



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **319166**

(13) **B1**

(51) Int Cl<sup>7</sup>

A 61 K 45/06, 31/55, 31/135

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	19991381	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.09.09 PCT/US97/15874
(22)	Inng.dag	1999.03.22	(85)	Videreføringsdag	1999.03.22
(24)	Løpedag	1997.09.09	(30)	Prioritet	1996.09.23, US, 26884
(41)	Alm.tilgj	1999.03.22			
(45)	Meddelt	2005.06.27			
(73)	Innehaver	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, IN46285 INDIANAPOLIS, US			
(72)	Oppfinner	Franklin Porter Bymaster, 8545 North 650 East, IN46112 BROWNSBURG, US Kenneth Wayne Perry, Indianapolis, IN, US Gary Dennis Tollefson, Indianapolis, IN, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 765 Sentrum, 0106 OSLO, NO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Anvendelse av olanzapin i kombinasjon med fluoxetin og et farmasøytisk preparat omfattende denne kombinasjon.</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	V. P. Bakshi, Psychopharmacology, vol. 122, no. 2, 1995, s. 198-201 C. M. Beasley et al., Neuropsychopharmacology, vol. 14, no.2, 1996, s. 111-123 S. Budavari, The Merck Index, 1989, s. 655 F. Centorrino et al., American Journal of Psychiatry, vol. 153, no. 6, 1996, s. 820-822 S. Saxena et al., Journal of Clinical Psychiatry, vol. 57, no. 7, juli 1996, s. 303-306			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen tilveiebringer antipsykotiske fremgangsmåter og preparater.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av olanzapin i kombinasjon med fluoxetin for fremstilling av et farmasøytisk preparat og farmasøytiske preparater omfattende denne kombinasjon.

5

Psykososer er alvorlige mentale sykdommer karakterisert ved mangelfull eller tapt kontakt med virkelighet. Psykotiske pasienter kan også lide av hallusinasjoner og vrangforestillinger som del av sykdommer. Psykososer utløser en enorm emosjonell og økonomisk byrde på pasientene, deres familier og samfunnet som helhet. Mens mekanismene som er underliggende for disse sykdomstilfellene er lite kjente, gir terapier, oppdaget i den senere tid, nytt håp for behandling av psykotiske pasienter. Fremskritt i behandlingen av psykotiske tilstander har blitt oppnådd gjennom introduseringen av nye, atypiske antipsykotiske midler. Selv om bivirkningsprofilen til disse atypiske antipsykotiske midlene er langt overlegen i forhold til tradisjonelle midler, er vektøkning en bivirkning som har blitt observert hos pasienter behandlet med de atypiske antipsykotiske midlene.

10  
15

Virkingen av olanzapin på schizofreni når administrert alene er blant annet kjent fra V. P. Bakshi, *Psychopharmacology*, vol. 122, nr. 2, 1995, s. 198-201 og C. M. Beasley et al., *Neuropsychopharmacology*, vol. 14, nr. 2, 1996, s. 111-123.

20

Videre beskriver F. Centorrino et al., *American Journal of Psychiatry*, vol. 153, nr. 6, 1996, s. 820-822 virkingen av serotorin gjenopptaksinhibitoren fluoxetin på serumnivået av klozapin og norklozapin når fluoxitin og klozapin koadministreres.

25

25

Selv om disse nye midlene gir håp om betydelig forbedring av livenskvaliteten til psykotiske pasienter, er de ikke nødvendigvis gode nok til å behandle enhver psykotisk pasient. Siden psykotiske tilstander viser seg å ha en kompleks etiologi, kan noen schizofrene som viser depressive episoder under sykdomsforløpet, eller deprimerede individer som også har psykotiske trekk, ikke finne fullkommen hjelp ved anvendelse av kun ett atypisk antipsykotisk middel.

30

Oppfinnelsen tilveiebringer anvendelse av olanzapin i kombinasjon med fluoxetin for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en pasient som lider av eller er mottakelig for psykose, akutt mani, milde angsttilstander eller depresjon i kombinasjon med psykotiske episoder.

35

Oppfinnelsen tilveiebringer også et farmasøytisk preparat kjenntegnet ved at det omfatter en første komponent som er olanzapin i kombinasjon med en andre komponent som er fluoxetin.

- 5 I foreliggende dokument, blir alle temperaturer uttrykt i grader Celsius, og alle mengder, mengdeforhold og konsentrasjoner blir uttrykt i vektdele med mindre annet er angitt.

I de generelle uttrykkene i foreliggende oppfinnelse, er den første komponenten olanzapin som virker som et atypisk antipsykotisk middel. Det vesentlige trekket til et  
10 atypisk antipsykotisk middel er færre akutte ekstrapyramidale symptomer, spesielt dystoni, relatert til behandlingen sammenlignet med et typisk antipsykotisk middel som f.eks. haloperidol. Clozapin, det prototypiske atypiske antipsykotiske middelet, skiller seg fra de typiske antipsykotiske midlene med de følgende egenskapene: (1) større  
15 virkning i behandlingen av generell psykopatologi hos pasienter med schizofreni som ikke er mottakelige for typiske antipsykotiske midler; (2) større virkning i behandlingen av negative symptomer av schizofreni; og (3) mindre hyppige og kvantitativt mindre økning av serum prolaktinkonsentrasjoner forbundet med  
behandling (Beasley, et al., Neuropsychopharmacology, 14(2), 111-123, (1996)).

20 Olanzapin, 2-metyl-4-(4-metyl-1-piperaziny)-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepin er en kjent forbindelse som er nyttig i behandlingen av schizofreni, forstyrrelse av schizofreniform, akutt mani, milde angsttilstander og psykoser og blir beskrevet i U.S. patent nr. 5.229.382.

25 Likeledes, når oppfinnelsen betraktes i dens videste forstand, er den andre komponentforbindelsen fluoxetin som virker som en serotonin gjenopptakshemmer. Målingen av en forbindelses aktivitet ved den anvendelsen er nå et standard farmakologisk analyse. Wong, et al., Neuropsychopharmacology 8, 337 - 344 (1993).

30 Fluoxetin, N-metyl-3-(p-trifluormetylphenoxy)-3-fenylpropylamin, blir markedsført i form av hydrokloridsaltet, og som den racemiske blandingen av dens to enantiomerer. U.S. patent 4.314.081 er en tidlig referanse på forbindelsen. Robertson et al., J. Med. Chem. 31, 1412 (1988), beskrev separasjonen av R og S enantiomerene til fluoxetin og viste at deres aktivitet som serotonin opptakshemmerer ligner hverandre. I foreliggende  
35 beskrivelse vil ordet "fluoxetin" bli anvendt i betydning av ethvert syreaddisjonssalt eller den frie basen, og for å innbefatte enten den racemiske blandingen eller begge R og S enantiomerene;

Kombinasjonen av olanzapin og fluoxetin kan kombineres med andre atypiske antipsykotiske midler og andre serotonin gjenopptaksinhibitorer.

- 5 Det blir spesielt foretrukket at olanzapin er den Form II olanzapin polymorfe forbindelsen som har et typisk røntgenpulver-diffraksjonsmønster som beskrives ved de følgende avstandene mellom planene:

	<b>d</b>
10	10,2689
	8,577
	7,4721
	7,125
	6,1459
15	6,071
	5,4849
	5,2181
	5,1251
	4,9874
20	4,7665
	4,7158
	4,4787
	4,3307
	4,2294
25	4,141
	3,9873
	3,7206
	3,5645
	3,5366
30	3,3828
	3,2516
	3,134
	3,0848
	3,0638
35	3,0111
	2,8739
	2,8102

4

2,7217

2,6432

2,6007

- 5 Et typisk eksempel på et røntgendiffraksjonsmønster for Form II er som følger hvori  $d$  betyr avstanden mellom planene og  $I/I_1$  betyr de typiske relative intensitetene:

	<b>d</b>	<b>I/I<sub>1</sub></b>
10	10,2689	100,00
	8,577	7,96
	7,4721	1,41
	7,125	6,50
	6,1459	3,12
15	6,071	5,12
	5,4849	0,52
	5,2181	6,86
	5,1251	2,47
	4,9874	7,41
20	4,7665	4,03
	4,7158	6,80
	4,4787	14,72
	4,3307	1,48
	4,2294	23,19
25	4,141	11,28
	3,9873	9,01
	3,7206	14,04
	3,5645	2,27
	3,5366	4,85
30	3,3828	3,47
	3,2516	1,25
	3,134	0,81
	3,0848	0,45
	3,0638	1,34
35	3,0111	3,51
	2,8739	0,79
	2,8102	1,47

5

2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

5 Røntgendiffraksjonsmønstrene oppført heri, ble oppnådd ved anvendelse av et Siemens D5000 røntgenpulverdiffraktometer som har en kobber  $K_{\alpha}$  strålingskilde med bølgelengde  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ .

Det blir videre foretrukket at den Form II olanzapin polymorfe forbindelsen  
10 administreres som den vesentlig rene Form II olanzapin polymorfe forbindelsen.

“Vesentlig ren” som anvendt heri, betyr at Form II er bundet med mindre enn ca. 5% av Form I, foretrukket mindre enn ca. 2% av Form I, og mer foretrukket mindre enn ca. 1% av Form I. Videre vil “vesentlig ren” Form II inneholde mindre enn ca. 0,5% av  
15 liknende stoffer, hvori “liknende stoff” betyr uønskede kjemiske urenheter eller rest-løsemiddel eller vann. Spesielt bør “vesentlig ren” Form II inneholde mindre enn ca. 0,05% acetonitril, mer foretrukket, mindre enn ca. 0,005% acetonitril. Ytterligere bør den polymorfe forbindelsen ifølge oppfinnelsen inneholde mindre enn 0,5% av bundet vann.

20

Den polymorfe forbindelsen som er oppnåelig ved fremgangsmåten beskrevet i patentet ‘382 vil bli betegnet som Form I og har hovedsakelig et typisk røntgenpulverdiffraksjonsmønster som følger, oppnådd ved anvendelse av en Siemens D5000 røntgenpulverdiffraktometer, hvori  $d$  betyr avstanden mellom planene:

25

$d$

	9,9463
	8,5579
	8,2445
30	6,8862
	6,3787
	6,2439
	5,5895
	5,3055
35	4,9815
	4,8333
	4,7255

	6
	4,6286
	4,533
	4,4624
	4,2915
5	4,2346
	4,0855
	3,8254
	3,7489
	3,6983
10	3,5817
	3,5064
	3,3392
	3,2806
	3,2138
15	3,1118
	3,0507
	2,948
	2,8172
	2,7589
20	2,6597
	2,6336
	2,5956

25 Et typisk eksempel på et røntgendiffraksjonsmønster for Form I er som følger, hvori  $d$  betyr avstanden mellom planene og  $I/I_1$  betyr de typiske relative intensitetene:

	<b><math>d</math></b>	<b><math>I/I_1</math></b>
	9,9463	100,00
30	8,5579	15,18
	8,2445	1,96
	6,8862	14,73
	6,3787	4,25
	6,2439	5,21
35	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
5	4,4624	5,02
	4,2915	9,19
	4,2346	18,88
	4,0855	17,29
	3,8254	6,49
10	3,7489	10,64
	3,6983	14,65
	3,5817	3,04
	3,5064	9,23
	3,3392	4,67
15	3,2806	1,96
	3,2138	2,52
	3,1118	4,81
	3,0507	1,96
	2,948	2,40
20	2,8172	2,89
	2,7589	2,27
	2,6597	1,86
	2,6336	1,10
	2,5956	1,73

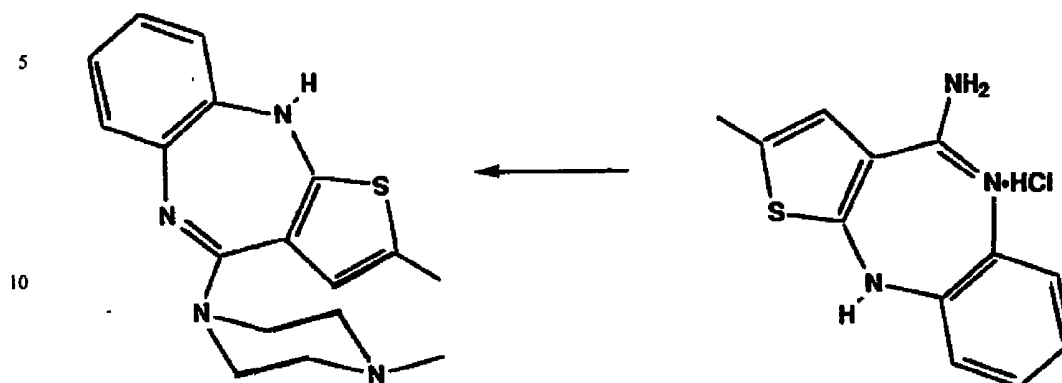
25

Røntgenpulverdiffraksjonsmønstrene heri ble oppnådd med en kobber  $K_{\alpha}$  med bølgelengde  $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ . Avstandene mellom planene i kolonnen merket "d" er i ångstrøm. De typiske relative intensitetene er i kolonnen merket " $I/I_1$ ".

30 Selv om Form II olanzapin blir foretrukket, vil det bli forstått at betegnelsen "olanzapin" som anvendt heri, omfatter alle solvater og polymorfe former med mindre annet er spesielt angitt.



**Preparat 1**  
Olanzapin av teknisk kvalitet



Mellomprodukt 1

15

I en egnet trehalskolbe ble det følgende tilsatt:

Dimetylsulfoksid (analytisk):	6 volumdeler
Mellomprodukt 1:	75 g
20 N-Metylpiperazin (reagens):	6 ekvivalenter

Mellomprodukt 1 kan bli fremstilt idet for fagmannen kjente fremgangsmåter anvendes. Fremstillingen av mellomproduktet I blir f.eks. beskrevet i patent '382.

En nitrogen sprederlinje ble tilført under overflaten for å fjerne ammoniakk dannet  
 25 under reaksjonen. Reaksjonen ble oppvarmet til 120°C og opprettholdt ved den  
 temperaturen gjennom reaksjonsvarigheten. Reaksjonene ble fulgt ved HPLC inntil 5%  
 av mellomproduktet 1 var uomsatt tilbake. Etter fullstendig reaksjon, fikk blandingen  
 anledning til å avkjøle sakte til 20°C (ca. 2 timer). Reaksjonsblandingen ble deretter  
 overført til en egnet trehalset rundbundet kolbe og et vannbad. Under omrøring ble det  
 30 til denne løsningen tilsatt 10 volumdeler metanol av reagenskvalitet og reaksjonen ble  
 omrørt ved 20°C i 30 minutter. Tre volumdeler vann ble langsomt tilsatt over ca. 30  
 minutter. Reaksjonsoppslemmingen ble avkjølt til 0 til 5°C og omrørt i 30 minutter.  
 Produktet ble filtrert og den våte filterkaken ble vasket med avkjølt metanol. Den våte  
 filterkaken ble tørket over natten under vakuum ved 45°C. Produktet ble identifisert  
 35 som teknisk olanzapin.

Utbytte: 76,7%; Virkestyrke: 98,1%.

**Preparat 2**

## Form II olanzapin polymorf forbindelse

- 5 En 270 g prøve med 2-metyl-4-(4-metyl-1-piperaziny)-10H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin av teknisk kvalitet ble suspendert i vannfri etylacetat (2,7 l). Blandingen ble oppvarmet til 76°C og opprettholdt ved 76°C i 30 minutter. Blanding ble avkjølt til 25°C. Det resulterende produktet ble isolert ved anvendelse av vakuumfiltrering. Produktet ble identifisert som Form II ved anvendelse av røntgenpulveranalyser.
- 10 Utbytte: 197 g.

Fremgangsmåte for fremstilling av Form II beskrevet ovenfor, tilveiebringer et farmasøytisk glimrende produkt som har virkestyrke  $\geq 97\%$ , sum av liknende stoffer  $< 0,5\%$  og et isolert utbytte på  $> 73\%$ .

15

- Det vil av fagmannen bli forstått at de fleste eller alle forbindelsene anvendt i foreliggende oppfinnelse er i stand til å danne salt, og at de saltformene vanligvis blir anvendt i farmasøytiske midler, ofte fordi de kan krystalliseres og renses lettere enn det de frie basene kan. Anvendelsen av de farmasøytiske midlene beskrevet ovenfor som
- 20 salter, blir i alle tilfeller omfattet av foreliggende beskrivelse, og blir ofte foretrukket, og de farmasøytisk egnede saltene til alle forbindelsene blir innbefattet deres betegnelser.

- Mange av forbindelsene anvendt i foreliggende oppfinnelse er aminer, og reagerer følgelig med en hvilken som helst av et antall av uorganiske og organiske syrer for å
- 25 danne farmasøytisk egnede syreaddisjonssalter. Siden noen av de frie aminene i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er typiske oljer ved romtemperatur, blir det foretrukket at de frie aminene blir omdannet til deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter for å lette håndtering og administrering, siden disse ordinært er faste ved romtemperatur. Syrer som vanligvis blir anvendt for å danne slike salter, er
- 30 uorganiske syrer som f.eks. hydroklorisyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende og organiske syrer som f.eks. p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, oksalsyre, p-bromfenylsulfonsyre, karbonsyre, ravsyre, sitronsyre, benzosyre, eddiksyre og lignende. Eksempler på slike farmasøytisk akseptable salter er således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt, fosfat, monohydrogenfosfat,
- 35 dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, dekanooat, kaprylat, akrylat, format, isobutyrat, kaproat, heptanoat, propiolat, oksalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, heksyn-1,6-dioat,

benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroksybenzoat, metoksybenzoat, ftalat, sulfonat, xylensulfonat, fenylacetat, fenylpropionat, fenylbutyrat, citrat, laktat,  $\beta$ -hydroksybutyrat, glykollat, tartrat, metansulfonat, propansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, mandelat og lignende. Foretrukne farmasøytisk akseptable salter er de dannet med hydroklorsyre, oksalsyre eller fumarsyre.

### Administrering

Doseringene av legemidlene anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse må, i de endelige analysene, fastsettes av den behandlende legen som leder saken, som anvender kunnskap om legemidlene i kombinasjon med egenskapene til legemidlene som er fastsatt ved kliniske prøver, og pasientenes særpreg, innbefattende andre sykdommer enn den som legen behandler pasienten for. Generelle rammer for doseringene, og noen foretrukne doseringer, kan og vil bli gitt her. Doseringsretningslinjer for noen av legemidlene vil først bli gitt separat; for å skape en retningslinje for enhver ønsket kombinasjon, én ville velge retningslinjene for hvert av komponentlegemidlene.

Olanzapin: fra ca. 0,25 til 60 mg, en gang/dag; foretrukket fra 1 til 30 mg, en gang/dag; og mest foretrukket 1 til 25 mg en gang/dag;

20

Fluoxetin: fra ca. 1 til ca. 80 mg, en gang/dag; foretrukket, fra ca. 10 til ca. 40 mg en gang/dag; foretrukket for bulimi og tvangs-kompulsiv sykdom, fra ca. 20 til ca. 80 mg en gang/dag;

I mer generelle vendinger, ville en skape en kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse ved å velge en dosering av første og andre komponentforbindelser ifølge betydningen av den ovennevnte retningslinjen.

Den sammensatte terapien som anvender et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse utføres ved administrering av en første komponent sammen med den andre komponenten på enhver måte som tilveiebringer virksomme nivåer av forbindelsene i kroppen på samme tid. Alle de gjeldende forbindelsene er oralt tilgjengelige og blir normalt administrert oralt, og således er oral administrering av den sammensatte kombinasjonen foretrukket. De kan administreres sammen, i en enkel doseringsform, eller administreres separat.

35

Oral administrering er imidlertid ikke den eneste administreringsveien eller enda den eneste foretrukne administreringsveien. Transdermal administrering kan f.eks. være svært ønskelig for pasienter som er glemsomme eller vrange når det gjelder å ta oral medisin. Administreringsveien kan varieres på enhver måte, begrenset av de fysiske egenskapene til legemiddelet og komforten til pasienten og omsorgsgiveren.

Den sammensatte kombinasjonen kan administreres som en enkel farmasøytisk sammensetning, og sådan er farmasøytiske sammensetninger som innlemmer begge forbindelsene viktige utførelser av foreliggende oppfinnelse. Slike sammensetninger kan anta enhver fysisk form som er farmasøytisk egnet, men oralt anvendelige farmasøytiske sammensetninger blir fortrinnsvis foretrukket. Slike sammensatte farmasøytiske sammensetninger inneholder en virksom mengde av hver av forbindelsene, der effektiv mengde vedrører den daglige dosen av sammensetningene som skal bli administrert. Hver sammensatt doseringsenhet kan inneholde den daglige dosen av alle forbindelser, eller kan inneholde en fraksjon av de daglige dosene, som f.eks. en tredjedel av dosene. Hver doseringsenhet kan alternativt inneholde hele dosen med en av forbindelsene, og en fraksjon av dosen med de andre forbindelsene. Ved et slikt tilfelle ville pasienten daglig ta én av kombinasjonsdoseringsenhetene og én eller flere enheter inneholdende kun de andre forbindelsene. Mengdene av hvert legemiddel som hver doseringsenhet inneholder, avhenger av identiteten til legemidlene valgt for behandlingen, og andre faktorer som f.eks. indikasjonen for hvilken sammensatt behandling blir gitt.

De inerte bestanddelene og fremstillingsmåten til de sammensatte farmasøytiske sammensetningene er konvensjonelle, bortsett fra nærværet av kombinasjonen ifølge foreliggende oppfinnelse. De vanlige fremgangsmåtene for fremstilling anvendt i farmasøytisk vitenskap kan anvendes her. Alle de vanlige sammensetningstypene kan anvendes, innbefattende tablett, tyggbare tablett, kapsler, løsninger, parenterale løsninger, intranasale sprayer eller pulver, trokéer, stikkpiller, transdermale plaster og suspensjoner. Sammensetningene kan generelt inneholde fra ca. 0,5% til ca. 50% av de samlede forbindelsene, avhengig av de ønskede dosene og preparattypen som skal anvendes. Mengden av forbindelsene blir imidlertid best definert som den virksomme mengden, det betyr, mengden av hver forbindelse som tilveiebringer den ønskede dosen til pasienten som trenger slik behandling. Aktiviteten til de sammensatte kombinasjonene avhenger ikke av naturen til preparatet, slik blir sammensetningene valgt og formulert utelukkende for komfort og økonomi. Enhver av kombinasjonene

kan fremstilles i enhver ønsket sammensetningsform. En viss redegjørelse for forskjellige sammensetninger vil bli gitt, fulgt av noen typiske formuleringer.

5 Kapsler blir fremstilt ved at forbindelsen blandes med et egnet fortynningsmiddel og ved at det fylles korrekt mengde av blandingen på kapsler. De vanlige fortynningsmidlene innbefatter inerte pulveriserte substanser som f.eks. stivelse av mange forskjellige slag, pulverisert cellulose, spesielt krystallinsk- og mikrokrystallinsk cellulose, sukker som f.eks. fruktose, mannitol og sukrose, mel av korn og lignende spiselige pulver.

10 Tabletter blir fremstilt ved direkte kompresjon, ved våt granulering eller ved tørr granulering. Formuleringene deres innlemmer vanligvis fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler og disintegratorer såvel som forbindelsen. Typiske fortynningsmidler innbefatter f.eks. forskjellige typer stivelse, laktose, mannitol, kaolin, 15 kalsiumfosfat eller -sulfat, uorganiske salter som f.eks. natriumklorid og pulverisert sukker. Pulveriserte cellulosederivater er også nyttige. Typiske tablett-bindemidler er substanser som f.eks. stivelse, gelatin og sukker som f.eks. laktose, fruktose, glukose og lignende. Naturlige og syntetiske gummier er også egnet, innbefattende akasie, alginater, metylcellulose, polyvinylpyrrolidin og lignende. Polyetylglykol, 20 etylcellulose og voks kan også fungere som bindemidler.

Ved en tablettfremstilling er et smøremiddel nødvendig for å hindre tablettene og stansene i å sitte fast i pressformen. Smøremiddelet blir valgt fra faste slippmidler som talkum, magnesium- og kalsiumstearat, stearinsyre og hydrogenerte vegetabiliske oljer.

25 Tablettedisintegratorer er substanser som sveller når de blir fuktet for å løse opp tablettene og frigjøre forbindelsen. De innbefatter stivelser, leirer, celluloser, alginer og gummier. Mer spesielt kan f.eks. mais- og potetstivelser, metylcellulose, agar, bentonitt, trecellulose, pulverisert naturlig svamp, kation-bytterharpiks, alginsyre, guar gummi, 30 sitrusmasse og karboksymetylcellulose anvendes, såvel som natriumlaurylsulfat.

Enteriske preparater blir ofte anvendt for å beskytte en aktiv bestanddel fra det sterke syreinnholdet i magen. Slike preparater blir dannet ved å belegge en fast doseringsform med et belegg av en polymer som er uløselig i sure miljøer, og løselig i basiske miljøer. 35 Belegg som celluloseacetatfталat, polyvinylacetatfталat, hydroksypropylmetylcellulosefталat og hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuccinat tjener som eksempler. Det blir foretrukket å fremstille duloksetin- og duloksetin-

inneholdende kombinasjoner som enteriske preparater, og enda mer foretrukket å fremstille dem som enteriske piller.

5     Tabletter blir ofte belagt med sukker som et aroma- og tetningsmiddel. Forbindelsene kan også bli fremstilt som tyggbare tabletter, ved anvendelse av store mengder av behagelig-smakende substanser som f.eks. mannitol i formuleringen, som nå er veletablert praksis. Øyeblikkelig oppløselige tablett-lignende preparater blir nå også ofte anvendt for å forsikre at pasienten konsumerer doseringsformen, og for å unngå problemet som noen av pasientene har med å svelge faste objekter.

10    Når det ønskes å administrere kombinasjonen som en stikkpille, kan de vanlige basisene anvendes. Kakaosmør er en tradisjonell stikkpillebasis, som kan bli modifisert ved tilsetning av vokser for å heve dens smeltepunkt noe. Vannblandbare stikkpillebasiser innbefattende, spesielt polyetylenglykoler med forskjellige molekylvekter blir også  
15    utstrakt anvendt.

Transdermale plaster har i den senere tid blitt populære. Typisk omfatter de en harpiksholdig sammensetning hvori legemidlene vil løses opp, eller delvis løses opp, som holdes i kontakt med huden ved et belegg som beskytter sammensetningen. Mange  
20    patenter har i den senere tid blitt meddelt på dette området. Andre, mer kompliserte plasterpreparater anvendes også, spesielt de som har en membran gjennomboret med uttallige porer som legemidlene blir pumpet gjennom ved osmotisk virkning.

De følgende typiske preparatene/formuleringene blir tilveiebrakt for å tilfredsstille  
25    interessen og informasjonen til den farmasøytiske fagmannen.

**Preparat 1**

Harde gelatinkapsler blir fremstilt ved anvendelse av de følgende bestanddelene:

5

	Mengde (mg/kapsel)
Olanzapin	25 mg
10 Fluoxetin, racemisk, hydroklorid	20
Stivelse, tørket	150
Magnesiumstearat	10
	<hr/>
Sum	210 mg

15

**Preparat 2**

En tablett blir fremstilt ved anvendelse av bestanddelene nedenfor:

20

	Mengde (mg/kapsel)
Olanzapin	10
Fluoxetin, racemisk, hydroklorid	10
25 Cellulose, mikrokrystallinsk	275
Silikondioksid, damputfelt	10
Stearinsyre	5
	<hr/>
Sum	310 mg

30

Komponentene blir blandet og komprimert for å forme tabletter som hver veier 465 mg.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer preparater for behandling av psykotiske tilstander og mild angst med atypiske antipsykotiske midler uten den ledsagende vekt-  
 35 økningen som typisk blir observert ved slik behandling, hvilket gir et markert og en uventet fordel for pasienten. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en potensiering av konsentrasjonsøkningen av noradrenalin observert som en virkning av

administrering av en første komponentforbindelse, ved administrering av en andre komponentforbindelse.

5 Foreliggende oppfinnelse er spesielt egnet for anvendelse i behandlingen av bipolare forstyrrelser, mani (blandet tilstand), schizoaffective forstyrrelser karakterisert ved forekomsten av en depressiv episode i løpet av sykdomsperioden, og depresjoner med psykotiske trekk. Slike forstyrrelser kan ofte være resistente mot behandling med et anti-psykotisk middel alene.

10 Foreliggende oppfinnelse er også nyttig for behandlingen av premenstruelt syndrom (PMS) og anorexia nervosa. Videre er foreliggende oppfinnelse nyttig for behandling av aggresjonen/volden som kan forbindes med visse forstyrrelser. Disse forstyrrelsene innbefatter, men er ikke begrenset til, mani, schizofreni, schizoaffective forstyrrelser, stoffmisbruk, hodeskade og mental retardasjon.

15

Psykotiske tilstander som kan behandles med foreliggende preparat ved adjunktiv terapi, innbefatter schizofreni, sykdommer av schizofreniform, akutt mani, schizoaffective forstyrrelser og depresjon med psykotiske trekk. Navnene som er gitt disse tilstandene representerer mangfoldige sykdomstilstander. Den følgende fortegnelsen illustrerer et  
20 antall av disse sykdomstilstandene, mange av dem er klassifisert i "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4. utgave, publisert av "American Psychiatric Association" (DSM). DSM kodenumrene til disse sykdomstilstandene blir gitt nedenfor, når tilgjengelige, til fordel for leseren.

25	Paranoid form for schizofreni	295,30
	Desorganisert form for schizofreni	295,10
	Kataton form for schizofreni	295,20
	Udifferensiert form for schizofreni	295,90
	Resterende form for schizofreni	295,60
30	Schizofreniform for forstyrrelse	295,40
	Schizoaffectiv forstyrrelse	295,70
	Schizoaffectiv forstyrrelse av den depressive typen	
	Stor depressiv forstyrrelse med psykotiske trekk	296,24, 296,34.

35 Psykoser blir ofte forbundet med andre sykdommer og tilstander, eller forårsaket av slike andre tilstander. De blir f.eks. forbundet med neurologiske tilstander, endokrine tilstander, metabole tilstander, væske- eller elektrolyttubalanser, hepatiske- eller



nyresykdommer, og autoimmune forstyrrelser med involvering av sentralt nervesystem. Psykoser kan også forbindes med bruk eller misbruk av visse stoff. Disse stoffene innbefatter, men er ikke begrenset til, kokain, metylfenidat, deksmetason, amfetamin og liknende stoff, hallucinogener, innåndende midler, opioider, fencyklidin, sedativer, 5 hypnotika og anxiolytika. Psykotiske forstyrrelser kan også oppstå i forbindelse med avvenning fra visse stoff. Disse stoffene innbefatter, men er ikke begrenset til, sedativer, hypnotika og anxiolytika. Utførelsesformene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttig for behandling av psykotiske tilstander forbundet med enhver av disse tilstandene.

10

#### Mikrodialyseforsøk med monoaminer

Sprague-Dawley rotter (Harlan eller Charles River) som veier 270 - 300 gram får mikrodialyseprober kirurgisk implantert under kloralhydrat-/pentobarbital anestesi (170 15 og 36 mg/kg i.p. i 30% propylenglykol, 14% etanol) (Perry og Fuller, virkning av fluoxetin på serotonin og dopaminkonsentrasjon i rotte-hypothalamus etter administrering av fluoxetin pluss L-5-hydroksytryptofan, Life Sci., 50, 1683 - 90 (1992)). Et David Kopf stereotaksisk instrument blir anvendt for å implantere proben unilateralt i hypothalamusen ved koordinater rostral -1,5 mm, lateral -1,3 mm og ventral 20 -9,0 mm (Paxinos og Watson, 1986). Etter en 48 timers rekonvalisensetid blir rottene plassert i en stor plastballe med et montert væskesivelsystem (CMA/120 system for fritt bevegende dyr, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN). Filtrert kunstig cerebrospinalvæske (CSF) (150 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,7 mM CaCl<sub>2</sub> og 0,9 mM MgCl<sub>2</sub>) blir perfundert gjennom proben ved en hastighet på 1,0 ml/min. Den utgående 25 dialysatledningen blir tilpasset til en tiports HPLC ventil med en 20 µl sløyfe. Ved slutten av hver 30 minutters prøvetakingsperiode, blir dialysatet som er samlet i sløyfen, injisert i en analytisk kolonne (Spherisorb 3 µ ODS<sub>2</sub>, 2 x 150 mm, Keystone Scientific).

Fremgangsmåten anvendt for å måle monoaminer er som beskrevet av Perry og Fuller 30 (1992). I korthet blir dialysat samlet i den 20 µl sløyfen analysert for 5-HT, NE og DA. 20 µl injeksjonen går videre til kolonnen med en mobil fase som oppløser NE, DA og 5-HT: 75 mM kaliumacetat, 0,5 mM etylendiamintetraeddiksyre, 1,4 mM natriumoktansulfonsyre og 8% metanol, pH 4,9. Den mobile fasen til aminkolonnen blir levert med en strømningsprogrammerbar pumpe med en innledende 35 strømningshastighet på 0,2 ml/min. som øker til 0,3 ml/min. ved 5 minutter og som deretter reduseres tilbake til 0,2 ml/min. i 26 minutter med en total driftstid på 30 min. Strømningsprogrammering blir anvendt for å eluere 5-HT innen en 25 minutters

tidsperiode. Den elektrokjemiske detektoren (EG&G, Model 400) til aminkolonnen blir innstilt til et potensial på 400 mV og en sensitivitet på 0,2 nA/V. Basisnivå blir målt minst 90 minutter før legemiddeladministrering. Legemidlene blir fremstilt i filtrert avionisert vann (volum 0,25 - 0,3 ml) for administrering av de ønskede dosene.

Patentkrav

1.

5 Anvendelse av olanzapin i kombinasjon med fluoxetin for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en pasient som lider av eller er mottakelig for psykose, akutt mani, milde angsttilstander eller depresjon i kombinasjon med psykotiske episoder.

2.

10 Anvendelse ifølge krav 1, hvor preparatet er beregnet for oral administrering.

3.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor pasienten lider av schizofreni.

15 4.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor pasienten lider av en schizoaffektiv forstyrrelse.

5.

20 Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av paranoid schizofreni type 295.30.

6.

Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av desorganisert schizofreni type 295.10.

25 7.

Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av katatonisk schizofreni type 295.20.

8.

30 Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av udifferensiert type 295.90.

9.

Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av gjenværende schizofreni type 295.60.

35

10.

Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av en schizofren form for forstyrrelse 295.40.

5 11.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor pasienten lider av schizoaffektiv forstyrrelse 295.70.

12.

10 Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av schizoaffektiv forstyrrelse av den depressive typen.

13.

Anvendelse ifølge krav 1 til 2, hvor pasienten lider av større depressiv forstyrrelse med psykotiske trekk 296.24, 296.34.

15

14.

Anvendelse ifølge krav 1-2, hvor pasienten lider av eller er mottakelig for bipolare forstyrrelser.

20 15.

Anvendelse ifølge krav 1-2, hvor pasienten lider av eller er mottakelig for bipolare forstyrrelser som er resistente for behandling alene med et antipsykotisk middel.

16.

25 Anvendelse ifølge krav 1-2, hvor pasienten lider av eller er mottakelig for schizoaffektive forstyrrelser kjennetegnet ved forekomsten av en depressiv episode under sykdomsperioden som er resistent for behandling alene med et antipsykotisk middel.

30 17.

Anvendelse ifølge krav 1-2, hvor pasienten lider av eller er mottakelig for behandling av aggresjon/vold forbundet med forstyrrelser valgt blant gruppen bestående av mani, schizofreni, schizoaffektive forstyrrelser, stoffmisbruk, hodeskade og mental retardering.

35

18.

Anvendelse ifølge krav 1-2, hvor pasienten lider av eller er mottakelig for psykose forbundet med neurologiske tilstander, endokrine tilstander, metabolske tilstander, fluid- eller elektrolyttubalanse, hepatiske eller renale sykdommer og autoimmunforstyrrelser  
5 hvor sentralnervesystemet er involvert.

19.

Anvendelse ifølge krav 1-2, hvor pasienten lider av eller er mottakelig for psykoser forbundet med anvendelse eller misbruk av stoffer utvalgt fra gruppen bestående av  
10 kokain, metylfenidat, deksmetason, amfetamin og relaterte stoffer, cannabis, hallusinogener, innåndningsstoffer, opioider, fencyklidin, beroligende midler, hypnotiske midler og angstdempende midler.

20.

15 Anvendelse ifølge krav 1-2, hvor pasienten lider av eller er mottakelig for psykotiske forstyrrelser forbundet med abstinenser for gruppen bestående av beroligende midler, hypnotiske midler og angstdempende midler.

21.

20 Anvendelse ifølge et eller flere av kravene 1-20, hvor fluoxetin er fluoxetinhydroklorid.

22.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en første komponent som er olanzapin i kombinasjon med en andre komponent  
25 som er fluoxetin.

23.

Preparat ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er tilpasset til oral administrering.  
30

24.

Preparat ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at den første komponenten er Form II olanzapin.

35 25.

Preparat ifølge krav 22 eller 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter olanzapin i en mengde på 0,25 - 50 mg.

26.

Preparat ifølge krav 22 eller 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter olanzapin i en mengde på 1 til 30 mg.

5

27.

Preparat ifølge krav 22 eller 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter olanzapin i en mengde på 1 til 25 mg.

10 28.

Preparat ifølge krav 22 eller 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter fluoxetin i en mengde på 10 til 40 mg.

29.

15 Preparat ifølge krav 22 eller 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter fluoxetin i en mengde på 20 til 80 mg.

30.

20 Preparat ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en første komponent som er olanzapin og en andre komponent som er fluoxetin hydroklorid.

31.

25 Farmasøytisk preparat ifølge krav 30, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder fra 1 til 25 mg olanzapin og fra 1 til 80 mg fluoxetin hydroklorid.

32.

30 Farmasøytisk preparat ifølge krav 30, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder fra 1 til 25 mg olanzapin og fra 10 til 40 mg fluoxetin hydroklorid.

33.

35 Farmasøytisk preparat ifølge krav 30, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder fra 1 til 25 mg olanzapin og fra 20 til 80 mg fluoxetin hydroklorid.