



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 35 873 T2 2008.01.10

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 468 689 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 35 873.6

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 005 832.3

(96) Europäischer Anmeldetag: 24.03.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 20.10.2004

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 18.04.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.01.2008

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/55 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

163768 30.09.1998 US  
163769 30.09.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US

(72) Erfinder:

Bunnell, Charles Arthur, Lafayette, Indiana 47905,  
US; Ferguson, Thomas Harry, Greenfield, In 46140,  
US; Hendriksen, Barry Arnold, Guildford Surrey  
GU2 6QE, GB; Sanchez-Felix, Manuel Vincente,  
Zionsville, Indiana 46077, US; Tupper, David  
Edward, Basingstoke Hampshire RG21 6XA, GB

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(54) Bezeichnung: 2-Methyl-thieno-benzodiazepin Formulierung

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung beansprucht die Priorität der Patentanmeldung US 60/060 493 A vom 30. September 1997.

**[0002]** Die Erfindung betrifft eine Verbindung, die ein Olanzapinpamoatsalz oder ein Solvat hiervon ist, zur Verwendung bei einem Verfahren für die therapeutische Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

**[0003]** Olanzapin hat ein großes Potential bei der Behandlung psychotischer Patienten gezeigt und wird derzeit für diesen Zweck vermarktet. Solche psychotischen Patienten zeigen oft keine Compliance, was die Untersuchung erschwert, ob ein Patient die richtige Dosis einer Medikation erhalten hat. Es hat sich aber nun gezeigt, dass es speziell erwünscht sein kann, Olanzapin als Depotformulierung oder schnelle intramuskuläre Formulierung zu formulieren, um so eine konsistente und korrekte Dosierung der Arzneimittelsubstanz sicherzustellen und eine Compliance zu erreichen.

**[0004]** In WO 97 009 985 A wird beispielsweise die transdermale Verwendung von Olanzapin zur Behandlung von Psychose oder akuter Manie beschrieben.

**[0005]** Eine solche Formulierung muss aufgrund der Tendenz von Olanzapin zu einer Metastabilität, zu einer pharmazeutisch unerwünschten Verfärbung und der überraschenden Stärke von Olanzapin, was eine Sorgfalt zur Sicherstellung von Homogenität und Stabilität der fertigen Formulierung erfordert, sorgfältig entwickelt und ausgewählt werden.

**[0006]** Typisch stellt der Fachmann eine Esterform der Wirkstoffsubstanz her, um für eine verzögerte Freisetzung zu sorgen. Unglücklicherweise ist das Olanzapinmolekül nicht zur Bildung des Esterprodukts geeignet.

**[0007]** Ferner hat sich gezeigt, dass Olanzapin eine unerwünschte Verfärbung erfährt, wenn es mit bestimmten Hilfsstoffen in Berührung kommt, einschließlich Pulvermischungen. Diese Verfärbung wird durch Umgebungsluftbedingungen bei erhöhten Temperaturen und durch feuchte Umgebungen verstärkt. Obwohl das Verfärbungsphänomen keine Zunahme der Anzahl an gesamten verwandten Nebenprodukten verursacht, wird eine Farbänderung allgemein für pharmazeutische Zwecke nicht als pharmazeutisch akzeptabel erachtet.

**[0008]** Weiter ist bekannt, dass der pH Wert von Muskelgewebe durch Sport, Stress und Verletzung variieren kann, was die Arzneimittellöslichkeit und somit die Absorptionsgeschwindigkeit injizierbarer Arzneimittel beeinflussen kann. Es ist daher erwünscht, eine injizierbare verzögert freisetzende Formulierung zu finden, worin die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs nur minimal vom pH Wert abhängt.

**[0009]** Es wurde nun erkannt, dass eine Formulierung, die Olanzapin oder ein Pamoatsalz oder Solvat hier von als Wirkstoff und einen oder mehrere Träger enthält, den lange bestehenden Bedarf für eine solche stabile, pharmazeutisch elegante Formulierung mit einer kontrollierbaren Freisetzungsraten erfüllen kann, die als Depotformulierung oder zur schnell wirkenden intramuskulären oder subkutanen Anwendung geeignet sein kann.

**[0010]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich daher auf eine Verbindung, die ein Olanzapinpamoatsalz oder ein Solvat hiervon ist, zur Verwendung bei einem Verfahren für die therapeutische Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. Solche Salze eignen sich besonders zur Herstellung einer verzögert/anhaltend freisetzenden Formulierung, worin die Freisetzungsraten nur minimal abhängig ist vom pH Wert der Umgebung.

**[0011]** Demnach wurde nun gefunden, dass Pamoatsalze von Olanzapin bevorzugt sein können, um eine anhaltende Freisetzung aus den obigen Zusammensetzungen zu bewirken. Hierfür können sich auch unterschiedliche Solvatarten von Olanzapinpamoatsalzen eignen unter Einschluss von beispielsweise Olanzapinpamoat und den Monohydrat-, Dimethanolat-, Tetrahydrofuran- und Acetonolvaten von Olanzapinpamoat. Bis(olanzapin)pamoat und dessen Solvate können bei der vorliegenden Erfindung ebenfalls brauchbar sein. Ein bevorzugtes Salz ist Olanzapinpamoatmonohydrat, wobei Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat ein ebenfalls bevorzugtes Salz ist.

**[0012]** Die Formulierung kann die stabilste wasserfreie Form von Olanzapin enthalten, welche hierin als Form II bezeichnet wird, wobei aber auch andere Formen von Olanzapin in Betracht gezogen werden können.

**[0013]** Ein typisches Beispiel für ein Röntgenbeugungsmuster der Form II zeigt die folgende Tabelle, worin d

für den Interplanarabstand steht und die Intensität die typischen relativen Intensitäten I zeigt, wie sie in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1

d-Abstand	Intensität
10,2689	100,00
8,577	7,96
7,4721	1,41
7,125	6,50
6,1459	3,12
6,071	5,12
5,4849	0,52
5,2181	6,86
5,1251	2,47
4,9874	7,41
4,7665	4,03
4,7158	6,80
4,4787	14,72
4,3307	1,48
4,2294	23,19
4,141	11,28
3,9873	9,01
3,7206	14,04
3,5645	2,27
3,5366	4,85
3,3828	3,47

3,2516	1,25
3,134	0,81
3,0848	0,45
3,0638	1,34
3,0111	3,51
2,8739	0,79
2,8102	1,47
2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

**[0014]** Das oben gezeigte Röntgenbeugungsmuster ist erhalten worden mit einem Pulverröntgendiffraktometer Siemens D 5000 mit einer Kupfer  $K_{\alpha}$  Strahlenquelle der Wellenlänge  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ .

**[0015]** Ein besonders bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist das Pamoatmonohydrat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten, wie dies in der Tabelle 2 gezeigt ist.

Tabelle 2

## Olanzapinpamoatmonohydrat

d-Abstand	Intensität
10,76	98
9,20	62
8,38	85
8,18	24
7,62	20
6,67	18
6,56	18
6,51	20
6,44	20
6,11	26
5,88	22
5,64	15
5,38	100
4,90	11
4,72	12
4,64	17
4,48	18
4,35	23
4,29	31

4,24	32
4,09	71
4,02	84
3,98	73
3,81	23
3,62	14
3,52	30
3,39	11
3,25	12
2,90	15
2,85	13

**[0016]** Ein weiteres bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist das Pamoatdimethanolat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten, wie dies in der Tabelle 3 gezeigt ist.

Tabelle 3

## Olanzapinpamoatdimethanolat

d-Abstand	Intensität
11,17	73
9,37	17
8,73	40
8,29	23
7,77	14
7,22	24
6,84	31
6,66	54
6,42	11
6,40	11
6,17	26
5,87	12
5,56	100
4,84	11
4,66	17
4,57	26
4,48	22
4,35	19
4,28	19
4,12	94

4,03	91
3,89	52
3,62	44
3,54	11
3,29	16
3,13	16

**[0017]** Eine weiteres bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist das Pamoat-THF-Solvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten, wie dies in der Tabelle 4 gezeigt ist.

Tabelle 4

## Olanzapin-THF-Solvat

d-Abstand	Intensität
14,59	100
7,78	16
7,24	56
7,00	19
6,37	12
6,04	11
6,01	11
4,85	19
4,69	42
4,39	25
4,28	19
3,95	13
3,84	20

**[0018]** Ein weiteres besonders bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist das Bis(olanzapin)pamoatacetonsolvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten, wie dies in der Tabelle 5 gezeigt ist.

Tabelle 5

## Olanzapinpamoatacetonsolvat

d-Abstand	Intensität
16,87	32
9,58	35

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

**[0019]** Ein zusätzliches besonders bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist das Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten, wie dies in der Tabelle 6 gezeigt ist.

Tabelle 6

## Bisolanzapinmonohydrat

d-Abstand	Intensität
15,77	26
10,44	23
9,64	24
9,31	13
8,27	23
8,17	14
8,13	14
7,84	27
7,81	30
7,41	60
7,12	40
7,00	13
6,96	13
6,55	45
6,18	53
5,87	38
5,80	19
5,59	89
5,25	26
5,00	34
4,96	31
4,88	61
4,85	73
4,71	34
4,52	19
4,33	11
4,19	100
4,12	48
4,05	39
3,97	30
3,89	31

3,80	29
3,72	20
3,70	21
3,58	33
3,45	27
3,04	13
2,84	16

**[0020]** Das Röntgenbeugungsmuster am Pulver für die Pamoatsalze und die Solvate wird erhalten auf einem

Diffraktometer Siemens D 5000 mittels einer Cu K $\alpha$  Strahlung bei einer Wellenlänge von 1,5406 Å. Die Bedingungen dieses Geräts sind Stufengröße 0,01°, Scangeschwindigkeit 1,0 Sekunden/Stufe, Bereich 4°–35° 2θ, 0,6 mm Divergenzspalt, 1,0 mm Streustrahlungsspalt, 0,2 mm Empfängerspalt, 50 kV, 40 mA, Kevex Festphasedetektor. Die Proben werden zur Analyse in mit Ausnehmungen versehene Probenhalter gegeben.

**[0021]** Die erfindungsgemäße Formulierung kann eine im Wesentlichen reine Form II des Wirkstoffs enthalten. Dabei bezieht sich diese Angabe im Wesentlichen rein auf eine Form II, die assoziiert ist mit weniger als etwa 15 % an unerwünschter polymorpher Form von Olanzapin, welche hierin einfach als unerwünschte Form bezeichnet wird, vorzugsweise weniger als etwa 5 % unerwünschter Form und insbesondere weniger als etwa 2 % unerwünschter Form. Weiter enthält eine im Wesentlichen reine Form II weniger als etwa 5 % an unerwünschten chemischen Verunreinigungen oder restlichem Lösemittel oder Wasser. Insbesondere enthält eine im Wesentlichen reine Form II einen Acetonitrilgehalt von vorzugsweise weniger als etwa 0,05 % und bevorzugter von weniger als etwa 0,005 % hiervon.

**[0022]** Die Form II ist die stabilste wasserfreie Form von Olanzapin, welche bisher bekannt ist, so dass sie für die kommerzielle Entwicklung pharmazeutisch eleganter Formulierungen wichtig ist.

**[0023]** Unter einem O-Dihydrat wird ein kristallines Dihydrat D des Olanzapinpolymorphs verstanden, welches hierin einfach als Dihydrat D bezeichnet wird, mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten aufweist, wie dies in der Tabelle 7 gezeigt ist.

Tabelle 7

## Olanzapindihydrat D

d-Abstand	Intensität
9,4511	100,00
7,7098	14,23
7,4482	22,43
6,9807	5,73
6,5252	5,45
5,7076	4,24
5,5539	1,60
5,223	62,98

4,9803	22,21
4,8908	15,03
4,784	27,81
4,6947	5,15
4,4271	13,00
4,3956	16,63
4,3492	34,43
4,2834	51,38
4,1156	18,32
3,7837	5,30
3,7118	1,56
3,5757	0,71
3,482	9,39
3,3758	24,87
3,3274	13,49
3,2413	5,97
3,1879	1,04
3,135	3,18
3,0979	1,43
3,016	1,95
2,9637	0,48
2,907	2,42
2,8256	7,46
2,7914	3,61
2,7317	1,47
2,6732	5,19
2,5863	10,62

**[0024]** Ein weiteres bevorzugtes Dihydrat ist das kristalline Dihydrat B des Olanzapinpolymorphs, welches hierin einfach als Dihydrat B bezeichnet wird, mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten, wie dies in der Tabelle 8 gezeigt ist.

Tabelle 8

## Olanzapindihydrat B

d-Abstand	Intensität
9,9045	100,00
6,9985	0,39
6,763	0,17

6,4079	0,13
6,1548	0,85
6,0611	0,99
5,8933	0,35
5,6987	0,12
5,4395	1,30
5,1983	0,67
5,0843	0,24
4,9478	0,34
4,7941	6,53
4,696	1,26
4,5272	2,65
4,4351	2,18
4,3474	1,85
4,2657	0,49
4,1954	0,69
4,0555	0,42
3,9903	0,89
3,9244	1,52
3,8561	0,99
3,8137	1,44
3,7671	0,92
3,6989	1,78
3,6527	0,60
3,5665	0,34
3,4879	1,41
3,3911	0,27
3,3289	0,20
3,2316	0,31
3,1982	0,19
3,1393	0,35
3,0824	0,18
2,9899	0,26
2,9484	0,38
2,9081	0,29
2,8551	0,37
2,8324	0,49
2,751	0,37

2,7323	0,64
2,6787	0,23
2,6424	0,38
2,5937	0,21

**[0025]** Ein wiederum weiteres bevorzugtes Olanzapindihydrat ist das kristalline Dihydrat E des Olanzapinpolymorphs, welches hierin einfach als Dihydrat E bezeichnet wird, mit einem typischen Röntgenbeugungsmus-

ter am Pulver mit den Interplanarabständen d und den relativen Intensitäten, wie dies in der Tabelle 9 gezeigt ist.

Tabelle 9

## Olanzapindihydrat E

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

**[0026]** Die Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie sie in den Tabellen 7, 8 und 9 gezeigt sind, sind mit einer Kupferstrahlenquelle k der Wellenlänge 1,541 Å erhalten worden. Die Interplanarabstände in der mit d gekennzeichneten Spalte sind in Angström angegeben. Der Detektor ist ein Kevex Siliciumlithiumfestphasendetektor.

**[0027]** Das Dihydrat D von Olanzapin wird durch ausgiebige Rührung von technischem Olanzapin unter wässrigen Bedingungen nach der Präparation 9 hergestellt. Der Ausdruck wässrige Bedingungen bezieht sich auf ein wässriges Lösemittel, das entweder Wasser oder ein Lösemittelgemisch sein kann, das Wasser und ein organisches Lösemittel enthält, das ausreichend mit Wasser mischbar ist, so dass die erforderliche stöchiometrische Menge an Wasser im Lösemittelgemisch vorhanden ist. Bei Verwendung eines Lösemittelgemischs muss das organische Lösemittel entfernt und das Wasser zurückgelassen werden und/oder das Lösemittel wird durch Wasser ersetzt. Der Ausdruck ausgiebiges Rühren soll von etwa 4 h bis 6 Tagen reichen. Selbstverständlich schwankt die Zeit in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, wie Temperatur, Druck und Lösemittel. Vorzugsweise umfassen die wässrigen Bedingungen ein wässriges Lösemittel.

**[0028]** Das Ende der Umsetzung kann mittels Röntgenbeugung am Pulver und anderer Verfahren verfolgt werden, die dem Fachmann bekannt sind, wobei im Folgenden mehrere hierzu geeignete Techniken beschrieben werden.

**[0029]** Zu Verfahren zur Charakterisierung der jeweiligen Verbindung gehören beispielsweise Röntgenstrukturanalyse am Pulver, thermogravimetrische Analyse (TGA), Benetzungscharakteristiken, Sprühcharakteristiken, Differentialabtastkalorimetrie (DSC), titrimetrische Analyse auf Wasser und  $^1\text{H}$  NMR Analyse auf Lösemittelgehalt. Rasterelektronenmikroskope (SEM), Porosität, Restlösemittel (HPLC), Spritztauglichkeit, Partikelgröße im Lichtmikroskop, Oberfläche, IR Oberflächendichte (für Solvatarten und Kristallarten) und Bröckeligkeit können ebenfalls zur Charakterisierung der jeweiligen Verbindung herangezogen werden.

**[0030]** Die hierin in den Präparationen 9, 10 und 11 beschriebenen Olanzapindihydrate sind echte Dihydrate mit zwei Wassermolekülen pro Arzneimittelmolekül, worin die Wassermoleküle in das Kristallgitter der Dihydratverbindung eingebaut sind.

**[0031]** Zu Trägern, die eine langsame Absorption von Olanzapin fördern, gehören sowohl wässrige als auch nicht wässrige Zusammensetzungen.

**[0032]** Zu wässrigen Suspensionen von Olanzapin, Olanzapinpamoatsalzen oder Solvaten hiervon gehören die Pluronics, wie Pluronic F68, die bei den geeigneten Konzentrationen und Körpertemperatur gelieren.

**[0033]** Pluronics in Konzentrationen im Bereich von 40 bis 45 % in Gegenwart von Olanzapin gelieren bei Körpertemperatur und sind bevorzugte Zusammensetzungen für diese Anwendung.

**[0034]** Alternativ dazu können wässrige Suspensionen celluloseartiger oder polysaccharidartiger Gummen, wie unter anderem Carboxymethylcellulose oder Natriumalginat, für eine verlängerte Freisetzung von Olanzapin, Olanzapinpamoat oder Solvaten hiervon sorgen. Es können auch andere natürliche oder synthetische Biopolymere verwendet werden, wie Chitosane, Gelatinen, Collagene, Haluronsäuren und dergleichen. Zusätzlich können bis zu 30 Gew.-% Mittel zugegeben werden, welche die Freisetzung modifizieren.

**[0035]** Zu nicht wässrigen Zusammensetzungen gehören hydrophobe Pluronics, Propylenglycole, Polyethylenglycole und ölartige Formulierungen. Zu hydrophoben Pluronics gehören Mittel, die mit einem HLB Wert von weniger als 8, die einzeln mit Olanzapin, Olanzapinpamoatsalzen oder Solvaten hiervon oder in Kombination mit bis zu etwa 30 Gew.-% anderer Modifikatoren eingearbeitet werden, die die Absorption im Körper verzögern.

**[0036]** Zu ölartigen Zusammensetzungen gehören Olanzapin, Olanzapinpamoatsalze oder Solvate hiervon, die in Ölen oder in mit Anthydratationsmitteln oder Geliermitteln verdickten Ölen suspendiert oder gelöst sind. Die Anthydratationsmittel oder Geliermittel geben dem Ölkörper eine größere Viskoelastizität und somit eine größere Strukturstabilität und verlangsamen so die Penetration des Öls durch die Körperflüssigkeiten unter Verlängerung der Arzneimittelabsorption.

**[0037]** Das Öl wird vorzugsweise aus Ölen ausgewählt, die leicht in ausreichend reiner Form erhältlich und physiologisch und pharmazeutisch annehmbar sind. Natürlich muss das Öl ausreichend gereinigt werden, so dass es bei der Lagerung stabil ist, keinen Niederschlag während der Lagerung bildet, keine sichtbaren chemischen Reaktionen zeigt und zu keinen bemerkbaren physiologischen Reaktionen führt, wenn es in den Körper verabreicht wird. Die bevorzugten Öle sind Pflanzenöle, wie Sojabohnenöl, Erdnussöl, Sesamöl, Baumwollsamenoöl, Maisöl, Olivenöl, Ricinusöl, Palmöl, Mandelöl, gereinigte fraktionierte Öle, wie Miglyol 810, Miglyol 812 und dergleichen, und derivatisierte Öle, wie Miglyol 840 und dergleichen. Das am meisten bevorzugte Öl ist Miglyol 812, ein fraktionsgetrenntes Kokosöl. Andere Öle können unter der Maßgabe verwendet werden, dass

sie die oben angegebenen Erfordernisse erfüllen.

**[0038]** Zu Beispielen für Antihydratationsmittel oder Geliermittel gehören verschiedene Salze organischer Säuren, wie von Fettsäuren mit etwa 8 bis etwa 22 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 10 bis etwa 20 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Aluminium-, Zink-, Magnesium- oder Calciumsalze von Laurinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und dergleichen. Solche Salze können in Abhängigkeit der Valenz des Metalls und dem Oxidationsgrad des Metalls durch die Säure mono-, di- oder trisubstituierte Salze sein. Besonders brauchbar sind die Aluminiumsalze solcher Fettsäuren. Aluminiummonostearat und Aluminiumdistearat sind bevorzugte Antihydratationsmittel. Zu anderen brauchbaren Salzen gehören Aluminiumtristearat, Calciummonostearat, Calciumdistearat, Magnesiummonostearat und Magnesiumdistearat und die entsprechenden Palmitate, Laurate und dergleichen. Die Konzentration dieser Antihydratationsmittel basiert gewöhnlich auf dem Gewicht des Öls plus des Wirkstoffs und liegt gewöhnlich zwischen 1 % und 10 % und besonders typisch zwischen 2 und 5 Gew.-%. Andere Konzentrationen können fallweise ebenfalls geeignet sein.

**[0039]** In den Ölen können zwecks Vermittlung von Viskositätseffekten oder von einer Absorption verzögerten Effekten auch Naturwachse, Synthesewachse, Lecithine, Tocopherole und Ester hiervon, wie Tocopherolacetat oder Tocopherolsuccinat, durch Polyoxyethylen derivatisiertes Ricinusöl, wie Cremophor EL, durch Polyoxyethylen derivatisiertes hydriertes Ricinusöl, wie Cremophor RH40, Cremophor RH60, Fettsäureester, beispielsweise Ethyloleat und Methyloleat, Cholesterin und Derivate hiervon eingearbeitet sein. Die Wachse werden vorzugsweise aus pflanzlichen, tierischen oder synthetischen Quellen ausgewählt. Zu bevorzugten Quellen hierfür gehören pflanzliche oder synthetische Quellen. Beispiele für brauchbare Wachse sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Bienenwachs ist in verschiedenen Reinheitsgraden erhältlich, einschließlich weißem Bienenwachs und gelbem Bienenwachs. Es können auch andere Synthesewachse oder Wachsderivate verwendet werden, wie Crodadol CS-50, Crothix, Polawax, Syncrowax, Polyoxyethylensorbitanbienenwachsderivate, beispielsweise G-1726®, und dergleichen.

**[0040]** Den Ölen können auch andere die Freisetzung modifizierende Mittel zugesetzt werden, um entweder die Freisetzung des Wirkstoffs zu beschleunigen oder zu verzögern. Hierzu gehören unter anderem Ölsäure, Ölsäureester, wie Ethyloleat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat und dergleichen. Zu anderen Modifikatoren von auf Lecithin basierenden Zusammensetzungen gehören unter anderem Cholesterin, Ethylcellulose, Tocopherole, Polyvinylpyrrolidon und Polyethylenglycole. Diese Zusätze können in variierenden Konzentrationen mit bis zu 30 Gew.-% angewandt werden, um die gewünschte Freisetzung des jeweiligen Wirkstoffs zu erreichen.

**[0041]** Das bioabbaubare Material Saccharosediacetathexaisobutyrat (SDHB) in Lösung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Lösemittel, wie Ethanol oder Polyethylenglycol, wurde bereits für eine verzögerte Freisetzung von Olanzapin verwendet. Andere Zusammensetzungen von SDHB mit einer Freisetzung modifizierenden Mitteln in Konzentrationen bis zu etwa 20 Gew.-%, wie Propylenglycol, Pluronics, Cellulosen, Lecithinen, Ölen und dergleichen, können ebenfalls zur Modifikation oder Verlängerung der Freisetzung von Olanzapin verwendet werden.

**[0042]** Eine bevorzugte ölartige Formulierung umfasst Olanzapin oder Pamoatsalze oder Solvate hiervon, einen Ölträger und ein Geliermittel oder ein Antihydratationsmittel. Noch bevorzugter ist eine ölartige Formulierung, die Olanzapinpamoatmonohydrat, Miglyol 812 und Weißwachs umfasst.

**[0043]** Der hierin verwendete Ausdruck Mikropartikel hat die übliche und dem Fachmann bekannte Bedeutung. Dieser Ausdruck umfasst daher unter anderem Mikrokügelchen, worin der Wirkstoff gleichförmig im Träger verteilt ist, oder Mikrokapseln, worin der Wirkstoff von einer gut definierten Hülle umgeben ist, und dergleichen. Die Mikropartikel können mittels Techniken hergestellt werden, wie Verfahren, die beruhen auf einer Komplexcoacervation, Polymer/Polymer-Inkompatibilität, Grenzflächenpolymerisation, in situ Polymerisation, Lösemittelverdampfung/Extraktion, thermischen und ionischen Gelierung, Sprühkühlung, Wirbelschichtbehandlung, Zentrifugation, Rotationssuspensionstrennung oder Sprühtrocknung und auf anderen Verfahren, wie sie dem Fachmann bekannt sind.

**[0044]** Beispielsweise können Cholesterinmikrokügelchen unter Verwendung eines Lösemittelverdampfungsverfahrens hergestellt werden, das Olanzapin oder ein Olanzapinpamoatsalz oder Solvat hiervon wirksam einschließt und für eine verzögerte Freisetzung von Olanzapin im Körper sorgt. Das Einschlusserverfahren besteht aus einer Emulgierung einer organischen Lösung von Cholesterin, der dispersen Phase und dem jeweiligen Wirkstoff im zu prozessierenden Medium, nämlich einer wässrigen Lösung eines Tensids. Die wässrige Lösung des Tensids ermöglicht die Bildung einer stabilen Emulsion und verhindert eine Agglomeration.

**[0045]** Die Emulgierung kann durch allgemeine und dem Fachmann bekannte Verfahren erreicht werden, die unter anderem eine Rührung mit einem Magnetrührer, einem Mischer, einem Rührstab, einem Inline-Homogenisator, einem statischen Mischer und dergleichen umfassen.

**[0046]** Beispiele für kationische, anionische und nicht ionische Verbindungen, die als Tenside verwendet werden können, sind unter anderem Polyvinylalkohol (PVA), Carboxymethylcellulose, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Tween 80, Tween 20, Natriumlaurylsulfat und dergleichen. Die Konzentration des Tensids sollte für eine Stabilisation der Emulsion ausreichen. Die Konzentration des Tensids beeinflusst die schließliche Größe der Cholesterinmikrokügelchen. Im Allgemeinen beträgt die Menge des Tensids im wässrigem Medium 0,1 bis etwa 20 Gew.-% in Abhängigkeit vom Tensid, dem zur Lösung des Cholesterins verwendeten Lösemittel und dem verwendeten Prozessiermedium.

**[0047]** Alternativ dazu kann das Prozessiermedium auch ein Öl sein, das nicht mit Cholesterin mischbar ist. Beispiele für geeignete Öle sind unter anderem Mineralöl und Siliconöl. Geeignete Tenside für das ölige Prozessiermedium sollten so ausgewählt werden, dass sie die Emulsion stabilisieren und die schließliche Größe der zu bildenden Cholesterinmikrokügelchen optimieren. Zusätzlich können Tenside zur dispersen Phase oder Cholesterinphase gegeben werden, um die Emulsionsstabilität, die Größe der Mikrokügelchen und die Performance günstig zu beeinflussen.

**[0048]** Zu Cholesterinderivaten, die zur Erzielung der gewünschten Freisetzung verlängerung verwendet werden, gehören Cholesterinacetat, Cholesterinhemisuccinat, Cholesterinoleat, Cholesterinpalmitat, Cholesterinstearat und dergleichen. Es können auch mit Cholesterin kompatible Zusätze verwendet werden, um eine weitere Freisetzung zu erzielen, wie Ölsäure, Ethyloleat, Methyloleat, Tristearin und dergleichen.

**[0049]** Die Konzentration des Emulgators, das Ausmaß an Rührung, die Röhrgeschwindigkeit und die Temperatur beeinflussen die Geschwindigkeit der Lösemittelerkennung, sowie die Größe und die Qualität der entstehenden Cholesterinmikrokügelchen. Sie muss allgemein so gesteuert werden, dass injizierbare Mikrokügelchen erhalten werden. Eine im Allgemeinen akzeptierte Größe für die Mikropartikel reicht von 1 bis 5000 µm. Eine bevorzugte Mikropartikelgröße, die zur parenteralen Injektion geeignet ist, beträgt 20 bis 500 µm. Ein besonders bevorzugter Bereich beträgt 30 bis 200 µm und liegt vor allem zwischen 40 und 100 µm.

**[0050]** Kurz gesagt wird eine wässrige Lösung des Tensids Polyvinylalkohol (PVA) durch Auflösung von PVA in deionisiertem Wasser hergestellt. Es ist bekannt, dass Polyvinylalkoholkonzentrationen von bis zu 6 % zwar wirksam sind, wobei hier aber dann Grenzen bestehen können, falls die Viskosität des Prozessierungsmediums zu hoch ist. Für die Erfindung beträgt die bevorzugte Polyvinylalkoholkonzentration daher 1 % (5 g PVA, die zu 500 ml deionisiertem Wasser gegeben werden): Die Lösung des Tensids wird für einige h mit einem Magnetrührer gerührt und so lange auf 50 bis 60°C erwärmt, bis der ganze PVA gelöst ist. Hierauf lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen. Sodann wird die Lösung mit PVA als Tensid in einen quadratischen Plastikbehälter gegossen und mit einem Rührstab bei 450 U/min gerührt. Anschließend wird Olanzapin und Cholesterin in Methylenechlorid gelöst. Die dispergierte Phase wird direkt und sofort in die PVA Lösung unter Rührung gegossen und während 18 h bei Raumtemperatur weitergerührt, damit das Methylenechlorid verdampfen kann und die Cholesterinmikrokügelchen gebildet werden können.

**[0051]** Die Cholesterinmikrokügelchen können durch Abtrennung auf Sieben mit Standardmaschenweiten, Waschung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Medium und Lufttrocknung gewonnen werden. Statt dessen können aber auch andere zur Abtrennung und Trocknung der Mikrokügelchen und andere pharmazeutisch akzeptable Geräte verwendet werden, wie dies dem Fachmann bekannt ist.

**[0052]** Die Partikelgröße von Olanzapin, Olanzapinpamoatsalzen oder Solvaten hiervon, die in den erfundungsgemäßen Formulierungen verwendet werden können, kann durch dem Fachmann bekannte Partikelgrößenverringerungsverfahren kontrolliert und erreicht werden, wie durch Luftstrahlvermahlung. Das vermahlene Arzneimittel kann bezüglich seiner Partikelgröße von grob bis fein in Abhängigkeit der Art der verwendeten Formulierung und der erwünschten Arzneimittelfreisetzungseigenschaften variieren. Grobe Partikel haben eine mittlere Partikelgröße von etwa 20 bis etwa 60 µm, während mittlere Partikel eine Größe von etwa 5 bis etwa 20 µm und feine Partikel eine Größe von weniger als 5 µm aufweisen.

**[0053]** Der hierin verwendete Ausdruck Säuger bezieht sich auf die Säugerkasse der höheren Vertebraten. Er umfasst unter anderem auch Menschen. Der Ausdruck Behandlung umfasst eine Prophylaxe des jeweiligen Zustands oder eine Linderung oder Elimination hiervon, sofern sich dieser Zustand einmal etabliert hat.

**[0054]** Olanzapin ist über einen breiten Dosierungsbereich wirksam, wobei die tatsächliche Dosis in Abhängigkeit vom zu behandelnden Zustand verabreicht wird. Beispielsweise können für die Behandlung erwachsener Menschen Dosen von etwa 0,25 bis 200 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg und am bevorzugtesten 1 bis 25 mg pro Tag angewandt werden. Die Depotformulierung kann daher so eingestellt werden, dass die gewünschte Dosierung pro Tag während einer Zeitdauer von mehreren Tagen bis zu etwa einem Monat anhält.

**[0055]** Sollte eine Multidosisformulierung gewünscht sein, dann können hierfür zusätzliche Hilfsstoffe, wie Konservierungsmittel, erforderlich sein. Beispiele für solche Konservierungsmittel sind unter anderem Tocopherol oder Propylgallat. Zu anderen Konservierungsmitteln gehören Phenol, Cresol, Natriumbenzoat und der gleichen.

**[0056]** Am bevorzugtesten ist die Olanzapinformulierung in Verpackungsmaterialien enthalten, welche die Formulierung vor Feuchtigkeit und Licht schützen. Zu geeigneten Beispielen hierfür gehören gelbbraune Flaschen aus hochdichtem Polyethylen, gelbbraune Glasflaschen, Polypropylenspritzen und andere Behältnisse, die aus einem Material gefertigt sind, das den Durchtritt von Licht hemmt, wie unter anderem eine Blisterpackung mit Sachets. Am bevorzugtesten enthält die Verpackung eine Trocknungspackung. Das Behältnis kann mit einer Aluminiumblisterfolie verschlossen sein, um für den gewünschten Schutz und die Produktstabilität zu sorgen.

**[0057]** Das Material für die vorliegende Erfindung kann gekauft oder durch eine Vielzahl dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Herstellung von Olanzapin kann beispielsweise gemäß US 5 229 382 A erfolgen. Im Allgemeinen können die Olanzapinpamoatsalze und die Solvate hiervon durch Mischung von Olanzapin und Pamoasäure in einem geeigneten Lösemittel hergestellt werden, wonach eine Waschung und Trocknung des entstehenden Produkts erfolgt. Für 1:1 Olanzapinpamoinsalze sind natürlich äquimolare Mengen an Pamoinsäure und Olanzapin erforderlich. Für 2:1 Bis(olanzapin)pamoatsalze sind daher zwei Moläquivalente Olanzapin auf jedes Mol Pamoasäure notwendig.

**[0058]** Es hat sich nun überraschend gezeigt, dass die Löslichkeit von Olanzapinpamoat und den Solvaten hiervon etwas vom pH unabhängig ist, insbesondere im Bereich von 4 bis 8. Dies macht solche Salze speziell für intramuskuläre Injektionen geeignet, da der pH Wert des Muskels in Abhängigkeit von Sport, Stress, dem metabolischen Zustand und der Wundheilung im allgemeinen im Bereich von 7,4 bis 4 variiert. Zusätzlich haben Bis(olanzapin)salze den weiteren Vorteil, dass sie die Arzneimittelaktivität pro Masseneinheit verbessern, was höhere Mikropartikelbeladungen erlaubt und ein reduziertes Injektionsvolumen pro Einheitsdosis ermöglicht.

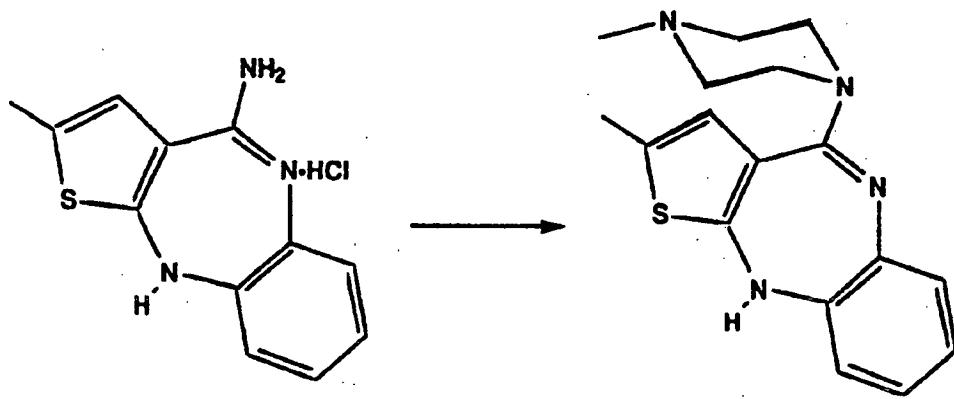
**[0059]** Vorzugsweise zeigt die Formulierung eine verlängerte anhaltende Freisetzung einer pharmazeutisch wirksamen Menge von Olanzapin oder eines Pamoatsalzes oder Solvats hiervon über einen Zeitraum von mehr als 7 Tagen, bevorzugt von mindestens 14 Tagen und vor allem bis zu 30 Tagen, wobei der Stoß der Anfangsfreisetzung weniger als 15 % des Wirkstoffs beträgt. Der Ausdruck Stoß wird vom Fachmann so verstanden, dass damit eine unmittelbare Freisetzung des Wirkstoffs gemeint ist. Weiter ist eine bevorzugte Formulierung durch eine 21 Gauge Nadel oder eine kleinere Nadel mit einem Injektionsvolumen von 2 ml oder weniger injizierbar. Zu anderen gewünschten Eigenschaften gehört die Verwendung von Hilfsstoffen, die toxikologisch und pharmazeutisch akzeptabel sind. Die Formulierungen liegen wünschenswert in Einheitsdosierungsform vor, die sich vorzugsweise für eine subkutane oder intramuskuläre Verabreichung eignet.

**[0060]** Die hierin beanspruchten Formulierungen können allein oder in Kombination miteinander verwendet werden. In Abhängigkeit vom ausgewählten Träger können diese Formulierungen speziell als eine kurz wirkende intramuskuläre Verabreichung oder als Depotformulierung brauchbar sein. Die Olanzapinformulierung mit dem ölartigen Träger ist entweder in Kombination mit Cholesterinmikrokügelchen (bis zu 50 Massenprozent pro Volumeneinheit) oder sogar ohne Verwendung von Mikrokügelchen brauchbar. Die Cholesterinmikrokügelchen können auch mit einem ölartigen Träger und Wasser in einer Menge bis zu und einschließlich 50 Massenprozent pro Einheitsinjektionsvolumen in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Hilfsstoffe vermischt werden.

**[0061]** Die folgenden Beispiele dienen zur weiteren Illustration der Erfindung, sollen den Schutzmfang aber in keiner Weise beschränken.

## Präparation 1

Olanzapin mit technischer Reinheit



Zwischenprodukt 1

**[0062]** Ein geeigneter Dreihalskolben wird mit folgenden Bestandteilen versetzt:

Dimethylsulfoxid (analytisch rein):	6 Volumina
Zwischenprodukt 1:	75 g
N-Methylpiperazin (reagenzrein):	6 Äquivalente

**[0063]** Das Zwischenprodukt 1 kann mittels dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, wozu beispielsweise auch auf US 5 229 382 A verwiesen wird.

**[0064]** Das Reaktionsgemisch wird über ein Einleitrohr mit einer Stickstoffspülung gespült, um das während der Reaktion gebildete Ammoniak zu entfernen. Die Reaktion wird auf 120°C erhitzt und während der Dauer der Reaktion auf dieser Temperatur gehalten. Die Reaktionen werden solange durch HPLC verfolgt, bis etwa 5 % des Zwischenprodukts 1 nicht umgesetzt zurückbleiben. Nach beendeter Reaktion lässt man das Gemisch langsam auf 20°C abkühlen, was etwa 2 h dauert. Sodann wird das Reaktionsgemisch in einen geeigneten Dreihalskolben überführt, der sich in einem Wasserbad befindet. Die so erhaltene Lösung wird dann unter Rührung mit 10 Volumina reagenzreinem Methanol versetzt und die Reaktion während 30 min bei 20°C gerührt. Die nach langsamem Zusatz von drei Volumina Wasser während etwa 30 min erhaltene Reaktionsaufschäumung wird auf 0 bis 5°C gekühlt und für 30 min gerührt. Hierauf wird das Produkt filtriert und der nasse Kuchen mit gekühltem Methanol gewaschen. Sodann wird der nasse Kuchen unter Vakuum bei 45°C über Nacht getrocknet und das Produkt als technisches Olanzapin identifiziert.

Ausbeute: 76,7 %, Reinheit: 98,1 %.

## Präparation 2

## Form II

**[0065]** Eine 270 g Probe des gemäß der Präparation in technisch reiner Form erhaltenen 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepins wird in wasserfreiem Ethylacetat (2,7 l) suspendiert. Das Gemisch wird auf 76°C erhitzt und während 30 min auf 76°C gehalten, worauf man das Gemisch auf 25°C abkühlen lässt. Das dabei erhaltene Produkt wird durch Vakuumfiltration isoliert und dann mittels Röntgenanalyse am Pulver als Form II identifiziert.

Ausbeute: 197 g.

**[0066]** Das oben zur Herstellung der Form II beschriebene Verfahren liefert ein pharmazeutisch elegantes Produkt mit einer Reinheit von > 97 %, Gesamtverunreinigungen von < 0,5 % und einer Ausbeute von > 73 %.

## Präparation 3

Herstellung von 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinpamoat (Olanzapinpamoat)

**[0067]** A. Olanzapin (3,12 g, 0,01 mol) wird in Tetrahydrofuran (50 ml) unter Erhitzung gelöst. Pamoasäure (3,88 g, 0,01 mol) wird in Tetrahydrofuran (100 ml) unter Erhitzung gelöst. Beide Lösungen werden vermischt und in noch warmem Zustand durch ein Celitekissen filtriert. Diese erhaltene gelbe Lösung wird in einen Büchi-Kolben überführt und unter verringertem Druck bei einer Badtemperatur von 50°C eingedampft. Nach Entfernung von etwa 50 ml des Lösemittels wird Ethanol (50 ml) zugesetzt und die Verdampfung fortgeführt. Nach Sammlung von weiteren 50 ml Lösemittel werden weitere 50 ml Ethanol zugegeben, wobei die Eindampfung bis zur beginnenden Kristallisation fortgesetzt wird. Die gelben Kristalle werden durch Filtration gesammelt und dann unter Hochvakuum bei 120°C getrocknet. Das so erhaltene Produkt hat einen Smp. von 203 bis 205°C, was durch <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR und MS bestätigt wird. Die HPLC Reinheit beträgt 99,61 %.

Peaks des <sup>1</sup>H Spektrums: 8,4, s, 2p, s, 8,2, d, 2p, d, 7,9, s, 1p, s, 7,8, d, 2p, d, 7,2, t, 2p, t, 7,1, t, 2p, t, 6,9, m, 2p, 6,7, m, 1p, t, 6,4, s, 1p, s, 4,8, s, 2p, s, 3,6, br, 4p, br, 3,3, br, 4p, br, 2,8, s, 3p, s, 2,3, s, 3p, s.

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

## Präparation 4

Herstellung von 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinpamoatdimethanolat (Olanzapinpamoatdimethanolat)

**[0068]** In einen 250 ml Becher, der mit einem Magnetrührer ausgestattet ist, werden Dimethylsulfoxid (DMSO) (10 ml, 0,636 M), Pamoasäure (2,49 g, 6,41 mmol) und Olanzapin (2,0 g, 6,40 mmol) gegeben. Diese Aufschlammung wird dann bis zur Bildung einer Lösung bei 20 bis 25°C gerührt. Anschließend wird diese Lösung während 10 min bei 20 bis 25°C in einen 250 ml fassenden Dreihalskolben gegeben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet ist und Methanol (100 ml) enthält. Kurz nach dem Beginn der Zugabe zum Methanol wird die Lösung infolge einer Bildung von Kristallen trüb, wobei sich die Menge dieser Feststoffe mit fortgesetzter Zugabe erhöht. Nach vollständiger Zugabe wird die Temperatur während 15 min um 5°C erhöht, wobei 120 min weiter gerührt wird. Die Aufschlammung wird filtriert, wobei der Kolben und der nasse Kuchen mit Methanol (25 ml) gewaschen wird. Das Produkt wird über Nacht bei 50°C unter Vakuum getrocknet, wodurch 4,61 g Olanzapinpamoatdimethanolat erhalten werden, wie dies durch Röntgenbeugung am Pulver (XRPD), TGA (8,2 %) Gaschromatographie (GC) (8,6 % Methanol) und Kernmagnetresonanzanalyse (NMR) (1:1 Salz) bestätigt wird.

## Präparation 5

Herstellung von 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinpamoat-THF-solvat (Olanzapinpamoat-THF-Solvat)

**[0069]** In einen 250 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Magnetrührer ausgestattet ist, wird Tetrahydrofuran (THF) (60 ml), Pamoasäure (2,49 g, 6,41 mmol) und Olanzapin (2,0 g, 6,40 mmol) gegeben. Die Aufschlammung wird bei 20 bis 25°C gerührt, um alles aufzulösen (etwa 20 min). Sodann wird THF Lösung während 10 min mit Methanol (30 ml) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird die Hälfte der Aufschlammung filtriert, worauf der nasse Kuchen (1) unter Vakuum über Nacht bei 50°C unter Bildung von 2,07 g Produkt getrocknet wird. Die verbleibende Aufschlammung wird während 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der nasse Kuchen (2) wird unter Vakuum über Nacht bei 50°C unter Bildung von 2,16 g Produkt getrocknet. In beiden Fällen wird das isolierte Material als Olanzapinpamoat-THF-Solvat durch XRPD, TGA (12,7 bis 13,5 %) und NMR Analyse (12,2 bis 12,9 % THF, 1:1 Salz) identifiziert.

## Präparation 6

Herstellung von 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinpamoatmonohydrat (Olanzapinpamoatmonohydrat)

**[0070]** In einen geeigneten Becher, der mit einem Magnetrührer ausgestattet ist, werden Dimethylsulfoxid (22 ml), Pamoasäure (2,49 g, 6,41 mmol) und Olanzapin (2,0 g, 6,40 mmol) gegeben. Die Aufschlammung wird bis zur Auflösung bei 20 bis 25°C gerührt (etwa 20 min). Die Lösung wird während 20 min bei 40 °C zu einem

250 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet ist und Wasser (96 ml) enthält, gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Aufschämmung während etwa 20 min bei 40°C gerührt, während etwa 30 min auf 20 bis 25°C gekühlt, filtriert und mit Wasser (25 ml) gewaschen. Das Produkt wird unter Vakuum bei 50°C getrocknet, wodurch 4,55 g Olanzapinpamoatmonohydrat erhalten werden, wie durch XRPD, TGA (3,0 %) und Titrationsanalyse (KF = 3,2 %) bestätigt wird.

#### Präparation 7

A. Herstellung von Bis-(2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin)pamoatacetonsolvat (Bis(olanzapin)pamoataacetonsolvat)

**[0071]** In einen 100 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Rührer ausgestattet ist, wird Aceton (10 ml), Pamoasäure (1,25 g, 3,22 mmol) und Olanzapin (2,0 g, 6,4 mmol) gegeben. Die Aufschämmung wird bei 20 bis 25°C während etwa 60 min gerührt und filtriert. Der nasse Kuchen wird mit Aceton gewaschen (5 ml). Das Produkt wird unter Vakuum bei 40°C getrocknet, wodurch Bis(olanzapin)pamoataacetonsolvat (3,24 g) erhalten wird, wie durch XRPD, TGA (7,0 %) und NMR Analyse (3,7 % Aceton, 2:1 Salz) bestätigt wird.

B. Herstellung von Bis-(2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin)pamoatacetonsolvat (Bis(olanzapin)pamoataacetonsolvat)

**[0072]** In einen 100 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Rührer ausgestattet ist, wird Dimethylsulfoxid (10,8 ml) und Pamoasäure (3,75 g, 9,65 mmol) gegeben. Die Aufschämmung wird bis zur Auflösung bei 20 bis 25°C gerührt. Die Lösung wird während 15 bis 20 min bei 50 °C in einen 250 ml fassenden Dreihalskolben gegeben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet ist und Aceton (150 ml) und Olanzapin (6,0 g, 19,2 mmol) enthält. Nach vollständiger Zugabe wird die Aufschämmung etwa 20 min bei 50°C gerührt. Sodann wird die Aufschämmung während etwa 60 min auf etwa 20 bis 25°C gekühlt, für 60 min gerührt und filtriert. Der nasse Kuchen wird mit Aceton (15 ml) gewaschen. Die Hälfte des nassen Kuchens wird erneut in Aceton (54 ml) für 2 h bei 20 bis 25°C aufgeschämmmt, filtriert und mit Aceton (10 ml) gewaschen. Das Produkt wird unter Vakuum bei 35 bis 40°C getrocknet, wodurch Bis(olanzapin)pamoataacetonsolvat (4,54 g) erhalten wird, wie durch XRPD, TGA (5,8 %), GC (5,57 % Aceton) und NMR Analyse (2:1 Salz) bestätigt wird.

#### Präparation 8

Herstellung von Bis-(2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin)pamoatmonohydrat (Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat)

**[0073]** In einen 100 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Rührer ausgestattet ist, wird Dimethylsulfoxid (10,8 ml) und Pamoasäure (3,75 g, 9,65 mmol) gegeben. Die Aufschämmung wird bis zur Auflösung bei 20 bis 25°C gerührt. Die Lösung wird während 15 bis 20 min bei 50 °C in einen 250 ml fassenden Dreihalskolben gegeben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet ist und Aceton (150 ml) und Olanzapin (6,0 g, 19,2 mmol) enthält. Nach vollständiger Zugabe wird die Aufschämmung etwa 20 min bei 50°C gerührt. Sodann wird die Aufschämmung während etwa 60 min auf etwa 20 bis 25°C gekühlt, für 60 min gerührt und filtriert. Der nasse Kuchen wird mit Aceton (15 ml) gewaschen. Die Hälfte des nassen Kuchens wird unter Vakuum bei 35 bis 40°C getrocknet, wodurch Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat (5,01 g) erhalten wird, wie durch XRPD, TGA (3,3 %), GC, Titrationsanalyse (KF = 2,2 %) und NMR Analyse (2:1 Salz) gezeigt wird.

#### Präparation 9

Herstellung von (2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin)dihydrat D

**[0074]** Eine 100 g Probe von technisch reinem Olanzapin (siehe Präparation 1) wird in Wasser (500 ml) suspendiert. Das Gemisch wird bei etwa 25°C während etwa 5 Tagen gerührt. Das Produkt wird durch Vakuumfiltration isoliert. Das Produkt wird als Dihydrat D Olanzapin erhalten, wie durch Röntgenbeugungsanalyse am Pulver gezeigt wird. Die Ausbeute beträgt 100 g und der TGA Massenverlust liegt bei 10,2 %.

#### Präparation 10

Herstellung von (2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin)dihydrat E

**[0075]** Eine 0,5 g Probe von technisch reinem Olanzapin wird in Ethylacetat (10 ml) und Toluol (0,6 ml) sus-

pendiert. Das Gemisch wird auf 80°C erhitzt, bis alle Feststoffe gelöst sind. Die Lösung wird auf 60°C abgekühlt und langsam mit Wasser (1 ml) versetzt. Nach Abkühlung der Lösung auf Raumtemperatur bildet sich eine Kristallaufschlammung. Das Produkt wird durch Vakuumfiltration isoliert und unter Umgebungsbedingungen gewonnen. Das Produkt wird als Dihydrat E identifiziert, wie durch Röntgenbeugungsanalyse am Pulver und Festphasen  $^{13}\text{C}$  NMR gezeigt wird. Der TGA Massenverlust beträgt 10,5 % und die Ausbeute liegt bei 0,3 g.

### Präparation 11

#### Herstellung von (2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin)dihydrat B

**[0076]** Eine 10 g Probe von technisch reinem Olanzapin wird in Wasser (88 ml) suspendiert. Das Gemisch wird 6 h bei etwa 25°C gerührt. Sodann wird das Produkt durch Vakuumfiltration isoliert und durch Röntgenbeugungsanalyse vom Pulver als Olanzapin Dihydrat B identifiziert. Die Ausbeute beträgt 10,86 g.

**[0077]** Die folgenden Abkürzungen werden in den folgenden tabellarischen Beispielen verwendet:

O	= Nicht bestimmte Partikelgröße des Olanzapins.
O-F	= Fein gemahlenes Olanzapin mit einer Partikelgröße von weniger als 5 µm.
O-C	= Grob gemahlenes Olanzapin mit einer Partikelgröße von 20 bis 60 µm.
OPDM-C	= Grob gemahlenes Olanzapinpamoatdimethanolat mit einer Partikelgröße von 20 bis 60 µm.
OPDM-F	= Fein gemahlenes Olanzapinpamoatdimethanolat mit einer Partikelgröße von weniger als 5 µm.
OPMH	= Olanzapinpamoatmonohydrat
OPMH-F	= Fein gemahlenes Olanzapinpamoatmonohydrat mit einer Partikelgröße von weniger als 5 µm.
BOPM oder BOP	= Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat.
BOPM-F oder BOP=F	= Fein gemahlenes Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat mit einer Partikelgröße von weniger als 5 µm.
aq	= Wässrig
PEG200	= Polyethylenglycol mit einem mittleren Molekulargewicht von 200.
EtOH	= Ethanol.
Chitosan® niedriges MG, hohes MG	= Deacetyliertes Chitin, niedriges und hohes Molekulargewicht.
NaCMC	= Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumsalz.
i.Bz.a.	= In Bezug auf.
Brij®-52	= Polyoxyethylen(2)cetylertensid.
Carnauba	= Wachs.
G-1726®	= Polyoxyethylen-(20)-sorbitanbienenwachsderivat.
Pluronic	= Nicht ionische Tenside, die Blockcopolymere von Propylenoxid und Ethylenoxid sind, wobei der Propylenoxidblock zwischen zwei Ethylenoxidblöcken liegt und sich an beiden Seiten der Polyoxypropylenkette Poly(oxyethylen)gruppen befinden. $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a(\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{O})_b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$

**[0078]** Die alphabetische Bezeichnung erklärt die physikalische Form des Produkts, wobei L für Flüssigkeiten, P für Pasten und F für feste Formen steht. Die erste Stelle (zwei Stellen in einer dreistelligen Nummer) in der numerischen Bezeichnung multipliziert mit 300 zeigt das ungefähre Molekulargewicht des hydrophoben Mittels). Die letzte Stelle zeigt bei einer Multiplikation mit 10 den ungefähren Ethylenoxidgehalt im Molekül.

NF	= US National Formulary = erfüllt die Standards für Polaxamere entsprechend der generischen Bezeichnung für Pluronics.
LF und D	= Gering schäumende Version, welche Pluronics F68, Pluronics F68NF, Pluronics 1121 und Pluronics L092 umfasst.

Miglyol 810	= Triglyceride für die fraktionierten pflanzlichen Fett-säuren C8 und C10 (Caprylsäure/Caprinsäure).
Miglyol 812	= Unterscheidet sich von Miglyol 810 nur im C8/C10 Verhältnis, hat aber ein höheres C10 Verhältnis und weist auch eine höhere Viskosität und einen höheren Trübungspunkt auf.
Miglyol 840	= Propylenglycoldiester gesättigter pflanzlicher Fett-säuren mit Kettenlängen von C8 und C10 (Caprinsäu-re/Caprylsäure).
Cremaphor EL	= Derivat aus Ricinusöl und mit Ethylenoxid polyethoxyliertem Ricinusöl. Ein Gemisch eines hydrophoben Teils, der Ricinusölsäureester, Glycerinether, Polyglycolether und Ricinusöl enthält, und eines hydrophilien Teils, der Polyethylenglycol und ethoxyliertes Glycerin enthält.
Cremaphor RH40	= 40 Mol Ethylenoxid pro Mol hydriertem Ricinusöl.
Cremaphor RH60	= 60 Mol Ethylenoxid pro Mol hydriertem Ricinusöl.
Povidon USP(K-30)	= Polyvinylpyrrolidon der Pharmakopöe XXIII der Vereinigten Staaten: k Wert: 30 (intrinsische Viskosität).
α-Tocopherolsynonyme	= Vitamin E, alpha-Tocopherol, 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyltridecyl)-6-chromanol.
NMP	= 1-Methyl-2-pyrrolidinone.
Crothix	= PEG-150-pentaerythrityltetrastearat.
Syncrowax	= Synthetisches Bienenwachs.
Polawax	= Emulgierwachs.
Tween 20	= Polyoxyethylen-20-sorbitanmonolaurat, nämlich ein Lauratester von Sorbit. Die Zahl 20 steht für 20 Mol Ethylenoxid, die mit 1 Mol Sorbit copolymerisiert sind.
Tween 80	= Polyoxyethylen-80-sorbitanmonooleat, nämlich ein Oleatester von Sorbit. Die Zahl 80 steht für 80 Mol Ethylenoxid, die mit 1 Mol Sorbit copolymerisiert sind.

## Beispiel 1

**[0079]** Pluronics®: Pluronic® F68NF (50 g) wird mit 111 ml Wasser mit HPLC Reinheit gemischt. Das Gemisch wird immer wieder mit einem Spatel gerührt und im Gefrierschrank gekühlt. Die Auflösung von nicht gelöstem Material erfolgt mit einem Ultraschallgerät. Das Gemisch wird gekühlt und solange gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wird. Olanzapin (300 mg) wird mit 10 ml der Pluronic® Lösung bis zur Homogenität mit einem Spatel gemischt. Das Gemisch wird dann bis zu seiner Verwendung gekühlt gehalten.

**[0080]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
2	O-F	45 % Pluronic F68NF, aq	30 mg/ml
3	O-F	45 % Pluronic F68, aq	30 mg/g

4	O-F	45 % Pluronic F68NF, aq	90 mg/ml
5	O-F	41 % Piuronic F68NF, aq	30 mg/ml
6	O-F	41 % Pluronic F68NF, aq	90 mg/ml
7	O-C	40 % Pluronic F68, aq	40 mg/ml
8	O-F	45 % Pluronic F68, aq	31 mg/ml
9	O-F	41 % Pluronic F68, aq	30 mg/ml
10	O-F	41 % Pluronic F68, aq	90 mg/ml
11	O-F	45 % Pluronic F68, aq	120 mg/ml
12	O-F	41 % Pluronic F68, aq	120 mg/ml

## Beispiel 13

**[0081]** Saccharosediacetathexaisobutyrat (SDHB): Eine Lösung aus 10 % Ethanol und 90 % SDHB wird mit einem Spatel in einem Becher bis zur Homogenität vermischt. Gemahlemes Olanzapin (150 mg) wird in einen Becher eingewogen. Die SDHB Lösung (5 ml) wird zugegeben und solange mit einem Spatel gerührt, bis das Olanzapin gleichförmig mit dem Träger vermischt ist.

**[0082]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des im Beispiel 13 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
14	O-F	90 % SDHB, 10% EtOH	30 mg/ml
15	O-F	75 % SDHB, 16,7 % PEG 200, 8,3 % EtOH	30 mg/ml
16	O-F	75 % SDHB, 10 % PEG 200, 15% EtOH	30 mg/ml
17	O-F	90 % SDHB 10% EtOH	30 mg/ml
18	O-F	PEG 200 (10 % G/G) Ethanol Reinheit 200 (15 % G/G), SDHB (75 %)	29 mg/g

## Beispiel 19

**[0083]** Chitosan®: Wasser (70 g) wird in einen Becher eingewogen und dann der Reihe nach mit Milchsäure (1 g), 2 g Chitosan® und 300 mg Olanzapin versetzt. Sodann wird das Gemisch bis zur Homogenität mit einem Spatel verrührt.

**[0084]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des im Beispiel 19 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
20	O-C	96 % H <sub>2</sub> O 1,4 % Milchsäure 2,7 % Chitosan mit niedrigem MG	30 mg/g
21	O-C	96 % H <sub>2</sub> O 1,4 % Milchsäure 2,7 % Chitosan mit hohem MG	30 mg/g

## Beispiel 22

**[0085]** Chitosan: Wasser (25 g) wird in einen Becher eingewogen und dann der Reihe nach mit Milchsäure (0,5 g), 765 mg Olanzapin und 1 g Chitosan versetzt. Sodann wird das Gemisch bis zur Homogenität mit einem Spatel gerührt.

**[0086]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des im Beispiel 22 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
23	O-C	96 % H <sub>2</sub> O 1,4 % Milchsäure 2,7 % Chitosan mit niedrigem MG	30 mg/g
24	O-C	96 % H <sub>2</sub> O 1,4 % Milchsäure 2,7 % Chitosan mit hohem MG	30 mg/g

## Beispiel 25

**[0087]** Verschiedenes: NaCMC (2 g) wird in einen Becher eingewogen und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Hierauf wird das Gemisch bei Raumtemperatur solange mit einem Magnetrührer auf einer Rührplatte gerührt, bis sich alle Feststoffe gelöst haben. Olanzapin (150 mg) wird in einen Becher eingewogen und mit 4,85 ml NaCMC als Träger versetzt. Sodann wird das Gemisch bis zur Homogenität mit einem Spatel gerührt. Diese Formulierung wird unmittelbar vor der Verwendung durch Schütteln oder Rührung resuspendiert.

**[0088]** Die folgenden Beispiele werden unter Verwendung des im Beispiel 25 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
26	O-F	2 % NaCMC, wässrig	30 mg/ml
27	O	Na-Alginat, H <sub>2</sub> O	10%

## Beispiel 28

**[0089]** Öl: Gemahlenes Olanzapin (120 mg) wird in einen Becher eingewogen und dann mit 3,88 ml Miglyol® 812 Öl versetzt. Hierauf wird das Gemisch bis zur Homogenität mit einem Spatel gerührt. Die Feststoffe in der Formulierung setzen sich leicht ab, so dass die Formulierung unmittelbar vor ihrer Verwendung durch Schütteln oder Rühren resuspendiert wird.

**[0090]** Die folgenden Beispiele werden unter Verwendung des in Beispiel 28 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
29	O-F	Miglyol 812	30 mg/ml
30	OPDM-C	Sesamöl	30 mg/ml
31	OPDM-F	Miglyol 812	30 mg/ml
32	OPDM-C	Miglyol 812	30 mg/ml
33	O-F	Sesamöl	30 mg/ml
34	O-F	Sesamöl	30 mg/ml
35	O-Dihydrat	Sesamöl	30 mg/ml
36	O-C	Sesamöl	30 mg/ml
37	O	Sesamöl 0,5 g Al-Monostearat, ungeliert	30 mg/ml
38	O	Sesamöl Al-Monostearat (30 mg/ml) ungeliert	30 mg/ml
39	O-C	95 % Miglyol® 840 5 % Ölsäure	30 mg/ml
40	O-C	90 % Sesamöl 10 % Ölsäure	30 mg/ml

## Beispiel 41

**[0091]** Ölsäure: Ölsäure (0,54 ml) und 300 mg Olanzapin werden zusammen erwärmt. Dann erfolgt ein Zusatz von Miglyol® 840 Öl (9,2 ml) und eine solange langsame Erwärmung, bis alle Feststoffe gelöst sind.

**[0092]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des in Beispiel 41 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
42	O-C	Ölsäure (2M i.Bz.a. O) Miglyol 840	30 mg/ml
43	O-C	Ölsäure (2M i.Bz.a. O) Miglyol 840	40 mg/ml
44	O-C	Ölsäure (2M i.Bz.a. O) Miglyol 840	30 mg/ml

45	O-C	Ölsäure (2M i.Bz.a. O) Miglyol 840	31 mg/ml
46	O-F	Ölsäure (100 ml/ml) Sesamöl	30 mg/ml
47	O-C	Cremaphor EL	40 mg/ml
48	O-C	Cremaphor EL	31 mg/ml
49	O-C	Cremaphor EL	30 mg/ml
50	O-F	Cremaphor EL	30 mg/ml
51	O-C	Ethyloleat	30 mg/ml
52	O-C	Benzylalkohol	30 mg/ml
53	O-C	Benzylbenzoat	30 mg/ml
54	O	Pluronic L121	30 mg/g
55	O-F	Pluronic L092	30 mg/ml
56	O-F	Pluronic L121	30 mg/ml

## Beispiel 57

**[0093]** Geliertes Öl: Zur Herstellung dieses Öls werden 25 g Aluminiummonostearat zu 475 g Sesamöl in einem Kolben gegeben. Das Öl wird in einem statischen Mischer mit einem Edelstahlpropeller vermischt, wobei es sich 20 min in einem Ölbad auf 155°C erwärmen kann, wobei man während dieses Verfahrens Stickstoff über das System strömen und das Öl dann auf Raumtemperatur abkühlen lässt. Sodann wird gemahленes Olanzapin (120 mg) in einen Becher eingewogen und mit 3,88 ml geliertem Sesamöl versetzt. Schließlich wird das Gemisch bis zur Homogenität gut mit einem Spatel verrührt.

**[0094]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des im Beispiel 57 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger
58	O-F	95 % geliertes Sesamöl 5 % Aluminiummonostearat	30 mg/ml
59	O-C	95 % geliertes Sesamöl 5 % Aluminiummonostearat	30 mg/ml
60	O-Dihydrat	95 % geliertes Sesamöl 5 % Aluminiummonostearat	30 mg/ml

## Beispiel 61

**[0095]** Wachs/Öl: Weißwachs (400 mg) wird in einen Becher eingewogen und mit 3,6 g Miglyol® 812 Öl versetzt. Das Gemisch wird in einem Wasserbad solange auf etwa 80°C erwärmt, bis das Wachs geschmolzen ist. Hierauf wird das Ganze bis zur Homogenität mit einem Spatel gerührt. Sodann wird der Becher mit gemahlenem Olanzapin (1 g) versetzt und alles wiederum bis zur Homogenität mit einem Spatel gerührt, worauf man das Gemisch unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen lässt.

**[0096]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des im Beispiel 61 beschriebenen Verfahrens hergestellt. In einigen Fällen wird das Gemisch mit einem Handhomogenisator homogenisiert, um größere Partikelgrößen und Aggregate des Wirkstoffs zu verringern.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoff im Träger
62	O-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	200 mg/ml
63	O-F	90 % Miglyol 812 10 % G-1726	300 mg/ml
64	O-F	90 % Miglyol 812 10% G-1726	400 mg/ml
65	O-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	300 mg/ml
66	O-F	90 % Miglyol 812 10 % G-1726	200 mg/ml
67	O-F	57,5 % Miglyol 812 2,5 % Ethyloleat 10 % Weißwachs	300 mg/ml
68	O-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	400 mg/ml
69	O-F	50 % Miglyol 812 50 % Brij 52	300 mg/ml
70	O-F	80 % Miglyol 812 20 % Polawax	300 mg/ml
71	OPDM-F	90 % Miglyol 812 10% G-1726	200 mg/ml
72	O-F	95 % Miglyol 812 5 % G-1726	300 mg/ml
73	O-F	95 % Miglyol 812 5 % Weißwachs	300 mg/ml
74	OPDM-F	90 % Miglyol 812 10 % G-1726	150 mg/ml
75	O-F	90 % Miglyol 812 10 % Syncrowax	300 mg/ml
76	O-F	65 % Miglyol 812 35 % Crothix	300 mg/ml
77	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	300 mg/ml

78	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Polawax	300 mg/ml
79	OPMH-F	80 % Miglyol 812 20 % Weißwachs	300 mg/ml
80	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	400 mg/ml
81	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Polawax	400 mg/ml
82	OPMH-F	95 % Miglyol 812 5 % Weißwachs	400 mg/ml
83	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Polawax	350 mg/ml
84	OPMH-F	95 % Miglyol 812 5 % Weißwachs	350 mg/ml
85	OPMH-F	95 % Miglyol 812 5 % Weißwachs	350 mg/ml
86	OPMH-F	85 % Miglyol 812 15% Polawax	300 mg/ml
87	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % G-1726	300 mg/ml
88	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	300 mg/ml
89	BOPM-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	300 mg/ml
90	BOPM-F Acetonsolvat	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	300 mg/ml
91	BOPM-F DMSO Verun-reinigungen	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	300 mg/ml
92	O	90 % Miglyol 812 10 % G-1726	300 mg/g
93	O	90 % Miglyol 812 10 % G-1726 0,03 % Propylgallat	300 mg/g
94	OPDM-F	90 % Miglyol 812 10 % G-1726	200 mg/g
95	BOPM-F	90 % Miglyol 812 10% Weißwachs	30 %
96	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Weißwachs	30 %

## Beispiel 97

**[0097]** Lecithin: Olanzapin (500 mg) plus 12,0 g Lecithin werden zur Sicherstellung einer Homogenität für etwa 15 min gut mit einem Spatel verrührt.

## Beispiel 98

**[0098]** Lecithin +  $\alpha$ -Tocopherol: Lecithin (8,9972 g) plus 1,0204 g  $\alpha$ -Tocopherol werden gut verrührt und über Nacht im Kühlschrank gehalten. Sodann wird das Gemisch gut gerührt und anschließend mit 300,7 mg Olanzapin versetzt und gut vermischt.

## Beispiel 99

**[0099]** Lecithin/NMP: Olanzapin (500 mg) wird in 3 ml N-Methylpyrrolidon (NMP) gelöst, worauf diese Lösung mit Lecithin (9 ml) versetzt und gut mit einem Spatel für etwa 15 min gerührt wird, so dass sich ein homogenes Gemisch ergibt.

## Beispiel 100

**[0100]** Cholesterin/Povidon USP (K-30)/Ethylcellulose/NMP: Olanzapin (500 mg), Ethylcellulose (0,062 g) und NMP (5 ml) werden gut gerührt und langsam für 2 bis 3 min erwärmt, bis eine klare Lösung gebildet ist. Nach anschließendem Zusatz von Povidon USP (K-30) (0,309 g) und Cholesterin (2,475 g) gelangt man zu einer dicken gummiartigen Formulierung mit einer trockenen Konsistenz.

## Beispiel 101

**[0101]** Cholesterin/Povidon USP (K-30)/Ethylcellulose/NMP: Cholesterin (2,475 g), 0,3098 g Povidon USP (K-30), 0,0622 g Ethylcellulose und 9,1686 g NMP werden in einen 25 ml Becher eingewogen. Die im Becher befindlichen Materialien werden sorgfältig vermischt und leicht erwärmt, um die unlöslichen Materialien in Lösung zu bringen, wobei darauf zu achten ist, dass die Auflösung nur unter einer minimalen Hitzebelastung erfolgt. Die klare Lösung wird abgekühlt und unter sorgfältiger Vermischung mit 500 mg Olanzapin versetzt, wodurch sich eine klare blassgelbe Lösung ergibt.

## Beispiel 102

**[0102]** Lecithin/Cholesterin/Povidon USP (K-30)/Ethylcellulose/NMP: 0,2511 g Povidon USP (K-30) werden in einen Becher eingewogen, worauf ein Zusatz von 300,5 mg rohem Olanzapin, 28,5 mg Ethylcellulose und 2,008 g Cholesterin erfolgt und dieses trockene Gemisch gut gerührt wird. Sodann wird dieses trockene Gemisch mit 0,7463 g α-Tocopherol versetzt und alles wird gut gerührt. Sodann werden 3,3806 g Lecithin unter guter Vermischung zugegeben. Anschließend erfolgt ein weiterer Zusatz von 3,0825 g Lecithin unter erneuter guter Vermischung.

## Beispiel 103

**[0103]** Lecithin/Cholesterin/Povidon USP (K-30)/Ethylcellulose/NMP: Grobes Olanzapin (300,7 mg), 2,5821 g NMP und 25,4 mg Ethylcellulose werden gut miteinander verrührt. Sodann erfolgt ein Zusatz von 248,0 mg Povidon USP (K-30), 2,0008 g Cholesterin und 2,6020 g Lecithin, unter guter Verrührung dieser Formulierung. Hierauf wird das Gemisch in zwei Phasen getrennt und in einem 37°C Bad für 5 min erwärmt, wodurch in der dicken Lösung eine weiche klumpige Formation koaguliert. Nach abschließendem Zusatz von Lecithin (2,5074 g) und guter Vermischung scheint die Formulierung schließlich die gelartige Koagulation zu verlieren und eine Olanzapinsuspension zu bilden.

**[0104]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des in den obigen Beispielen 97 bis 103 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Träger	Konzentration des Wirkstoffs im Träger	Beispiel von Verfahren
104	O-C	Lecithin	41,6 mg/g	95
105	O-C	10 % α-Tocopherol 90 % Lecithin	30 mg/ml	96
106	O	25 % NMP 75 % Lecithin	41,6 mg/ml	97
107	O	75 % Lecithin 25 % NMP	30 mg/ml	97
108	O-C	25 % NMP 75 % Lecithin	41 mg/g	97
109	O-C	27,8 % NMP 72,2 % Lecithin	30 mg/ml	97
110	O	31,5 % Cholesterin 3,9 % Povidon USP (K-30) 0,8 % Ethylcellulose 63,7 % NMP	63,7 mg/g	98
111	O	20,6 % Cholesterin 2,6 % Povidon USP (K-30) 0,5 % Ethylcellulose 42,7 % NMP 34,6 % Lecithin	15,0 mg/g	(a) 98 (b) gefolgt von einer Verdünnung mit Lecithin
112	O-C	2,6 % Povidon USP (K-30) 20,6 % Cholesterin 0,5 % Ethylcellulose 76,3 % NMP	41,6 mg/g	99

113	O-C	19,7 % Cholesterin 2,46 % Povidon USP (K-30) 0,54 % Ethylcellulose 39,8 % NMP 33,5 % Lecithin	39,8 mg/g	99
114	O-C	7,9 % α-Tocopherol 0,3 % Ethylcellulose 2,63 % Povidon USP (K-30) 21 % Cholesterin 68,1 % Lecithin	31,55 mg/g	(a) 100 (b) gefolgt von einer Verdünnung mit Lecithin
115	O-C	0,25 % Ethylcellulose 2,5 % PVP 20 % Cholesterin 7,7 % α-Tocopherol 69,5 % Lecithin	29 mg/g	103
116	O	66,8 % Lecithin 0,25 % Ethylcellulose 2,5 % Povidon USP (K-30) 20 % Cholesterin 20 % α-Tocopherol	30 mg/ml	100
117	O-C	25,9 % NMP 0,26 % Ethylcellulose 2,49 % Povidon USP (K-30) 20,1 % Cholesterin 51,3 % Lecithin	30 mg/ml	101

## Beispiel 118

## Olanzapincholesterinmikropartikel

**[0105]** 5 g (1 %) Polyvinylalkohol (PVA) werden zu 500 ml deionisiertem Wasser gegeben. Die Lösung wird mit einem Magnetrührer für mehrere h gerührt, bis sich der gesamte PVA gelöst hat, worauf man das Gemisch auf Raumtemperatur bringen lässt. Sodann wird die Lösung in einen quadratischen Plastikbehälter gegossen und mit einem Rührstab bei 450 U/min gerührt. Anschließend werden 1,2 g Olanzapin und 8,8 g Cholesterin in 100 ml Methylchlorid gelöst, worauf die PVA Lösung zugesetzt und das Gemisch für 18 h gerührt wird.

## Gewinnung der Mikropartikel:

## Verfahren 1:

**[0106]** Eine Lösung von PVA/Olanzapin wird jeweils durch 100 und durch 230 Mesh Siebe (US Standard) gegossen. Die großen und die feinen Anteile werden verworfen. Die Partikel werden vom 230 Mesh Sieb mit Wasser in einen Büchner-Trichter, in dem sich ein Filterpapier Whatman Nr. 4 befindet, gewaschen und mit Unterdruck filtriert. Die Partikel werden auf eine Wägeschale gegeben und können so an der Lufttrocknen. Die gesammelte Partikelgröße beträgt > 63 µm bis < 150 µm.

Verfahren 2:

**[0107]** Eine Lösung von PVA/Olanzapin wird unter Vakuum mit einem Büchner-Trichter durch ein Filterpapier Whatman Nr. 4 filtriert und mit Wasser gewaschen. Die Partikel werden auf eine Wägeschale gegeben und können so an der Luft trocknen. Die Partikel werden durch ein 30 Mesh Sieb (US Standard) gesiebt, um alle großen Partikel zu entfernen.

Verfahren 3:

**[0108]** Eine Lösung von PVA/Olanzapin wird durch ein 230 Mesh Sieb (US Standard) gegossen. Die Partikel werden mit Wasser vom Sieb in einem Büchner-Trichter mit einem Filterpapier Whatman Nr. 4 gewaschen und unter Vakuum filtriert. Die Partikel werden dann auf eine Wägeschale gegeben und können so an der Luft trocknen. Die gesammelte Partikelgröße beträgt > 63 µm.

Verfahren 4:

**[0109]** Eine Lösung von PVA/Olanzapin wird durch ein 230 Mesh Sieb (US Standard) gegossen. Die Partikel werden mit Wasser in einem Büchner-Trichter mit einem Filterpapier Whatman Nr. 4 gewaschen und unter Vakuum filtriert. Die Partikel werden auf eine Wägeschale gegeben und können so an der Luft trocknen. Die trockenen Partikel werden durch ein 100 Mesh Sieb (USA Standard) gesiebt. Die gesammelte Partikelgröße beträgt > 63 µm bis < 150 µm.

Verfahren 5:

**[0110]** Eine Lösung von PVA/Olanzapin wird durch ein 100 Mesh Sieb (US Standard) gegossen. Die Partikel werden vom Sieb mit Wasser in einen Büchner-Trichter mit einem Filterpapier Whatman Nr. 4 gegossen und unter Vakuum filtriert. Die Partikel werden auf eine Wägeschale gegeben und können so an der Luft trocknen. Die gesammelte Partikelgröße beträgt > 150 µm. Die gesiebte Lösung von PVA/Olanzapin wird zentrifugiert und dekantiert. Das Pellet wird mit einem Büchner-Trichter mit einem Filterpapier Whatman Nr. 4 unter Vakuum filtriert, auf eine Wägeschale gegeben und kann so an der Luft trocknen. Die gesammelte Partikelgröße beträgt < 150 µm.

Verfahren 6:

**[0111]** Eine Lösung von PVA/Olanzapin wird mit einem Büchner-Trichter durch ein Filterpapier Whatman Nr. 4 unter Vakuum filtriert und mit Wasser gewaschen. Die Partikel werden auf eine Wägeschale gegeben und können so an der Luft trocknen.

**[0112]** Das Produkt wird jeweils durch Hochleistungsflüssigchromatographie auf Gehalt getestet.

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Andere Hilfsstoffe / Konz.	Wirkstoffkonzentration (theoretisch)	Lösungsmittel für Wirkstoff	Extraktionsbad	Rührgeschwindigkeit	Rührzeit	Mikropartikelgewinnung
119 O-F	Cholesterin	-	-	9,9 %	100 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	500 ml 1 % PVA	450 U/min	18 h	Schwerkraftfilter, Lufttrocknung, Sieb durch 30 Mesh
120 O-F	Cholesterin	-	-	10,2 %	100 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	500 ml 1 % PVA gekühlt auf 20°C	500 U/min	4 h	Verfahren 2
121 O-ungemahlen	Cholesterin	-	-	8,1 %	10 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100 ml 1 % PVA gekühlt auf 20°C	500 U/min	3 h	Verfahren 6
122 O-F	Cholesterin	-	-	28,9 %	15 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50 ml 1 % PVA	260 U/min	3,5 h	Verfahren 1
123 O-F	Cholesterin	-	-	<100>230 = 15 %*	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA	450 U/min	16 h	Verfahren 1
124 O-F	Cholesterin	-	-	<100>230 = 26,4 %	200 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	750 ml 1 % PVA	250 U/min	16 h	Verfahren 1 **
125 O-F	Cholesterin	-	-	<100>230 = 21,4 %*	200 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	750 ml 1 % PVA	250 U/min	16 h	Verfahren 1
126 O-C	Cholesterin	Ethyloleat (10 %)	-	17,2 %	60 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,5 % PVA	428 U/min	7 h	Verfahren 1 ***
127 O-C	Cholesterin	Ethyloleat (15 %)	-	15,4 %	60 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,5 % PVA	393 U/min	7 h	Verfahren 1 ***
128 O-C	Cholesterin	Ethyloleat (5 %)	-	16,9 %	60 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,5 % PVA	397 U/min	7 h	Verfahren 1 ***
129 O-F	Cholesterin	Ethyloleat (10 %)	(25 %)	-	260 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1200 ml 1 % PVA	430-481 U/min	18 h	Verfahren 1 ***
130 O-F	Cholesterin	-	(50 %)	-	25 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 % PVA	453 U/min	14,5 h	Verfahren 1; ***
131 O-F	Cholesterin	Ethyloleat (2,5 %)	(50 %)	-	25 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 % PVA	457 U/min	14,5 h	Verfahren 3; ***

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Andere Hilfsstoffe / Konz.	Wirkstoffkonzentration (theoretisch)	Lösemittel für Wirkstoff	Extraktionsbad	Rührgeschwindigkeit	Rührzeit	Mikropartikelgewinnung
132	O-F	Cholesterin	-	23,9 %	30 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
133	O-F	Cholesterin	-	29,6 %	35 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
134	O-F	Cholesterin	10 % Ölsäure-	34,5 %	25 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
135	O-F	Cholesterin	10 % Ölsäure	32,3 %	30 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
136	O-F	Cholesterin	-	20,5 %	200 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	750 ml 1 % PVA	380 U/min	16 h	Verfahren 4
137	O-F	Cholesterin	-	37,3 %	200 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	750 ml 1 % PVA	250 U/min	16 h	Verfahren 4
138	O-F	Cholesterin	-	23,5 %	200 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	750 ml 1 % PVA	300 U/min	16 h	Verfahren 4
139	O-F	Cholesterin	-	31,8 %	200 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	750 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
140	O-F	Cholesterin	2,5 % Ethyoleat	25,3 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
141	O-F	Cholesterin	10 % Ethyoleat	24,6 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
142	O-F	Cholesterin	20 % Ethyoleat	24,7 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
143	O-F	Cholesterin	2,5 % Ethyoleat	19,3 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA	380 U/min	16 h	Verfahren 4
144	O-F	Cholesterin	10 % G-1726®	28,9 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA	375 U/min	16 h	Verfahren 4
145	O-F	Cholesterin-acetat	-	(30 %)	30 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	320 ml 1 % PVA	346 U/min		Verfahren 6
146	O-F	Cholesterin-acetat	-	5,2 %	10 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60 ml 1 % PVA	260 U/min	3 h	Verfahren 2

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Andere Hilfsstoffe / Konz.	Wirkstoffkonzentration (theoretisch)	Lösemittel für Wirkstoff	Extraktionsbad	Rührgeschwindigkeit	Rührzeit	Mikropartikelgewinnung
147	O-F	Cholesterinacetat		4,3 %	5 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA 20°C quadr. Behälter	400 U/min	6 h	Verfahren 2
148	O-F	Cholesterinhemisuccinat		(30 %)	30 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	300 ml 1 % PVA	353 U/min		Verfahren 6
149	O-F	Cholesterinhemisuccinat		8,8 %	5 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100 ml 1 % PVA	400 U/min	3 h	Verfahren 2
150	O-F	Cholesterinhemisuccinat		9,3 %	25 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	500 ml 1 % PVA 20°C quadr. Behälter	400 U/min	Über Nacht	Verfahren 2
151	O-F	Cholesterinhemisuccinat		10 %	35 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA quadr. Plastikbehälter	450 U/min	4 h	Bleibt über Nacht in PVA, Verfahren 1
152	O-F	Cholesterinhemisuccinat		9,9 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA quadr. Plastikbehälter	600 U/min	15 h	Verfahren 1
153	O-F	Cholesterinhemisuccinat		>150 = 8,4 % <150 = 8,9 % **	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA quadr. Plastikbehälter	650 U/min	15 h	Verfahren 5
154	O-F	Cholesterinhemisuccinat		>150 = 9,0 % <150>63=8,2 % <63=7,8 % **	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA quadr. Plastikbehälter	650 U/min	15 h	Verfahren 1, Verfahren 5
155	O-F	Cholesterinhemisuccinat		9,9 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA quadr. Plastikbehälter	650 U/min	15 h	Verfahren 1

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Andere Hilfsstoffe / Konz.	Wirkstoffkonzentration (theoretisch)	Lösungsmittel für Wirkstoff	Extraktionsbad	Rührgeschwindigkeit	Rührzeit	Mikropartikelgewinnung
156 O-F	Cholesterinoleat			2,3 %	4 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA	400 U/min	3,5 h	Verfahren 2
157 O-F	Cholesterinoleat			8,0 %	10 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60 ml 1 % PVA	260 U/min	3 h	Verfahren 1
158 O-F	Cholesterinpalmitat			(30 %)	40 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	300 ml 1 % PVA	350 U/min		Verfahren 6
159 O-F	Cholesterinpalmitat			12,0 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA		über Nacht	Verfahren 2
160 O-F	Cholesterinpalmitat			7,3 %	10 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml 1 % PVA	400 U/min	3,5 h	Verfahren 2
161 O-F	Cholesterinpalmitat			10,8 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA	350 U/min	15 h	Verfahren 1
162 O-F	Cholesterinpalmitat			11,9 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA		15 h	Verfahren 5
163 O-F	Cholesterinstearat			7,4 %	5 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			3,5 h	
164 O-F	Cholesterinstearat			(13 %)	40 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	250 ml 1 % PVA	400 U/min	über Nacht	Verfahren 2

\* "<100, >230 = (XXX %)" steht für einen gesiebten Ansatz mit einer Partikelgröße von weniger als 100 Mesh und mehr als 230 Mesh. Die Siebbeschichtung wird auf Gehalt getestet, der dem angegebenen Prozentsatz entspricht.

\*\* ">150 = (XXX %) <150 = (XXX %)" steht für eine Siebbeschichtung von größer als 150 µm der getesteten Olanzapinkonzentration und für eine Siebbeschichtung von kleiner als 150 µm getesteten Olanzapinkonzentration

Beispiel 165

Sprühtrocknung

**[0113]** Olanzapin (0,5 g gemahlen) und 4,5 g Cholesterin werden in 50 ml Methylchlorid gelöst. Sodann wird diese Lösung in einem Yamoto Sprühtrockner im Labormaßstab mit einer 60 cm langen Trocknungssäule sprühtrocknet. Die Trocknerbedingungen werden folgendermaßen eingestellt: Einlassstemperatur = 50°C, Auslassstemperatur = 33°C, Luftstromvolumen = 55 m<sup>3</sup>, Sprühatomisierungsvolumen = 0,55 kgf/cm<sup>3</sup>. Die Mikropartikel werden in einem Gläschen am Auslass gesammelt, auf eine Partikelgröße von 63 bis 150 µm gesiebt und durch Hochleistungsflüssigchromatographie auf den Gehalt getestet.

**[0114]** Die folgenden Beispiele werden im Wesentlichen unter Verwendung des im Beispiel 164 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Konzentration anderer Hilfsstoffe	Konzentration des Wirkstoffs (theoretisch)	Lösungsmittel für den Wirkstoff	Einlassstemperatur (°C)	Auslassstemperatur (°C)	Luftstromvolumen (m³/min)	Sprühatomisierungsvolumen (kgf/cm³)
166	O	Cholesterin		8,6 %	50 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	33	0,55	0,5 bis 0,6
167	O-F	Cholesterin		29,5 %	100 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	29	0,53	0,2
168	O-F	Cholesterin	2,5 % Ethyloleat	29,5 %	100 ml CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	40	0,55	0,2
169	O	Cholesterin-acetat	33,3 % Tristearin	(33,3 %)	CHCl <sub>3</sub>	40	25	0,65	0,1 bis 0,4
170	O	Cholesterin-acetat		(50 %)	CHCl <sub>3</sub>	40	25	0,65	0,1 bis 0,4

## Zusammenfassung der Verfahren

**[0115]** Die Formulierungen werden angemischt und in 5 ml Spritzen gefüllt. Von einer Einwegplastikpipette wird die Spitze abgeschnitten und auf der Spritze angebracht. Ein Dialyseschlauch wird in eine Länge von 5 bis 6 cm geschnitten und in einem Becher mit Wasser feucht gehalten. Ein Ende des Schlauchstücks wird mit einem Schlauchverschluss zugeklipst. Der Schlauch wird auf einer Waage gewogen und aus der Spritze mit 1 ml der Formulierung beschickt. Das offene Ende des Schlauchs wird zugeklipst und das Endgewicht aufgezeichnet. Der gefüllte Dialyseschlauch wird in einen 900 ml fassenden Lösungsbehälter gegeben, der mit 250 ml einer Phosphat-gepufferten Kochsalzlösung vom pH 7,4 (Dulbecco Puffer) bei 37°C gefüllt ist. Die Gefäße werden in ein Vankel Lösungsgerät mit Schaufeln gegeben, die mit 50 U/min rotieren. Die Proben werden manuell durch Stoppen der Rotation der Schaufeln und Entnahme von 2 ml Aliquotproben mit Pipetten gezogen. Die Proben werden in Intervallen von 2, 4, 8, 12, 24, 48 und danach 24 h von 48 h bis zu 4 Wochen entnommen. Nach den 2, 4, 8 und 12 h Proben wird das Medium mit 2 ml frischem Puffer ersetzt. An jedem 24 h Zeitpunkt wird das gesamte Mediumvolumen durch frisches Medium ersetzt, das auf 37°C vorgewärmt ist. Die Proben werden direkt in HPLC Gläschen gegeben und durch Hochdruckflüssigchromatographie auf den Gehalt getestet.

**[0116]** Die Formulierungen werden durch den oben beschriebenen Freisetzungstest getestet und haben eine akzeptable verlängert anhaltende Freisetzungsrate des Wirkstoffs von 48 h bis zu 4 Wochen.

## Kaninchentest

**[0117]** Weiße Neuseeland-Kaninchen werden zur Evaluierung der Depotformulierungen aufgrund ihrer Möglichkeiten zur Beinmuskelverabreichung und Evaluierung der Injektionsstelle ausgewählt.

**[0118]** Drei Kaninchen des gleichen Geschlechts werden für jede Formulierung verwendet, wobei die Auswahl auf einer Verfügbarkeit basiert. Die Kaninchen sind mindestens 5 Monate alt und wiegen 2,5 bis 5 kg. Den Kaninchen wird eine einzelne Injektion mit einer 20 oder 21 Gauge-Nadel in den Biceps femoris verabreicht. Das Dosisvolumen variiert mit der Konzentration der Formulierung, überschreitet pro Injektion aber nicht 2 ml. Den Kaninchen werden 10 mg Olanzapin pro kg Körpergewicht verabreicht.

**[0119]** Eine 2 ml Blutprobe wird aus der mittleren Ohrarterie oder Jugularvene in ein Sammelröhrchen einmal vor der Dosisverabreichung und 4 h nach der Dosisverabreichung und erneut nach 1, 2, 7, 10 und 14 Tagen entnommen. Das Plasma wird gewonnen und die Plasmakonzentration des Olanzapins durch HPLC bestimmt.

**[0120]** Die Formulierungen der vorliegenden Erfindung werden im Kaninchentest gestestet und zeigen wirksame Olanzapinkonzentrationen für bis zu 14 Tagen.

## Hundetest

**[0121]** Hierzu werden Beagle-Hunde ausgewählt, da bei Hunden viel über die Pharmakokinetiken von Olanzapin bekannt ist. In der Pharmakokinetik von Olanzapin besteht zwischen den Geschlechtern kein Unterschied, so dass die Auswahl der Hunde nicht aufgrund des Geschlechtsvorgenommen wird. Drei Hunde (männlich oder weiblich) werden für jede Formulierung verwendet. Die Hunde sind erwachsen (> 6 Monate) und wiegen zwischen 8 und 21 kg. Den Hunden wird eine einzelne Injektion mit einer 20 oder 21 Gauge-Nadel in den Musculus gluteus oder den Musculus biceps femoris verabreicht. Das Dosisvolumen variiert mit der Konzentration der Formulierung, überschreitet aber nicht 2 ml pro Injektion. Den Hunden werden 10 mg Olanzapin pro kg Körpergewicht verabreicht.

**[0122]** Zu jedem Zeitpunkt wird eine 2 ml umfassende Blutprobe aus der Jugularvene in heparinisierte Sammelröhrchen entnommen. Die Blutproben werden einmal vor der Dosisverabreichung und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Dosisverabreichung über einen Zeitraum von 28 Tagen entnommen. Typische Zeitpunkte liegen bei 0,5, 1, 2, 4, 8 und 24 h nach der Dosisverabreichung und einmal täglich nach 2, 4, 7, 14, 21 und 28 Tagen. Das Plasma wird gewonnen und die Plasmakonzentration des Olanzapins durch HPLC bestimmt.

**[0123]** Die erfindungsgemäßen Formulierungen werden im Hundetest getestet und zeigen wirksame Olanzapinkonzentrationen für bis zu 28 Tagen.

**Patentansprüche**

1. Verbindung, die ein Olanzapinpamoatsalz oder ein Solvat hiervon ist, zur Verwendung bei einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin das Pamoatsalz Olanzapinpamoatdimethanolat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver ist, wie es durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt ist

d-Abstand	Intensität
11,17	73
9,37	17
8,73	40
8,29	23
7,77	14
7,22	24
6,84	31
6,66	54
6,42	11
6,40	11
6,17	26
5,87	12
5,56	100
4,84	11
4,66	17
4,57	26
4,48	22
4,35	19
4,28	19
4,12	94
4,03	91
3,89	52
3,62	44
3,54	11
3,29	16
3,13	16

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin das Pamoatsalz Olanzapinpamoatmonohydrat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver ist, wie es durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt ist

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

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin das Pamoatsalz Bis(olanzapin)pamoataacetonsolvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver ist, wie es durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt ist

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

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin das Pamoatsalz Bis(olanzapin)pamoatmonohydratsolvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver ist, wie es durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt

ist

d-Abstand	Intensität
15,77	26
10,44	23
9,64	24
9,31	13
8,27	23
8,17	14
8,13	14
7,84	27
7,81	30
7,41	60
7,12	40
7,00	13
6,96	13
6,55	45
6,18	53
5,87	38
5,80	19
5,59	89
5,25	26
5,00	34
4,96	31
4,88	61
4,85	73
4,71	34
4,52	19
4,33	11
4,19	100
4,12	48
4,05	39
3,97	30
3,89	31
3,80	29
3,72	20
3,70	21
3,58	33
3,45	27
3,04	13
2,84	16

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin das Pamoatsalz Olanzapinpamoat-THF-Solvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver ist, wie es durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt ist

d-Abstand	Intensität
14,59	100
7,78	16
7,24	56
7,00	19
6,37	12
6,04	11
6,01	11
4,85	19
4,69	42
4,39	25
4,28	19
3,95	13
3,84	20

7. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zur Verwendung bei einem Verfahren für die therapeutische Behandlung eines Menschen oder eines Tieres, der/das an Psychose, akuter Manie oder schwachen Angstzuständen leidet oder dafür empfindlich ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen