



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 23 081 T2** 2005.12.08

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 133 300 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 23 081.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/27647**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 960 547.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/30650**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.11.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.09.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.12.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/551**

**A61P 25/00, A61P 25/18, A61P 25/22,
A61P 25/24, A61P 25/30, A61P 1/00,
A61P 31/10**

(30) Unionspriorität:

109584 P 23.11.1998 US

(73) Patentinhaber:

Sepracor Inc., Marlborough, Mass., US

(74) Vertreter:

Becker, Kurig, Straus, 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:

YELLE, William E., Littleton, US

(54) Bezeichnung: **DESMETHYLOLANZAPINE ENTHALTENDE ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN**

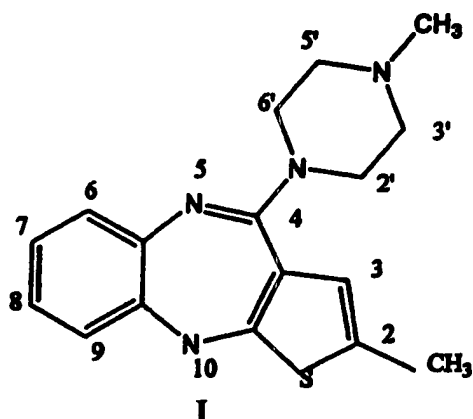
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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

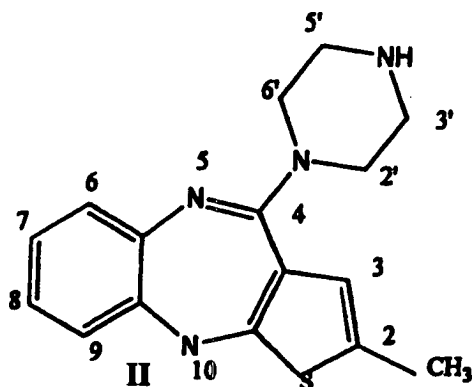
[0001] Die Erfindung betrifft die Behandlung von Psychosen, akuter Manie, milden Angstzustände, Schizophrenie, bipolarer Störung, autistischer Störung, übermäßiger Aggression, Stoff missbrauch, depressiver Anzeichen und Symptome, Tick-Störung, Darmfunktionsstörung und von Pilzen verursachter Dermatitis.

[0002] Olanzapin I ist ein oral aktives, potentes, antipsychotisch wirksames Mittel.



[0003] Es ist im Handel als Zyprexa® von Eli Lilly Co. erhältlich. Die antipsychotische Wirkung von Olanzapin wird durch die Literatur einer Hemmung der Dopamin D₂ Rezeptoren und einem 5-HAT Antagonismus zugeschrieben.

[0004] Einer der hauptsächlichen Serummetaboliten von Olanzapin ist N-Desmethylolanzapin II, das durch oxidative Demethylierung des Stickstoffs an der Position 4 des Piperazinyrings gebildet wird. Der chemische Name von II lautet 2-Methyl-4-(1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin und wird nachfolgend als Desmethylolanzapin bezeichnet.



[0005] Die Bildung von Desmethylolanzapin erfolgt durch die Enzyme des P450 Systems, insbesondere CYP1A2, in der Leber. Andere Arzneimittel, die das CYP1A2 Isoenzym hemmen, können die Bildung dieses Metaboliten beeinflussen. Außerdem kann eine gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die auch durch CYP1A2 metabolisiert werden, durch kompetitive Hemmung zu erhöhten Blutkonzentrationen eines oder beider Arzneimittel führen. Insbesondere können bekannte Inhibitoren von CYP1A2, wie beispielsweise Fluvoxamin und Quinolinantibiotika (Ciprofloxacin) die Demethylierung von Olanzapin beeinflussen. Verbindungen, die CYP1A2 Induktoren darstellen, können in behandelten Personen einen schnelleren Metabolismus von Olanzapin bewirken. Außerdem scheinen Männer eine höhere CYP1A2-Aktivität als Frauen aufzuweisen, was Geschlechts-bezogene Unterschiede im Olanzapinmetabolismus ergibt.

[0006] Daher ist es wünschenswert eine Verbindung mit den Vorteilen von Olanzapin aufzufinden, die ein vorhersagbareres Dosisregimen in der Patientenpopulation bereitstellt und die Möglichkeiten von Arzneimittel-Arzneimittel Wechselwirkungen vermindert.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Desmethylolanzapin zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Psychosen, akuter Manie, milden Angstzuständen, Angststörungen, Schizo-

phrenie, bipolarer Störung, autistischer Störung, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom mit Hyperaktivität ("AD-HD"), übermäßiger Aggression, Stoffmissbrauch, depressiven Anzeichen und Symptomen, Tick-Störung, Darmfunktionsstörung und von Pilzen verursachter Dermatitis. Sie stellt diese wirksame Behandlung bereit, in dem es weniger oder geringfügigere ernsthafte bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen als Olanzapin, eine verminderte Neigung hinsichtlich Arzneimittel-Arzneimittel Wechselwirkungen als Olanzapin und ein vorher-sagbareres Dosisregimen als Olanzapin zeigt.

[0008] Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die Desmethyloanzapin umfassen. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen sind Desmethyloanzapin enthaltende Tabletten oder Kapseln.

[0009] Desmethyloanzapin stellt die aktive Verbindung der Zusammensetzungen und der erfindungsgemäßen Verwendungen dar. Es kann wie von Calligaro et al., [Biorg. & Med. Chem. Letters, 1 (1997), 25-30] beschrieben, hergestellt werden. Calligaro folgert, dass die "Daten zeigen, dass alle Metabolite wesentlich weniger aktiv sind als Olanzapin". Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Aktivität dieser Mittel zu dem pharmakologischen Gesamtprofil der Ausgangsverbindung beiträgt". Galatsis [Annual Reports in Medicinal Chemistry, 32 (1997), 313] bemerkt gleichfalls, dass "zehn metabolische Produkte" von Olanzapin "inaktiv sind". Kando et al., [The Annals of Pharmacotherapy, 31 (1997), 1325-1334,] berichten, dass die Metabolite "bei den untersuchten Konzentrationen keine antipsychotische Aktivität zeigten".

[0010] Es wurde nun gefunden, dass Desmethyloanzapin ein hervorragendes Mittel zur Behandlung von Psychosen darstellt, wie beispielsweise akuter Manie und Schizophrenie, milden Angstzuständen, Angst-Störungen, bipolarer Störung, autistischer Störung, übermäßiger Aggression, Aufmerksamkeits-Defizit Syndrom mit Hyperaktivität, Stoffmissbrauch, depressiven Anzeichen und Symptomen, Tick-Störung, Darmfunktionsstörung und von Pilzen verursachter Dermatitis. So können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen insbesondere dazu verwendet werden, um Menschen, die an derartigen Zuständen leiden, zu behandeln. Desmethyloanzapin stellt eine wirksame Behandlung dar, da es weniger oder geringfügigere schwerwiegende Nebenwirkungen als Olanzapin, eine verringerte Neigung zu Arzneimittel-Arzneimittel Wechselwirkungen als Olanzapin und ein vorhersagbareres Dosisregimen als Olanzapin zeigt.

[0011] Die Nebenwirkungen von Olanzapin umfassen Lagerungshypotonie (postural hypotension), Verstopfung, trockener Mund, Gewichtszunahme, schneller Herzschlag, Persönlichkeitsstörung und Akathisie. Andere Nebenwirkungen von Olanzapin umfassen Tachykardie, unregelmäßiger Puls, Diaphoresis, Herzrhythmusstörung, Grippe-syndrom, Übelkeit, Erbrechen; Hämaturie, Metrorrhagie, Harninkontinenz, Bauchschmerzen, prämenstruales Syndrom, Schläfrigkeit, Erregung, Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Atemnot, Zittern, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse), Arzneimittel vermittelter Parkinsonismus, Amblyopia und Asthma.

[0012] Die vorliegende Erfindung umfasst ein Medikament zur Behandlung von Psychosen, das eine Menge von Desmethyloanzapin oder ein pharmazeutisch verträglich Salz davon umfasst, wobei die Menge ausreichend ist, um die Symptome des psychotischen Zustands zu lindern. Die psychotischen Zustände von Interesse beim Menschen umfassen ADHD, Schizophrenie und akute Manie.

[0013] Die vorliegende Erfindung umfasst auch eine Zusammensetzung zur oralen Verabreichung, die einen pharmazeutisch verträglichen Träger zur oralen Verabreichung und eine therapeutisch wirksame Menge von Desmethyloanzapin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, umfasst. Die Zusammensetzung liegt in Form einer Tablette oder Kapsel vor und die Menge von Desmethyloanzapin in der Tablette oder Kapsel beträgt vorzugsweise 1 bis 150 mg.

[0014] Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann auch eine therapeutisch wirksame Menge eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffs zusätzlich zu einer therapeutisch wirksamen Menge von Desmethyloanzapin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger zur oralen Verabreichung umfassen. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffe umfassen Paroxetin (PAXIL®), Fluoxetin (PROZAC®), Sertalin (ZOLOFT®), Fluvoxamin (LUVOX®), Venlafaxin (EFFEXOR®) und Nefazodon (SERZONE®) als auch irgendwelche optisch reinen Isomere oder Metabolite irgendeiner dieser Verbindungen.

[0015] Die vorliegende Erfindung umfasst weiter ein Medikament zur Behandlung einer bipolaren Störung, Angststörung, Tick-Störung, autistischen Störung, übermäßigen Aggression, einem Stoffmissbrauch und von Anzeichen und Symptomen einer Depression und zur Behandlung von Zuständen, die durch irgendwelche von diesen verursacht oder beigesteuert werden. Das Medikament umfasst eine Menge von Desmethyloanzapin

oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, dessen Menge ausreicht die Symptome des bestimmten Zustands zu lindern.

[0016] Die vorliegende Erfindung umfasst weiter ein Medikament zur Behandlung einer von Pilzen vermittelten Dermatitis und einer Darmfunktionsstörung. Das Medikament umfasst eine Menge von Desmethyloanzapin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, dessen Menge ausreicht, die Symptome des bestimmten Zustands zu lindern.

[0017] Eine Verwendung von Desmethyloanzapin führt zu einer erhöhten Vorhersagbarkeit der Dosierung und einem verbesserten therapeutischen Index. Insbesondere, zeigt Desmethyloanzapin ein geringeres Potential einer Arzneimittel-Arzneimittelwechselwirkung als es Olanzapin tut, wenn CYP1A2 Hemmstoffe oder Induktoren gleichzeitig verabreicht werden. Desmethyloanzapin kann auch verwendet werden, um verschiedene Zustände oder Störungen zu behandeln, wobei ungünstige Herzereignisse, die mit der Verabreichung von Olanzapin assoziiert sind, minimiert oder verhindert werden. Weiter kann Desmethyloanzapin verabreicht werden, um verschiedenen Zustände oder Störungen zu behandeln, wobei der Einfluss auf Leberfunktionen (bspw. Leberenzymanomalien) minimiert oder verhindert werden.

[0018] Der hier verwendete Ausdruck "psychotischer Zustand" bedeutet pathologische psychologische Zustände, die Psychosen sind oder mit psychotischen Erscheinungsformen assoziiert sein können. Derartige Zustände umfassen die psychotischen Störungen, die in dem DSM-IV-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 4th Ed. (1994) gekennzeichnet wurden, einschließlich der Schizophrenie und akuten Manie. Das DSM-IV-R wurde durch die Sondereinheit für die Nomenklatur und Statistik der Amerikanischen Gesellschaft erstellt und liefert klare Beschreibungen diagnostischer Kategorien. Dem Fachmann wird klar sein, dass es alternative Nomenklaturen, Nosologien und Klassifikationssysteme für pathologisch psychologische Zustände gibt und dass sich diese Systeme mit dem medizinisch wissenschaftlichen Fortschritt entwickeln.

[0019] Der hier verwendete Ausdruck "bipolarer Zustand" bezieht sich auf einen Zustand, der wie eine bipolare Störung in dem DSM-IV-R als Kategorie 296.xx, einschließlich bipolarer Störung I als auch bipolarer Störung II, gekennzeichnet ist.

[0020] Der wie hierin verwendete Ausdruck "autistische Störung" bedeutet einen Zustand, der wie eine autistische Störung in dem DSM-IV-R als Kategorie 299.xx, einschließlich 299.00 und 299.80 und 299.10, vorzugsweise 299.00, gekennzeichnet ist.

[0021] Der Ausdruck "Angststörungen" umfasst eine Zwangsneurose, Störung aufgrund einer psychoaktiven Substanz, posttraumatisches Stresssyndrom, allgemeine Angststörung, Angststörung NOS (nicht anderweitig spezifiziert) und organische Angststörung.

[0022] Der hier verwendete Ausdruck "Stoffmissbrauch" bedeutet die nicht wünschenswerte körperliche und/oder psychologische Abhängigkeit von einer Droge. Der Ausdruck bezieht sich auf die Abhängigkeit von einer Substanz, wie beispielsweise Kokain, psychedelisch wirkende Mittel, Marihuana, Amphetamine, Halluzinogen, Phencyclidin, Benzodiazepine, Alkohol und Nikotin.

[0023] Der hier verwendete Ausdruck "Aufmerksamkeits-Defizit Störung mit Hyperaktivität" bedeutet einen Zustand oder eine Störung, die durch ein anhaltendes Muster von Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Impulsivität oder irgendeiner Kombination davon gekennzeichnet ist.

[0024] Der hier verwendete Ausdruck "übermäßige Aggression" bezieht sich auf einen Zustand, der durch derart übermäßige Aggression gekennzeichnet ist, dass sie die persönlichen täglichen Verrichtungen und Beziehungen beeinflusst und die Sicherheit des Individuums, beispielsweise in einer Situation, in welcher ein gewaltsamer Selbstmord erwogen wird, bedroht sein kann. Die übermäßige Aggression, durch Verwendung des beanspruchten Medikaments behandelt werden kann, ist von einem psychotischen Zustand unabhängig und nicht unmittelbar auf den Konsum einer Droge bzw. eines Arzneimittels oder anderer Substanzen bezogen.

[0025] Ein Tick ist eine plötzliche, schnell wiederkehrende, stereotype motorische Bewegung oder Äußerung, die als unwiderstehlich, aber für verschiedene Zeitdauern unterdrückbar, erlebt wird. Gewöhnliche einfache motorische Ticks umfassen Augenblinzeln, Nackenzucken, Achselzucken, Gesichtsgrimassieren und Husten. Gewöhnliche einfache Sprachticks umfassen Räuspern, Grunzen, Schniefen, Schnauben und Bellen. Gewöhnliche komplexe motorische Ticks umfassen Gesichtsgestärken, Putz- bzw. Körperpflegeverhaltenswei-

sen, Springen, Berühren, Stampfen und Beriechen eines Gegenstandes. Gewöhnliche komplexe Sprachticks umfassen ein Wiederholen von Worten oder Phrasen ohne einen Zusammenhang, Koprolalie (Verwendung gesellschaftlich nicht akzeptabler Worte, häufig unanständig), Palilalie (Wiederholen eigener Klänge oder Worte) und Echolalie (Wiederholen des letzten gehörten Klangs, Wortes oder Phrase). Der wie hierin verwendete Ausdruck "Tick-Störung" bedeutet, dass die umfassten Tick-Störungen durch ein oder mehrere motorische Ticks und einem oder mehreren Ticks und mehreren Sprachticks und Sprachticks gekennzeichnet sind. Beispiele umfassen vorübergehende Tick-Störung, Tourette Syndrom, chronische Sprachtick-Störung und die, wie durch den DSM-IV-R beschriebene, nicht anderweitig spezifizierte Tick-Störung.

[0026] Der Ausdruck "Darmfunktionsstörung" bezieht sich auf eine funktionelle gastrointestinale Störung, die sich durch (1) Bauchschmerzen oder (2) Symptome einer gestörten Darmentleerung (Dringlichkeit, Färbung, Gefühl unvollständiger Entleerung, geänderte Stuhlform (Konsistenz) und geänderte Darmfrequenz/Timing) oder Aufbauchung (Aufblähen) oder irgendeine Kombination davon, manifestiert. Der Ausdruck "Darmfunktionsstörung" umfasst Colon irritabile, Hypomotilität, Ichlasia, hypertonischer unterer Ösophagusphinkter, Tachygastrie, Verstopfung und mit Colon irritabile assoziierte Hypermotilität.

[0027] Der hier verwendete Ausdruck "Behandlung" umfasst eine Prophylaxe des genannten Zustands oder Linderung oder Beseitigung des Zustands sobald er aufgetreten ist.

[0028] Die Höhe einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis von Desmethylolanzapin bei akuter oder chronischer Krankheitsbehandlung wird mit der Schwere des zu behandelnden Zustands und der Route der Verabreichung variieren. Die Dosis und möglicherweise die Dosisfrequenz werden gleichfalls entsprechend dem Alter, Körpergewicht und der Antwort bzw. dem Ansprechverhalten des einzelnen Patienten verschieden sein. Gewöhnlich beträgt der tägliche Gesamtdosisbereich von Desmethylolanzapin für die hierin beschriebenen Zustände in Einzel- oder aufgeteilten Dosen von 1 bis 150 mg. Beim Behandeln des Patienten sollte die Therapie mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden, möglicherweise mit 1 mg und auf eine erwünschte Dosis, die abhängig von der gesamten Ansprechbarkeit des Patienten ist, erhöht werden. Weiterhin wird empfohlen, dass Kinder und Patienten über 65 Jahren und die mit beeinträchtigter Nieren- und Leberfunktion, anfänglich niedrige Dosen erhalten und dass sie basierend auf dem einzelnen Ansprechverhalten (den Ansprechverhalten) und der Blutkonzentrationen) titriert werden. Es kann wie dem Fachmann klar ist in einigen Fällen notwendig sein Dosierungen außerhalb dieser Bereiche zu verwenden. Weiter wird angemerkt, dass der Kliniker oder der behandelnde Arzt wissen wird, wie und wann eine Therapie in Zusammenhang mit der individuellen Patientenansprechbarkeit zu unterbrechen, anzupassen oder zu beenden ist.

[0029] Die relative Aktivität, Potenz und Spezifität von Desmethylolanzapin kann durch eine pharmakologische Untersuchung an Tieren gemäß des Verfahrens von Nyberg et al., (Psychopharmacology 119, (1995) 345-348) bestimmt werden. Der Test stellt eine Beurteilung einer relativen Aktivität, Potenz und durch ein Erfassen der Spezifität, eine Beurteilung eines therapeutische Index dar. Andere Tieruntersuchungen, die verwendet werden können, umfassen Untersuchungen, die bedingte bzw. konditionierte Vermeidung, Apomorphin induziertes Klettern und Hemmung eines 5-Hydroxytryptophan induzierten Kopfzuckens einbeziehen. Obwohl der unterschiedliche Metabolismus unter Patientenpopulationen durch eine klinische Untersuchung in Menschen bestimmt werden kann, werden durch die Verfahren von Kerr et al., (Biochem. Pharmacol. 47, (1994) 1969-1979) und Karam et al., (Drug Metab. Dispos. 24, (1996) 1081-1087) weniger teure und zeitraubende Ersatzverfahren bereitgestellt. In ähnlicher Weise können die potentiellen Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkungen klinisch entsprechend den Verfahren von Leach et al., (Epilepsia 37, (1996) 1100-1106) oder in vitro entsprechend den Verfahren von Kerr et al., (op. cit.) und Turner und Renton (Can. J. Physiol. Pharmacol. 67, (1989) 582-586) beurteilt werden. Außerdem kann die relative Aktivität, Potenz und Spezifität von Desmethylolanzapin unter Verwendung von in vitro Rezeptortests, einschließlich von Tests getestet werden, die Dopaminrezeptoren, Serotoninrezeptoren, adrenerge Rezeptoren und muskarine Rezeptoren umfassen.

[0030] Irgendeine geeignete Verabreichungsroute kann verwendet werden, um den Patienten mit einer wirkamen Dosis von Desmethylolanzapin zu versorgen. Eine rektale, orale, parenterale (subkutan, intramuskulär, intravenös), transdermale und ähnliche Verabreichungsart ist möglich, wobei jedoch eine orale Verabreichung bevorzugt ist. Orale Dosierungsformen umfassen Tabletten, Pastillen, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, weiche elastische Gelatine-kapseln und dergleichen.

[0031] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen als aktiven Bestandteil Desmethylolanzapin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und können gleichfalls einen pharmazeutisch verträglichen Träger und wahlweise andere therapeutische Bestandteile enthalten. In einer bevorzugt

ten Ausführungsform umfassen die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen Desmethyloanzapin in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

[0032] Der Ausdruck "pharmazeutisch verträgliche Salze" oder "ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon" bezieht sich auf Salze, die aus pharmazeutisch verträglichen nichttoxischen Säuren hergestellt werden. Da die erfindungsgemäße Verbindung basisch ist, können aus pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen Säuren, einschließlich anorganische und organische Säuren, Salze hergestellt werden. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säurezusatzsalze für die erfindungsgemäße Verbindung umfassen essigsäure, benzen-sulfonsäure (Besylat), benzoessäure, camphersulphonsäure, zitronensäure, ethensulphonsäure, fumarsäure, gluconsäure, glutaminsäure, hydrobromsäure, salzsäure, isethionsäure, milchsäure, maleinsäure, äpfelsäure, mandelsäure, methansulphonsäure (Mesylat), mucinsäure, salpetersäure, pamoosäure, phosphorsäure, succinsäure, schwefelsäure, weinsäure, p-toluensulphonsäure und dergleichen.

[0033] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfassen feste Dosierungsformen. Träger wie beispielsweise Stärken, Zucker und mikrokristalline Zellulose, Verdünner, gekörnte Mittel, Schmiermittel, Bindemittel, Aufschlussmittel und dergleichen sind in Fall oraler fester Präparate (wie beispielsweise Pulver, Kapseln und Tabletten) geeignet. Orale Dosierungsformen für Desmethyloanzapin sind in den US-5,229,382 und 5,605,897 und in der PCT WO 97/11700 beschrieben.

[0034] Zusätzlich zu den vorstehend erwähnten gewöhnlichen Dosierungsformen, können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch durch gut im Stand der Technik bekannte kontrollierte Freisetzungsförmulierungen verabreicht werden. Zusammensetzungen, die für eine rektale Verabreichung geeignet sind, werden in der EP 645 140 beschrieben.

[0035] Die für eine orale Verabreichung geeigneten erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können als einzelne Einheiten, wie beispielsweise Kapseln, Stärkekapseln oder Tabletten bereitgestellt werden, wobei jede eine bestimmte Menge des aktiven Bestandteils als Pulver oder Körnchen oder als Lösung oder als Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer Öl in Wasser Emulsion oder einer Wasser in Öl Emulsion enthält. Derartige Zusammensetzungen können durch irgendeines der Verfahren der Pharmazie hergestellt werden, aber alle Verfahren umfassen den Schritt eines Inkontaktbringens des aktiven Bestandteils mit dem Träger, der eines oder mehrere notwendige Bestandteile ausmacht. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und inniges Vermischen des aktiven Bestandteils mit flüssigen Trägern oder fein verteilter fester Träger oder beidem hergestellt, und anschließend, wird wenn nötig das Produkt in die gewünschte Darbietungsform geformt.

[0036] So kann beispielsweise eine Tablette durch Verdichtung oder Giessen, wahlweise mit einem oder mehreren Zusatzbestandteilen hergestellt werden. Verdichtete Tabletten können durch Verdichten des aktiven Bestandteils, der in einer rieselfähigen Form, wie beispielsweise Pulver oder Körnchen vorliegt, welcher wahlweise mit einem Bindemittel, Schmiermittel, inerten Verdünner, oberflächenaktiven Mitteln oder Dispersionsmitteln vermischt ist, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Gegossene Tabletten können durch Giessen eines Gemisches der pulverisierten Verbindung, die mit einem inerten Flüssigverdünner befeuchtet ist, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Wünschenswerterweise enthält jede Tablette oder Kapsel 1 mg bis 150 mg des aktiven Bestandteils.

[0037] Eine Darmbeschichtung, wie beispielsweise die Polyacrylat Eudragit L[®] und Eudragit S[®] Reihe, wird vorzugsweise mit einer wässrigen Dispersion des Beschichtungspolymers verwendet. Tabletten einer anderen Stärke können durch Verändern des Verhältnisses des aktiven Bestandteils zu den Arzneimittelträgern oder zu dem Endgewicht der Tablette hergestellt werden.

[0038] In einer anderen Ausführungsform können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die für eine orale Verabreichung geeignet sind, in einer weichen elastischen Einheitsdosierungsform einer Gelatine kapsel unter Verwendung herkömmlicher Verfahren (siehe bspw. Ebert, Pharm. Tech. 1(5) (1977), 44-50) formuliert werden. Die weichen elastischen Gelatine kapseln weisen eine weiche, kugelförmige Gelatinehülle auf, die etwas dicker ist als die der harten Gelatine kapseln, wobei eine Gelatine durch die Zugabe von Glycerin, Sorbitol oder einem ähnlichen Polyol weichgemacht wird. Die Härte der Kapselhülle kann durch Wechseln des Gelatinetyps und der Menge von Weichmacher und Wasser verändert werden. Die weiche Gelatinehülle kann ein Konservierungsmittel, wie beispielsweise Methyl- und Propylparaben und Sorbinsäure enthalten, um das Pilzwachstum zu verhindern. Der aktive Bestandteil kann in einem geeigneten wässrigen Vehikel oder Träger, wie beispielsweise Pflanzen- oder Mineralölen, Glycolen, wie beispielsweise Polyethylenglycol und Propylenglycol, Triglyceriden, grenzflächenaktiven Mitteln beispielsweise Polysorbaten oder

einer Kombination davon gelöst oder suspendiert werden.

[0039] Die Erfindung wird weiter durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele, die ausführlich die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als auch deren Brauchbarkeit beschreiben, erläutert.

Beispiele

Beispiel 1: 20 mg Tabletten

Zusammensetzung pro Tablette	
Desmethyloanzapin	20 mg
Croscarmellose	60 mg
kolloidales Siliziumdioxid	8 mg
Magnesiumstearat	1 mg
mikrokristalline Cellulose	190 mg
Croscarmellose	15 mg
Talk	10 mg
Gesamt	304 mg

Beispiel 1

[0040] Desmethyloanzapin und Siliziumdioxid werden trocken gemischt, wobei der erste Anteil Croscarmellose zugegeben und das Gemisch weiter trocken gemischt wird. Das Magnesiumstearat wird zugegeben, trocken vermisch und das Gemisch wird durch einen Walzverdichter und eine Mühle geführt. Die sich ergebenden Trockenkörnchen werden mit den verbleibenden drei Bestandteilen vermisch und in Tabletten verdichtet.

Beispiel 2: 10 mg Tabletten

Zusammensetzung pro Tablette	
Desmethyloanzapin	10 mg
vorgelatinisierte Stärke	200 mg
mikrokristalline Cellulose	25 mg
Povidon	15 mg
Croscarmellose	10 mg
Magnesiumstearat	3,75 mg
FD&C Gelb #2 Lake	2,5
Wasser	(5 ml)
Gesamt	266,25 mg

Beispiel 2

[0041] Die vorstehend erwähnten Bestandteile werden in den gezeigten Proportionen in einem Scherkraftmischer gemischt bis sich gleichmäßige Körnchen ergeben. Das Gemisch wird bei vermindertem Druck bei 40°C Platten-getrocknet bis die erwünschte Konsistenz erreicht ist. Die Körnchen werden unter Verwendung einer Siebmühle (screen mill) auf weniger als 250 µm (60 Mesh) gemahlen und in Tabletten verdichtet.

Patentansprüche

1. Verwendung von Desmethyloanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Psychosen eines Menschen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Psychose Schizophrenie ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Psychose akute Manie ist.
4. Verwendung von Desmethyloanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Her-

stellung eines Medikaments zur Behandlung milder Angstzustände eines Menschen.

5. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung bipolarer Störung eines Menschen.

6. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung autistischer Störung eines Menschen.

7. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom mit Hyperaktivität eines Menschen.

8. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung übermäßiger Aggression eines Menschen.

9. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Stoffmissbrauch eines Menschen.

10. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von depressiver Anzeichen und Symptomen eines Menschen.

11. Verwendung Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Tick-Störung eines Menschen.

12. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Darmfunktionsstörung eines Menschen.

13. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Pilzen verursachter Dermatitis eines Menschen.

14. Verwendung von Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angststörung eines Menschen.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Angststörung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Zwangsnewose, posttraumatischem Stresssyndrom, Störung aufgrund psychoaktiver Substanz, allgemeiner Angststörung, organischer Angststörung und NOS Angststörung (nicht anderweitig spezifiziert).

16. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Medikament für eine orale Verabreichung bestimmt ist.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei das Medikament geeignet ist zur Verabreichung einer Menge von 1 mg bis zu 150 mg Desmethylolanzapin oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon pro Tag.

18. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die Behandlung die Verabreichung von Desmethylolanzapin in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer beinhaltet.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die Behandlung die Verabreichung von Desmethylolanzapin in Kombination mit einem Arzneimittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Paroxetin, Fluoxetin, Sertalin, Fluvoxamin, Venlafaxin und Nefazodon beinhaltet.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger zur oralen Therapie und Desmethylolanzapin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in der Form einer Tablette oder Kapsel.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20, weiter umfassend eine selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer-Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20, weiter umfassend ein Arzneimittel ausgewählt aus Paroxetin, Fluoxetin, Sertalin, Fluvoxamin, Venlafaxin und Nefazodon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen