



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57727

(13) C2

(51) 7 A61K31/381

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НАДМІРНОЇ АГРЕСИВНОСТІ

1	2
(21) 98094803	3,7206
(22) 04 12 1996	3,5645
(24) 15 07 2003	3,5366
(86) PCT/US96/19573, 04 12 1996	3,3828
(31) 60/013,127	3,2516
(32) 11 03 1996	3,134
(33) US	3,0848
(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р.	3,0638
(72) Біслей Чарлз Меррітт, US, Тран П'єрр Ван, US	3,0111
(73) Елі Лілл'єнд Компані, US	2,8739
(56) US A 5229382 20 07 93	2,8102
US A 4595535 17 06 86	2,7217
(57) 1 Спосіб лікування крайньої агресивності, який включає введення в організм ссавця, що потребує такого лікування, ефективної кількості оланзапіну або його фармацевтично прийнятної солі	2,6432
2 Спосіб за п. 1, де оланзапін є поліморфною модифікацією оланзапіну Форми II, яка має наведену нижче типову рентгенівську дифрактограму, де d означає міжплощинну відстань	2,6007
d	3 Спосіб за п. 1, де зазначена ефективна кількість становить від приблизно 5 мг до приблизно 20 мг/день
10,2689	4 Спосіб за п. 3, де зазначена ефективна кількість становить від приблизно 5 мг до приблизно 10 мг/день
8,577	5 Спосіб лікування надмірної агресивності у ссавця, що не є клінічно діагностований, як такий, що має психотичний стан, який включає введення в організм зазначеного ссавця ефективної кількості оланзапіну або його фармацевтично прийнятної солі або сольовату
7,4721	6 Спосіб за п. 5, де зазначена ефективна кількість становить від приблизно 2,5 до приблизно 30 мг/день
7,125	7 Застосування оланзапіну або його фармацевтично прийнятної солі або сольовату як активного інгредієнта для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного застосування при лікуванні надмірної агресивності
6,1459	8 Застосування за п. 7, причому оланзапін вводять у кількості від приблизно 2,5 до приблизно 30 мг/день
6,071	9 Застосування за п. 8, причому зазначений ссавець не є клінічно діагностований, як такий, що має психотичний стан
5,4849	
5,2181	
5,1251	
4,9874	
4,7665	
4,7158	
4,4787	
4,3307	
4,2294	
4,141	
3,9873	

(13) C2

(11) 57727

(19) UA

Цей винахід надає спосіб застосування 2-метил-4-(4-метил-1-піперазинил)-10Н-тієно[2,3-*b*][1,5]бенздіазепіну (у подальшому описі "оланзапін") для лікування надмірної агресивності

Надмірна агресивність може бути проблемою для пацієнтів, які знаходяться у спеціалізованій лікарській установі, і може пов'язуватись з насильницькими самогубствами. Надмірна агресивність може бути шкідливою для індивіду, схильного до надмірної агресивності, може бути згубною для рідних та членів родини, які взаємодіють зі згаданим індивідом, та може ускладнювати роботу з пацієнтами або ув'язненими в спеціалізованих лікарських закладах.

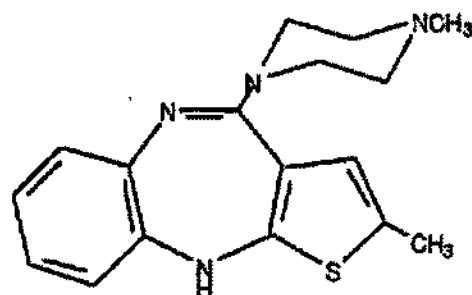
Результати досліджень, проведених на тваринах та людях, дозволяють зробити припущення, що критичну роль у агресивності та імпульсивності відіграє 5-НТ (5-окситриптамін). Результати декількох досліджень на людях вказують на кореляцію між низькими рівнями 5-HIAA (5-оксиіндолилпропійна кислота) у цереброспінальній рідині та насильницькими самогубствами. Таким чином, здається, що надмірна агресивність пов'язується з аномальними рівнями 5-окситриптаміну. Гудман (Goodman) та Гілман (Gillman), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 257 (9 видання, видавництво McGraw-Hill, Нью-Йорк, 1996). Однак, існує необхідність у нових способах лікування, які допоможуть справлятися з надмірною агресивністю безпечним та етичним чином.

Відомо, що оланзапін має антипсихотичну активність. Оланзапін є відомою сполукою, і у патенті США № 5229382 ця сполука розкривається, як придатна для лікування шизофренії, розладів, які нагадують шизофренію, гострого маніакального синдрому, станів легкої безпредметної тривоги та психозів. Патент США № 5229382 у повному обсязі включено до цього опису як посилання. Невідомою, однак, була придатність оланзапіну для лікування надмірної агресивності. Заявники відкрили, що оланзапін може бути придатним для лікування надмірної агресивності. Оланзапін може задовольнити потребу, яка відчувалась здавна, у способі лікування, який забезпечує сприятливий профіль безпеки та надає ефективне полегшення пацієнтові або індивіду, який страждає на надмірну агресивність.

Цей винахід надає спосіб лікування надмірної агресивності, який включає введення ефективної кількості оланзапіну або його фармацевтичне прийнятної солі пацієнту, який потребує такого лікування.

Цей винахід надає спосіб лікування надмірної агресивності у ссавця, де згаданий ссавець не є клінічно-діагностований як такий, що страждає на психотичний стан.

Оланзапін має наведену далі формулу



(I)

або застосовують його сіль, одержану доданням кислоти

Особлива перевага надається оланзапіну, який представляє собою поліморфну модифікацію Форми II і має типову порошкову рентгенограму, яку представлено наступними міжплощинними відстанями

d
10,2689
8,577
7,4721
7,125
6,1459
6,071
5,4849
5,2181
5,1251
4,9874
4,7685
4,7158
4,4787
4,3307
4,2294
4,141
3,9873
3,7206
3,5645
3,5366
3,3828
3,2516
3,134
3,0848
3,0638
3,0111
2,8739
2,8102
2,7217
2,6432
2,6007

Типовий приклад порошкової рентгенограми для Форми II наведено далі, де d означає міжплощинну відстань, I/I_1 — типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання

d	I/I_1
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	
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

57727

6
5,5895
5,3055
4,9815
4,8333
4,7255
4,6286
4,533
4,4624
4,2915
4,2346
4,0855
3,8254
3,7489
3,6983
3,5817
3,5064
3,3392
3,2806
3,2138
3,1118
3,0507
2,948
2,8172
2,7589
2,6597
2,6336
2,5956

Наведені у цьому описі порошкові рентгенограми було одержано за допомогою рентгенівського дифрактометру Siemens D5000, який має мідне K_{α} джерело випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=1,541\text{\AA}$

Переважа, додатково, надається тому, щоб поліморфна модифікація оланзапіну Форми II ввела у вигляді, по суті, чистої поліморфної модифікації оланзапіну Форми II

Термін "по суті, чистої", який використано у цьому описі, означає Форму II, пов'язану, приблизно, з менше ніж 5% Форми I, у переважному випадку, приблизно, з менше ніж 2% Форми I, і, у більш переважному випадку, приблизно, з менше ніж 1% Форми I. Додатково, до складу "по суті, чистої" Форми II буде входити, приблизно, менше ніж 0,5% споріднених речовин, де термін "споріднені речовини" означає небажані хімічні домішки або залишкові кількості розчинника або води. Зокрема, до складу "по суті, чистої" Форми II повинно входити, приблизно, менше ніж 0,05% ацетонтрилу, у більш переважному варіанті, приблизно, менше ніж 0,005% ацетонтрилу. Додатково, у переважному варіанті, до складу згаданої Форми II повинно входити менше ніж 0,5% пов'язаної води.

Поліморфна модифікація, яку можна одержати за допомогою способу, опис якого наведено у патенті 5229382, позначається, як Форма I і має, по суті, типову порошкову рентгенограму, яку наведено далі, одержану за допомогою рентгенівського дифрактометру Siemens D5000, де d означає міжплощинну відстань

d
9,9463
8,5579
8,2445
6,8862
6,3787
6,2439

Типовий приклад порошкової рентгенограми для Форми I наведено далі, де d означає міжплощинну відстань, I/I_1 – типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання

d	I/I_1
9,9463	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96
6,8862	14,73
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67
3,2806	1,96
3,2138	2,52
3,1118	4,81
3,0507	1,96
2,948	2,40
2,8172	2,89
2,7589	2,27
2,6597	1,86
2,6336	1,10

Наведені порошкові рентгенограми було одержано за допомогою мідного K_{α} джерела випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=1,541\text{\AA}$. Міжплощинну відстань у колонці з позначкою "d" надано у Ангстремах. Типову відносну інтенсивність рентгеновського випромінювання наведено у колонці з позначкою "I/I₁".

Термін "ссавець", який використано у цьому описі, означає клас ссавців вищих хребетних. До обсягу терміна "ссавець" входить (але ним не обмежується) поняття людина. Термін "пікування", який використано у цьому описі, означає профілактику пацієнту, сприйнятливо до вищезгаданого стану, поліпшення або ліквідування стану після його появи.

Термін "надмірна агресивність", який використано у цьому описі, означає стан, який характеризується агресивністю, рівень якої є настільки високим, що це порушує повсякденне функціонування та взаємозв'язки індивіду, а також може загрожувати безпеці згаданого індивіду, наприклад, у ситуації, де передбачається можливість насильницького самогубства. Крайня агресивність, яка може лікуватись за допомогою способу, який надається цим винаходом, повинна бути незалежною від психотичного стану і не бути безпосередньо пов'язаною з вживанням наркотичної або якоїсь іншої речовини.

Результати фармакологічних досліджень показують, що оланзапін має мускаринову активність відносно холінергічних рецепторів. Згадана сполука є активною відносно рецепторів допаміну D-1 та D-2, що засвідчується IC₅₀, меншою ніж 1мкМ у випадку проб на зв'язування 3H-SCH233390 (Білард (Billard) та інші, Life Sciences 35 1885 (1984)) та 3H-спіперону (Сімен (Seeman) та інші, Nature 216 717 (1976)), відповідно. Додатково, оланзапін є активним на рецепторі 5-HT-2 та рецепторі 5-HT1C. Комплексний фармакологічний профіль згаданої сполуки забезпечує медикамент, який може бути придатним при лікуванні крайньої агресивності.

Придатність згаданої сполуки для лікування крайньої агресивності може бути підтверджена результатами досліджень, опис яких наведено далі.

Клінічні спостереження

Подвійний сліпий багатоцентровий клінічний експеримент було сплановано для визначення безпечності та ефективності оланзапіну. Пацієнти були довільно розподілені на групи для введення оланзапіну або плацебо. Результати дослідження дозволяють зробити припущення, що оланзапін може бути придатним для лікування надмірної агресивності.

Оланзапін є ефективним у широкому діапазоні дозувань, фактична доза до введення залежить від стану, який піддається лікуванню. Наприклад, можуть бути використані дози, які складають, приблизно, від 5 до 20мг/день. Достатнім є, як правило, разове введення, але також можуть вводитися і подрібнені дози. Для лікування крайньої агресивності підходять дози від 5 до 20мг/день. Оланзапін, мічений радіоактивним ізотопом, може вияв-

лятись у слині, завдяки чому, потенційно, рівень згаданої сполуки у пацієнта може постійно контролюватись з метою визначення піддатливості хвороби.

Переважаючою лікарською формою за цим винаходом є тверда пероральна лікарська форма, до складу якої входить, приблизно, від 1 до 20мг або від 1 до 10мг оланзапіну, як ефективної кількості активного інгредієнту.

У найпереважнішому варіанті, тверда пероральна лікарська форма знаходиться у пакувальних матеріалах, які захищають згадану лікарську форму від вологи та світла. Наприклад, до придатних пакувальних матеріалів належать пляшки бурштинового кольору з поліетилену високої густини, скляні пляшки бурштинового кольору та інші "судини", виготовлені з матеріалу, який затримує проникнення світла. У найпереважнішому варіанті, до складу пакунку входить пакет з десикантом. Вмістилище може герметично закриватись за допомогою витяжної алюмінієвої фольги для забезпечення необхідного захисту та підтримання стабільності продукту.

Оланзапін, за нормальних умов, вводиться перорально або шляхом впорскування і, з цієї метою, він звичайно використовується у формі фармацевтичної композиції.

Відповідно, можуть виготовлятися фармацевтичні композиції, до складу яких як активний інгредієнт входить оланзапін, пов'язаний з фармацевтично прийнятним носієм. При виготовленні композицій за цим винаходом можуть бути використані традиційні способи виготовлення фармацевтичних композицій. Наприклад, активний інгредієнт, звичайно, змішують з носієм або розбавляють носієм, або розміщують у носії, який може мати форму капсули, саше, вмістилища, виготовленого з паперу або іншого матеріалу. У разі, якщо носій використовують, як розріджувач, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який виступає у ролі носія, наповнювача або серцевини для активного інгредієнту. Активний інгредієнт може бути адсорбованим на гранульованому твердому вмістилищі, наприклад, у саше. Деякими прикладами придатних носіїв є лактоза, декстроза, цукроза, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійська камедь, фосфат кальцію, альбумін, трагакант, желатина, сироп, метилцелюлоза, метил- та пропілгидроксибензоат, тальк, стеарат магнію або мінеральне масло. Композиції за цим винаходом, у разі потреби, можуть формулюватись таким чином, щоб забезпечити швидке, тривале або пролонговане виділення активного інгредієнту після введення пацієнту.

У залежності від способу введення, композиції для лікування захворювань центральної, нервової системи можуть виготовлятися у вигляді таблеток, капсул, розчинів для впорскування для парентерального застосування, гелю або суспензії для черезшкірного введення, суспензії або еликсирів для перорального введення або супозиторіїв. У переважному варіанті, композиції виготовляються, як стандартна дозована лікарська форма, причому до складу кожної дози входить від 5 до 20мг активного інгредієнту.

Оланзапін може бути придатним для лікування

надмірної агресивності з ветеринарними науковими цілями. У найпереважнішому варіанті ветеринарним пацієнтом є свавець. З метою охорони здоров'я тварин оланзапін може вводитись як кормовий додаток.

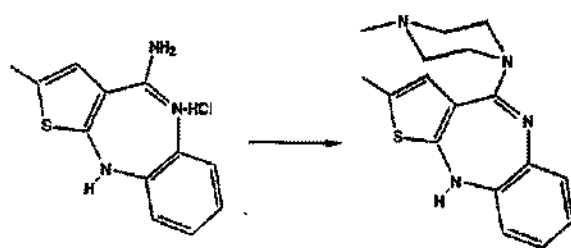
Матеріали для цього винаходу можуть бути закупленими або одержаними різними способами, добре відомими пересічним фахівцям у цій галузі. Оланзапін може бути одержаним, як описано Чакрабарті (Chakrabarti) у патенті США № 5229382 ('382), який у повному обсязі включено до цього опису як посилання. Додатково, наведені далі процедури одержання препаратів ілюструють спосіб одержання особливо переважної поліморфної модифікації оланзапіну Форми II.

До способів визначення характеристик згаданої сполуки належать, наприклад, аналіз порошкової рентгенограми, термогравіметричний аналіз (TGA), диференціальна сканувальна калориметрія (DSC), титриметричний аналіз на вміст води та аналіз даних ядерного магнітного резонансу ($^1\text{H-NMR}$) на вміст розчинника.

Наступні приклади наведено з ілюстративною метою і вони не повинні розглядатись як такі, що обмежують обсяг заявленого винаходу.

Препарат 1

Оланзапін технічної чистоти



Проміжна речовина 1

До придатної тригорлої колби додавали таке:

Диметилсульфоксид (аналітична чистота) 6 об'ємів

Проміжна речовина 1 75 г

N-метилпиперазин (реактив) 6 еквівалентів

Проміжну речовину 1 можна одержати за допомогою способів, відомих досвідченому фахівцю. Одержання Проміжної речовини 1 розкривається, наприклад, у патенті '382.

Для видалення аміаку, який утворюється під час реакції, було додано підповерхневий азотний барботажний трубопровід. Реакційну суміш нагрівали до 120°C і цю температуру підтримували впродовж проходження згаданої реакції. Проходження реакції контролювали засобами високо-ефективної рідинної хроматографії, доки непрореагованим залишилось $\leq 5\%$ проміжної речовини 1. Після завершення реакції суміш повільно охолоджували до 20°C (приблизно, впродовж 2 годин). Після цього реакційну суміш переносили до відповідної тригорлої колби з круглим дном, яку ставили на водяну баню. До цього розчину з перемішуванням додавали 10 об'ємів метанолу аналітичної чистоти і реакційну суміш перемішували при 20°C впродовж 30 хвилин. Впродовж 30 хвилин повільно додавали три об'єми води. Реакційну суспензію

охолоджували до $0-5^\circ\text{C}$ і перемішували впродовж 30 хвилин. Утворений продукт фільтрували і вологий фільтрпресний коржик промивали охолодженим метанолом. Вологий фільтрпресний коржик сушили in vacuo при 45°C впродовж ночі. Згаданий продукт було визначено, як оланзапін технічної чистоти. Вихід 76,7%, вміст активної речовини 98,1%.

Препарат 2

Поліморфна модифікація оланзапіну Форми II. 270 г зразок 2-метил-4-(4-метил-1-пиперазиніл)-10Н-піно[2,3-b][1,5]бензодіазепіну технічної чистоти суспендували у безводному етилацетаті (2,7л). Згадану суміш нагрівали до 76°C і її температуру підтримували на рівні 76°C впродовж 30 хвилин. Суміш витримували до охолодження до 25°C . Утворений продукт виділяли за допомогою вакуумного фільтрування. Згаданий продукт, за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу, було визначено, як Форму II. Вихід 197г.

Спосіб одержання Форми II, опис якого наведено перед тим, забезпечує одержання фармацевтично прийнятного продукту, який має вміст активної речовини $\geq 97\%$, загальний вміст споріднених речовин $< 0,5\%$ та вихід згаданої речовини $> 73\%$.

Приклад 1

Частину гідроксипропілцелюлози розчиняли у дистильованій воді для утворення розчину для гранулювання. Залишок гідроксипропілцелюлози (у цілому, 4,0% (мас)) у переліку на кінцеву масу таблеток), яка мала надмілкий гранулометричний склад, змішували з оланзапіном (1,18% (мас)), лактозою (79,32% (мас)) та частиною кросповідону (5% (мас)) у грануляторі з високим зсувним зусиллям. Усі інгредієнти, з додержанням заходів безпеки, просіювали перед доданням та змішували у грануляторі у сухому стані. Після цього згадану суміш гранулювали з розчином гідроксипропілцелюлози у грануляторі з високим зсувним зусиллям. Гранулят розсіювався по розміру у вологому стані за допомогою стандартних способів. Після цього вологий гранулят висушували у сушарці з псевдозрідженим шаром і розсіювали по розміру. Згаданий матеріал засипали до бункерної мішалки.

До розсіяного по розміру грануляту додавали плінні порошки, до складу яких входила мікрокристалічна целюлоза (гранулят) (10% (мас)), стеарат магнію (0,5% (мас)) та залишок кросповідону. Суміш перемішували та пресували за допомогою відповідного спорядження на таблетковій машині. Нанесення підпокривного шару.

Гідроксипропілметилцелюлозу (10% (мас)) змішували з дистильованою водою до утворення розчину. Таблетки, призначені для нанесення підпокривного шару, розподіляли на приблизно рівні долі і набризком покривали розчином гідроксипропілметилцелюлози. Згадану операцію здійснювали у перфорованому покривному піддоні. Нанесення основного покриття на таблетки.

Барвну суміш білого кольору (гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь, полісорбат 80 та діоксид титану) змішували з дистильованою водою до утворення покривної суспензії. Таблетки з нанесеним підпокривним шаром розподіляли на

11

приблизно рівні долі і набризом покривали покривною суспензією, опис якої наведено перед тим. Згадану операцію здійснювали у перфорованому покривному піддоні.

57727

12

Таблетки з нанесеним покриттям злегка припорошували карнаубським воском і відтискували відповідні ідентифікаційні написи.