



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56184

(13) C2

(51) 7 A61K31/395,C07D243/10,C07D243/38

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОЛІМОРФНА МОДИФІКАЦІЯ ОЛАНЗАПІНУ ДИГДРАТУ D, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПСИХОТИЧНОГО СТАНУ**

1

2

(21) 99031634  
(22) 18 09 1997  
(24) 15 05 2003  
(86) PCT/US97/16586, 18 09 1997  
(31) 60/026,486  
(32) 23 09 1996  
(33) US  
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.  
(72) Ларсен Семюель Дін, US, Нікопз Джон Р., GB,  
Рутцель Сюзан Марія, US, Стефенсон Грегорі А.,  
US  
(73) Елі Лілл'єнд Компані, US  
(56) US 5229382, 20 07 93  
(57) 1 Поліморфна модифікація оланзапіну дигд-  
рату D, яка має типову порошкову рентгенівську  
дифрактограму, представлену наведеними далі у  
Таблиці 1 міжплощинними відстанями (d)  
Таблиця 1

d  
9,4511  
7,7098  
7,4482  
6,9807  
6,5252  
5,7076  
5,5539  
5,223  
4,9803  
4,8908  
4,784  
4,8947  
4,4271  
4,3956  
4,3492  
4,2834  
4,1156  
3,7837  
3,7118  
3,5757  
3,482  
3,3758  
3,3274  
3,2413  
3,1879  
3,135  
3,0979  
3,016

2,9637  
2,907  
2,8256  
2,7914  
2,7317  
2,6732  
2,5863

2 Поліморфна модифікація дигдрату D за п 1,  
яка додатково характеризується по суті наведе-  
ною нижче порошковою рентгенівською дифракто-  
грамою, де d означає міжплощинну відстань,  $I/I_1$  –  
типову відносну інтенсивність рентгенівського ви-  
промінювання

d	$I/I_1$
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
4,8947	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

(19) UA (11) 56184 (13) C2

2,6732 5,19  
2,5863 10,62  
3 Дигдрат D за п 1 або п 2, де згаданий дигдрат D є по суті чистим  
4 Дигдрат D за п 3, де "по суті чистий" означає "менш ніж 2% дигдрату B", де дигдрат B має типову порошкову рентгенівську дифрактограму, представлену наведеними далі у Таблиці 2 міжплощинними відстанями (d)  
Таблиця 2

d	I/I <sub>1</sub>
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  
5 Оланзапіну дигдрат D, який має порошкову рентгенівську дифрактограму з нижченаведеними міжплощинними відстанями (d), у ангстремах 9,45, 7,45, 5,22, 4,40, 4,35 і 4,28  
6 Дигдрат D за п 5, де згаданий дигдрат D є по суті чистим  
7 Оланзапіну дигдрат D, який має порошкову рентгенівську дифрактограму з нижченаведеними міжплощинними відстанями (d), у ангстремах 9,45, 7,71, 7,45, 5,22, 4,98, 4,78, 4,40, 4,35, 4,28 і 3,38  
8 Дигдрат D за п 7, де згаданий дигдрат D є по суті чистим  
9 Фармацевтична композиція, яка містить активний інгредієнт у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами, яка відрізняється тим, що зазначеним активним інгредієнтом є сполука за будь-яким з пп 1-8  
10 Фармацевтична композиція за п 9, яка відрізняється тим, що вона є у формі водної суспензії  
11 Фармацевтична композиція за п 9, яка відрізняється тим, що вона є у формі таблетки  
12 Спосіб лікування психотичного стану у ссавця, який відрізняється тим, що ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп 1-8  
13 Спосіб лікування стану, який вибирають з групи, до складу якої входять стан легкої безприметної тривоги, шизофренія, розпад, який нагадує шизофренію, функціональний розпад кишечника та психоз, у ссавця, який відрізняється тим, що вказаному ссавцю вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп 1-8

Цей винахід має відношення до кристалічного дигдрату D 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бенздіазепіну (який у подальшому описі згадується, як "оланзапін") Цей винахід, зокрема, має відношення до нової кристалічної форми, яка є безпосередньо придатною для одержання водної оланзапінової лікарської форми

Згаданий стійкий кристалічний Дигдрат D є особливо важливим для комерційної розробки нових лікарських форм фармацевтично активного оланзапіну Оланзапін є придатним для лікування психотичних пацієнтів Часто виникає потреба у водній лікарській формі або лікарській формі, яку було одержано шляхом змішування з водою Заявники встановили, що оланзапін Форми II є най-

більш стійкою безводною формою оланзапіну, яка забезпечує одержання стійкої безводної лікарської форми з фармацевтично необхідними характеристиками Однак для одержання фармацевтично похватних водних лікарських форм існувала необхідність у стійкому дигдраті

Синтезували та визначили характеристики нової дигдратної кристалічної форми оланзапіну, яка має безсумнівні переваги над попередньо відомими формами, тобто над матеріалом, який було одержано за способами, опис яких наведено у патенті США № 5,299,382 (який у подальшому буде згадуватись, як "патент '382"), коли виникає необхідність у водних лікарських формах або стійкому водному проміжному продукті Ця нова дигд-

ратна кристалічна форма чітко розрізняється від згаданих форм засобами рентгенівської порошкової дифрактометрії Патент США № 5,229,382 включено до цього опису у повному об'ємі як посилення

Заявники встановили, що оланзапін Дигідрат D є обов'язковою складовою для одержання фармацевтично похвотної водної лікарської форми Заявники встановили, що оланзапін утворює Дигідрат B, ця форма, однак, здається, зовсім нестійка порівняно до Дигідрату D Для одержання по суті чистого Дигідрату D необхідні контрольовані умови, після одержання, однак, Дигідрат D демонструє подиву підну тривкість та стійкість Таким чином, оланзапін Дигідрат D є найнеобхіднішим та обов'язковим для використання з метою одержання послідовно стійких комерційних фармацевтично похвотних водних лікарських форм оланзапін, а також для одержання фармацевтично похвотних лікарських форм, які одержують з застосуванням екстенсивного змішування з водою

Цей винахід забезпечує одержання стійкої кристалічної поліморфної модифікації оланзапін Дигідрату D (яка у подальшому буде згадуватись, як "Дигідрат D"), яка має типову порошкову рентгенівську дифрактограму, представлену наведеними далі у Таблиці 1 міжплощинними відстанями (d)

Таблиця 1

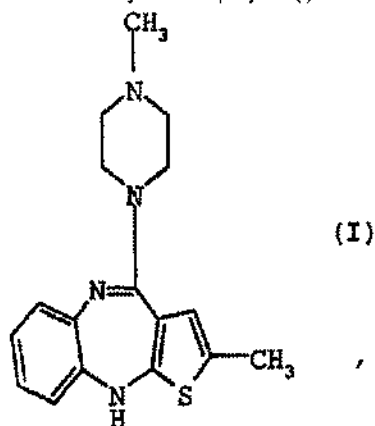
d  
9,4511  
7,7098  
7,4482  
6,9807  
6,5252  
5,7076  
5,5539  
5,223  
4,9803  
4,8908  
4,784  
4,6947  
4,4271  
4,3956  
4,3492  
4,2834  
4,1156  
3,7837  
3,7118  
3,5757  
3,482  
3,3758  
3,3274  
3,2413  
3,1879  
3,1353  
3,0979  
3,016  
2,9637  
2,907  
2,8256  
2,7914  
2,7317  
2,6732  
2,5863

Наведені порошкові рентгенівські дифракто-

рами було одержано за допомогою мідного джерела випромінювання k з довжиною хвилі = 1,541 Å Міжплощинні відстані у колонці з позначкою "d" надано у Ангстремах Було використано кремнієво-літєвий кристалічний детектор компанії Kevex

Цей винахід додатково надає водну лікарську форму, до складу якої, як активний інгредієнт, входить Дигідрат D з одним або декількома носіями або розріджувачами

Заявники встановили, що 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бенздіазепін, який є сполукою Формули (I)



існує у двох різних дигідратних формах, які розрізняються засобами рентгенівської порошкової дифрактометрії Менш стійкий і, завдяки цьому, менш бажаний дигідрат було позначено, як Дигідрат B Заявники відкрили, що стійкий дигідрат є необхідним для одержання послідовно стійкої фармацевтично похвотної водної лікарської форми Обидві дигідратні форми чітко відрізняються від поліморфної модифікації, яка розкривається у згаданому патенті '382

Згадана поліморфна модифікація, яку одержують за способом, який розкривається у згаданому патенті '382, є безводною формою, яка не має необхідної стійкості і не дуже придатною для фармацевтичних лікарських форм Згадана безводна модифікація, яку одержують за способом патенту '382, буде позначатись як Форма I, і вона має наведену далі типову рентгенівську порошкову дифрактограму, яку було одержано за допомогою рентгенівського порошкового дифрактометру Siemens D5000, де d означає міжюощинну відстань

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

Типовий приклад рентгенівської дифрактограми Форми I наведено далі, де  $d$  означає міжплщинну 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	4,87
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
2,5956	1,73

Наведені у цьому описі порошкові рентгенограми було одержано за допомогою мідного джерела випромінювання  $K_\alpha$  з довжиною хвилі  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ . Міжплщинні відстані у колонці з позначкою " $d$ " надано у Ангстремах. Типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання наведено у колонці з позначкою " $I/I_1$ ".

Типовий приклад порошкової рентгенівської дифрактограми для безводної поліморфної модифікації Форми II (див. EP 733635) наведено далі,

де  $d$  означає міжплщинну 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
5,4849	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

Термін "по суті, чистої", який використано у цьому описі, означає Дигдрат D, пов'язаний з менше ніж приблизно 20% Дигдрату B, у переважному випадку з менше ніж приблизно 5% Дигдрату B і, у більш переважному випадку з менше ніж приблизно 2% Дигдрату B. Додатково, до складу "по суті, чистої" Дигдрату D буде входити менше ніж приблизно 0,5% споріднених речовин, де термін "споріднені речовини" означає небажані хімічні домішки або залишкові кількості органічного розчинника.

За переважним варіантом згадана нова поліморфна модифікація за цим винаходом буде вільною від хімічних сольватів, та існувати, наприклад, у формі по суті чистої Дигдрату D.

Лікарські форми, до складу яких входить Дигдрат D, повинні включати менше ніж приблизно 20% Дигдрату B, у більш переважному варіанті менше ніж приблизно 10% поліморфної модифікації Дигдрату B.

Оланзапін має корисну активність відносно центральної нервової системи. Згадану активність було продемонстровано за допомогою добре відомих процедур, наприклад, як описано у патенті '382. Дигдрат D, який надається цим винаходом, має такий же самий профіль рецепторної активності та такі ж самі варіанти терапевтичної придатності, як і оланзапін, що описано у патенті '382. Таким чином, Дигдрат D є придатним для лікування шизофренії, розладів, які нагадують шизофренію, психозів, станів легкої безпредметної тривоги.

та функціональних розладів кишечника

Дигідрат D є ефективним у широкому діапазоні дозувань, причому фактична введена доза буде залежати від стану, який піддається лікуванню. Наприклад, під час лікування дорослих людей можуть бути застосовані дози від приблизно 0,25мг/день до 50мг/день, у переважному варіанті від 1мг/день до 30мг/день, та у найпереважнішому варіанті, від 1мг/день до 25мг/день. Одна доза на день є, як правило, достатньою, хоча можуть вводитись і подрібнені дози. Для лікування розладів центральної нервової системи придатним є діапазон дозувань від 1мг/день до 30мг/день, у переважному варіанті від 2,5мг/день до 20мг/день.

Типовий приклад порошкової рентгенівської дифрактограми для Дигідрату D наведено далі, де d означає міжплощинну відстань,  $I/I_1$  - типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання

d	$I/I_1$
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
3,1353	3,18
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

Наведені у цьому описі порошкові рентгенівські дифрактограми було одержано за допомогою було одержано за допомогою мідного джерела випромінювання  $K_\alpha$  з довжиною хвилі  $\lambda = 1,541\text{\AA}$ . Міжплощинні відстані у колонці з позначкою "d" надано у Ангстремах. Типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання наведено у колонці з позначкою " $I/I_1$ ".

Типовий приклад порошкової рентгенівської дифрактограми для менш стійкої поліморфної модифікації Дигідрату B наведено далі, де d означає

міжплощинну відстань,  $I/I_1$  - типову відносну інтенсивність рентгенівського випромінювання

d	$I/I_1$
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

Типовий приклад порошкової рентгенівської дифрактограми для безводної модифікації 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
5,4849	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
3,0646	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

Термін "сsaveць", який використано у цьому описі, означає клас Ссавців вищих хребетних. До обсягу терміну "сsaveць" входить (але їм не обмежується) поняття людина. Термін "лікування", який використано у цьому описі, означає профілактику згаданого стану, поліпшення або ліквідування згаданого стану після його появи.

Згадані сполуки та способи за цим винаходом є придатними для одержання сполук, які мають благодійний вплив на центральну нервову систему. Певним сполукам та станам, які входять до обсягу цього винаходу, надається перевага. Наведені далі у табличній формі стани, варіанти втілення цього винаходу та характеристики сполук можуть бути незалежно комбіновані для одержання різноманітних переважних сполук та технологічних умов. Наведений далі перелік варіантів втілення цього винаходу не призначено для будь-якого обмеження обсягу цього винаходу.

До деяких переважних характеристик цього винаходу належать наведені далі:

А) Сполука, якою є поліморфна модифікація Дигдрат D 2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бенздіазепіну (поліморфна модифікація Дигдрат D),

В) Сполука, яка є по суті чистою поліморфною модифікацією, Дигдратом D,

С) Водна суспензійна лікарська форма, до складу якої входить Дигдрат D,

Д) Таблетована лікарська форма, до складу якої входить по суті чистий Дигдрат D, запакована до витяжної прозорої упаковки за умов підвищеної вологості,

Е) Послідовно стійка фармацевтично похватна водна лікарська форма, до складу якої входить по суті чистий Дигдрат D,

Ф) По суті чистий Дигдрат D, який введено до стандартної дозованої лікарської форми,

Г) По суті чистий Дигдрат D, який введено до лікарської форми для прискореного розчинення,

Н) По суті чистий Дигдрат D, який використовують для лікування стану, який вибирають з групи, до складу якої входить психоз, шизофренія, розлад, який нагадує шизофренію, стан легкої безпредметної тривоги та гострий маніакальний синдром,

І) Водна суспензійна лікарська форма, до

складу якої, як активний інгредієнт, входить Дигдрат D, придатна для впорскування.

У) Таблетована лікарська форма, до складу якої входить по суті чистий Дигдрат D, запакована до повтрянстійкої упаковки.

У залежності від способу введення згадані композиції для лікування захворювань центральної нервової системи можуть виготовлятися у формі таблеток, капсул, гелю або суспензії для трансдермального введення, суспензій або еліксірів для перорального застосування або супозиторіїв. У разі, якщо такою лікарською формою є таблетка або капсула, таку лікарську форму у найпереважнішому варіанті герметично запаковують за умов підвищеної вологості до повітрянепроникного саше або витяжної прозорої упаковки. У переважному варіанті згадані композиції виготовляють у стандартній дозованій формі, причому до складу кожної дози входить від 0,25мг до 100мг, частіше від 1мг до 30мг згаданого активного інгредієнту. Коли необхідно є лікарська форма пролонгованого виділення, стандартна доза може включати від 0,25мг до 200мг згаданого активного інгредієнту. Переважною лікарською формою за цим винаходом є водна суспензія, до складу якої входить від 0,25мг до 75мг або від 1мг до 30мг активного інгредієнту разом з його фармацевтично прийнятним носієм.

Вихідні матеріали для цього винаходу можна одержувати різноманітними процедурами, добре відомими пересічним фахівцям у цій галузі. Матеріали, призначені для використання, як вихідні у згаданому способі за цим винаходом, можна одержати за загальною процедурою, яка розкривається Чакрабарті (Chakrabarti) у патенті США № 5,229,382 ('382), який включено до цього опису у повному обсязі як посилання.

Згаданий Дигдрат D одержують шляхом екстенсивного перемішування оланзапіну технічно чистого сорту, який може бути одержано, як описано у Препараті 1, за водних умов. Згаданий термін "водні умови" означає водний розчинник, яким може бути вода або суміш розчинників. До складу якої входить вода та органічний розчинник, який змішується з водою у достатній мірі для забезпечення присутності необхідної стехіометричної кількості води у згаданій суміші розчинників. У разі застосування суміші розчинників, згаданий органічний розчинник повинен видалятися, внаслідок чого залишається тільки вода, та/або замінюється водою. Згаданий термін "екстенсивне перемішування" означає перемішування впродовж від приблизно однієї (1) години до приблизно шести (6) днів, фахівцю, однак, зрозуміло, що цей час буде змінюватися у залежності від умов здійснення реакції, наприклад, температури, тиску та розчиннику. Перевага може надаватися перемішуванню впродовж як мінімум приблизно чотирьох (4) годин. Перевага надається тому, щоб згадані водні умови включали водний розчинник. Слід, однак, звернути увагу на те, що для одержання поліморфної модифікації D, на відміну від інших дигдратних поліморфних модифікацій, необхідним є більш екстенсивне перемішування та/або збовтування, у переважному варіанті впродовж більше 12 годин, у більш переважному варіанті впродовж більше 24

годин. Додатково до згаданої водної суміші необхідно додавати зволожувальний агент для прискорення одержання згаданого стійкого Дипдрату D.

Дипдрат D може сушитись на повітрі або за допомогою інших стандартних методів, які є достатньо м'якими для запобігання десольватації згаданого Дипдрату D.

Завершення згаданої реакції може відслідковуватись за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії та інших подібних методів, відомих досвідченому фахівцю. Далі наведено опис декількох таких методів.

До методів визначення характеристик сполуки належить, наприклад, аналіз порошкових рентгенівських дифрактограм, 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.

Відповідно можна одержувати фармацевтичні композиції, до складу яких входить Дипдрат D як активний інгредієнт, пов'язаний з фармацевтично прийнятним носієм. З метою одержання згаданих композицій за цим винаходом можна застосовувати традиційні способи одержання фармацевтичних композицій. Наприклад, активний інгредієнт, звичайно, змішують з носієм або розбавляють носієм, або розмішують у носії, який може мати форму капсули, саше, поємнику, 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 середовища для активного інгредієнту. Активний інгредієнт може бути адсорбованим на гранульованому твердому поємнику, наприклад, у саше. Деякими прикладами придатних носіїв є лактоза, декстроза, цукроза, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійська камедь, фосфат кальцію, альгірати, трагакант, желатина, сироп, метилцелюлоза, метил- та пропілпідроксibenзоат, 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. Опис однієї такої лікарської форми швидкого виділення, наприклад, наведено у патентах США № 4,305,502 та 4,371,516, які включено до цього опису як посилання.

Перевага, як правило, надається тому, щоб до складу такої лікарської форми входив фармацевтично прийнятний коригент або комбінація таких агентів, у тому числі природні та синтетичні коригенти, наприклад, ASPARTANE<sup>®</sup>, та інтенсифікатори коригентів, наприклад, комерційний продукт VELTOL<sup>®</sup> (компанія Pfizer), перевага додатково надається включенню до їх складу консервантів, наприклад, метилпарабену, пропілпарабену та їх комбінацій.

Іншим переважним варіантом втілення цього винаходу є способи одержання лікарських форм, опис яких наведено у патенті США № 4,758,598, який включено до цього опису у повному об'ємі як посилання.

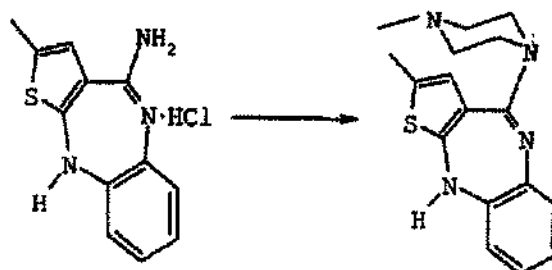
Особливо переважний спосіб лікування суб'єкту, який страждає або є сприйнятливим до психо-

тичного захворювання, включає введення лікарської форми у вигляді водної пероральної суспензії, до складу якої входить оланзапін Дипдрат D та фармацевтично прийнятні носії та/або наповнювачі.

Наведені далі приклади представлені з ілюстративною метою і вони не повинні розглядатись як такі, що обмежують обсяг винаходу, який заявлено у пунктах формули винаходу, яка додається.

Препарат 1

Оланзапін технічної чистоти



Проміжна речовина 1

До придатної тригорлої колби додавали наведені далі:

Диметилсульфоксид (аналітична чистота) 6 об'ємів

Проміжна речовина 1 75г

N-метилпиперазин (реактив) 6 еквівалентів

Проміжну речовину 1 можна одержати за допомогою способів, відомих досвідченому фахівцю. Одержання Проміжної речовини 1 розкривається, наприклад, у згаданому 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 перенесли 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 нуля -5°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%

Приклад 1

Дипдрат D

100г зразок оланзапіну технічної чистоти (див Препарат 1) суспендували у воді (500мл). Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C впродовж приблизно 5 днів. Одержаний продукт видаляли шляхом фільтрування під вакуумом. Згаданий продукт за допомогою порошкового рентгенографічного аналізу було визначено

як Дигідрат D Вихід 100г Втрата маси за даними термогравиметричного аналізу становила 10,2%

#### Приклад 2

Зразок порошку желатини (1г) змішують з мальтодекстраном (2г), желатиною А (0,5г), цукрозою (2г) та ASPARTANE® (1г). До згаданої суміші додають дистильовану воду до кінцевого об'єму 100мл. Одержану суміш перемішують та нагрівають до температури приблизно 60°C. Згадану суміш необхідно нагрівати доти, доки вона не перетвориться на прозорий розчин. Згадану суміш охолоджують до температури приблизно 37°C. Прес-форми для виготовлення витяжних прозорих упаковок готують шляхом промивання розчином лецитину (приблизно 10%) у етиловому спирті міцністю приблизно 190°. Приготовані таким чином прес-форми сушать при кімнатній температурі. До кожного відділення згаданої прес-форми вносять аликвотну пробу згаданої охолодженої суміші. Прес-форму зі згаданою сумішшю охолоджують до температури приблизно -10°C або нижче впродовж приблизно 40 хвилин. Згадану форму з сумішшю видаляють з середовища, яке має температуру <-10°C, і на поверхню кожної таблетки у прес-формі додають приблизно по 20мг безводного оланзапіну. Згадана прес-форма повинна захищатись від розморожування. Згадану форму, у якій знаходиться суміш та оланзапін, знову охолоджують до температури приблизно -10°C впродовж приблизно 40 хвилин.

Згадану форму видаляють з середовища, яке має температуру -10°C, і на поверхню кожного відділення форми наносять додаткову аликвотну пробу суміші на основі желатини (до якої оланзапін не додавався), яку було одержано, як описано перед тим. Згадану форму знову охолоджують до температури приблизно -10°C впродовж приблизно 40 хвилин.

Таблетки виймають зі згаданої форми до спеціальної пластикової сумки. Згадану сумку та її вміст герметично закривають у контейнері з безводним етиловим спиртом та витримують при температурі -20°C. Згадані таблетки витримують у герметично закритій сумці до їх повного зневоднення. Процес зневоднення продовжують доти, доки на таблет-

ках не залишається ніяких слідів та запаху спирту. Одержану лікарську форму досліджують засобами рентгенівської порошкової дифрактометрії для одержання доказів присутності по суті чистого Дигідрату D.

#### Приклад 3

Суспензію, 5мл доза кожної з яких вміщує 5мг медикаменту, виготовляють таким чином:

На 5мл суспензії

Дигідрат D	5мг
Натрійкарбоксиметильована целюлоза	50мг
Сироп	1,25мл
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Коригент	за потребою
Барвник	за потребою
Вода	додати до 5мл

Згаданий медикамент пропускають через сито № 45 (0,353мм) і змішують з натрійкарбоксиметильованою целюлозою та сиропом до утворення гомогенної пасти. Згаданий розчин бензойної кислоти, коригент та барвник розбавляють деякою кількістю води і додають до одержаної пасти з перемішуванням. Після цього додають воду у кількості, достатній для одержання кінцевого об'єму.

#### Приклад 4

Суспензію, 5мл доза кожної з яких вміщує 20мг медикаменту, виготовляють таким чином:

На 5мл суспензії

Дигідрат D	20мг
Натрійкарбоксиметильована целюлоза	50мг
Сироп	1,25мл
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Коригент	за потребою
Барвник	скільки завгодно
Вода	додати до 5мл

Згаданий медикамент пропускають через сито № 45 (0,353мм) і змішують з натрійкарбоксиметильованою целюлозою та сиропом до утворення гомогенної пасти. Згаданий розчин бензойної кислоти, коригент та барвник розбавляють деякою кількістю води і додають до одержаної пасти з перемішуванням. Після цього додають воду у кількості, достатній для одержання кінцевого об'єму.