



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 17 663 T2** 2005.05.25

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 119 359 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 17 663.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/06417**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 915 009.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/18408**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.05.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/55**

C07D 243/10, C07D 495/04, A61P 25/22

(30) Unionspriorität:

163768	30.09.1998	US
163769	30.09.1998	US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BUNNELL, Arthur, Charles, Lafayette, US;
FERGUSON, Harry, Thomas, Greenfield, US;
HENDRIKSEN, Barry Arnold, Guildford, Surrey
GU2 6QE, GB; SANCHEZ-FELIX, Manuel Vicente,
Grayshott, Surrey GU2 6HP, GB; TUPPER, David
Edward, Reading, Berkshire RG6 3AT, GB**

(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 eingelegt, 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 liefert eine pharmazeutisch elegante Formulierung von 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin (hierin später als "Olanzapin" bezeichnet) oder eines Pamoatsalzes oder Solvats hiervon.

[0003] Olanzapin hat ein großes Potential bei der Behandlung von psychotischen Patienten gezeigt und wird derzeit für diesen Zweck vermarktet. Solche psychotischen Patienten zeigen oft keine Compliance, was es schwer macht, zu untersuchen, ob ein Patient die richtige Dosis eines Medikaments erhalten hat. Es wurde nun festgestellt, dass es speziell erwünscht sein kann, Olanzapin in einer Depotformulierung oder als schnelle intramuskuläre Formulierung zu formulieren, um eine konsistente und korrekte Dosierung der Arzneimittelsubstanz sicherzustellen und eine Compliance anzunehmen.

[0004] Die WO 97/09985 A beschreibt beispielsweise die transdermale Verwendung von Olanzapin für die Behandlung von Psychose oder akuter Manie.

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

[0006] Typischerweise stellt der Fachmann eine Esterform der Wirkstoffsubstanz her, um eine verzögerte Freisetzung bereitzustellen. Unglücklicherweise ist das Olanzapinmolekül nicht zur Bildung des Esterprodukts geeignet.

[0007] Zusätzlich wurde festgestellt, dass Olanzapin eine unerwünschte Verfärbung vollzieht, wenn es mit bestimmten Hilfsstoffen in Berührung kommt, einschließlich Pulvermischungen. Die Verfärbung wird durch Umgebungsluftbedingungen bei erhöhten Temperaturen und durch feuchte Umgebungen verstärkt. Obwohl das Verfärbungsphänomen keine Zunahme in der Anzahl an Nebenprodukten verursacht, wird eine Farbänderung im allgemeinen nicht als pharmazeutisch annehmbar betrachtet.

[0008] Zusätzlich ist bekannt, dass der pH von Muskelgewebe durch Sport, Stress und Verletzung variieren kann, was die Arzneimittellöslichkeit und hiermit die Absorptionsgeschwindigkeit von injizierbaren Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist es erwünscht, eine injizierbare verzögert freisetzende Formulierung zu finden, worin die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs minimal vom pH abhängt.

[0009] Es wurde nun festgestellt, dass eine Formulierung, die Olanzapin oder ein Pamoatsalz oder Solvat hiervon als Wirkstoff und einen oder mehrere Träger enthält, den lange bestehenden Bedarf für eine solche stabile, pharmazeutisch elegante Formulierung mit einer kontrollierbaren Freisetzungsrate erfüllen kann, die als Depotformulierung oder zur schnell wirkenden intramuskulären oder subkutanen Verwendung brauchbar sein kann.

[0010] Die vorliegende Erfindung liefert eine Formulierung, die Olanzapin oder ein Pamoatsalz oder Solvat hiervon und einen ölartigen Träger oder einen Träger aus Cholesterinmikrosphären enthält.

[0011] Die vorliegende Erfindung liefert zusätzlich neue Pamoatsalze von Olanzapin. Solche Salze sind speziell zur Herstellung einer verzögert freisetzenden Formulierung brauchbar, worin die Freisetzungsgeschwindigkeit minimal vom pH der Umgebung abhängt.

[0012] Es kann Olanzapin verwendet werden. Jedoch wurde festgestellt, dass die Pamoatsalze von Olanzapin bezüglich der Freisetzungsdauer der obigen Zusammensetzungen bevorzugt sind. Es sind auch unterschiedliche Solvatformen von Olanzapin oder dessen Pamoatsalzen brauchbar, beispielsweise Olanzapinhydrate D, E und F, Olanzapinpamoat und das Monohydrat, Dimethanolat-, THF- (Tetrahydrofuran) und Acetonsolvat von Olanzapinpamoat. Bisolanzapinpamoat und dessen Solvate können auch bei der vorliegenden Erfindung brauchbar sein. Ein bevorzugtes Salz ist Olanzapinpamoatmonohydrat. Bisolanzapinpamoatmonohydrat ist auch ein bevorzugtes Salz.

[0013] Die Formulierung kann die stabilste, wasserfreie Form von Olanzapin enthalten, die hierin als Form II bezeichnet wird, wobei andere Formen von Olanzapin ebenfalls in Betracht gezogen werden.

[0014] Ein typisches Beispiel für ein Röntgenbeugungsmuster für Form II ist das folgende, worin d für den Interplanarabstand steht und die Intensität die typischen relativen Intensitäten darstellt, wie sie in 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

[0015] Das hierin dargestellte Röntgenbeugungsmuster wurde auf einem Siemens D5000 Pulverröntgendif-

fraktometer mit einer Kupfer K_α Bestrahlungsquelle der Wellenlänge $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ erhalten.

[0016] Ein besonders bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist das Pamoatmonohydrat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und die relativen Intensitäten dargestellt ist, wie dies in 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

[0017] Ein weiteres besonders bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist Pamoatdimethanolat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und relativen Intensitäten dargestellt ist, wie dies in 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

[0018] Ein weiteres besonders bevorzugtes Olanzapinpamoatsolvat ist das Pamoat-THF-Solvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und relativen Intensitäten dargestellt ist, wie dies in 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

[0019] Ein weiteres besonders bevorzugtes Olanzapinamoatsolvat ist das Bisolanzapinamoatacetonosolvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und relativen Intensitäten dargestellt ist, wie dies in Tabelle 5 gezeigt ist.

Tabelle 5
Olanzapinamoatacetonosolvat

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

[0020] Ein zusätzliches besonders bevorzugtes Olanzapinamoatsolvat ist das Bisolanzapinamoatmonohydrat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und relativen Intensitäten dargestellt ist, wie dies in Tabelle 6 gezeigt ist.

Tabelle 6
Bislanzapinmonohydrat

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

[0021] Das Röntgenbeugungsmuster am Pulver für die Pamoatsalze und die Solvate wird auf einem Siemens D 5000 Diffraktometer mittels Cu K α Bestrahlung bei einer Wellenlänge von 1,5406 Å gewonnen. Gerätebedingungen: Stufengröße 0,01°, Scangeschwindigkeit 1,0 Sekunden/Stufe, Bereich 4°–35° 2 θ , 0,6 mm Diver-

genzspalt, 1,0 mm Streubestrahlungsspalt, 0,2 mm Empfängerspalt, 50 kV, 40 mA, Kevex Festphasendetektor. Die Proben werden in ausgesparte Probenhalter zur Analyse gegeben.

[0022] Die erfindungsgemäße Formulierung kann im wesentlichen reine Form II als Wirkstoff enthalten. Wie hierin verwendet, bezieht sich "im wesentlichen rein" auf die Form II, die mit weniger als etwa 15% unerwünschter polymorpher Form von Olanzapin (hierin als "unerwünschte Form" bezeichnet), bevorzugter weniger als etwa 5% unerwünschter Form und noch bevorzugter weniger als etwa 2% unerwünschter Form assoziiert ist. Ferner enthält "im wesentlichen reine" Form II weniger als etwa 5% unerwünschte chemische Verunreinigungen oder restliches Lösemittel oder Wasser. Insbesondere enthält "im wesentlichen reine" Form II vorzugsweise einen geringeren Gehalt als etwa 0,05% an Acetonitril, bevorzugter einen Gehalt von weniger als etwa 0,005% an Acetonitril.

[0023] Die Form II ist die stabilste wasserfreie Form von Olanzapin, die bekannt ist und ist daher zur kommerziellen Entwicklung von pharmazeutisch eleganten Formulierungen wichtig.

[0024] O-Dihydrat bezieht sich auf kristallines Dihydrat D des Olanzapinpolymorphs (hierin als "Dihydrat D" bezeichnet), das ein typisches Röntgenbeugungsmuster am Pulver aufweist, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und relativen Intensitäten gezeigt ist, die in Tabelle 7 aufgeführt sind:

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

[0025] Ein weiteres bevorzugtes Dihydrat ist das kristalline Dihydrat B des Olanzapinpolymorphs (hierin als "Dihydrat B" bezeichnet) mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und relativen Intensitäten gezeigt ist, wie sie in Tabelle 8 aufgeführt sind:

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

[0026] Ein weiteres bevorzugtes Olanzapindihydrat ist das kristalline Dihydrat E des Olanzapinpolymorphs (hierin als "Dihydrat E" bezeichnet) mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver, wie dies durch die folgenden d-Interplanarabstände und relativen Intensitäten gezeigt ist, wie sie in Tabelle 9 aufgeführt sind:

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

[0027] Die Röntgenbeugungsmuster am Pulver, die in den Tabellen 7, 8 und 9 gezeigt sind, wurden mit einer Kupferbestrahlungsquelle k der Wellenlänge 1,541 Å erhalten. Die Interplanarabstände in der mit "d" gekennzeichneten Spalte werden in Angström angegeben. Der Detektor ist ein Kevex Siliciumfestphasendetektor.

[0028] Das Dihydrat D von Olanzapin wird durch ausgiebiges Rühren von technischem Olanzapin unter

wässrigen Bedingungen hergestellt, das wie in Präparation 9 beschrieben hergestellt wird. 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. Falls ein Lösemittelgemisch verwendet wird, dann muss das organische Lösemittel entfernt werden und das Wasser wird zurückgelassen und/oder es wird durch Wasser ersetzt. Der Ausdruck "ausgiebiges Rühren" soll von vier (4) Stunden bis sechs (6) Tagen reichen, jedoch wird der Fachmann erkennen, dass die Zeit mit den Reaktionsbedingungen variieren wird, wie Temperatur, Druck und Lösemittel. Es ist bevorzugt, dass die wässrigen Bedingungen ein wässriges Lösemittel umfassen.

[0029] Die Vollständigkeit der Umsetzung kann mittels Röntgenbeugung am Pulver und anderer Verfahren verfolgt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Im folgenden sind mehrere Techniken beschrieben.

[0030] Die Charakterisierungsverfahren für die Verbindung umfassen beispielsweise Röntgenmusteranalyse am Pulver, thermogravimetrische Analyse (TGA), Benetzungsscharakteristiken, Sprühcharakteristiken, Differentialscanningkalorimetrie (DSC), titrimetrische Analyse auf Wasser und ^1H NMR Analyse auf Lösemittelgehalt. SEMs, Porosität, restliche Lösemittel (HPLC), Spritzentauglichkeit, Lichtmikroskoppartikelgröße, Oberfläche, IR Oberflächendichte (für Solvat-/Kristallform) und Bröckligkeit können auch zur Charakterisierung der Verbindung verwendet werden.

[0031] Die hierin in den Präparationen 9, 10 und 11 beschriebenen Olanzapindihydrate sind wirkliche Dihydrate mit zwei Wassermolekülen pro Arzneimittelmolekül, worin die Wassermoleküle in das Kristallgitter der Dihydratverbindung eingebaut sind.

[0032] Träger, die eine langsame Absorption von Olanzapin fördern, umfassen sowohl wässrige als auch nicht-wässrige Zusammensetzungen.

[0033] Wässrige Suspensionen aus Olanzapin, Olanzapinamoatsalzen oder Solvate hiervon umfassen die Pluronic, wie Pluronic F68, das bei den geeigneten Konzentrationen bei Körpertemperatur gelieren. Pluronic-konzentrationen im Bereich von 40–45% in Gegenwart von Olanzapin geliert bei Körpertemperatur und wären eine bevorzugte Zusammensetzung für diese Anwendung.

[0034] Alternativ dazu können wässrige Suspensionen von celluloseartigen oder polysaccharidartigen Verdickern, einschließlich Carboxymethylcellulose oder Natriumalginat, eine verlängerte Freisetzung von Olanzapin, Olanzapinamoat oder Solvaten hiervon bereitstellen. Andere natürliche oder synthetische Biopolymere können verwendet werden, wie Chitosane, Gelatinen, Kollagene, Haluronsäuren und dergleichen. Zusätzlich können bis zu 30 Gewichtsprozent an Freisetzungs-modifizierenden Mitteln zugegeben werden.

[0035] Nicht-wässrige Zusammensetzungen umfassen unter anderem hydrophobe Pluronic, Propylenglycole, Polyethylenglycole und öartige Formulierungen. Hydrophobe Pluronic umfassen die mit einer hydrophilen/hydrophoben Balance von weniger als 8 und können einzeln mit Olanzapin, Olanzapinamoatsalzen oder Solvaten hiervon oder zusammen mit bis zu etwa 30 Gewichtsprozent von anderen die Freisetzung modifizierenden Mitteln eingearbeitet werden, die die Absorption im Körper verzögern.

[0036] Öartige Zusammensetzungen umfassen Olanzapin, Olanzapinamoatsalze oder Solvate hiervon, die in Ölen oder mit Antihydratationsmitteln oder Geliermitteln verdickten Ölen suspendiert oder gelöst sind. Die Antihydratations- oder Geliermittel geben dem Ölkörper eine größere Viskoelastizität (und daher eine größere strukturelle Stabilität) und verlangsamen hierbei die Penetration des Öls durch Körperflüssigkeiten, wobei die Arzneimittelabsorption verlängert wird.

[0037] Das Öl wird vorzugsweise aus Ölen ausgewählt, die leicht in ausreichend reiner Form erhältlich sind und die physiologisch und pharmazeutisch annehmbar sind. Natürlich muss das Öl ausreichend gereinigt werden, so dass es bei der Lagerung stabil ist, es einen Niederschlag während der Lagerung bildet, keine sichtbaren chemischen Reaktionen zeigt und keine bemerkbaren physiologischen Reaktionen zeigt, wenn es in den Körper verabreicht wird. Die bevorzugten Öle sind Pflanzenöle, wie Sojabohnenöl, Erdnussöl. Sesamöl, Baumwollsaamenöl, Maisöl, Olivenöl, Rizinussöl, Palmöl, Mandelöl, gereinigte, fraktionierte Öle, wie Miglyol 810, Miglyol 812 und dergleichen und derivatisierte Öle, wie Miglyol 840 und dergleichen. Ein am meisten bevorzugtes Öl ist Miglyol 812, ein fraktioniertes Kokusnussöl. Andere Öle können unter der Maßgabe verwendet werden, dass sie die oben angegebenen Erfordernisse erfüllen.

[0038] Beispielhafte Antihydratations- oder Geliermittel umfassen verschiedene Salze von organischen Säuren, beispielsweise Fettsäuren mit etwa 8 (vorzugsweise mindestens 10) bis etwa 22 (vorzugsweise 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 Ausmaß der Oxidation des Metalls durch die Säure mono-, di- oder trisubstituiert sein. Besonders brauchbar sind die Aluminiumsalze von solchen Fettsäuren. Aluminiummonostearat und -distearat sind bevorzugte Antihydratationsmittel. Andere, die brauchbar sein können, umfassen Aluminiumtristearat, Calciummono- und -distearat, Magnesiummono- und -distearat und die entsprechenden Palmitate, Laurate und dergleichen. Die Konzentration dieser Antihydratationsmittel basiert gewöhnlich auf dem Gewicht des Öls plus des Arzneimittels und liegt gewöhnlich zwischen 1% und 10% und typischerweise zwischen 2 und 5 Gewichtsprozent. Andere Konzentrationen können auf Fall-zu-Fall Basis geeignet sein.

[0039] Wachse, natürliche und synthetische, Lecithine, Tocopherole und ihre Ester, wie Tocopherolacetat oder Tocopherolsuccinat, Polyoxyethylen-derivatisiertes Rizinusöl (beispielsweise Cremophor EL), Polyoxyethylen-derivatisiertes hydriertes Rizinusöl (Cremophor RH40, Cremophor RH60), Fettsäureester (beispielsweise Ethyl- und Methyloleat), Cholesterin und dessen Derivate können auch in Öle eingearbeitet werden, um die Viskoelastizität oder die Absorptions-verzögernden Effekte zu beeinflussen. Wachse werden vorzugsweise aus pflanzlichen, tierischen oder synthetischen Quellen ausgewählt. Bevorzugte Quellen umfassen pflanzliche oder synthetische Quellen. Beispielsweise umfassen brauchbare Wachse Carnaubawachs und Bienenwachs. Bienenwachs ist in verschiedenen Reinheitsgraden erhältlich, einschließlich weißem Wachs und gelbem Bienenwachs. Es können auch andere synthetische Wachse oder Wachsderivate verwendet werden, wie Crodacol CS-50, Crothix, Polawax, Syncrowax, Polyethylensorbitalbienenwachsderivate (beispielsweise G-1726®) und dergleichen.

[0040] Andere die Freisetzung modifizierende Mittel können zu den Ölen gegeben werden, um entweder die Arzneimittelfreisetzung zu beschleunigen oder zu verzögern. Diese sind unter anderem Ölsäure und die Ölsäureester Ethyloleat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat und dergleichen. Die die Freisetzung modifizierenden Zusätze von auf Lecithin basierenden Zusammensetzungen umfassen unter anderem Cholesterin, Ethylcellulose, Tocopherole, Polyvinylpyrrolidon und Polyethylenglycole. Diese Zusätze können in verschiedenen Konzentrationen mit bis zu 30 Gewichtsprozent zugegeben werden, um eine Arzneimittelfreisetzung zu bewirken.

[0041] Das bioabbaubare Material Saccarosediacetathexaisobutytrat (SDHB) in Lösung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Lösemittel oder Lösemitteln, wie Ethanol oder Polyethylenglycol, wurde zur Bereitstellung einer verzögerten Freisetzung von Olanzapin verwendet. Andere Zusammensetzungen von SDHB mit Freisetzung-modifizierenden Mitteln in Konzentrationen bis zu etwa 20 Gewichtsprozent, wie Propylenglycol, Pluronic, Cellulosen, Lecithinen, Ölen und dergleichen können zur Modifikation oder Verlängerung der Freisetzung von Olanzapin verwendet werden.

