magnesiumstearaatti	0,9 mg
15 mikrokiteinen selluloosa	75,0 mg
povidoni	15,0 mg
tärkkelys, suoraan puristettavissa	204,1 mg

Esimerkki 4

Tablettiformulaatio

Osa hydroksipropyyliselluloosasta liuotettiin puhdistettuun veteen, niin että muodostui liuos granulointia varten. Jäljelle jäänyt hydroksipropyyliselluloosa [yhteensä $4,0 \%$ (paino/paino)] lopullisesta tabletin painosta, joka oli erittäin hienolaatuista, yhdistettiin muodon II [$1,18 \%$ (paino/paino)], laktoosin [$79,32 \%$ (paino/paino)] ja osan cros-povidonia [5% (paino/paino)] kanssa suuren leikkauskyvyn omaavassa rakeistimessa. Kaikki aineosat oli varmuusseulottu ennen lisäämistä ja kuivasekoitettu rakeistimessa. Sen jälkeen tämä seos granuloitiin hydroksipropyyliselluloosaliuoksen kanssa suuren leikkauskyvyn omaavassa rakeistimessa. Granulaatti saatettiin märkänä oikeaan kokoon käyttäen tavanomaisia menetelmiä. Sen jälkeen märkä granulaatti kuivattiin leijukerroskuivaajas-
sa ja saatettiin oikeaan kokoon. Sitten aine lisättiin
35 rumpukammiosekoittimeen.

Muut jauheet, jotka koostuivat mikrokiteisest^ä selluloosasta (rakeinen) [10 % (paino/paino)], magnesiumstearaatista [0,5 % (paino/paino)] ja jäljelle jääneestä cros-povidonista, lisättiin granulaattiin, joka oli saatettu oikeaan kokoon. Seos sekoitettiin ja puristettiin käyttäen sopivaa käsittelyä tablettipuristuslaitteistossa.

Aluspinnoite

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa [1,5 % (paino/paino)] sekoitettiin puhdistetun veden kanssa, niin että muodostui liuos. Ydintabletit jaettiin suunnilleen yhtä suuriin osiin ja päällystettiin sumuttamalla hydroksipropyylimetyyliselluloosaliuoksella. Käsittely suoritettiin rei'itetysssä päällystyspannussa.

Ydintablettien päällystys

Valkoinen väriseos (Color Mixture White) (hydroksipropyylimetyyliselluloosa, polyetyleeniglykoli, polysorbaatti 80 ja titaanidioksidi) sekoitettiin puhdistetun veden kanssa, niin että muodostui päällystyssuspensio. Aluspinnoitetut tabletit jaettiin suunnilleen yhtä suuriin osiin ja päällystettiin sumuttamalla edellä kuvatulla päällystyssuspensiolla. Käsittely suoritettiin rei'itetysssä päällystyspannussa.

Päällystetyille tableteille siroteltiin kevyesti karnaubavahaa ja ne leimattiin sopivalla tunnisteella.

Patenttivaatimukset

1. Muodon II olantsapiinipolymorfi, jolla on
 tyypillinen jauheröntgendiffraktiokuvio, joka kuvataan
 seuraavilla interplanaarisilla väleillä:

	d (Å)
	10,2689
	8,577
	7,4721
5	7,125
	6,1459
	6,071
	5,4849
	5,2181
10	5,1251
	4,9874
	4,7665
	4,7158
	4,4787
15	4,3307
	4,2294
	4,141
	3,9873
	3,7206
20	3,5645
	3,5366
	3,3828
	3,2516
	3,134
25	3,0848
	3,0638
	3,0111
	2,8739
	2,8102
30	2,7217
35	

d (Å)

2,6432

2,6007.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen muoto II, joka on oleellisesti puhdas.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen muoto II, joka sisältää alle noin 5 % muotoa I, kuten edellä on määritetty.

10 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen muoto II, joka sisältää alle noin 2 %:n pitoisuuden muotoa I, kuten edellä on määritetty.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen muoto II, jossa ei ole solvaatteja.

15 6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen muoto II, joka on vedetön.

20 7. Farmaseuttinen formulaatio, joka sisältää aktiivisena aineosana jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukaista muotoa II yhdessä yhden tai useamman sitä varten tarkoitetun farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, täyteaineen tai laimentimen kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen farmaseuttinen formulaatio, joka on tabletti.

25 9. Menetelmä muodon II valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää teknisen laatuluokan olantsapiinin liettämisen etyyliasetaattiin vedettömissä olosuhteissa ja muodon II kiteyttämisen näin muodostuneesta liuoksesta.

30 10. Muodon II olantsapiinipolymorfi sellaisen tilan hoidossa käyttöä varten, joka kuuluu ryhmään, jonka muodostavat psykoosi, jakomielitauti, jakomielitautimuodon häiriö, lievä tuskaisuus, gastrointestinaalinen häiriö ja akuutti mania.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 101379 , P 101538 (C07D 495/04)

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus