

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491815** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.11.01**

(51) Int. Cl. **A61K 9/14** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2023.01.20**

---

(54) **ОЛАНЗАПИН, КОМПОЗИЦИИ ОЛАНЗАПИНА И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) **63/301,202**

(32) **2022.01.20**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2023/050494**

(87) **WO 2023/139531 2023.07.27**

(71) Заявитель:  
**ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
ИНТЕРНЭШНЛ ГМБХ (СН)**

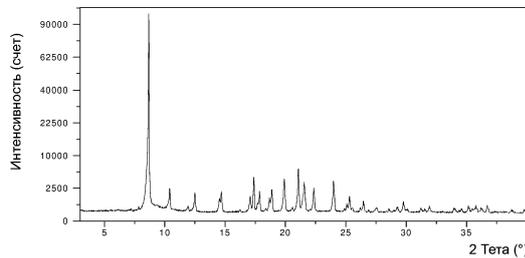
(72) Изобретатель:

**Клариц Дарио, Силиц Дунья,  
Мартинелли Антониа Джакоби,  
Мусаниц Санья Матеиц, Шахнич  
Дамир (НР)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к оланзапину, композициям оланзапина и способам его применения, в которых оланзапин обладает хорошей сыпучестью и удобством для введения шприцем.



**202491815**  
**A1**

**202491815**  
**A1**

## ОЛАНЗАПИН, КОМПОЗИЦИИ ОЛАНЗАПИНА И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

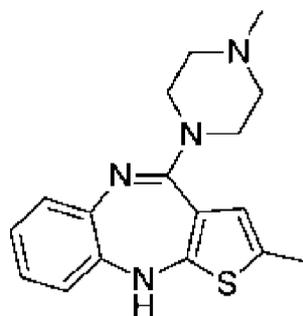
По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/301,202, поданной 20 января 2022 года, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте для всех целей.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящей заявке представлена лекарственная субстанция оланзапин, обладающая благоприятными характеристиками сыпучести, и лекарственный продукт, содержащий ее.

Предшествующий уровень техники

Оланзапин представляет собой хорошо охарактеризованный и обычно назначаемый атипичный антипсихотический препарат, доступный в формах для перорального и парентерального (внутримышечного, в/м) применения. Оланзапин относится к классу тиенобензодиазепинов, и его химическое название - 2-метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-10Н-тиено[2,3-*b*] [1,5]бензодиазепин.



В патентах США № 5 229 382 и № 5 736 541 описаны формы I и II оланзапина, соответственно. В патенте США № 7 323 459 описаны кристаллические формы оланзапина H, G, Y, X, K, S, Q, Z и J. Оланзапин является активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) в виде свободного основания или соли, например, гидрохлорида или памоата, в медикаментах, используемых при лечении шизофрении и других нервно-психических заболеваний и расстройств. В США одобрены пероральные препараты оланзапина (ZYPREXA) и депо-препарат длительного действия для внутримышечного введения (в/м) (ZYPREXA RELPREVV®, Eli Lilly), содержащие оланзапина памоат. для лечения взрослых и подростков, страдающих шизофренией. Пероральные формы оланзапина также одобрены в США для лечения биполярного расстройства I типа. Внутримышечная форма оланзапина одобрена для лечения взрослых с острым возбуждением, связанным с шизофренией или биполярной манией I типа.

Оланзапин обладает плохими свойствами растворимости в воде, растворения и сыпучести. Способы улучшения этих характеристик могут включать, например, уменьшение размера частиц, просеивание соли, распылительную сушку и инкапсулирование в микросферы. Однако не все известные способы применимы для всех форм АФИ (активных фармацевтических ингредиентов). Уменьшение размера частиц АФИ может повысить растворимость, но может отрицательно сказаться на сыпучести и фасовке. Например, для оланзапина, представленного в фармацевтической упаковке, т.е. флаконе, шприце, капсуле, бутылке, пакетике-саше или ампуле для парентерального введения со вспомогательным веществом, сыпучесть АФИ имеет решающее значение для точности дозирования и заполнения контейнера (например, фасовки во флаконы). Кроме того, в сочетании с вспомогательным веществом требуется одно или несколько благоприятных свойств, обеспечивающих растворение или суспендирование, и возможность успешного введения посредством шприца.

Таким образом, существует потребность в сыпучей композиции оланзапина, которая обладает этими свойствами.

#### Сущность изобретения

Оланзапин трудно фасовать во флаконы из-за присущей ему когезивности. Была выявлена неожиданная корреляция между функцией сыпучести, низким относительным стандартным отклонением (RSD) массы наполнения и хорошей скоростью фасовки, и определенными диапазонами распределения частиц по размерам (PSD) D(90), D(3,2), плотностью после уплотнения или любой их комбинацией для лекарственной субстанции оланзапина. Авторы настоящего изобретения установили признаки лекарственной субстанции оланзапина, обладающей благоприятными характеристиками сыпучести, которые обеспечивают точность дозирования и фасовку во флаконы с сопутствующими хорошими свойствами суспендирования и пригодности для введения шприцем для парентерального лекарственного препарата оланзапина. В настоящей заявке описана лекарственная субстанция оланзапина и контейнер или набор, содержащий оланзапин, обладающий необходимыми характеристиками, а также фармацевтические композиции и способы их применения.

В одном из аспектов настоящего изобретения представлен оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль, обладающая по меньшей мере одним из следующих свойств: распределением частиц по размерам, характеризующимся D(90) от примерно 20 до примерно 37 мкм, или распределением частиц по размерам, характеризующимся D(3,2) от примерно от 5,5 до примерно 7,5 мкм, или плотностью после уплотнения от 0,35 до 0,44 г/мл; или любой их комбинацией. Оланзапин или его фармацевтически приемлемая

соль обладают сыпучестью примерно 2,0 или менее и/или RSD массы наполнения (%) примерно 1,5% или менее, и/или скоростью фасовки 14% или выше. В некоторых вариантах осуществления оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль обладают сыпучестью, равной примерно 2,0 или менее, или от примерно 1,0 до примерно 2,0, или от 1,4 до примерно 2,0. В некоторых вариантах осуществления оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль проявляют RSD массы наполнения (%) примерно 1,5% или менее, или примерно от 1,0% до примерно 1,5%. В некоторых вариантах осуществления оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль обеспечивают скорость фасовки 14% или более, или примерно от 14% до примерно 20%. В некоторых вариантах осуществления оланзапин является основанием оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой соль оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой полиморф оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой форму II оланзапина.

Также предлагается контейнер, содержащий форму II оланзапина, имеющую распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 до примерно 7,5 мкм, плотность после уплотнения приблизительно 0,35 до 0,44 г/мл; или любую их комбинацию. Оланзапин проявляет сыпучесть примерно 2,0 или менее, и/или RSD массы наполнения (%) примерно 1,5 или менее, и/или скоростью фасовки 14% или более. В некоторых вариантах осуществления оланзапин является основанием оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой соль оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой полиморф оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой форму II оланзапина. В некоторых вариантах осуществления контейнер содержит стерилизованную или асептическую форму II оланзапина. Контейнер может представлять собой флакон или другой фармацевтически приемлемый сосуд.

В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит оланзапин, обладающий по меньшей мере одним из следующих свойств: распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 до примерно 7,5 мкм, плотностью после уплотнения примерно от 0,35 до 0,44 г/мл; или любой их комбинацией; и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой форму II оланзапина. В некоторых вариантах осуществления распределение частиц оланзапина по размерам характеризуется  $D(90)$  от 20 до примерно 37 мкм. Оланзапин проявляет сыпучесть

примерно 2,0 или менее, и/или RSD массы наполнения (%) примерно 1,5% или менее, и/или скорость фасовки 14% или более. В некоторых вариантах осуществления оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль проявляют сыпучесть примерно 2,0 или менее, или от примерно 1,0 до примерно 2,0, или от 1,4 до примерно 2,0. В некоторых вариантах осуществления оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль проявляют RSD массы наполнения (%) примерно 1,5% или менее, или примерно от 1,0% до примерно 1,5%. В некоторых вариантах осуществления оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль проявляют скорость фасовки 14% или более, или примерно от 15% до примерно 20%. В некоторых вариантах осуществления оланзапин является основанием оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой соль оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой полиморф оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой форму II оланзапина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме суспензии или раствора для парентерального введения и содержит, например, одно или несколько полимерных или не-полимерных вспомогательных веществ. Фармацевтическая композиция может быть в форме, например, препарата для подкожных или внутримышечных инъекций, например, помещенного в шприц. Шприц может содержать от 100 до 1000 мг оланзапина, или от 300 до 800 мг оланзапина в полимерном или не-полимерном вспомогательном веществе.

Далее предлагается набор, содержащий оланзапин, обладающий по меньшей мере одним из следующих свойств: распределением частиц по размерам, характеризующимся  $D(90)$  от примерно 20 до примерно 37 мкм, распределением частиц по размерам, характеризующимся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 до примерно 7,5 мкм, плотностью после уплотнения от примерно 0,35 до 0,44 г/мл; или любой их комбинацией; при необходимости дополнительно содержащий фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, шприц и/или инструкции по применению. У оланзапина сыпучесть составляет примерно 2,0 или менее, и/или RSD массы наполнения (%) составляет примерно 1,5 или менее, и/или скорость фасовки составляет 14% или более. В некоторых вариантах осуществления оланзапин является основанием оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой соль оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин является полиморфом оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой форму II оланзапина. Оланзапин может находиться в контейнере, например, во флаконе, капсуле, бутылке, саше, шприце или ампуле.

Также предлагается способ лечения субъекта, страдающего нервно-психическим заболеванием или иным образом нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту оланзапина, обладающего по меньшей мере одним из следующих свойств: распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 до примерно 7,5 мкм, плотностью после уплотнения от 0,35 до 0,44 г/мл; или любой их комбинацией; при необходимости дополнительно содержащего фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, шприц и/или инструкцию по применению. У оланзапина сыпучесть составляет примерно 2,0 или менее, и/или RSD массы наполнения (%) составляет примерно 1,5 или менее, и/или скорость фасовки составляет 14% или более. В некоторых вариантах осуществления оланзапин является основанием оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой соль оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин является полиморфом оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой форму II оланзапина. Предпочтительно, оланзапин обеспечивает терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови в течение периода по меньшей мере примерно 21 дня после введения субъекту.

#### Краткое описание чертежей

На Фигуре 1 представлен профиль формы II оланзапина, полученный с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА).

На Фигуре 2 представлена фотография с электронной микроскопии ( $\times 1000$ ), показывающая морфологию частиц микронизированного оланзапина, форма II.

На Фигурах 3A-3L представлены двумерные графики, показывающие корреляцию между сыпучестью и  $D(90)$ ,  $D(3,2)$  и TD (Фиг. 3A, 3B и 3C, соответственно); RSD массы наполнения и  $D(90)$ ,  $D(3,2)$ , TD и сыпучестью (Фиг. 3D, 3E, 3F, 3G, соответственно); и скоростью фасовки (%) и  $D(90)$ ,  $D(3,2)$ , TD и сыпучестью (Фиг. 3H, 3J, 3K, 3L, соответственно).

На Фигурах 4A-4C представлены графики, показывающие PSD нерасфасованного АФИ по сравнению с PSD АФИ во флаконе после стерилизации. По оси Y представлена объемная плотность (%), линейная шкала), а оси X - размер в микрометрах ( $\mu$ , логарифмическая шкала).

#### Подробное описание изобретения

Далее приводится ссылка на примерные варианты осуществления, и для их описания здесь будут использованы конкретные формулировки. Тем не менее, следует понимать, что при этом не предполагается ограничение объема изобретения. Изменения и

дополнительные модификации признаков изобретения, проиллюстрированных в настоящей заявке, и дополнительные применения принципов изобретения, проиллюстрированных здесь, которые может предположить специалист в данной области техники, владеющий данным описанием, должны рассматриваться в рамках объема изобретения.

В настоящем описании представлен оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль, имеющая распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, или плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до 0,44 г/мл, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления распределение частиц по размерам характеризуется  $D(90)$  от 20 мкм до примерно 37 мкм. В некоторых вариантах осуществления распределение частиц по размерам характеризуется  $D(90)$  от примерно 24 мкм до примерно 35 мкм. Распределение частиц оланзапина по размерам может характеризоваться  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм. В некоторых вариантах осуществления распределение частиц по размерам характеризуется  $D(3,2)$  от примерно 5,8 мкм до примерно 7,0 мкм. Плотность после уплотнения оланзапина составляет от 0,35 г/мл до 0,44 г/мл.

В некоторых вариантах осуществления оланзапин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, и  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм.

В некоторых вариантах осуществления оланзапин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, и плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до примерно 0,44 г/мл.

В некоторых вариантах осуществления оланзапин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, и плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до примерно 0,44 г/мл.

В альтернативных вариантах осуществления оланзапин имеет распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм,  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, и плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до примерно 0,44 г/мл.

Лекарственная субстанция оланзапина, раскрытая в настоящей заявке, имеет сыпучесть, измеренную порошковым реометром FT4, примерно 2,0 или менее. В некоторых вариантах осуществления сыпучесть, измеряемая порошковым реометром FT4, составляет от 1,0 до 2,0.

Лекарственная субстанция оланзапина, раскрытая в настоящей заявке, дает RSD% массы наполнения 1,5% или менее, или от 1,0% до 1,5%. В некоторых вариантах осуществления скорость фасовки составляет 14% или более, или от 14% до 20%.

Также предлагается контейнер, содержащий раскрытый в настоящей заявке оланзапин, например, оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль, имеющий распределение частиц по размерам, характеризуемое D(90) от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризуемое D(3,2) от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, или плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до 0,44 г/мл, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой флакон, шприц или ампулу. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер может содержать от 100 до 1000 мг оланзапина или от 300 до 700 мг оланзапина. В некоторых вариантах осуществления оланзапин подвергают окончательной стерилизации в контейнере. В других вариантах осуществления оланзапин является асептическим.

Также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая оланзапин, раскрытый в настоящей заявке, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль имеют распределение частиц по размерам, характеризующееся D(90) от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризующееся D(3,2) от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, или плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до 0,44 г/мл, или любую их комбинацию. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде раствора или суспензии для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой водную суспензию или неводную суспензию. Фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, который содержит полимер или не-полимер. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество содержит полимер, который может быть биоразлагаемым полимером, включающим поли(лактид), поли(гликолид), поли(лактид-со-гликолид), поли-1-молочную кислоту, поли-d-молочную кислоту, полиэтиленгликоль или сополимер из вышеуказанных веществ, поли(алифатические карбоновые кислоты), сополиоксалаты, поликапролактон, полидиоксанон, поли(ортокарбонаты), поли(ацетали), поли(молочную кислоту-капролактон), полиортоэфир, поли(гликолевую кислоту-капролактон), поли(аминокислоты), полиэфирамиды, полиангидриды, полифосфазины, поли(алкиленалкилаты), биоразлагаемый полиуретан, поливинилпирролидон, полиалкановую кислоту, альбумин, хитозан, казеин, воски, или их смеси или сополимеры.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно включают растворитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме препарата для инъекций, например, во флаконе или в шприце. Фармацевтическая композиция содержит от примерно 100 до примерно 1000 мг оланзапина, от примерно 300 до примерно 700 мг оланзапина, или от примерно 300 до примерно 600 мг оланзапина, или его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтическая композиция обеспечивает терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови для лечения нервно-психических заболеваний в течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня после введения пациенту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови в течение примерно 14 дней, 21 дня, примерно 28 дней, примерно 30 дней, примерно 42 дней или примерно 56 дней. Оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть предоставлены в наборе, содержащем контейнер и, при необходимости, дополнительно включающем фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, шприц и/или инструкции по применению.

Также предлагается способ лечения субъекта, страдающего нервно-психическим заболеванием или иным образом нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту оланзапина или фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке, при этом оланзапин или фармацевтическая композиция обеспечивают терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови в течение периода по меньшей мере примерно 14 дней или по меньшей мере 21 дня, или в течение примерно 14 дней, примерно 21 дня, примерно 28 дней, примерно 30 дней, примерно 42 дней или примерно 56 дней после введения пациенту. Фармацевтическую композицию применяют у субъекта парентерально, например, внутримышечно или подкожно, в частности подкожно. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическим заболеванием является шизофрения или биполярное расстройство.

Также предлагается способ заполнения контейнера оланзапином или его фармацевтически приемлемой солью, включающий получение оланзапина, имеющего распределение частиц по размерам, характеризуемое  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризуемое  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, или плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до 0,44 г/мл; или любую их комбинацию; и фасовку в контейнер с использованием полуавтоматической или полностью автоматической машины для

розлива; таким образом, контейнер заполняют оланзапином или его фармацевтически приемлемой солью.

Также предлагается способ заполнения контейнера оланзапином или его фармацевтически приемлемой солью, при котором RSD% от массы наполнения составляет менее 1,5%, или скорость фасовки составляет 14% или более, в результате чего контейнер заполняется оланзапином или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления способов RSD% массы наполнения составляет 1,5% или менее, или от 1,0% до 1,5%. В некоторых вариантах осуществления способов скорость наполнения составляет 14% или более, или от 14% до 20%. В некоторых вариантах осуществления способов контейнером является флакон, шприц, капсула, бутылка, саше или ампула, в частности флакон.

Относительное стандартное отклонение (RSD) - это отношение стандартного отклонения и среднего значения образца. Это коэффициент вариации, характеризующий точность процесса фасовки.

Термины D(90), D(99) и D(100) хорошо понятны в данной области техники. Например, значение D(90) (или d(90), равное 25 мкм, означает, что 90% (по объему) частиц имеют диаметр 25 мкм или менее. Например, значение D(99) (или d(99)), равное 50 мкм, означает, что 99% (по объему) частиц имеют диаметр 50 мкм или менее. Например, значение D(100), равное 300 мкм, означает, что 100% (по объему) частиц имеют диаметр 300 мкм или менее. Значение D(3,2) относится к средневзвешенному по площади поверхности (среднему диаметру по Саутеру, SMD) и может быть релевантным, когда важна площадь поверхности, например, при растворении, и отражает количество мелких частиц в образце. D(4,3) относится к средневзвешенному по массе/объему (среднему диаметру Де Брукера) и отражает размер частиц, составляющих основную массу образца. Размер частиц может быть определен с помощью лазерной дифрактометрии. В некоторых вариантах осуществления размер частиц может быть определен с помощью устройства Mastersizer от Malvern Instruments.

Плотность после уплотнения (TD) относится к способности образца порошка уплотняться при утряске и определяет степень когезивности порошка, которая может быть связана с его сыпучестью и характеристиками наполнения. Плотность после уплотнения может быть определена с помощью измерителя насыпной плотности, как описано в примерах ниже.

Сыпучесть (FF) - это параметр, обычно используемый для оценки текучести порошков, причем более высокие значения указывают на лучшие свойства сыпучести образца. Значение FF было получено, как описано в примерах ниже. Описанный в

настоящей заявке оланзапин представлен в виде когезивного порошка, обладающего благоприятными свойствами сыпучести, например, имеющего значение сыпучести примерно 2,0 или менее, например, имеющего сыпучесть от 1,4 до 2,0, измеренную, например, с использованием порошкового реометра FT4. В некоторых вариантах осуществления сыпучесть оланзапина, измеренная порошковым реометром FT4, составляет примерно 2,0 или менее, или от 1,4 до 2,0.

Относительное стандартное отклонение массы наполнения рассчитывают следующим образом:

$$\text{RSD (\%)} = (\text{SD (мг)}) / (\text{Среднее значение (мг)});$$

где RSD - относительное стандартное отклонение, SD - стандартное отклонение распределения массы наполнения в миллиграммах, а Среднее значение - средняя масса наполнения в миллиграммах.

В некоторых вариантах осуществления RSD% массы наполнения составляет 1,5% или менее.

Скорость фасовки, используемая в настоящей заявке, относится к количеству единиц в минуту в процентах (%) от максимальной производительности машины в соответствии с ее техническими характеристиками. В некоторых вариантах осуществления скорость фасовки составляет 14% или более. В некоторых вариантах осуществления скорость фасовки составляет от 14% до 20%. В некоторых вариантах осуществления скорость фасовки превышает 20%.

Морфология частиц может быть получена путем исследования частиц, например, в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ). Морфология частиц оланзапина, описанного в настоящей заявке, нерегулярна и в основном соответствует показанной на Фигуре 2.

Формы единственного числа могут относиться к формам множественного числа, если специально не указано иное.

Используемый в настоящей заявке термин «примерно» («около») предназначен для определения числовых значений, которые он изменяет, обозначая такое значение как переменное в пределах  $\pm 10$  масс.%. Конечные значения всех диапазонов, относящихся к одному и тому же компоненту или свойству, являются всеобъемлющими и независимо комбинируемыми (например, диапазоны «25 масс.% или менее, или от 5 масс.% до 20 масс.%» включают конечные значения и все промежуточные значения диапазонов «от 5 масс.% до 25 масс.%» и т.д.).

Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или вспомогательным

веществам, которые, с точки зрения здравого медицинского суждения, подходят для контакта с тканями человека без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, соизмеримых с разумным соотношением пользы и риска.

Используемый в настоящей заявке термин «флакон» относится к контейнеру, пригодному для использования при упаковке, распределении и применении композиций. Флакон может быть одноразовым (т.е. содержать количество АФИ, равное одной дозе, например, для человека). В качестве альтернативы, флакон может содержать более одной дозы (многодозовый флакон). В данном контексте термин «розлив во флаконы» относится к помещению определенного количества АФИ, например, оланзапина, в один флакон или другой контейнер. Розлив во флаконы может быть выполнен вручную, полуавтоматически или автоматически.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают активный фармацевтический ингредиент или его солевую форму и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Указанные фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием полимеров и/или других подходящих материалов с применением известных в данной области техники способов. Фармацевтические композиции могут быть водными или неводными. В некоторых вариантах осуществления АФИ, например, оланзапин, и вспомогательное вещество, например, полимер, образуют депо *in situ*, например, после внутримышечного или подкожного введения, из которого АФИ высвобождается с течением времени.

Примеры вспомогательных веществ, пригодных для приготовления фармацевтических композиций по изобретению, включают биоразлагаемые полимеры, в том числе поли(лактид) (полимолочную кислоту, PLA), поли(гликолид) (полигликолевую кислоту, PGA), поли(лактид-со-гликолид) (PLGA), поли-L-молочную кислоту (PLLA), поли-D-молочную кислоту (PDLA), полиэтиленгликоль или сополимеры вышеуказанных соединений, поли(алифатические карбоновые кислоты), сополиоксалаты, поликапролактон, полидиоксанон, поли(ортокарбонаты), поли(ацетали), поли(молочную кислоту-капролактон), полиортоэферы, поли(гликолевую кислоту-капролактон), поли(аминокислоту), полиэфирамиды, полиангидриды, полифосфазины, поли(алкиленалкилат), биоразлагаемый полиуретан, поливинилпирролидон, полиалкановую кислоту; альбумин, хитозан, казеин, желатин, воски, или их смеси или сополимеры. Не-полимерные вспомогательные вещества включают сахарозы ацетат изобутират (SAIB).

Способы получения активного ингредиента в фармацевтической композиции, пригодной для использования в рамках настоящих способов, понятны специалистам в данной области техники.

Оланзапин, используемый в способах по настоящему изобретению, может присутствовать в фармацевтических композициях либо в виде оланзапина, либо в виде фармацевтически приемлемой соли оланзапина. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают тартратную соль, такую как (D)(-) тартратная соль или (L)(+) тартратная соль, гидрохлоридную соль, цитратную соль, малатную соль, в частности, D-малатную соль, фумаратную соль, сукцинатную соль, бензоатную соль, бензолсульфонатную соль, памоатную соль, формиатную соль, малонатную соль, 1,5-нафталиндисульфонатную соль, салицилатную соль, циклогексансульфаматную соль, лактатную соль, миндалятную соль, в частности (R)(-)миндалятную соль, глутаратную соль, адипатную соль, скваратную соль, ванилиновую соль, оксалоацетатную соль, аскорбатную соль, в частности (L)-аскорбатную соль, и сульфатную соль. В одном аспекте форма оланзапина представляет собой основную форму оланзапина II, имеющую рентгеновский профиль, как показано на Фиг.1.

Парентеральное введение относится к введению, отличному от перорального. В данном описании термин «подкожное введение» относится к введению в слой кожи, который находится непосредственно под дермой и эпидермисом. Этот термин, в частности, не включает внутримышечные и внутривенные методы введения. В определенном аспекте методы подкожного введения включают подкожные инъекции.

Используемая в настоящей заявке «терапевтически эффективная доза» относится к количеству оланзапина, которое является достаточным для облегчения позитивных и/или негативных симптомов шизофрении и/или биполярного расстройства у пациента.

Каждый контейнер содержит от примерно 100 до примерно 1000 мг оланзапина или фармацевтически приемлемой соли оланзапина. В некоторых вариантах осуществления каждый контейнер содержит от примерно 150 до примерно 800 мг оланзапина или фармацевтически приемлемой соли оланзапина, или от примерно 300 до примерно 700 мг оланзапина или фармацевтически приемлемой соли оланзапина. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой флакон, в частности стеклянный флакон. В некоторых вариантах осуществления контейнеры содержат оланзапин в форме II, как описано в настоящей заявке.

Используемая здесь ссылка на указанное количество или диапазон количеств «оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли» означает, что количество любой

фармацевтически приемлемой соли оланзапина эквивалентно указанному количеству или диапазону количеств оланзапина.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, шприц, содержащий композицию, и способы, раскрытые в настоящей заявке, включают от примерно 100 мг до примерно 1000 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли. Например, фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению включают от примерно 150 до примерно 700 мг или от примерно 300 до примерно 600 мг оланзапина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы включают форму II оланзапина, как описано в настоящей заявке.

Фармацевтические композиции и способы по изобретению обеспечивают терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции и способы обеспечивают терапевтически эффективную дозу оланзапина в течение по меньшей мере примерно 14 дней, 21 дня, 28 дней, 30 дней, 45 дней, 56 дней, 60 дней или 90 дней.

Согласно описанным способам, фармацевтические композиции можно вводить с частотой не более одного раза в месяц (т.е. не более одного раза примерно в 28-30 дней). Альтернативно, фармацевтические композиции можно вводить с частотой не более одного раза примерно в два месяца (т.е. не более одного раза примерно в 56-60 дней). В других способах фармацевтические композиции можно вводить с частотой один раз в три месяца (т.е. не чаще одного раза примерно в 84-90 дней). Специалисту в данной области техники понятно, что ссылки на количество дней здесь относятся к периодам времени, так что, например, выражение «по меньшей мере примерно 28 дней» следует понимать как эквивалент «в течение периода по меньшей мере примерно 28 дней»; и выражение «по меньшей мере примерно 56 дней» следует понимать как эквивалент «в течение периода по меньшей мере примерно 56 дней».

Далее предлагается набор, содержащий оланзапин, описанный в настоящей заявке. Набор может включать контейнер, содержащий оланзапин. Контейнер может представлять собой флакон. Флакон может включать адаптер для флакона. Набор может содержать один или несколько шприцев, в которых по меньшей мере один шприц содержит вспомогательное вещество, которое может быть использовано для приготовления раствора. Шприц может взаимодействовать с флаконом или адаптером для флакона. Вспомогательное вещество может включать, например, растворитель и/или полимер. Шприц может дополнительно или альтернативно содержать лекарственное

средство, например, лекарственное средство, отличное от АФИ, содержащегося во флаконе. В качестве альтернативы шприц может быть пустым и использоваться для забора жидкости из отдельного контейнера. Шприц в наборе может содержать растворитель, с помощью которого можно восстановить АФИ. Шприц в наборе может содержать полимер, с помощью которого можно восстановить АФИ. Шприц может содержать как растворитель, так и раствор полимера, с помощью которого можно восстановить АФИ. В некоторых вариантах осуществления растворителем является фармацевтически приемлемый растворитель, который может быть водным или неводным растворителем. Неограничивающие примеры растворителей включают воду, бензиловый спирт (БС), бензилбензоат (ББ), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этиллактат, ацетат моноэтилового эфира этиленгликоля, глицерин формаль, N-метил-2-пирролидон (NMP), триацетин, трибутирин, трипропионин и их смеси. Флакон может содержать (например, только) оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления АФИ представляет собой оланзапин, обладающий по меньшей мере одним из следующих свойств: распределением частиц по размерам, характеризующимся D(90) примерно от 20 до 37 мкм, распределением частиц по размерам, характеризующимся D(3,2) примерно от 5,5 до 7,5 мкм, или плотностью после уплотнения примерно от 0,35 до 0,44 г/мл; или любой их комбинацией; при необходимости дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, шприц и/или инструкцию по применению. В некоторых вариантах осуществления оланзапин представляет собой форму II оланзапина. Оланзапин может быть представлен в контейнере, например, флаконе, капсуле, бутылке, саше, шприце или ампуле. Набор может дополнительно содержать одну или несколько игл или шприцев для проведения инъекции. Указанный шприц может использоваться для приготовления раствора и/или извлечения восстановленного раствора из флакона. Термин «восстановленный раствор», используемый в настоящей заявке, относится к восстановленному раствору или восстановленной суспензии, в которых АФИ растворен полностью или частично. Набор может дополнительно содержать адаптер для шприца, сконструированный для взаимодействия с флаконом, или адаптер для флакона. Адаптер для шприца может быть, например, сконструирован для подключения к соединительному патрубку шприца для адаптера флакона. Шприц может обеспечивать перемешивание жидкости. Набор может дополнительно или альтернативно содержать инструкции для пользователя.

Для вышеупомянутых вариантов осуществления каждый вариант, раскрытый здесь, рассматривается как применимый к каждому из других раскрытых вариантов

осуществления. Например, элементы, перечисленные в вариантах осуществления способа, могут быть использованы в фармацевтической композиции, наборе, способе и вариантах применения, описанных в настоящей заявке, и наоборот.

Следующие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его.

#### Примеры

##### Пример 1: Стандартные способы

###### 1. Распределение частиц по размерам (PSD)

Для целей настоящего описания распределение частиц по размерам (PSD) определяют как объемный процент, т.е.  $D(90)$  и  $D(3,2)$ , и измеряют с помощью лазерной дифракции с использованием прибора Malvern Mastersizer 2000, оснащенного диспергатором Hydro 2000 S.

Измерения проводили в насыщенной водной дисперсионной среде (коэффициент преломления = 1,22 (для общего назначения)). Вода была насыщена оланзапином, чтобы предотвратить растворение образца во время измерения. Дисперсионную среду готовили путем добавления примерно 3 г оланзапина на 1 л воды, обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне в течение 30 минут и фильтрации (0,22-0,45 мкм). Образцы добавляли в виде концентрированной суспензии при перемешивании до достижения степени затемнения 10-20%. Результаты были получены в результате десяти циклов измерений со временем рециркуляции (после обработки ультразвуком), равным 30 секундам. Использовали следующие параметры:

- Дисперсионная единица: Hydro 2000 S
- Диапазон измерения: 0,02 – 2000 мкм
- Модель анализа: Универсальная, обычная, модель Ми
- Чувствительность: Нормальная
- Форма частиц: Неправильная
- Коэффициент преломления образца: 1,709
- Поглощение: 0,01
- Диспергатор: Водная дисперсионная среда, насыщенная оланзапином
- Коэффициент преломления дисперсионной среды: 1,330
- Затемнение: 10-20%
- Скорость насоса/мешалки: 2500 об/мин
- Порог датчика уровня: 64%
- Время измерения пробы: 10 с
- Время измерения фона: 10 с

- Повторные измерения (на каждую аликвоту): 10
- Внутренний ультразвук: 30 с при мощности 90%
- Время рециркуляции (после обработки ультразвуком): 30 с
- Количество измерений (аликвоты): 1

Подготовка образцов: Образцы готовили в виде концентрированных суспензий. Примерно 50-100 мг образца оланзапина добавляли шпателем в стеклянный стакан небольшого размера и добавляли несколько капель насыщенной водной дисперсионной среды. Пасту получали путем осторожного перемешивания, и добавляли дополнительное количество (1 мл) насыщенной водной дисперсионной среды для получения концентрированной гомогенной суспензии.

Распределение частиц по размерам и другие свойства порошка оланзапина в различных дозах приведены в Таблице 1.

## 2. Насыпная плотность /плотность после уплотнения

Насыпную плотность/плотность после уплотнения определяли в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.34. Метод 1 (<https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/EP7/DATA/20934E.PDF>; PDF загружен 14 ноября 2021).

Насыпную плотность и плотность после уплотнения определяли с помощью тестера насыпной плотности SVM 122 от ERWEKA, оснащенного стеклянным цилиндром емкостью 100 мл. Примерно 30 г порошка осторожно насыпали в мерный цилиндр объемом 100 мл с воронкой. Насыпную плотность рассчитывали путем деления количества порошка (в граммах) на измеренный объем (мл). Затем плотность после уплотнения определяли следующим образом:

Тарр 10 × - Измеренный объем (= V10)

Тарр 500 × (10 + 490) – Измеренный объем (= V500)

Тарр 1250 × (500 + 750) – Измеренный объем (= V1250)

Тарр 2500 × (1250 + 1250) – Измеренный объем (= V2500)

Если разница между V500 и V1250 превышала 2 мл, уплотнения повторяли: т.е. уплотняли еще 1250× и повторяли до тех пор, пока разница не уменьшалась до 2 мл.

Насыпная плотность = масса/объем образца перед уплотнением.

Плотность после уплотнения = масса/объем после уплотнения.

Расчеты:

Насыпная плотность = m (мг) / V0 (мл)

Плотность после уплотнения = m (мг) / V2500 (мл)

Плотность после уплотнения для разных серий оланзапина представлена в Таблице 1.

### 3. Определение сыпучести

Сыпучесть (FF) определяли с помощью порошкового реометра FT4, прибора Freeman FT4 и стандартного испытания на сдвиг Freeman - 9 кПа (с использованием небольшой ячейки объемом 1 мл), согласно приведенной ниже процедуре:

- Уплотнение до 9 кПа в течение 60 с
- Выдержка перед сдвигом 7 кПа в течение 16 с
- Испытание на сдвиг при 7 кПа (сдвиг при 18°/мин на 10°, автоматическое определение максимального вращающего момента)
- Выдержка перед сдвигом 6 кПа в течение 16 с
- Испытание на сдвиг при 6 кПа (сдвиг при 18°/мин на 10°, автоматическое определение максимального вращающего момента)
- Выдержка перед сдвигом 5 кПа в течение 16 с
- Испытание на сдвиг при 5 кПа (сдвиг при 18°/мин на 10°, автоматическое определение максимального вращающего момента)
- Выдержка перед сдвигом 4 кПа в течение 16 с
- Испытание на сдвиг при 4 кПа (сдвиг при 18°/мин на 10°, автоматическое определение максимального вращающего момента)
- Выдержка перед сдвигом 3 кПа в течение 16 с
- Испытание на сдвиг при 3 кПа (сдвиг при 18°/мин на 10°, автоматическое определение максимального вращающего момента)

Характеристики сыпучести различных серий оланзапина приведены в Таблице 1.

### 4. СЭМ (сканирующий электронный микроскоп)

Образцы порошка закрепляли на алюминиевом стержне с помощью токопроводящей двусторонней клейкой ленты и покрывали золотом. Золото распыляли с помощью распылителя Edwards S150. Образцы сканировали на сканирующем микроскопе Jeol JSM-5800, EDS с помощью Oxford Aztec X-max 20 мм<sup>2</sup>, в условиях: WD=20, HT=10 кВ (500-кратное и 1000-кратное увеличение).

### 5. Фасовка АФИ во флаконы

Нерасфасованный АФИ (т.е. описанную здесь форму II оланзапина) фасовали по мере поступления в стеклянные флаконы с использованием полуавтоматической машины для фасовки порошка с применением шнековой технологии (SVP 100 от Bausch and Strobel (Германия)). В машине для фасовки порошка использовали комплекты шнеков и мешалок для заполнения стеклянных флаконов порошком. В процессе производства каждый

флакон подвергали контролю массы (100%). Флаконы закрывали резиновыми и алюминиевыми колпачками и закатывали.

#### 6. Окончательная сухожаровая стерилизация

Закрытые и закатанные флаконы, наполненные АФИ, подвергали окончательной стерилизации при температуре 150-160°C с использованием сухого нагрева в течение двух часов в сухожаровой печи SP-470 фирмы Kambič (Словения). Дополнительные методы окончательной стерилизации включают облучение, в том числе, например, гамма-излучение, рентген, электронные лучи и т.п., с аналогичными результатами. В качестве альтернативы, АФИ может быть приготовлен асептически.

#### 7. Анализ с помощью программного обеспечения JMP

Графики для анализа с двумя переменными были подготовлены и проанализированы с использованием программного обеспечения версии JMP Jurr 13.2.1.

#### Пример 2: Приготовление микронизированной формы II оланзапина

Форму I оланзапина (4,00 кг) загружали в емкость для растворения, и реактор продували азотом. Рубашку емкости для растворения нагревали до 75-80°C. В емкость для кристаллизации загружали толуол (48 кг) и продували реактор азотом. В дополнение к толуолу в качестве растворителя можно использовать ацетон, этилацетат, n-бутилацетат или метилизобутилкетон (Sun, et al. Modeling Olanzapine Solution Growth Morphologies. Cryst. Growth Des. 2018, 18, 905–911). Растворитель в емкости для кристаллизации нагревали до 75-80°C. Нагретый толуол переносили из емкости для кристаллизации в емкость для растворения, используя давление азота. Смесь перемешивали при температуре 75-80°C до тех пор, пока не наблюдалось полное растворение (визуальная проверка). Была проведена механическая фильтрация раствора из емкости для растворения в емкость для кристаллизации по обогреваемой линии переноса и фильтрующему патрону. Линия переноса между емкостями для растворения и кристаллизации была промыта толуолом (0,7 кг). Температуру внутри емкости для кристаллизации устанавливали на уровне 75-80°C. Раствор охлаждали до температуры 61-63°C. В емкость для кристаллизации добавляли микронизированные зерна оланзапина формы II (20 г). Раствор охлаждали до температуры 53-57°C в течение 50-70 минут с использованием линейной системы охлаждения. Раствор дополнительно охлаждали до 43-47°C в течение 50-70 минут с использованием линейной системы охлаждения. Затем раствор дополнительно охлаждали до 2-8°C в течение 80-100 минут с использованием линейной системы охлаждения. Суспензию перемешивали в течение 80-100 минут при температуре 2-8°C, а затем фильтровали через фильтр-осушитель. Осадок промывали

толуолом (3,5 кг), охлажденным до 2-8°C, с последующей повторной промывкой толуолом (1,7 кг) и дополнительным охлаждением до 2-8°C.

Продукт сушили при температуре кожуха сушилки 75-100°C и под вакуумом 100-120 мбар до тех пор, пока не был достигнут уровень предела обнаружения (LOD) ниже 0,5%, после чего сухой материал охлаждали до температуры 20-30°C и выгружали из фильтра-осушителя. Сухой материал был просеян с помощью вибрационного сита с размером 300 микрон. Затем просеянный материал был измельчен на воздушно-струйном микронизаторе с использованием азота под давлением 1,5-4 бар. Рентгенограмма оланзапина II формы, описанная здесь, показана на Фигуре 1. Основные типичные пики оланзапина формы II определяются как пики примерно 8,7; 12,5; 17,4; 19,9; 21,1; 21,6; 22,4; 24,0; 25,3 и  $29,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ . Морфология частиц оланзапина формы II, описанной в настоящей заявке, нерегулярна и в основном соответствует показанной на Фигуре 2 (увеличение в 1000 раз).

Пример 3: Приготовление стерильных флаконов с оланзапином.

Каждую из серий из Примера 1 фасовали во флаконы с помощью шнековой машины для фасовки и, наконец, стерилизовали в соответствии с Примером 1, разделы 5 и 6. Во время каждого цикла фасовки контролировали критические параметры эффективности фасовки, включая относительное стандартное отклонение (RSD) массы наполнения (%) и скорость фасовки (% от максимальной производительности машины в соответствии с ее техническими характеристиками).

Эффективность фасовки измеряли по двум параметрам: относительной массе наполнителя и скорости фасовки. Относительная масса наполнения является прямым показателем точности операции наполнения, где меньшее значение означает меньшую вариацию. Изменение массы наполнения влияет на равномерность дозировки в конечном лекарственном средстве, что является критическим показателем качества. Скорость фасовки определяет время производства, и предпочтительна более высокая скорость. Результаты определения параметров эффективности наполнения для каждой партии АФИ приведены в Таблице 1.

Во время первоначальных экспериментов по наполнению флаконов микронизированным оланзапином были отмечены значительные различия в эффективности наполнения между различными сериями. Наполнение было оценено как от очень плохого до хорошего.

Результаты

Без ограничения, RSD массы наполнения составляет не более 2,0%, в частности, 1,5% или менее, более конкретно, от 1,0% до 1,5%.

Без ограничений, в некоторых вариантах осуществления скорость фасовки составляет от 14 до 20% и может отличаться в зависимости от производительности машины для фасовки в соответствии с ее техническими характеристиками. В некоторых вариантах осуществления наполнение контейнера, например, фасовка во флаконы, осуществляется с помощью шнекового наполнителя. В некоторых вариантах осуществления наполнение контейнера, например, во фасовка во флаконы, осуществляется с помощью вакуумного наполнения. Способ наполнения не является ограничивающим, поскольку могут быть предусмотрены другие способы наполнения. Чтобы улучшить свойства фасовки оланзапина и количественно оценить эффективность наполнения различных серий продукции, были проанализированы такие свойства оланзапина, как распределение частиц по размерам по LALLS (PSD), плотность после уплотнения (TD) и сыпучесть (FF) по Freeman, в зависимости от эффективности наполнения: относительное стандартное отклонение (RSD) массы наполнения и скорость фасовки (% от максимальной производительности машины в соответствии с ее техническими характеристиками) приведены в Таблице 1.

Таблица 1: Сравнение свойств оланзапина в зависимости от технологических параметров/производительности наполнения флаконов

Серия	D(90) (мкм)	D(3,2) (мкм)	TD (г/мл)	Сыпучесть	RSD массы наполнения (%)	Скорость фасовки (%)
M1-010	13	4,2	0,37	1,4	0,77	14
M6-020	24	6,6	0,41	2,0	1,24	16
M7-121	42	8,3	0,50	2,1	1,62	18
M2-121	30	6,4	0,39	1,5	1,49	14
S1-920	11	4,1	0,29	1,2	0,91	8
S2-920	38	7,6	0,45	2,0	1,96	20
S3-020	17	5,4	0,28	1,3	0,88	12
S1-220	26	6,1	0,39	1,5	1,0	14
S3-221	26	6,4	0,40	1,8	1,34	18

Результаты, представленные в Таблице 1, показывают, что наиболее показательным параметром для необходимых свойств сыпучести и наполнения, а также последующего восстановления и возможности инъекции является размер частиц D(90), d(3,2) или плотность после уплотнения.

Кроме того, в программном обеспечении JMP был проведен анализ для корреляции параметров АФИ с характеристиками наполнения, и было показано, что наиболее значимым параметром является размер частиц при D(90), D(3,2) или плотность после уплотнения. Этот анализ можно наглядно представить на Фигурах 3А-3L.

Сгруппированные темные кружки в центре графиков представляют предпочтительные значения для каждого элемента. Все серии, имеющие необходимую сыпучесть и наполнение, отмечены темными кружками. Все темные круги сгруппированы в двумерный анализ соответствия. Когда все графики показаны вместе с сериями, удовлетворяющими критериям, все черные круги находятся в пределах описанных диапазонов.

Анализ с двумя переменными для сыпучести и переменных  $D(90)$ ,  $D(3,2)$  и TD показан на Фигурах 3А-3С, соответственно. На Фиг.3 сгруппированные темные круги показывают, что для  $D(90)$  от примерно 20 до примерно 37 мкм сыпучесть равна 1,4 или более, в частности, от примерно 1,4 до примерно 2,0. На Фиг.3В сгруппированные темные круги показывают, что для  $D(3,2)$  от примерно 5,5 до примерно 7,5 мкм сыпучесть составляет ниже 2,0, а именно от примерно 1,4 до примерно 2,0. На Фиг.3С сгруппированные темные круги показывают, что при TD от примерно 0,38 г/мл до примерно 0,44 сыпучесть составляет от примерно 1,4 до примерно 2,0. В некоторых вариантах осуществления сыпучесть составляет от примерно 1,5 до примерно 2,0.

Анализ с двумя переменными для RSD массы наполнения (%) и переменных  $D(90)$ ,  $D(3,2)$ , TD и сыпучести показан на Фигурах 3D - 3G, соответственно. На Фиг.3D сгруппированные темные круги показывают, что для  $D(90)$  от примерно 20 до примерно 37 мкм RSD массы наполнения (%) составляет менее 1,5%. На Фиг.3Е сгруппированные темные кружки показывают, что для  $D(3,2)$  от примерно 5,5 до примерно 7,5 мкм RSD массы наполнения (%) составляет менее 1,5%. На Фиг.3F сгруппированные темные круги показывают, что при TD от примерно 0,35 до примерно 0,44 г/мл RSD массы наполнения (%) составляет менее 1,5%. На Фиг.3G сгруппированные темные круги показывают, что при сыпучести ниже 2,0, в частности, от примерно 1,4 до примерно 2,0, RSD массы наполнения (%) составляет менее 1,5%.

Анализ с двумя переменными для скорости фасовки и переменных  $D(90)$ ,  $D(3,2)$ , TD и сыпучести показан на Фигурах 3H-3L, соответственно. На Фиг.3H сгруппированные темные круги показывают, что при  $D(90)$  от примерно 20 до примерно 37 мкм скорость фасовки составляет 14% или выше. На Фиг.3I сгруппированные темные круги показывают, что при  $D(3,2)$  от примерно 5,5 до примерно 7,5 мкм скорость фасовки составляет 14% или выше. На Фиг.3K сгруппированные темные круги показывают, что при TD от 0,35 до 0,44 г/мл скорость фасовки составляет 14% или выше. На Фиг.3L сгруппированные темные круги показывают, что при сыпучести ниже 2,0, а именно от примерно 1,4 до примерно 2,0, скорость фасовки составляет 14% или выше.

Таблица 2. Параметры оланзапина с хорошей сыпучестью и эффективностью наполнения

	PSD (мкм)		TD (г/мл)	Сыпучесть	RSD (%) массы наполнения	Скорость фасовки (%)
	D(90)	D(3,2)				
Диапазон параметра	От 20 до 37	От 5,5 до 7,5	От 0,35 до 0,44	2,0 или менее	1,5 or less	>14
Дополнительные параметры диапазона	От 24 до 35	От 5,8 до 7,0	От 0,37 до 0,41	От 1,4 до 2,0	1,0-1,5	14-20 или >20

Процесс производства конечного лекарственного продукта включает заключительную стадию стерилизации, и, в частности, стерилизация не должна влиять на качество нерасфасованного АФИ. Таким образом, после стерилизации сухим нагревом образцы АФИ во флаконах, заполненных двумя сериями (с низким PSD), анализировали на PSD и сравнивали с исходным материалом АФИ. Результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3: PSD нерасфасованного АФИ по сравнению с PSD АФИ во флаконах после сухожаровой стерилизации

Название образца	D(90) (мкм)	D(3,2) (мкм)
S1-920	11	3,9
Стерилизованный флакон с S1-920	13	5,4
S3-020	16	5,2
Стерилизованный флакон с S3-020	16	5,8
S1-220*	29	5,8
Стерилизованный флакон с S1-220	28	7,0
M1-010	14	4,7
Стерилизованный флакон с M1-010	14	5,2
M6-020	24	6,5
Стерилизованный флакон с M6-020	22	7,1
M2-121	40	7,5
Стерилизованный флакон с M2-121	44	8,9

\* В среднем от трех упаковок одной серии

В Таблице 3 показано, что после предварительной сухожаровой стерилизации лекарственная субстанция оланзапина, имеющая распределение частиц по размерам, характеризующееся D(90) 20-37%, подвергается незначительным изменениям после

завершения процесса стерилизации, и  $D(90)$  остается в пределах допустимого диапазона. В Таблице 3 также показано, что после предварительной сухожаровой стерилизации лекарственная субстанция оланзапина, имеющее PSD, характеризующееся  $D(3,2)$  5,5-7,5 мкм, подвергается незначительным изменениям после окончательного процесса стерилизации, и  $D(3,2)$  остается в пределах допустимого диапазона.

Может быть необходимо контролировать размер наиболее крупных частиц,  $D(99)$  и  $D(100)$ , например, когда конечный продукт представляет собой раствор или суспензию для парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления оланзапин имеет PSD, характеризующееся  $D(99)$  и  $D(100)$ , ограниченными примерно  $2/3$ ,  $1/2$  или примерно  $1/3$  внутреннего диаметра ( $I_d$ ) дозирующей иглы. Не желая вдаваться в теоретические рассуждения, отметим, что значение, превышающее эту величину, может увеличить риск закупорки иглы и проблем с удобством введения шприцем. Например, диаметр иглы 21-го калибра (21 г) составляет около 490-510 мкм. Некоторые типичные значения  $D(90)$ ,  $D(99)$  и  $D(100)$  приведены в Таблице 4.

Таблица 4: Параметры  $D(90)$ ,  $D(99)$  и  $D(100)$

Название образца	$D(90)$ /мкм	$D(99)$ /мкм	$D(100)$ /мкм
Оланзапин S1-920	11	16	21
Оланзапин S2-920	38	86	136
Оланзапин S3-020	16	27	90
Оланзапин S1-220	29	83	142
Оланзапин S2-121	27	91	196
Оланзапин S3-221	24	42	61
Оланзапин S4-221	26	64	110
Оланзапин M1-010	14	25	42
Оланзапин M6-020	24	84	205
Оланзапин M7-121	40	106	205

Кроме того, результаты определения параметра PSD  $D(100)$ , полученные путем стратифицированного отбора проб с использованием устройства для отбора проб из серий, показывают, что частицы имеют PSD, характеризующееся  $D(99)$  менее примерно 250 мкм, менее примерно 210 мкм, или от примерно 60 до примерно 210 мкм.

Верхний предел предпочтительного диапазона  $D(90)$  может быть также ограничен в отношении присутствия самой крупной частицы, измеренной с помощью  $D(100)$ . В частности, форма II оланзапина, описанная в настоящей заявке, характеризуется тем, что  $D(100)$  меньше внутреннего диаметра иглы для введения. Например, стандартная игла калибра 21 и длиной 16 мм имеет диаметр приблизительно 0,49-0,51 мм.

На Фигурах 4А-4С показано PSD нерасфасованного АФИ в сравнении с PSD АФИ во флаконе после стерилизации. Фиг.4А: Оланзапин АФИ S1-920 (крайняя левая кривая), АФИ во флаконе после стерилизации (крайняя правая кривая). Фиг.4В: Оланзапин АФИ S3-020 до (нижняя кривая) и после стерилизации (верхняя кривая) показывает очень похожие кривые. Фиг. 4С: Оланзапин АФИ S1-220 (крайняя кривая чуть левее), АФИ во флаконе после стерилизации (кривая справа и чуть выше).

Все патентные документы и публикации включены в настоящую заявку посредством ссылок на те же расширенные источники, как если бы каждая отдельная публикация была специально включена посредством ссылки. Изобретение, проиллюстрированное здесь, может применяться на практике в отсутствие какого-либо элемента (элементов), специально не раскрытого в настоящей заявке. При этом, например, в каждом случае здесь любой из терминов «включающий» и «состоящий из» может быть заменен любым из двух других терминов. Для вышеупомянутых вариантов осуществления каждый вариант, раскрытый в настоящей заявке, рассматривается как применимый к каждому из других раскрытых вариантов осуществления. Например, элементы, указанные в описании АФИ, могут быть использованы в фармацевтической композиции, наборе и способе, описанных в настоящей заявке, и наоборот. Термины и выражения, которые были использованы, применяются в качестве терминов описания, а не ограничения, и при использовании таких терминов и выражений не предполагается исключение каких-либо эквивалентов показанных и описанных функций или их частей, но признается, что возможны различные модификации в рамках заявленного изобретения. Таким образом, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение было конкретно раскрыто в виде предпочтительных вариантов осуществления и необязательных признаков, специалисты в данной области техники могут рассмотреть возможность модификации и вариации представленных здесь концепций, и что такие модификации и вариации рассматриваются как входящие в объем этого изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Оланзапин или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, или плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до 0,44 г/мл, или любую их комбинацию.

2. Оланзапин по п.1, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм.

3. Оланзапин по п.2, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(90)$  от примерно 24 мкм до примерно 35 мкм.

4. Оланзапин по любому из пп.1-3, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм.

5. Оланзапин по п.4, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(3,2)$  от примерно 5,8 мкм до примерно 7,0 мкм.

6. Оланзапин по любому из пп.1-5, где плотность после уплотнения оланзапина составляет от примерно 0,35 г/мл до примерно 0,44 г/мл.

7. Оланзапин по любому из пп.1-6, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм и  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм.

8. Оланзапин по любому из пп.1-6, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм и плотностью после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до примерно 0,44 г/мл.

9. Оланзапин по любому из пп.1-6, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм и плотностью после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до примерно 0,44 г/мл.

10. Оланзапин по любому из пп.1-6, где распределение частиц по размерам характеризуется  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм,  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, и плотностью после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до примерно 0,44 г/мл.

11. Оланзапин по любому из пп.1-10, где сыпучесть оланзапина, измеренная порошковым реометром FT4, составляет примерно 2,0 или менее.

12. Оланзапин по п.11, где сыпучесть оланзапина, измеренная порошковым реометром FT4, составляет от примерно 1,0 до примерно 2,0. 1

13. Оланзапин по любому из пп.1-12, где RSD% массы наполнения составляет 1,5% или менее и/или где скорость наполнения составляет 14% или более.

14. Оланзапин по любому из пп.1-13, где оланзапин представляет собой форму II оланзапина.

15. Контейнер, содержащий оланзапин по любому из пп.1-14.

16. Контейнер по п.15, который представляет собой флакон, шприц или ампулу.

17. Контейнер по п.16, который представляет собой флакон.

18. Контейнер по любому из пп.15-17, содержащий от примерно 100 мг до примерно 1000 мг оланзапина или от примерно 300 мг до примерно 700 мг оланзапина.

19. Контейнер по любому из пп.15-18, где оланзапин подвергнут терминальной стерилизации.

20. Контейнер по любому из пп.15-18, где оланзапин является асептическим.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая оланзапин по любому из пп.1-14 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, которая представлена в форме раствора или суспензии для парентерального введения.

23. Фармацевтическая композиция по п.21 или п.22 в форме водной или неводной суспензии.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп.21-23, где одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают полимер или не-полимер.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где вспомогательное вещество содержит биоразлагаемый полимер и включает поли(лактид), поли(гликолид), поли(лактид-со-гликолид), поли-1-молочную кислоту, поли-D-молочную кислоту, полиэтиленгликоль или сополимер вышеуказанных соединений, поли(алифатические карбоновые кислоты), сополиоксалаты, поликапролактон, полидиоксанон, поли(ортокарбонаты), поли(ацетали), поли(молочную кислоту-капролактон), полиортоэферы, поли(гликолевую кислоту-капролактон), поли(аминокислоту), полиэфирамид, полиангидриды, полифосфазины, поли(алкиленалкилат), биоразлагаемый полиуретан, поливинилпирролидон, полиалкановую кислоту, альбумин, хитозан, казеин, воски или их смеси или сополимеры.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, дополнительно включающая растворитель.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп.21-26, в форме препарата для инъекций.

28. Фармацевтическая композиция по пп.27, во флаконе или в шприце.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп.21-28, содержащая от примерно 100 мг до примерно 1000 мг оланзапина.

30. Фармацевтическая композиция по п.29, содержащая примерно от 300 мг до примерно 700 мг оланзапина.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп.21-30, где композиция обеспечивает терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови для лечения нервно-психических заболеваний в течение по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 21 дня после введения пациенту.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, где композиция обеспечивает терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови в течение примерно 14 дней, примерно 21 дня, примерно 28 дней, примерно 30 дней, примерно 42 дней или примерно 56 дней.

33. Набор, содержащий оланзапин по любому из пп.1-14 или контейнер по любому из пп.15-20, и, необязательно, дополнительно содержащий фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, шприц и/или инструкции по применению.

34. Способ лечения субъекта, страдающего нервно-психическим заболеванием или иным образом нуждающегося в лечении, включающий введение субъекту оланзапина по любому из пп.1-14 или фармацевтической композиции по любому из пп.21-32, где оланзапин или фармацевтическая композиция обеспечивают терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови в течение по меньшей мере примерно 14 дней или по меньшей мере 21 дня после введения субъекту.

35. Способ по п.34, где оланзапин или фармацевтическая композиция обеспечивают терапевтически эффективную концентрацию оланзапина в плазме крови в течение примерно 14 дней, примерно 21 дня, примерно 28 дней, примерно 30 дней, примерно 42 дней или примерно 56 дней.

36. Способ по п.34 или п.35, где оланзапин вводят субъекту внутримышечно.

37. Способ по п.34 или 35, где оланзапин вводят субъекту подкожно.

38. Способ по любому из пп.34-37, в котором нервно-психическим заболеванием является шизофрения.

39. Способ по любому из пп.34-37, где нервно-психическим заболеванием является биполярное расстройство.

40. Способ заполнения контейнера оланзапином или его фармакологически приемлемой солью, включающий обеспечение оланзапина, имеющего распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(90)$  от примерно 20 мкм до примерно 37 мкм, распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(3,2)$  от примерно 5,5 мкм до примерно 7,5 мкм, или плотность после уплотнения от примерно 0,35 г/мл до 0,44 г/мл; или любую их комбинацию; и

заполнение контейнера с помощью полуавтоматической или полностью автоматической фасовочной машины;

в результате чего контейнер заполняется оланзапином или его фармацевтически приемлемой солью.

41. Способ заполнения контейнера оланзапином или его фармацевтически приемлемой солью, где  $RSD\%$  массы наполнения составляет менее 1,5%, или скорость фасовки составляет 14% или более,

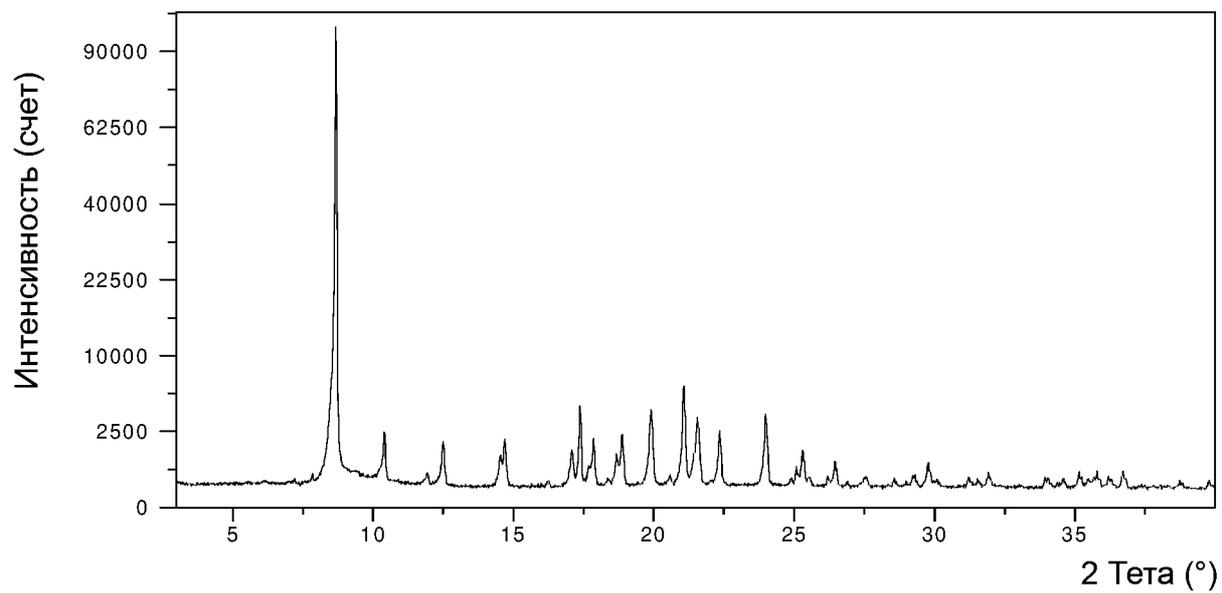
в результате чего контейнер заполняется оланзапином или его фармацевтически приемлемой солью.

42. Способ по п.40 или п.41, где  $RSD\%$  массы наполнения составляет 1,5% или менее, или от 1,0% до 1,5%.

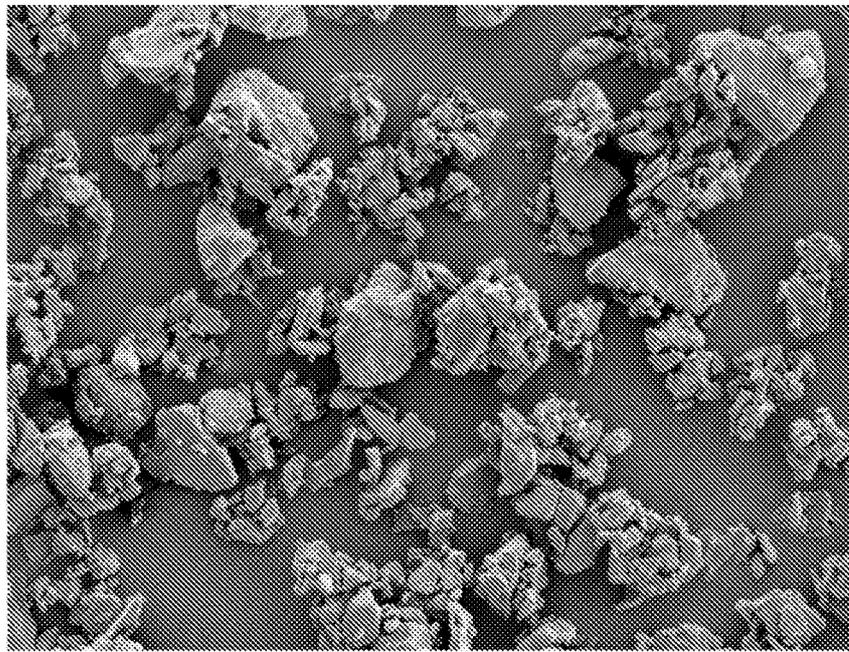
43. Способ по любому из пп.40-42, где скорость фасовки составляет 14% или более, или от 14% до 20%.

44. Способ по любому из пп.40-43, где контейнером является флакон, шприц, капсула, бутылка, саше или ампула.

45. Способ по п.44, где контейнером является флакон.

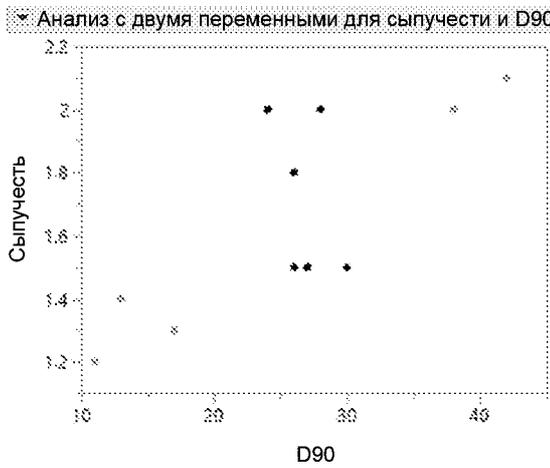


ФИГ. 1

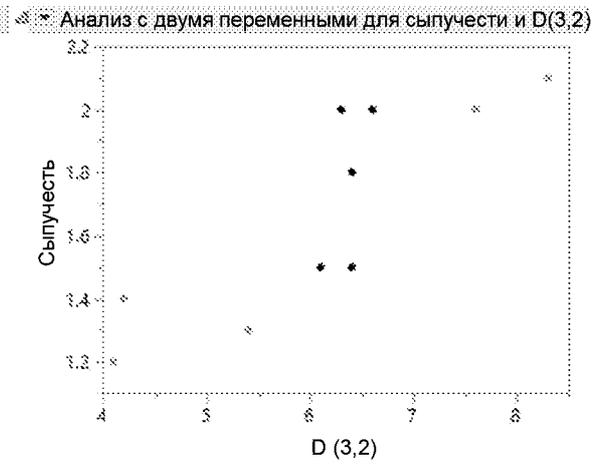


50 мкм

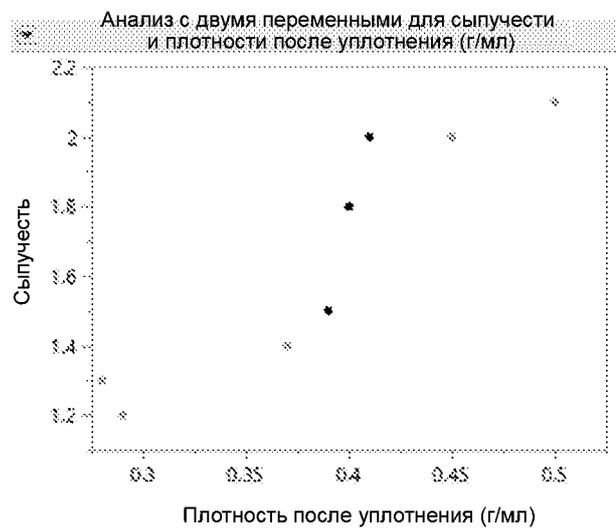
Фиг. 2



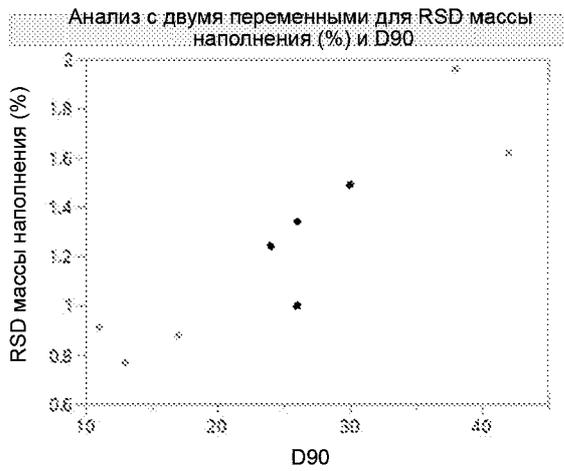
Фиг. 3А



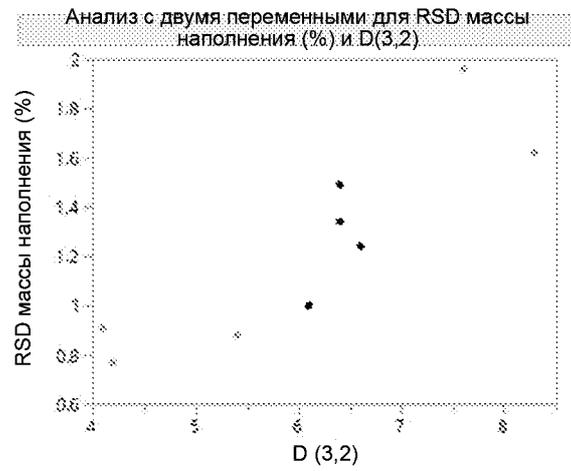
Фиг. 3В



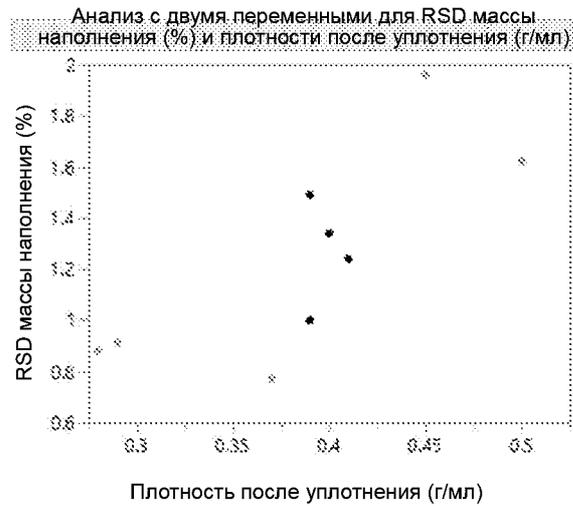
Фиг. 3С



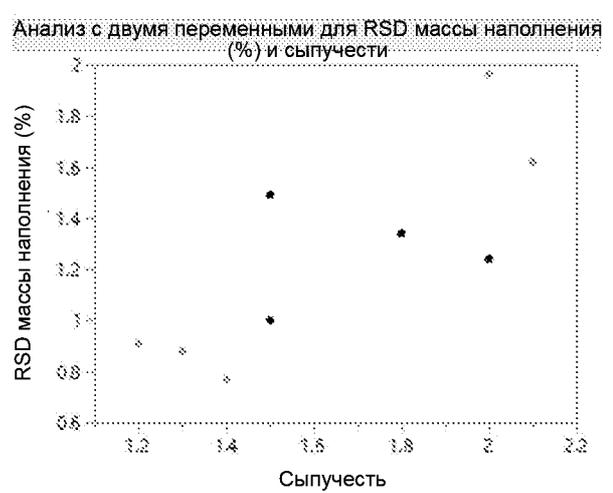
Фиг. 3D



Фиг. 3E

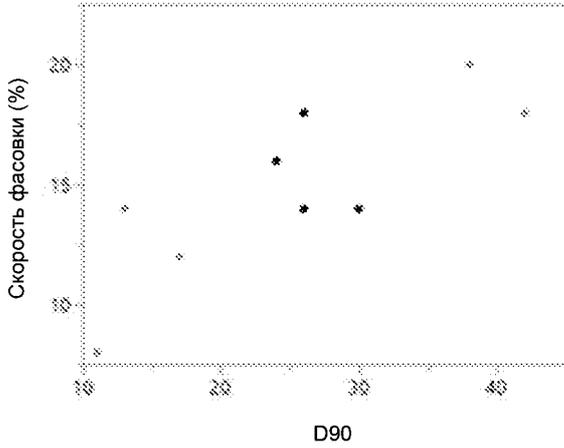


Фиг. 3F



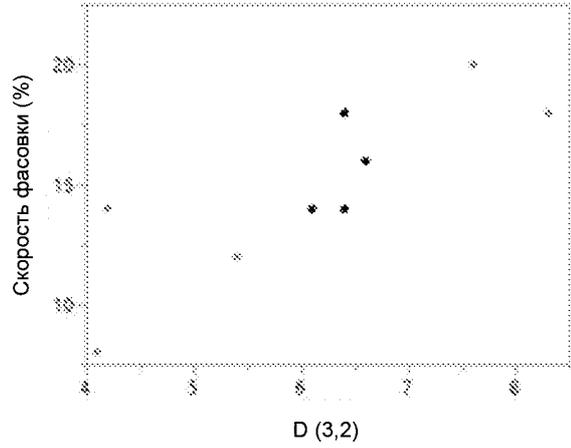
Фиг. 3G

Анализ с двумя переменными для скорости фасовки (%) и D90



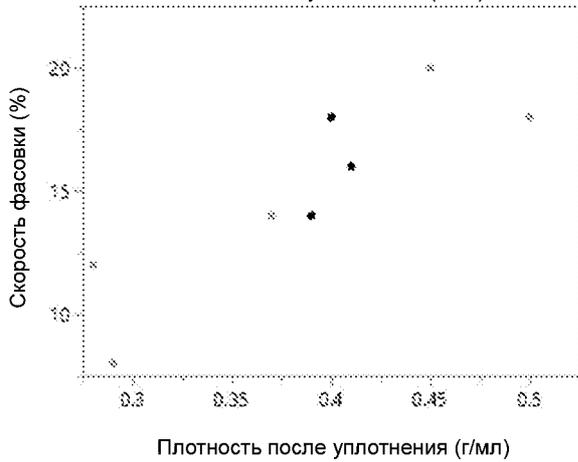
Фиг. 3H

Анализ с двумя переменными для скорости фасовки (%) и D(3,2)



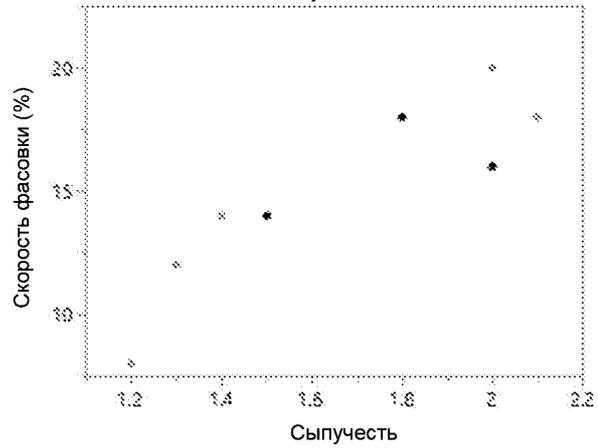
Фиг. 3J

Анализ с двумя переменными для скорости фасовки (%) и плотности после уплотнения (г/мл)

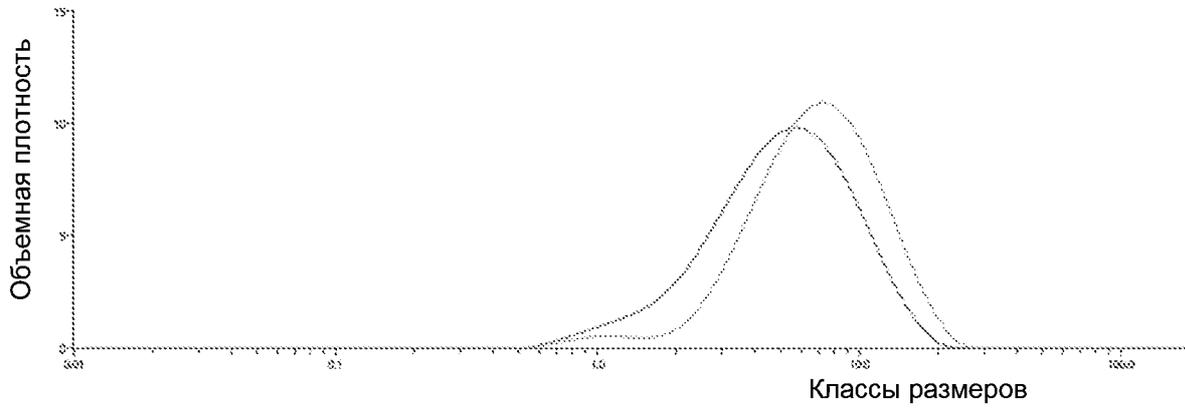


Фиг. 3K

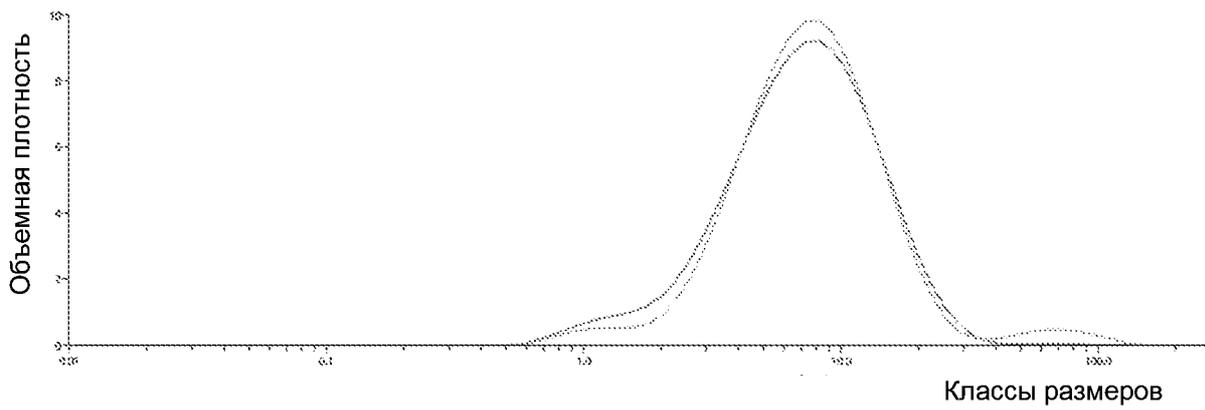
Анализ с двумя переменными для скорости фасовки (%) и сыпучести



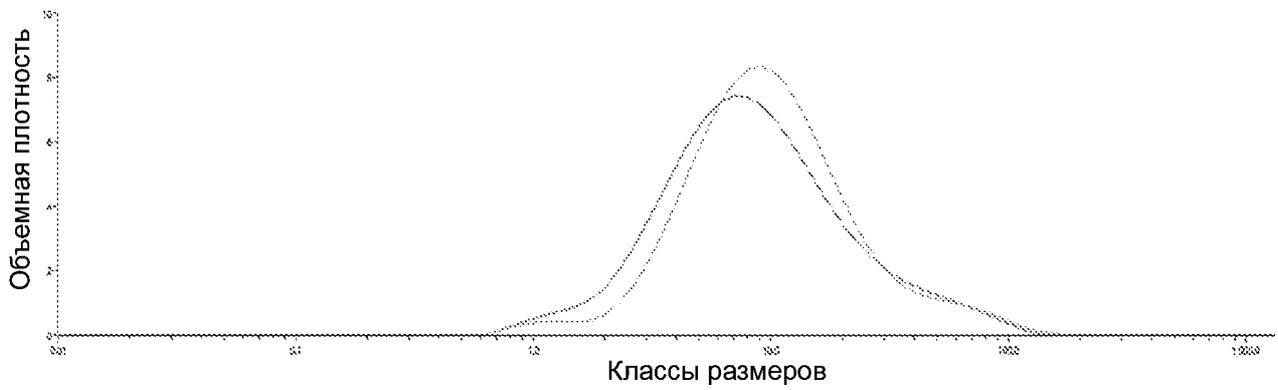
Фиг. 3L



Фиг. 4А



Фиг. 4В



Фиг. 4С