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

[0043] Wie hierin verwendet, soll der Ausdruck "Mikropartikel" die gewöhnliche Bedeutung haben, die dem Fachmann bekannt ist. Daher umfasst der Ausdruck unter anderem Mikrosphären, worin der Wirkstoff gleichförmig über den Träger verteilt ist oder Mikrokapseln, worin der Wirkstoff von einer gut definierten äußeren Hülle umgeben ist und dergleichen. Die Mikropartikel können mittels Techniken hergestellt werden, wie Komplexcoacervation, Polymer/Polymer-Inkompatibilität, Grenzflächenpolymerisation, in situ Polymerisation, Lösemittelevaporation/Extraktion, thermische und ionische Gelierung, Sprühkühlung, Wirbelschicht, Zentrifugalscheibe, Rotationssuspensionstrennungen, Sprühtrocknung und anderen Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind.

[0044] Beispielsweise können Cholesterinmikrosphären 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 Einschlussverfahren besteht aus der Emulgierung einer organischen Lösung aus Cholesterin, der dispersen Phase und dem Wirkstoff von Interesse im Prozessierungsmedium, einer wässrigen Lösung eines oberflächenaktiven Mittels. Die wässrige Lösung des oberflächenaktiven Mittels erlaubt die Bildung einer stabilen Emulsion und verhindert eine Agglomeration.

[0045] Die Emulgierung kann durch allgemeine Verfahren erreicht werden, die dem Fachmann bekannt sind,

welche unter anderem ein Rühren mit einem Magnetstab, einem Mischer, einem Rührstab, einem Inline-Homogenisiergerät, einem statischen Mischer und dergleichen umfassen.

[0046] Beispiele für kationische anionische und nicht-ionische Verbindungen, die als oberflächenaktive Mittel verwendet werden können, sind unter anderem Polyvinylalkohol (PVA), Carboxymethylcellulose, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Tween 80, Tween 20, Natriumlaurylsulfat und dergleichen. Die Konzentration des oberflächenaktiven Mittels sollte ausreichen, um die Emulsion zu stabilisieren. Die Konzentration des oberflächenaktiven Mittels beeinflusst die schließliche Größe der Cholesterinmikrosphären. im allgemeinen ist das oberflächenaktive Mittel im wässrigem Medium mit 0,1 bis etwa 20 Gewichtsprozent im wässrigen Medium in Abhängigkeit vom oberflächenaktiven Mittel, dem zur Lösung des Cholesterins verwendeten Lösemittel und dem verwendeten Prozessierungsmittel vorhanden.

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

[0048] Cholesterinderivate, die zur Bewirkung der Freisetzungsverlängerung verwendet werden, umfassen Cholesterinacetat, Cholesterinhemisuccinat, Cholesterinoleat, Cholesterinpalmitat, Cholesterinstearat und dergleichen. Es können mit Cholesterin kompatible Zusätze verwendet werden, um eine weitere Freisetzung zu bewirken, wie Ölsäure, Ethyloleat, Methyloleat, Tristearin und dergleichen.

[0049] Die Konzentration des Emulgiermittels, das Ausmaß an Rührung, die Rührgeschwindigkeit und die Temperatur beeinflussen die Geschwindigkeit der Lösemittelentfernung, die Größe und die Qualität der entstehenden Cholesterinmikrosphären. Im allgemeinen muss dies kontrolliert werden, um injizierbare Mikrosphären zu erhalten. Eine im allgemeinen anerkannte 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 am meisten bevorzugter Bereich beträgt 30 bis 200 µm. Nach bevorzugter sind 40 bis 100 µm.

[0050] Kurz gesagt wird eine wässrige Lösung des oberflächenaktiven Mittels aus Polyvinylalkohol (PVA) durch Lösen des PVA in entionisiertem Wasser hergestellt. Es ist bekannt, dass Polyvinylalkoholkonzentrationen bis zu 6% wirksam sind, sind aber beschränkt sein können, falls die Viskosität des Prozessierungsmediums zu hoch ist. Für die Erfindung beträgt eine bevorzugte Polyvinylalkoholkonzentration 1% (5 g PVA, die zu 500 ml entionisiertem Wasser gegeben werden): Die Lösung des oberflächenaktiven Mittels wird für einige Stunden mit einem Magnetührstab gerührt und auf 50–60°C erwärmt, bis der ganze PVA gelöst ist. Die Lösung kann sich auf Raumtemperatur abkühlen. Die Lösung mit PVA als oberflächenaktives Mittel wird in einen quadratischen Plastikbehälter gegossen und mit einem Rührstab bei 450 U/min gerührt. Olanzapin und Cholesterin wird in Methylenchlorid gelöst. Die dispergierte Phase wird direkt und sofort in die PVA Lösung unter Rühren gegossen und kann für 18 Stunden bei Raumtemperatur rühren, damit das Methylenchlorid verdampfen kann und sich die Cholesterinmikrosphären bilden können.

[0051] Die Cholesterinmikrosphären können durch Isolierung der Mikrosphären auf Sieben mit Standardmaschenweiten, Waschen mit Wasser oder einem anderen geeigneten Medium und Lufttrocknung gewonnen werden. Es können andere Gewinnungs- und Trocknungsverfahren und andere pharmazeutisch annehmbare Geräte verwendet werden und dies dem Fachmann bekannt ist.

[0052] Die Partikelgröße von Olanzapin, Olanzapinamoatsalzen oder Solvaten hiervon, die in den Formulierungen der Erfindung verwendet werden können, können durch Partikelgrößenverringervorgang kontrolliert und erreicht werden, die dem Fachmann bekannt sind, wie Luftstrahlvermahlung. Das vermahlene Arzneimittel kann in der Partikelgröße von grob zu fein in Abhängigkeit der Art der verwendeten Formulierung und der erwünschten Arzneimittelfreisetzeigenschaften variieren. Grobe Partikel haben eine mittlere Partikelgröße von etwa 20 bis etwa 60 µm, mittlere Partikel etwa 5 bis etwa 20 µm und feine Partikel von weniger als 5 µm.

[0053] Wie hierin verwendet bezieht sich der Ausdruck "Säuger" auf die Säugerklasse der höheren Vertebraten. Der Ausdruck "Säuger umfasst unter anderem einen Menschen. Der Ausdruck "Behandlung", wie er hierin verwendet wird, umfasst die Prophylaxe des angegebenen Zustands oder die Linderung oder Eliminierung des Zustands, wenn er sich einmal etabliert hat.

[0054] Olanzapin ist über einen weiten Dosierungsbereich wirksam, wobei die tatsächliche Dosis in Abhängigkeit vom zu behandelnden Zustand verabreicht wird. Beispielsweise können bei der Behandlung von erwachsenen Menschen Dosierungen von etwa 0,25 bis 200 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg und am bevorzugtesten 1 bis 25 mg pro Tag verwendet werden. Daher kann die Depotformulierung so eingestellt werden, dass sie die gewünschte Dosierung pro Tag über eine Periode von mehreren Tagen bis zu etwa 1 Monat bereitstellt.

[0055] Falls eine Multidosisformulierung beabsichtigt ist, können zusätzliche Hilfsstoffe, wie ein Konservierungsmittel, erforderlich sein. Beispielsweise können unter anderem Konservierungsmittel verwendet werden, wie Tocopherol oder Propylgallat. Andere Konservierungsmittel umfassen Phenol, Cresol, Natriumbenzoat und dergleichen.

[0056] Am bevorzugtesten ist die Olanzapinformulierung in Verpackungsmaterialien enthalten, die die Formulierung vor Feuchtigkeit und Licht schützen. Beispielsweise umfassen geeignete Verpackungsmaterialien braun gefärbte Flaschen aus hochdichtem Polyethylen, braun gefärbte Glasflaschen, Polypropylenspritzen und andere Behälter, die aus einem Material gefertigt sind, die den Durchgang von Licht hemmen, wie unter anderem eine Blisterverpackung mit Sachets. Am bevorzugtesten enthält die Verpackung eine Trocknungspackung. Der Behälter kann mit einer Aluminiumblisterfolie verschlossen werden, um den gewünschten Schutz bereitzustellen und die Produktstabilität aufrechtzuerhalten.

[0057] Das Material für die vorliegende Erfindung kann gekauft oder durch eine Vielzahl an Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Olanzapin kann hergestellt werden, wie dies von Chakrabarti in US 5 229 382 A beschrieben ist, die hiermit in ihrer Gesamtheit eingeführt ist. Im allgemeinen können die Olanzapinpamoatsalze und Solvate durch das Mischen von Olanzapin und Pamoinsäure in einem geeigneten Lösemittel hergestellt werden, wonach ein Waschen und Trocknen des entstehenden Produkts erfolgt. Es sind äquimolare Mengen an Pamoinsäure und Olanzapin für (1 : 1) Olanzapin-Pamoinsalze erforderlich. Bis(olanzapin)pamoatsalze (2 : 1) erfordern zwei Moläquivalente Olanzapin für jedes Mol Pamoinsäure.

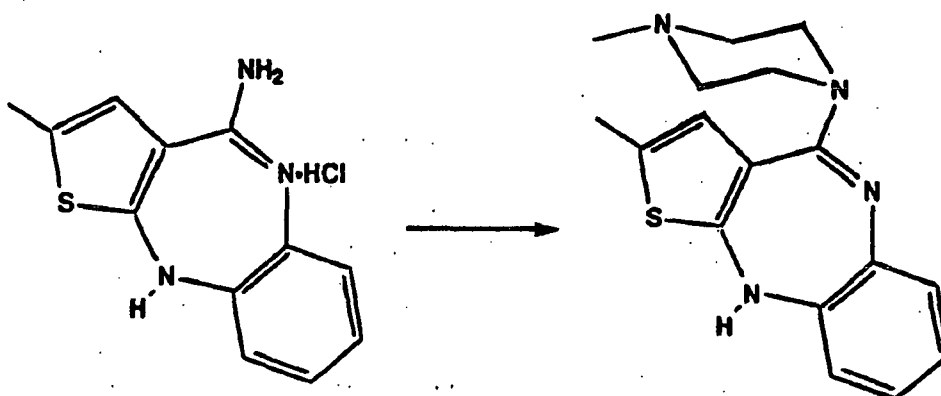
[0058] Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Löslichkeit von Olanzapinpamoat und den Solvaten hiervon vom pH etwas unabhängig ist, insbesondere im Bereich von 4 bis 8. Dies macht solche Salze speziell für intramuskuläre Injektionen geeignet, da der Muskel pH mit Sport, Stress, dem metabolischen Zustand und der Wundheilung im allgemeinen im Bereich von 7,4 bis 4 variiert. Zusätzlich haben Bis(olanzapin)salze den zusätzlichen Vorteil, dass sie die Arzneimittelaktivität pro Masseneinheit verbessern, was höhere resultierende Mikropartikelbeladungen erlaubt und ein reduziertes Injektionsvolumen pro Einheitsdosis.

[0059] Vorzugsweise zeigt die Formulierung eine verlängerte verzögerte Freisetzung einer pharmazeutisch wirksamen Menge von Olanzapin oder eines Pamoatsalzes oder Solvats hiervon für einen Zeitraum von mehr als 7 Tagen, am bevorzugtesten mindestens 14 Tagen und vor allem bis zu 30 Tagen, wobei der Schwall der Anfangsfreisetzung weniger als 15% des Wirkstoffs beträgt. Der Ausdruck "Schwall" wird vom Fachmann so verstanden, dass er die unmittelbare Freisetzung des Wirkstoffs meint. Zusätzlich ist eine bevorzugte Formulierung durch eine 21 Gauge Nadel oder eine kleinere mit einem Injektionsvolumen von 2 ml oder weniger injizierbar. Andere gewünschte Eigenschaften umfassen die Verwendung von Hilfsstoffen, die toxikologisch und pharmazeutisch annehmbar sind. Die Formulierungen liegen wünschenswerterweise in Einheitsdosierungsform vor, die vorzugsweise zur subkutanen oder intramuskulären Verabreichung geeignet ist.

[0060] Die hierin beanspruchten Formulierungen können alleine oder in Kombination miteinander verwendet werden. In Abhängigkeit des ausgewählten Trägers können die hierin beanspruchten Formulierungen speziell für eine schnell wirkende intramuskuläre Verabreichung oder als Depotformulierung brauchbar sein. Die Olanzapinformulierung mit dem ölartigen Träger ist entweder in Kombination mit Cholesterinmikrosphären (bis zu 50 Massenprozent pro Volumeneinheit) oder selbst ohne die Verwendung von Mikrosphären brauchbar. Die Cholesterinmikrosphären können auch mit einem ölartigen Träger und Wasser in einer Menge bis zu und einschließlich 50 Massenprozent pro Einheitsinjektionsvolumen in Abhängigkeit des Typs der verwendeten Hilfsstoffe gemischt werden.

[0061] Die folgenden Beispiele werden zu Erläuterungszwecken bereitgestellt und können nicht als Beschränkung des Umfangs der beanspruchten Erfindung aufgefasst werden.

Präparation 1
Olanzapin mit technischer Reinheit



Zwischenprodukt 1

[0062] In einen geeigneten Dreihalskolben wird folgendes gegeben:

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

[0063] Das Zwischenprodukt 1 kann mittels Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Beispielsweise ist die Herstellung des Zwischenprodukts 1 im Patent US 5 229 382 A beschrieben.

[0064] Es wird eine Stickstoffspülung unter der Oberfläche eingeführt, um den während der Reaktion gebildeten Ammoniak zu entfernen. Die Reaktion wird auf 120°C erhitzt und während der Dauer der Reaktion auf dieser Temperatur gehalten. Die Reaktionen werden durch HPLC verfolgt, bis 5% des Zwischenprodukts 1 nicht umgesetzt verbleiben. Nachdem die Reaktion vollständig ist, kann sich das Gemisch langsam auf 20°C abkühlen (etwa 2 Stunden). Das Reaktionsgemisch wird dann in einen geeigneten Dreihalsrundbodenkolben und ein Wasserbad überführt. Zu dieser Lösung werden unter Rühren 10 Volumina Methanol mit Reagenzreinheit gegeben und die Reaktion wird für 30 Minuten bei 20°C gerührt. Drei Volumina Wasser werden langsam über etwa 30 Minuten zugegeben. Die Reaktionsaufschlämmung wird auf 0 bis 5°C abgekühlt und für 30 Minuten gerührt. Das Produkt wird filtriert und der nasse Kuchen wird mit gekühltem Methanol gewaschen. Der nasse Kuchen wird im Vakuum bei 45°C über Nacht getrocknet. Das Produkt wird als technisches Olanzapin identifiziert.

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

Präparation 2

Form II

[0065] Eine 270 g Probe des 2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepins mit technischer Reinheit wird in wasserfreiem Ethylacetat (2,7 l) suspendiert. Das Gemisch wird auf 76°C erhitzt und wird für 30 Minuten auf 76°C gehalten. Das Gemisch kann sich auf 25°C abkühlen. Das entstehende Produkt wird mittels Vakuumfiltration isoliert. Das Produkt wird 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 $\geq 97\%$, Gesamtverunreinigungen $< 0,5\%$ und einer Isolierungsausbeute von $> 73\%$.

Präparation 3

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

[0067] A. Olanzapin (3,12 g, 0,01 mol) wird in Tetrahydrofuran (50 ml) unter Erhitzen gelöst. Pamoinssäure (3,88 g, 0,01 mol) wird in Tetrahydrofuran (100 ml) unter Erhitzen gelöst. Die zwei Lösungen werden gemischt und durch ein Celitekissen filtriert, während sie noch warm ist. Die gelbe Lösung wird in einen Büchi-Kolben überführt und unter verringertem Druck eingedampft (Badtemperatur 50°C). Nachdem etwa 50 ml Lösemittel entfernt worden sind, wird Ethanol (50 ml) eingeführt und die Verdampfung wird fortgesetzt. Es werden weitere 50 ml Ethanol zugegeben, nachdem weitere 50 ml Lösemittel gesammelt wurden. Die Eindampfung wird fortgesetzt, bis die Kristallisation beginnt. Die gelben Kristalle werden durch Filtration gesammelt und dann unter Hochvakuum bei 120°C getrocknet. Smp. 203–205°C. In Ordnung gemäß ¹H NMR, ¹³C NMR und MS. HPLC Reinheit 99,61%.

[0068] In Ordnung gemäß ¹H NMR, ¹³C NMR und MS. HPLC Reinheit 99,61%

Peaks des ¹H 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.

¹³C 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)

[0069] In einen 250 ml Becher, der mit einem Magnetrührer ausgestattet ist, werden Dimethylsulfoxid (DMSO) (10 ml, 0,636 M), Pamoinssäure (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 sich zu lösen. Die Lösung wird über 10 Minuten zu einem 250 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet ist und Methanol (100 ml) enthält, bei 20 bis 25°C gegeben. Kurz nach dem Beginn der Zugabe zu Methanol wird die Lösung trüb, da sich Kristalle bilden. Die Feststoffe nehmen zu, wenn die Zugabe fortgesetzt wird. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Temperatur für 15 Minuten um 5°C erhöht und für 120 Minuten gerührt. Die Aufschlammung wird filtriert. Der Kolben und der nasse Kuchen werden mit Methanol (25 ml) gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum über Nacht bei 50°C unter Bildung von 4,61 g an Olanzapinpamoatdimethanolat getrocknet, wie dies durch Röntgenbeugung am Pulver (XRPD), TGA (8,2%) Gaschromatographie (GC) (8,6% Methanol) und Kernmagnetresonanzanalyse (NMR) (1 : 1 Salz) identifiziert 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)

[0070] In einen 250 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Magnetrührer ausgestattet ist, wird Tetrahydrofuran (THF) (60 ml), Pamoinssäure (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 Minuten). Zur THF Lösung wird Methanol (30 ml) über 10 Minuten gegeben. Wenn die Zugabe für das Gemisch vollständig ist, wird die Hälfte der Aufschlammung filtriert. Der nasse Kuchen (1) wird dann im Vakuum über Nacht bei 50°C unter Bildung von 2,07 g getrocknet. Die verbleibende Aufschlammung wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der nasse Kuchen (2) wird dann im Vakuum über Nacht bei 50°C unter Bildung von 2,16 g getrocknet. In beiden Fällen wird das isolierte Material als Olanzapinpamoat-THF-Solvat durch XRPD, TGA (12,7–13,5%) und NMR Analyse (12,2–12,9% 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)

[0071] In einen geeigneten Becher, der mit einem Magnetrührer ausgestattet ist, werden Dimethylsulfoxid (22 ml), Pamoinssäure (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 sich zu lösen (etwa 20 Minuten). Die Lösung wird über 20 Minuten zu einem 250 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgestattet ist und Wasser (96 ml) enthält, bei 40°C gegeben. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Aufschlammung für etwa 20 Minuten bei 40°C gerührt, über etwa 30 Minuten auf 20 bis 25°C gekühlt, filtriert und mit Wasser (25 ml) gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum bei 50°C unter Bildung von 4,55 g an Olanzapin-pamoatmonohydrat durch XRPD, TGA (3,0%) und Titrationsanalyse (KF = 3,2%) getrocknet.

Präparation 7

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

[0072] In einen 100 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Rührer ausgestattet ist, wird Aceton (10 ml), Pamoinsäure (1,25 g, 3,22 mmol) und Olanzapin (2,0 g, 6,4 mmol) gegeben. Die Aufschlammung wird bei 20 bis 25°C für etwa 60 Minuten gerührt und filtriert. Der nasse Kuchen wird mit Aceton gewaschen (5 ml). Das Produkt wird im Vakuum bei 40°C unter Bildung von Bis(olanzapin)-pamoat-acetonsolvat (3,24 g) durch XRPD, TGA (7,0%) und NMR Analyse (3,7% Aceton, 2 : 1 Salz) getrocknet.

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

[0073] In einen 100 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Rührer ausgestattet ist, wird Dimethylsulfoxid (10,8 ml) und Pamoinsäure (3,75 g, 9,65 mmol) gegeben. Die Aufschlammung wird bei 20 bis 25°C gerührt, um sich zu lösen. Die Lösung wird über 15 bis 20 Minuten 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) bei 50°C enthält. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Aufschlammung etwa 20 Minuten bei 50°C gerührt. Die Aufschlammung wird über etwa 60 Minuten auf etwa 20 bis 25°C gekühlt, für 60 Minuten 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 Stunden bei 20 bis 25°C aufgeschlammmt, filtriert und mit Aceton (10 ml) gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum bei 35 bis 40°C unter Bildung von Bis(olanzapin)-pamoat-acetonsolvat (4,54 g) gemäß XRPD, TGA (5,8%), GC (5,57% Aceton) und NMR Analyse (2 : 1 Salz) getrocknet.

Präparation 8

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

[0074] In einen 100 ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Rührer ausgestattet ist, wird Dimethylsulfoxid (10,8 ml) und Pamoinsäure (3,75 g, 9,65 mmol) gegeben. Die Aufschlammung wird bei 20 bis 25°C gerührt, um sich zu lösen. Die Lösung wird über 15 bis 20 Minuten 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) bei 50°C enthält. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Aufschlammung etwa 20 Minuten bei 50°C gerührt. Die Aufschlammung wird über etwa 60 Minuten auf etwa 20 bis 25°C gekühlt, für 60 Minuten gerührt und filtriert. Der nasse Kuchen wird mit Aceton (15 ml) gewaschen. Die Hälfte des nassen Kuchens wird im Vakuum bei 35 bis 40°C unter Bildung von Bis(olanzapin)-pamoatmonohydrat (5,01 g) gemäß XRPD, TGA (3,3%), GC, Titrationsanalyse (KF = 2,2%) und NMR Analyse (2 : 1 Salz) getrocknet.

Präparation 9

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

[0075] Eine 100 g Probe an Olanzapin technischer Reinheit (siehe Präparation 1) wird in Wasser (500 ml) suspendiert. Das Gemisch wird bei etwa 25°C für etwa 5 Tage gerührt. Das Produkt wird durch Vakuumfiltration isoliert. Das Produkt wird als Dihydrat D Olanzapin mittels Röntgenbeugungsanalyse am Pulver identifiziert. Ausbeute: 100 g. Der TGA Massenverlust beträgt 10,2%.

Präparation 10

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

[0076] Eine 0,5 g Probe von Olanzapin mit technischer Reinheit wird in Ethylacetat (10 ml) und Toluol (0,6 ml) suspendiert. Das Gemisch wird auf 80°C erhitzt, bis alle Feststoffe gelöst sind. Die Lösung wird auf 60°C abgekühlt und Wasser (1 ml) wird langsam zugegeben. Wenn sich die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt hat, bildet sich eine Kristallaufschlammung. Das Produkt wird mittels Vakuumfiltration isoliert und unter Umgebungsbedingungen gewonnen. Das Produkt wird als Dihydrat E mittels Röntgenbeugungsanalyse am Pulver und Festphasen ¹³C NMR identifiziert. Der TGA Massenverlust beträgt 10,5 %. Ausbeute: 0,3 g.

Präparation 11

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

[0077] Eine 10 g Probe von Olanzapin mit technischer Reinheit wird in Wasser (88 ml) suspendiert. Das Gemisch wird bei etwa 25°C für 6 Stunden gerührt. Das Produkt wird mittels Vakuumfiltration isoliert. Das Produkt wird als Olanzapin Dihydrat B mittels Röntgenbeugungsanalyse identifiziert. Ausbeute: 10,86 g.

[0078] Die folgenden Abkürzungen werden in den folgenden Tabellenbeispielen verwendet:

O	= unbestimmte Partikelgröße des Olanzapins.
O-F	= fein gemahlenes Olanzapin, Partikelgröße weniger als 5 µm.
O-C	= grob gemahlenes Olanzapin, Partikelgröße 20–60 µm.
OPDM-C	= grob gemahlenes Olanzapinpamoatdimethanolat, Partikelgröße 20–60 µm.
OPDM-F	= fein gemahlenes Olanzapinpamoatdimethanolat, Partikelgröße weniger als 5 µm.
OPMH	= Olanzapinpamoatmonohydrat
OPMH-F	= fein gemahlenes Olanzapinpamoatmonohydrat, Partikelgröße weniger als 5 µm.
BOPM oder BOP	= Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat.
BOPM-F oder BOP=F	= fein gemahlenes Bis(olanzapin)pamoatmonohydrat, Partikelgröße weniger als 5 µm.
aq	= wässrig
PEG200	= Polyethylenglycol mit einem mittleren Molgewicht von 200.
EtOH	= Ethanol.
Chitosan® niedriges MG, hohes MG	= deacetyliertes Chitin, geringes und hohes Molekulargewicht.
NaCMC	= Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumsalz.
i. Bz. a.	= in Bezug auf.
Brij®-52	= Polyoxoethylen(2)cetylethertensid.
Carnauba	= Wachs.
G-1726®	= Polyosythylen-(20)-serbitolbienenwachsderivat.
Pluronic	= nicht-ionische oberflächenaktive Mittel, die Blockcopolymere von Propylenoxid und Ethylenoxid sind. Der Propylenoxidblock liegt zwischen zwei Ethylenoxidblöcken. Poly(oxyethylen)gruppen an beiden Seiten der Polyoxypropylenkette.
	$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a(\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{O})_b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{H}$

[0079] Die alphabetische Bezeichnung erklärt die physikalische Form des Produkts: "L" steht für Flüssigkeiten, "P" steht für Pasten, "F" für feste Formen. Die erste Stelle (zwei Stellen in einer dreistelligen Nummer) in der numerischen Bezeichnung multipliziert mit 300 zeigt das ungefähre Molekulargewicht des hydrophoben Mittels an). Die letzte Stelle zeigt bei einer Multiplikation mit 10 den ungefähren Ethylenoxidgehalt im Molekül an.

NF	= Nationale Formel = erfüllt die Standards für Polaxamere, das die allgemeine Bezeichnung für Pluronics ist.
LF und D	= gering schäumende Version umfasst: Pluronics F68, Pluronics F68NF, Pluronics L121 und Pluronics L092.
Miglyol 810	= Triglyceride für die fraktionierten pflanzlichen Fettsäuren C8 und C10 (Capryl/Caprinsäuren).
Miglyol 812	= unterscheidet sich von 810 nur im C8/C10 Verhältnis. Hat ein höheres C10 Verhältnis und die Viskosität und der Trübungspunkt sind höher.
Miglyol 840	= Propylenglycoldiester von gesättigten pflanzlichen Fettsäuren mit Kettenlängen von C8 und C10 (Caprin/Caprylsäuren).
Cremaphor EL	= ein Derivat aus Rizinusöl und mit Ethylenoxid polyethoxyliertem Rizinusöl. Ein Gemisch eines hydrophoben Teils, der Ricinölsäureester, Glycerin und Polyglycolether und Rizinusöl enthält und ein hydrophiler Teil, der Polyethylenglycol und ethoxyliertes Glycerin enthält.
Cremaphor RH40	= 40 Mol Ethylenoxid pro Mol hydriertem Rizinusöl.
Cremaphor RH60	= 60 Mol Ethylenoxid pro Mol hydriertem Rizinusöl.
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-pyrrolidinon.
Crothix	= PEG 150 Pentoarythrityltetrastearat.
Syncrowax	= synthetisches Bienenwachs.
Polawax	= Emulgierwachs.
Tween 20	= Polyoxyethylen-20-sorbitanmonolaurat, ein Lauratester von Sorbit. Die Zahl 20 steht für 20 Mole Ethylenoxid, die mit 1 Mol Sorbit copolymerisiert sind.
Tween 80	= Polyoxyethylen-80-sorbitanmonooleat, ein Oleatester von Sorbit. Die Zahl 80 steht für 80 Mole Ethylenoxid, die mit 1 Mol Sorbit copolymerisiert sind.

Beispiel 1

[0080] 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. Es wird ein Ultraschallgerät verwendet, um nicht gelöstes Material aufzulösen. Das Gemisch wird gekühlt und gerührt, bis man eine klare Lösung erhält. Olanzapin (300 mg) wird mit 10 ml der Pluronic® Lösung mit einem Spatel gemischt, bis es homogen ist. Das Gemisch wird gekühlt gehalten, bis es verwendet wird.

[0081] Die folgenden Beispiele werden im wesentlichen unter Verwendung desselben in 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 % Pluronic 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

[0082] Saccharosediacetathexaisobutyrat (SDHB): Eine Lösung aus 10% Ethanol und 90% SDHB wird mit einem Spatel in einem Becher zusammengemischt, bis sie homogen ist. Gemahlenes Olanzapin (150 mg) wird in einem Becher eingewogen. Die SDHB Lösung (5 ml) wird zugegeben und mit einem Spatel gerührt, bis das Olanzapin gleichförmig mit dem Träger gemischt ist.

[0083] Die folgenden Beispiele werden im wesentlichen unter Verwendung des in 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-200 Reinheit (15 % G/G), SDHB (75 %)	29 mg/g

Beispiel 39

[0084] Chitosan®: Wasser (70 g) wird in einen Becher eingewogen. Es wird Milchsäure (1 g), dann 2 g Chitosan® und schließlich 300 mg Olanzapin zugegeben. Das Gemisch wird mit einem Spatel gemischt, bis es gleichförmig ist.

[0085] Die folgenden Beispiele werden mittels im wesentlichen desselben Verfahrens hergestellt, wie dies in

Beispiel 19 beschrieben ist.

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

Beispiel 22

[0086] Chitosan: Wasser (25 g) wird in einen Becher eingewogen. Es werden Milchsäure (0,5 g), dann 765 mg Olanzapin und schließlich 1 g Chitosan zugegeben. Das Gemisch wird mit einem Spatel gerührt bis es gleichförmig ist.

[0087] Die folgenden Beispiele werden unter Verwendung des in Beispiel 22 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

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

Beispiel 25

[0088] Verschiedenes: NaCMC (2 g) wird in einen Becher eingewogen und es werden 100 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur mit einem Magnetrührstab auf einer Rührplatte gerührt, bis sich alle Feststoffe gelöst haben. Olanzapin (150 mg) wird in einen Becher eingewogen und 4,85 ml NaCMC Träger werden zugegeben. Das Gemisch wird mit einem Spatel gerührt, bis es homogen gemischt ist. Die Formulierung wird durch Schütteln oder Rühren unmittelbar vor der Verwendung resuspendiert.

[0089] Die folgenden Beispiele werden unter Verwendung des in 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 ₂ O	10 %

Beispiel 28

[0090] Öl: Gemahlenes Olanzapin (120 mg) wird in einen Becher eingewogen und 3,88 ml Miglyol® 812 Öl wird eingewogen. Das Gemisch wird mit einem Spatel gerührt, bis es homogen ist. Die Feststoffe in der Formulierung setzen sich leicht ab, so dass die Formulierung durch Schütteln oder Rühren unmittelbar vor der Verwendung resuspendiert wird.

[0091] 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, ungeliegt	30 mg/ml
38	O	Sesamöl Al-Monostearat (30 mg/ml) ungeliegt	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

[0092] Ölsäure: Ölsäure (0,54 ml) und 300 mg Olanzapin werden zusammen erwärmt. Miglyol® 840 Öl (9,2 ml) wird dann zugegeben und alle Feststoffe werden durch langsames Erwärmen gelöst.

[0093] Die folgenden Beispiele werden im wesentlichen unter Verwendung desselben 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

[0094] Geliertes Öl: Um dieses Öl zu erhalten, werden 25 g Aluminiummonostearat zu 475 g Sesamöl in einem Kolben gegeben. Das Öl wird mit einem statischen Mischer mit einem Edelstahlpropeller gemischt, wobei es sich in einem Ölbad auf 155°C für 20 Minuten erwärmen kann. Es kann Stickstoffgas während dieses Verfahrens über das System strömen. Das Öl kann sich dann auf Raumtemperatur abkühlen. Gemahlene Olanzapin (120 mg) wird dann in einen Becher eingewogen und 3,88 ml an geliertem Sesamöl werden zugegeben. Das Gemisch wird dann gut mit einem Spatel gerührt, bis es homogen ist.

[0095] Die folgenden Beispiele werden im wesentlichen unter Verwendung desselben in 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

[0096] Wachs/Öl: Weißes Wachs (400 mg) wird in einen Becher eingewogen und 3,6 g Miglyol® 812 Öl wird zugegeben. Das Gemisch wird in einem Wasserbad auf etwa 80°C erwärmt, bis das Wachs geschmolzen ist. Dann wird es mit einem Spatel gerührt, bis es homogen ist. Es wird gemahlene Olanzapin (1 g) zum Becher gegeben und mit einem Spatel gerührt, bis es homogen vermischt ist. Das Gemisch kann sich dann auf Raumtemperatur abkühlen, während es gemischt wird.

[0097] Die folgenden Beispiele werden im wesentlichen unter Verwendung desselben in Beispiel 61 beschriebenen Verfahrens hergestellt. In einigen Fällen wird das Gemisch mit einem Handhomogenisier- gerät 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 % weißes Wachs	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 % weißes Wachs	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 % weißes Wachs	300 mg/ml
68	O-F	90 % Miglyol 812 10 % weißes Wachs	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 % weißes Wachs	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 % weißes Wachs	300 mg/ml
78	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Polawax	300 mg/ml
79	OPMH-F	80 % Miglyol 812 20 % weißes Wachs	300 mg/ml

80	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % weißes Wachs	400 mg/ml
81	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Polawax	400 mg/ml
82	OPMH-F	95 % Miglyol 812 5 % weißes Wachs	400 mg/ml
83	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % Polawax	350 mg/ml
84	OPMH-F	95 % Miglyol 812 5 % weißes Wachs	350 mg/ml
85	OPMH-F	95 % Miglyol 812 5 % weißes Wachs	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 % weißes Wachs	300 mg/ml
89	BOPM-F	90 % Miglyol 812 10 % weißes Wachs	300 mg/ml
90	BOPM-F Ace- tonsolvat	90 % Miglyol 812 10 % weißes Wachs	300 mg/ml
91	BOPM-F DMSO Verun- reinigungen	90 % Miglyol 812 10 % weißes Wachs	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 % weißes Wachs	30 %
96	OPMH-F	90 % Miglyol 812 10 % weißes Wachs	30 %

Beispiel 97

[0098] Lecithin: Olanzapin (500 mg) plus 12,0 g Lecithin werden für etwa 15 Minuten gut mit einem Spatel gerührt, um die Homogenität sicherzustellen.

Beispiel 98

[0099] Lecithin + α -Tocopherol: Lecithin (8,9972 g) plus 1,0204 g α -Tocopherol werden gut gerührt und über Nacht im Kühlschrank gehalten. Das Gemisch wird gut gerührt und dann werden 300,7 mg Olanzapin zugegeben und gut vermischt.

Beispiel 99

[0100] Lecithin/NMP: Olanzapin (500 mg) wird in 3 ml N-Methylpyrrolidon (NMP) gelöst. Lecithin (9 ml) wird zugegeben und gut mit einem Spatel für etwa 15 Minuten gerührt, um ein homogenes Gemisch zu erhalten.

Beispiel 100

[0101] 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 Minuten erwärmt, bis man eine klare Lösung erhält. Povidon USP (K-30) (0,309 g) und Cholesterin (2,475 g) werden dann zugegeben, um eine dicke, gummiartige Formulierung zu erhalten, die von der Konsistenz her trocken ist.

Beispiel 101

[0102] Cholesterin/Povidon USP (K-30)/Ethylcellulose/NMP: Cholesterin (2,475 g), 0,3098 g Povidon USP (K-30), 0,0622 g Ethylcellulose und 1686 g NMP werden in einen 25 ml Becher eingewogen. Die im Becher enthaltenden Materialien werden sorgfältig gemischt und leicht erwärmt, um die unlöslichen Materialien zu lösen. Es wird darauf geachtet, eine minimale Hitzebelastung für die Auflösung zu verwenden. Die klare Lösung wird abgekühlt und es werden 500 mg Olanzapin hierzu gegeben, die sorgfältig vermischt werden, wobei man eine klare, blassgelbe Lösung erhält.

Beispiel 102

[0103] Lecithin/Cholesterin/Povidon USP (K-30)/Ethylcellulose/NMP: 0,2511 g an Povidon USP (K-30) wird in einen Becher eingewogen. Hierzu werden 300,5 mg an grobem Olanzapin, 28,5 mg Ethylcellulose und 2,008 g an Cholesterin gegeben. Dieses trockene Gemisch wird gut gerührt. Zu diesem trockenen Gemisch werden 0,7463 g an α -Tocopherol gegeben und das Gemisch wird gut gerührt. Hierzu werden 3,3806 g Lecithin gegeben und gut gemischt. Dann werden weitere 3,0825 g Lecithin zugegeben und erneut gut gemischt.

Beispiel 103

[0104] Lecithin/Cholesterin/Povidon USP (K-30)/Ethylcellulose/NMP: Grobes Olanzapin (300,7 mg), 2,5821 g NMP und 25,4 mg Ethylcellulose werden gut gerührt. Hierzu werden 248,0 mg Povidon USP (K-30), 2,0008 g Cholesterin und 2,6020 g Lecithin gegeben. Diese Formulierung wird gut gerührt. Das Gemisch wird in zwei Phasen getrennt und in einem 37°C Bad für 5 Minuten erwärmt. Eine weiche, klumpige Formation gerinnt in der dicken Lösung. Lecithin (2,5074 g) wird zugegeben und gut vermischt. Schließlich scheint die Formulierung die gelartige Gerinnung zu verlieren und bildet eine Olanzapinsuspension.

[0105] Die folgenden Beispiele werden im wesentlichen unter Verwendung derselben oben in den Beispielen 97–103 beschriebenen Verfahren 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 108

Olanzapincholesterinmikropartikel

[0106] 5 g (1%) Polyvinylalkohol (PVA) wird zu 500 ml entionisiertem Wasser gegeben. Die Lösung wird mit einem Magnetrührstab für mehrere Stunden gerührt, bis sich der gesamte PVA gelöst hat. Das Gemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wird in einen quadratischen Plastikbehälter gegossen und mit einem Rührstab bei 450 U/min gerührt. 1,2 g an Olanzapin und 8,8 g an Cholesterin werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst. Die PVA Lösung wird zugegeben und das Gemisch wird für 18 Stunden gerührt.

Gewinnung der Mikropartikel

[0107] Verfahren 1: Eine PVA/Olanzapinlösung wird jeweils durch 100 und 230 Mesh Siebe (USA Standard) gegossen. Die groben und feinen Anteile werden verworfen. Die Partikel werden vom 230 Mesh Sieb mit Wasser in eine Büchner-Nutsche mit einem Whatman Nr. 4 Filterpapier gewaschen und mit Unterdruck filtriert. Die Partikel werden auf eine Wägeschale überführt und können an der Luft trocknen. Die gewonnene Partikelgröße beträgt: > 63 μ m bis < 150 μ m.

[0108] Verfahren 2: Eine PVA/Olanzapinlösung wird mit einer Büchner-Nutsche durch ein Whatman Nr. 4 Filterpapier abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Die Partikel werden auf eine Wägeschale überführt und können an der Luft trocknen. Die Partikel werden durch ein 30 Mesh Sieb (USA Standard) gesiebt, um alle großen Partikel zu entfernen.

[0109] Verfahren 3: Eine PVA/Olanzapinlösung wird durch ein 230 Mesh Sieb (USA Standard) gegossen. Die Partikel werden mit Wasser vom Sieb in eine Büchner-Nutsche mit einem Whatman Nr. 4 Filterpapier gewaschen und vakuumfiltriert. Die Partikel werden dann auf eine Wägeschale überführt und können an der Luft trocknen. Die gewonnene Partikelgröße beträgt: > 63 μ m.

[0110] Verfahren 4: Eine PVA/Olanzapinlösung wird durch ein 230 Mesh Sieb (USA Standard) gegossen. Die Partikel werden mit Wasser in eine Büchner-Nutsche mit einem Whatman Nr. 4 Filterpapier gewaschen und abgenutscht. Die Partikel werden auf eine Wägeschale überführt und können an der Luft trocknen. Die trocknen Partikel werden durch ein 100 Mesh Sieb (USA Standard) gesiebt. Die gewonnene Partikelgröße beträgt: > 63 μ m bis < 150 μ m.

[0111] Verfahren 5: Eine PVA/Olanzapinlösung wird durch ein 100 Mesh Sieb (USA Standard) gegossen. Die Partikel werden vom Sieb mit Wasser in eine Büchner-Nutsche mit einem Whatman Nr. 4 Filterpapier gegossen und abgenutscht. Die Partikel werden auf eine Wägeschale überführt und können an der Luft trocknen. Die

gewonnene Partikelgröße beträgt: $> 150 \mu\text{m}$. Die gesiebte PVA/ Olanzapinlösung wird zentrifugiert und dekantiert. Das Pellet wird mit einer Büchner-Nutsche mit einem Whatman Nr. 4 Filterpapier abgenutscht, auf eine Wägeschale überführt und an der Luft getrocknet. Gewonnene Partikelgröße: $< 150 \mu\text{m}$.

[0112] Verfahren 6: Eine PVA/Olanzapinlösung wird mit einer Büchner-Nutsche durch ein Whatman Nr. 4 Filterpapier abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Die Partikel werden auf eine Wägeschale überführt und können an der Luft trocknen.

[0113] Das Produkt wird durch Hochleistungsflüssigchromatographie auf Gehalt getestet.

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Andere Hilfsstoffe / Konz.	Wirkstoffkonzentration (theoretisch)	Lösemittel für Wirkstoff	Extraktionsbad	Rührgeschwindigkeit	Rührzeit	Mikropartikelgewinnung
119	O-F	Cholesterin	-	9,9 %	100 ml CH ₂ Cl ₂	500 ml 1 % PVA	450 U/min	18 h	Schwerkraftfilter, Lufttrocknung, Sieb durch 30 Mesh
120	O-F	Cholesterin	-	10,2 %	100 ml CH ₂ Cl ₂	500 ml 1 % PVA gekühlt auf 20°C	500 U/min	4 h	Verfahren 2
121	O- ungemahlen	Cholesterin	-	8,1 %	10 ml CH ₂ Cl ₂	100 ml 1 % PVA gekühlt auf 20°C	500 U/min	3 h	Verfahren 6
122	O-F	Cholesterin		28,9 %	15 ml CH ₂ Cl ₂	50 ml 1 % PVA	260 U/min	3,5 h	Verfahren 1
123	O-F	Cholesterin		<100>230 = 15 %*	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA	450 U/min	16 h	Verfahren 1
124	O-F	Cholesterin		<100>230 = 26,4 %	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1 % PVA	250 U/min	16 h	Verfahren 1
125	O-F	Cholesterin		<100>230 = 21,4 %*	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1 % PVA	250 U/min	16 h	Verfahren 1
126	O-C	Cholesterin	Ethyloleat (10 %)	17,2 %	60 ml CH ₂ Cl ₂	0,5 % PVA	428 U/min	7 h	Verfahren 1
127	O-C	Cholesterin	Ethyloleat (15 %)	15,4 %	60 ml CH ₂ Cl ₂	0,5 % PVA	393 U/min	7 h	Verfahren 1
128	O-C	Cholesterin	Ethyloleat (5 %)	16,9 %	60 ml CH ₂ Cl ₂	0,5 % PVA	397 U/min	7 h	Verfahren 1
129	O-F	Cholesterin	Ethyloleat (10 %)	(25 %)	260 ml CH ₂ Cl ₂	1200 ml 1 % PVA	430-481 U/min	18 h	Verfahren 1
130	O-F	Cholesterin		(50 %)	25 ml CH ₂ Cl ₂	1 % PVA	453 U/min	14,5 h	Verfahren 1
131	O-F	Cholesterin	Ethyloleat (2,5 %)	(50 %)	25 ml CH ₂ Cl ₂	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 ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
133	O-F	Cholesterin	-	29,6 %	35 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
134	O-F	Cholesterin	10 % Ölsäure	34,5 %	25 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
135	O-F	Cholesterin	10 % Ölsäure	32,3 %	30 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
136	O-F	Cholesterin	-	20,5 %	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1 % PVA	380 U/min	16 h	Verfahren 4
137	O-F	Cholesterin	-	37,3 %	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1 % PVA	250 U/min	16 h	Verfahren 4
138	O-F	Cholesterin	-	23,5 %	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1 % PVA	300 U/min	16 h	Verfahren 4
139	O-F	Cholesterin	-	31,8 %	200 ml CH ₂ Cl ₂	750 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
140	O-F	Cholesterin	2,5 % Ethyloleat	25,3 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
141	O-F	Cholesterin	10 % Ethyloleat	24,6 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
142	O-F	Cholesterin	20 % Ethyloleat	24,7 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA	400 U/min	16 h	Verfahren 4
143	O-F	Cholesterin	2,5 % Ethyloleat	19,3 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA	380 U/min	16 h	Verfahren 4
144	O-F	Cholesterin	10 % G-1726®	28,9 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA	375 U/min	16 h	Verfahren 4
145	O-F	Cholesterin-acetat	-	(30 %)	30 ml CH ₂ Cl ₂	320 ml 1 % PVA	346 U/min		Verfahren 6
146	O-F	Cholesterin-acetat	-	5,2 %	10 ml CH ₂ Cl ₂	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 ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA 20°C quadr. Behälter	400 U/min	6 h	Verfahren 2
148	O-F	Cholesterinhemisuccinat		(30 %)	30 ml CH ₂ Cl ₂	300 ml 1 % PVA	353 U/min		Verfahren 6
149	O-F	Cholesterinhemisuccinat		8,8 %	5 ml CH ₂ Cl ₂	100 ml 1 % PVA	400 U/min	3 h	Verfahren 2
150	O-F	Cholesterinhemisuccinat		9,3 %	25 ml CH ₂ Cl ₂	500 ml 1 % PVA 20°C quadr. Behälter	400 U/min	über Nacht	Verfahren 2
151	O-F	Cholesterinhemisuccinat		10 %	35 ml CH ₂ Cl ₂	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 ₂ Cl ₂	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 ₂ Cl ₂	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 ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA quadr. Plastikbehälter	650 U/min	15 h	Verfahren 1, Verfahren 5
155	O-F	Cholesterinhemisuccinat		9,9 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA quadr. Plastikbehälter	650 U/min	15 h	Verfahren 1

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Andere Hilfsstoffe / Konz.	Wirkstoffkonzentration (theoretisch)	Lösemittel für Wirkstoff	Extraktionsbad	Rührgeschwindigkeit	Rührzeit	Mikropartikelgewinnung
156	O-F	Cholesterinoleat		2,3 %	4 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA	400 U/min	3,5 h	Verfahren 2
157	O-F	Cholesterinoleat		8,0 %	10 ml CH ₂ Cl ₂	60 ml 1 % PVA	260 U/min	3 h	Verfahren 1
158	O-F	Cholesterinpalmitat		(30 %)	40 ml CH ₂ Cl ₂	300 ml 1 % PVA	350 U/min		Verfahren 6
159	O-F	Cholesterinpalmitat		12,0 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA		über Nacht	Verfahren 2
160	O-F	Cholesterinpalmitat		7,3 %	10 ml CH ₂ Cl ₂	200 ml 1 % PVA	400 U/min	3,5 h	Verfahren 2
161	O-F	Cholesterinpalmitat		10,8 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA	350 U/min	15 h	Verfahren 1
162	O-F	Cholesterinpalmitat		11,9 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	250 ml 1 % PVA	350 U/min	15 h	Verfahren 5
163	O-F	Cholesterinoleat		7,4 %	5 ml CH ₂ Cl ₂			3,5 h	
164	O-F	Cholesterinoleat		(13 %)	40 ml CH ₂ Cl ₂	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 Siebeschichtung wird auf Gehalt getestet, der dem angegebenen Prozentsatz entspricht. ** ">150 = (XXX %) <150 = (XXX %)" steht für eine Siebeschichtung von größer als 150 µm = getestete Olanzapinkonzentration und für einen Siebeschichtung von kleiner als 150 µm = getestete Olanzapinkonzentration								

Beispiel 165

Sprühtrocknung

[0114] Olanzapin (0,5 g gemahlen) und 4,5 g Cholesterin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird in einem Yamoto Sprühtrockner im Labormaßstab mit einer 60 cm langen Trocknungssäule sprühtrocknet. Die Trocknerbedingungen werden folgendermaßen eingestellt: Einlasstemperatur = 50°C, Auslasstemperatur = 33°C, Luftstromvolumen = 55 m³, Sprühatomisierungsvolumen = 0,55 kgf/cm³. Die Mikropartikel werden in einem Gläschen am Auslass gesammelt und auf 63–150 µm Partikelgröße gesiebt und durch Hochleistungsflüssigchromatographie auf den Gehalt getestet.

[0115] Die folgenden Beispiele werden im wesentlichen unter Verwendung desselben in Beispiel 164 beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Bsp. Nr.	Wirkstoff	Hilfsstoff	Konzentration anderer Hilfsstoffe	Konzentration des Wirk- stoffs (theore- tisch)	Lösemittel für Wirk- stoff	Einlasstem- peratur (°C)	Auslasstem- peratur (°C)	Luftstromvolu- men (m ³ /min)	Sprühatomisie- rungsvolumen (kgf/cm ³)
166	O	Cholesterin		8,6 %	50 ml CH ₂ Cl ₂	50	33	0,55	0,5 bis 0,6
167	O-F	Cholesterin		29,5 %	100 ml CH ₂ Cl ₂	50	29	0,53	0,2
168	O-F	Cholesterin	2,5 % Ethyloleat	29,5 %	100 ml CH ₂ Cl ₂	60	40	0,55	0,2
169	O	Cholesterin- acetat	33,3 % Tristearin	(33,3 %)	CHCl ₃	40	25	0,65	0,1 bis 0,4
170	O	Cholesterin- acetat		(50 %)	CHCl ₃	40	25	0,65	0,1 bis 0,4

Zusammenfassung der Verfahren

[0116] Die Formulierungen werden gemischt und in 5 ml Spritzen gefüllt. Es wird eine Spitze von einer Einwegplastikpipette abgeschnitten und auf der Spritze angebracht. Ein Dialyseschlauch wird in eine Länge von 5 bis 6 cm geschnitten und in einem Becher Wasser feucht gehalten. Ein Ende des Schlauchs wird mit einem Schlauchverschluss zugeklipst. Der Schlauch wird auf einer Waage gewogen und es wird 1 ml der Formulierung aus der Spritze in den Schlauch gegeben. Das offene Ende wird zugeklipst und das Endgewicht wird aufgezeichnet. Der gefüllte Dialyseschlauch wird in einen 900 ml fassenden Lösungsbehälter gegeben, der mit 250 ml Dulbecco's Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung mit pH 7,4 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 der Entnahme von 2 ml Aliquotproben mit Pipetten gezogen. Die Proben werden in Intervallen von 2, 4, 8, 12, 24, 48 und danach 24 Stunden von 48 Stunden bis zu 4 Wochen entnommen. Nach den 2, 4, 8 und 12 Stunden Proben wird das Medium mit 2 ml frischem Puffer ersetzt. Bei jedem 24 Stunden Zeitpunkt wird das vollständige Mediumsvolumen durch frisches Medium ersetzt, das auf 37°C vorgewärmt wurde. Die Proben werden direkt in HPLC Gläschen gegeben und durch Hochdruckflüssigchromatographie auf den Gehalt getestet.

[0117] Die Formulierungen werden durch den oben beschriebenen Freisetzungstest getestet und haben eine annehmbar verlängert anhaltende Freisetzungsrates des Wirkstoffs von 48 Stunden bis zu 4 Wochen.

Kaninchentest

[0118] Weiße Neuseeland-Kaninchen werden zur Evaluierung der Depotformulierungen aufgrund ihrer Möglichkeiten zur Beinmuskulaturverabreichung und Evaluierung der Injektionsstelle ausgewählt.

[0119] Drei Kaninchen des gleichen Geschlechts werden für jede Formulierung verwendet, wobei die Auswahl auf der Verfügbarkeit basiert. Die Kaninchen sind mindestens 5 Monate alt und wiegen zwischen 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 aber pro Injektion nicht 2 ml. Den Kaninchen verabreicht man 10 mg Olanzapin/kg Körpergewicht.

[0120] Eine 2 ml Blutprobe wird aus der mittleren Ohrarterie oder Jugularevene in ein Sammelröhrchen einmal vor der Dosisverabreichung und 4 Stunden nach der Dosisverabreichung und erneut nach 1, 2, 7, 10 und 14 Tagen entnommen. Das Plasma wird gewonnen und die Plasmakonzentration des Olanzapins wird durch HPLC bestimmt.

[0121] Die Formulierungen der vorliegenden Erfindung werden im Kaninchentest getestet und zeigen wirksame Olanzapinkonzentrationen für bis zu 14 Tage.

Hundetest

[0122] Der Beagle-Hund wird ausgewählt, da viel über die Pharmakokinetiken von Olanzapin bei Hunden bekannt ist. Da kein Unterschied in der Pharmakokinetik von Olanzapin zwischen den Geschlechtern besteht, wird die Auswahl der Hunde nicht aufgrund des Geschlechts vorgenommen. 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 glutealen Muskel oder 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.

[0123] 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 eine Periode von 28 Tagen entnommen. Typische Zeitpunkte sind bei 0,5, 1, 2, 4, 8 und 24 Stunden nach der Dosisverabreichung und einmal täglich nach 2, 4, 7, 14, 21 und 28 Tagen. Das Plasma wird gewonnen und die Plasmakonzentration des Olanzapins wird durch HPLC bestimmt.

[0124] Die Formulierungen von Interesse werden im Hundetest getestet und zeigen wirksame Olanzapinkonzentrationen für bis zu 28 Tage.

Patentansprüche

1. Verbindung, die ein Olanzapinpamoatsalz oder ein Solvat hiervon ist.

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

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 wird

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)pamoatacetonsolvat mit einem typischen Röntgenbeugungsmuster am Pulver ist, das durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt wird

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, das durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt

wird:

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 dies durch die folgenden Interplanarabstände dargestellt wird

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. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Tiers, einschließlich eines Menschen, der an Psychose, akuter Manie oder milden Angstzuständen leidet oder hierfür empfindlich ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen