

X.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

03-113784

Delegatura de propiedad industrial

División de Nuevas Creaciones

P.I (PCT)

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No 03-113784.

54 TITULO Formacion liofilizada de 2-metil-
tiem-benzabiazepina

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00

71 SOLICITANTE ELI Lilly And Company

DOMICILIO Indianapolis, Indiana 46285 Estados
Unidos

74 APODERADO Carlos R Olarte

22 BOGOTA, D C, Diciembre 31, 2003

QF
SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 113784 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 64114/04 00000000

10110-1 ..

Fecha (MM/AA): 2003-12-31 13:22:53

Origen : 011 PCT (PAH/M) 3/5 6-02. No. 1 911 PM - 0-100

Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

licación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☐

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: Indianapolis, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: KURT DOUGLAS DEKEMPER; LEE ALAN FITES; STEVEN L. NAIL

Dirección: 449 East King Street, Franklin, IN 46131 US; 1806 Fox Cliff North, Martinsville, IN 46151 US; 5801 Fann Ridge Road, West Lafayette, IN 47906 US.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/19799

Fecha Julio 5, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/007912

Fecha Enero 30, 2003

⑥

Título (54)

FORMULACION LIOFILIZADA DE 2-METIL-TIENO-BENZODIAZEPINA.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K9/00

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Julio 20, 2001

Junio 7, 2002

(31) Número de Solicitud

60/306,829

60/386,474

⑨

Comprobante de pago No. 84,528; 59,854.

Fecha 11-20-03; 08-22-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

ANEXOS

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☒ | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud |
| ☐ | Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica |
| ☒ | Poderes, si fuere el caso |
| ☐ | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante |
| ☐ | Declaraciones |
| ☒ | Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) |
| ☒ | Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) |
| ☒ | Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA) |
| ☒ | Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA |
| ☐ | De ser el caso, copia del contrato de acceso |
| ☐ | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas |
| ☐ | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico |
| ☐ | Acta final 12 x 12 |
| ☐ | De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud |
| ☐ | De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional. |
| ☒ | Otros: Búsqueda Internacional |

11 FIGURA CARATERISTICA

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The paper has rounded corners and a thin black border around its edges. There are no markings, text, or drawings on the page.

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Brá T.P. 74295

3

INDICACION: 03113784 00000000 Folios: 03
Fecha (ANO): 2003-12-31 13:27:34
Trámite : 011 PCI-PATENTE 379 FINE NACE 411 vinculación
Dependencia: 2824 DIVISION DE MARCA Y DISEÑO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 04,526
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19898164	20/11/2003	99,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
100	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20 FOTOCOPIAS (CADA HOJA)
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SUM: DIEZ MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,654
FECHA : AGOSTO 22 DE 2003

Substituto y (Omnibus)
Radicacion : 43114741 00000000
Fecha (VNO): 2003-12-31 13:22:53
Origen : 011 PCI-PALM 3/3 1000 1000 1000 1000
Dependencia: 2020 DIVISION DE RECURSOS HUMANOS

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6127195	22/08/2003	12,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
TOTAL :		\$ 60,000.00

SON: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

NIT : 800176089-2

SUPLENDOGICIA Y CANCELACION

Radicacion : 82113794 00000000

Folios: 43

Fecha (Giro): 2003-12-21 13:22:53

Tramite : 011 PCI-PAIENI JPS FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2120 DIVISION DE NUEVAS CANCELACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,614
FECHA : AGOSTO 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6127195	22/08/2003	12,930,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

COMO NOTARIO ONCE DE ESTA
CIUDAD NUNCA CONTA QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TIENDO A LA VISTA.

NO NOV-2003

BOROTIA, D.C. - COLOMBIA
FERNANDO DE BAUTISTA
#2003ONCE (11)

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

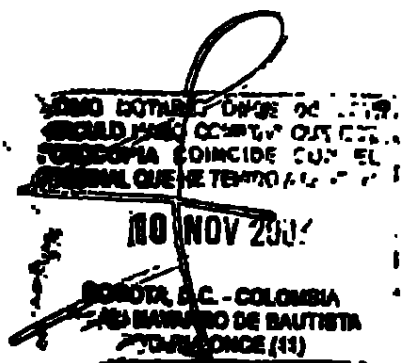
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-85 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

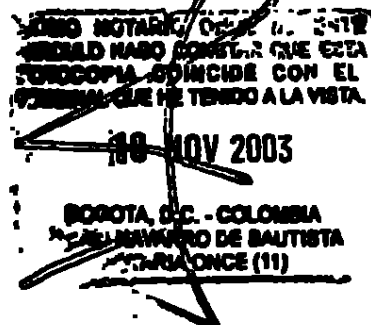
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, tasar y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America





Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



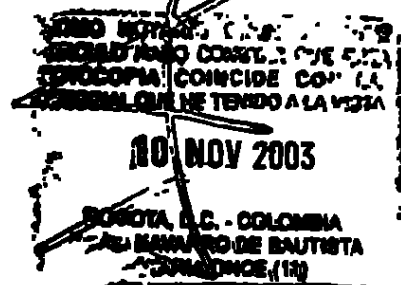
Todd Rokita

Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FREEM, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-56 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as **Executive Director, International
Patents**
of **ELI LILLY AND COMPANY**

3. That **ELI LILLY AND COMPANY**
having its principal place of business located in
**Indianapolis, Indiana, United States of
America**

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

**Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;**
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

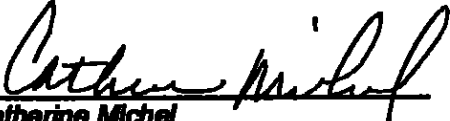
4. Que

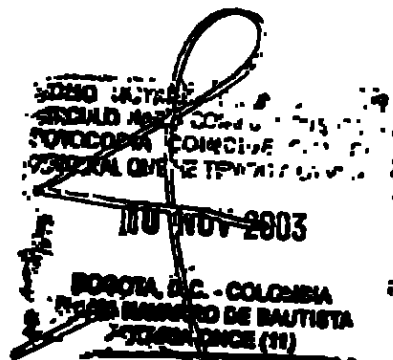
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentran dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/007912 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00

L. [US/US]; 5801 Farm Ridge Road, West Lafayette, IN 47906 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/19799

(22) International Filing Date: 5 July 2002 (05.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/306,829 20 July 2001 (20.07.2001) US
60/386,474 7 June 2002 (07.06.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELLI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEKEMPER, Kurt, Douglas [US/US]; 449 East King Street, Franklin, IN 46131 (US). FITES, Alan, Lee [US/US]; 1806 Fox Cliff North, Martinsville, IN 46151 (US). NAIL, Steven,

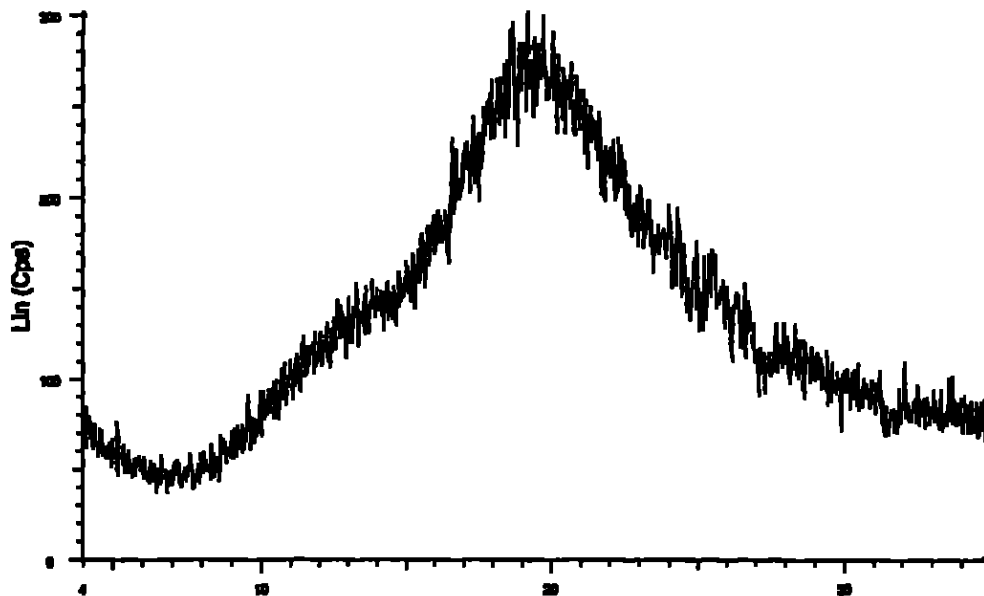
(74) Agents: LENTZ, Nelson, L. et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6286 (US).

(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, FI (utility model), FR, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: 2 METHYL-THIENO-BENZODIAZEPINE LYOPHILIZED FORMULATION



X-ray powder diffraction pattern of lyophilized olanzapine formulation

(57) Abstract: The invention provides an amorphous, lyophilized, parenteral formulation of olanzapine.

WO 03/007912 A2



12

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,*

EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

-1-

2-METHYL-THIENO-BENZODIAZEPINE LYOPHILIZED FORMULATION

This invention provides an amorphous, lyophilized parenteral formulation of 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine, hereinafter referred to as olanzapine.

Olanzapine has shown great promise in the treatment of psychotic patients. Certain formulations of olanzapine are known, as described in U.S. Patent Nos. 5,229,382 and 5,919,485. The presently claimed invention provides an amorphous, lyophilized, parenteral formulation comprising olanzapine as an active ingredient intimately mixed with a solubilizer and a stabilizer.

Olanzapine is a potent thienobenzodiazepine atypical antipsychotic agent displaying nanomolar receptor affinity in vitro at serotonin 5-HT_{2A}/2B/2C, 5-HT₃, 5-HT₆, dopamine D₁/D₂/D₃/D₄/D₅, muscarinic cholinergic (m₁-m₅), alpha₁-adrenergic, and histamine H₁ receptors. Orally administered olanzapine is currently used to treat patients worldwide as a marketed product and over 5.6 million patients have been treated with olanzapine to date.

However, in some cases, these patients are difficult to treat because of their presenting clinical state which can be agitated (overactive, chaotic and/or negative). Furthermore, other underlying conditions besides psychosis may also cause patients to become agitated such as but not limited to post surgical delirium, behavioral disturbances associated with mental retardation, mood disorders, adjustment disorders, personality disorders, anxiety disorders).

Parenteral administration of antipsychotics is favored for the control of agitation where a rapid onset of action is desirable or when patients are unable to comply with oral preparations. Parenteral pharmacotherapy is

14

-2-

clinically appropriate when the level of hostility, excitement, uncooperativeness or lack of impulse control is such that the potential exists for harm to self or others, or for the destruction of property.

5 The currently available intramuscular (IM) formulations of typical antipsychotics have significant safety and efficacy limitations including acute dystonias (sustained contraction of the muscles of the head, neck, or upper limbs), akathisia (persistent motor restlessness and
10 muscle tightness), ECG abnormalities such as prolongation of the QTc interval, excessive sedation, and neuroleptic malignant syndrome (rigidity, fever, a fluctuating level of consciousness, autonomic instability, and elevated muscle enzymes).

15 Olanzapine is a highly potent compound which is efficacious at small doses. In light of the potent nature of olanzapine, consistent dose uniformity is imperative. Furthermore, olanzapine is metastable and subject to hydrolysis, particularly in solution or moist environments,
20 at room temperature or even under refrigeration. In addition, olanzapine is relatively insoluble in parenteral diluents suitable for injection.

 Lyophilized products are often difficult to prepare with a uniform, solid plug that doesn't degrade,
25 adhere to the walls of the vial and stopper or leave behind product when reconstituted. Undissolved product is particularly problematic when dealing with a potent compound, such as olanzapine, because of potential dosing variation which could occur if the active agent isn't
30 completely dissolved when reconstituted. Thus, there is a need for a stable, uniform, readily reconstitutable, rapid acting injectable formulation of olanzapine with a relatively long shelf life, suitable for use in difficult to

15

-3-

treat, agitated patients. Such formulation, preferably, is isotonic and reconstitutible in a small injection volume.

Applicants have created an injectable, amorphous, lyophilized formulation which combines olanzapine with a suitable solubilizer and suitable stabilizer and provides the desired physical and chemical stability, ease of reconstitution, uniformity, long shelf life and rapid action needed to treat agitated patients. Applicants have found that the injectable lyophilized, amorphous formulation of olanzapine provides superior therapy for agitated patients. The formulation is preferably useful for the rapid control of agitation and disturbed behaviors associated with agitation associated with schizophrenia, bipolar manic and mixed states, dementia and associated disorders, and neurodegenerative disorders. As used herein, the term "neurodegenerative disorders" means conditions associated with retrogressive neuronal pathological change leading to loss of central nervous system function.

The term "treating" as used herein includes prophylaxis of the named condition or amelioration or elimination of the condition once it has been established.

The term "lyophilized formulation" means a freeze-dried formulation prepared by the processes known in the art and comprising as essential ingredients olanzapine, a solubilizer and a stabilizer.

By "rapid acting" is meant a parenteral formulation that is effective in alleviating or substantially reducing agitation in an agitated patient in from about one minute to about twelve hours after injection, preferably in from about five minutes to about ten hours after injection, most preferably in from about fifteen minutes to about two hours after injection.

The term "agitated patient" or "agitated patient" as used herein means excessive motor or verbal activity that is

16

-4-

usually nonproductive and repetitious. Its core psychiatric symptoms include hostility, tension, excitement, uncooperativeness and poor impulse control.

Agitation may occur with many disorders. It is a common component of psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorder (both manic and mixed states), dementia and associated disorders and neurodegenerative disorders. Its phenomenology is remarkably similar across disease states and its clinical description has been well characterized.

The Diagnostic and Statistical Manual 4th Edition (DSM IV) defines psychomotor agitation as "excessive motor activity—that is usually nonproductive and repetitious" (DSM IV, Fourth Edition, Washington DC, American Psychiatric Association, p 763, 1994). Examples of motor manifestations of agitation are hyperactivity, assaultiveness, physical destructiveness and threatening gestures. Other authors describe verbal forms of agitation as excessive verbal or vocal expression which include vocal outbursts, threatening language, verbal abuse and excessive verbalizations of distress (Cohen-Mansfield and Billings, J Am Geriatr Soc 34:711-721, 1986; Lanz and Marin, J Geriatr Psychiatry Neurol 9:107-119, 1996; Mintzer and Brawman-Mintzer, J Clin Psychiatry 57(s):55-63, 1996; Fugate et al., Arch Phys Med Rehabil 78:917-923, 1996; Lindenmayer, J Clin Psychiatry 61(suppl 14):5-10, 2000).

In the instant invention, the term "agitation" encompasses agitation associated with any recognized form of psychopathology, preferably, agitation associated with schizophrenia, bipolar manic and mixed states, dementia and associated disorders and neurodegenerative disorders. More specifically, the term "agitation" includes agitation associated with Delirium, Dementia and Amnesiac and Other Cognitive Disorders (DSM IV pp 123- 164), Mental Disorders

17

-5-

Due to a General Medical Condition (DSM IV pp 165-174), Substance Related Disorders (DSM IV pp 175- 272), Schizophrenia and Other Psychotic Disorders (DSM IV 273-316), Mood Disorders (DSM IV pp 317-392), Anxiety Disorders (DSM IV pp 393-444), Adjustment Disorders (DSM IV pp 623-628), or Personality Disorders (DSM IV pp 629- 674).

Olanzapine Form II is the most stable anhydrous form of olanzapine known and is therefore important for the commercial development of pharmaceutically elegant formulations. However, Form II is unsuitable for lyophilized formulations because it does not readily dissolve in conventional parenteral diluents. In accordance with this invention, Applicants have discovered, surprisingly, that amorphous olanzapine, particularly amorphous olanzapine tartrate, is preferred for a stable, rapid acting, readily reconstitutable, lyophilized olanzapine formulation with a consistently reproducible dose.

The present invention provides a stable, amorphous, lyophilized, parenteral formulation comprising olanzapine as an active ingredient, a solubilizer and a stabilizer. Such formulation is particularly useful for treating agitation. Yet another embodiment of the invention is the use of the formulation for the manufacture of a medicament for the treatment of agitation. In still another preferred embodiment, is a pharmaceutical formulation for use in treating agitation in a human, comprising an active ingredient for treating agitation, a solubilizer and a stabilizer, characterized in that said active ingredient is olanzapine.

The present invention further provides a formulation administered via parenteral, intramuscular injection.

18

-6-

In another preferred embodiment of the invention the olanzapine is an amorphous state. Still more preferred in the formulation of the invention, is one where the olanzapine is a tartrate salt.

5 Preferably, the solubilizer of the formulation is tartaric acid and the stabilizer is lactose. In an additionally preferred embodiment, the lactose is lactose monohydrate.

10 Preferred is a formulation comprising from about 1 to about 20 mg/ml olanzapine, from about 20 to 50 mg/ml of lactose monohydrate and from about 0.35 to 10 mg/ml of tartaric acid.

15 Particularly preferred is a formulation comprising from about 1 to about 20 mg/ml olanzapine, from about 22.5 to 50 mg/ml of lactose monohydrate and from about 0.35 to 10 mg/ml of tartaric acid.

Additionally preferred is a formulation comprising 5 mg/ml of olanzapine, 1.7 mg/ml of tartaric acid and 25 mg/ml of lactose monohydrate.

20 In another preferred embodiment of the invention, the amount of olanzapine in the formulation is selected from the group consisting of 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 mg/ml.

An especially preferred embodiment of the invention is one comprising 20 mg olanzapine, 7 mg tartaric acid and 100 mg lactose.

25 In a further embodiment of the invention, Applicants have found the formulation of the invention particularly useful for treating agitation associated with disorders selected from the group consisting of psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorder (both manic and mixed states), dementia and associated disorders, and neurodegenerative disorders.

Especially preferred is the formulation when used to treat agitation associated with disorders selected from

19

-7-

the group consisting of Delirium, Dementia and Amnesiac and Other Cognitive Disorders (DSM IV pp 123- 164), Mental Disorders Due to a General Medical Condition (DSM IV pp 165- 174), Substance Related Disorders (DSM IV pp 175- 272),
5 Schizophrenia and Other Psychotic Disorders (DSM IV 273- 316), Mood Disorders (DSM IV pp 317-392), Anxiety Disorders (DSM IV pp 393-444) Adjustment Disorders (DSM IV pp 623- 628), and Personality Disorders (DSM IV pp 629- 674).

Another aspect of the invention is an article of
10 manufacture, comprising packaging material and a formulation containing olanzapine wherein the olanzapine is useful for treating agitation, and said packaging material comprises a label or package insert indicating that said formulation contains olanzapine and can be used to treat agitation.

15 The term "amorphous" means a physical state having no crystal lattice structure and may be verified by X-ray diffraction, solid-state NMR (SSNMR) and other supportive means, such as observation with a polarized light microscope and Differential Scanning Calorimetry (DSC).

20 X-ray powder diffraction may be used to establish that the lyophilized formulation is in an amorphous state. The X-ray powder diffraction (XRD) patterns for the lyophilized olanzapine formulation is obtained on a Siemens D5000 X-ray powder diffractometer, equipped with a CuK α
25 source (λ = 1.54056 Å) and a Kevex solid-state detector, operating at minimally 35 kV and 30 mA. The sample is scanned between 4° and 35° in 2 θ , with a maximum scanning rate of 0.05° in 2 θ per second. A typical XRD pattern for the amorphous, lyophilized olanzapine formulation is shown
30 in Figure I

¹³C Cross polarization / magic angle spinning (CP/MAS) NMR (SSNMR) may be used to establish that olanzapine in the lyophilized formulation is stabilized

70

-8-

in the amorphous state as a tartrate salt. ¹³C Cross polarization / magic angle spinning (CP/MAS) NMR (solid-state NMR or SSNMR) spectra are obtained using a Varian Unity Inova 400 MHz NMR spectrometer operating at a carbon frequency of 100.573 MHz and equipped with a complete solids accessory and either a Varian 5 mm VT CP/MAS or a Chemagnetics 7.5 mm T3 probe. Acquisition parameters are as follows: 90° proton r.f. pulse width 5.0 μs, contact time 2.0 ms, pulse repetition time 10 s, MAS frequency 7.0 kHz, spectral width 50 kHz, and acquisition time 50 ms. Chemical shifts are referenced to the methyl group of hexamethylbenzene (δ = 17.3 ppm) by sample replacement. Identification of olanzapine tartrate is based upon comparative chemical shift data collected on isostructural solvates of olanzapine hemitartrate using the same experimental procedures for SSNMR data collection as above. A typical SSNMR pattern which demonstrates that olanzapine is stabilized in the amorphous state as a tartrate salt is shown in figure II.

Most preferably, the amorphous olanzapine tartrate of the formulation will be free of crystalline forms of olanzapine and contain less than about 1.5% total related substances, wherein "related substances" refers to undesired chemical impurities and degradation products of olanzapine.

Lactose is preferred as a stabilizer. Lyophilized formulations containing alternative stabilizers were evaluated. Samples are assayed for potency and related substances after about two and three weeks storage at 5°C, 25°C, 40°C /75% relative humidity, and 50°C. Formulations containing lactose, surprisingly, have greater potency and show less degradation than formulations containing other stabilizers. Therefore, lactose is a surprising and important component of a

21

-9-

stable, lyophilized formulation of olanzapine. Lactose monohydrate is preferred.

Suitable solubilizers include organic acids such as, but not limited to, tartaric acid, hydrochloric acid, citric acid, acetic acid, malic acid, fumaric acid and phosphoric acid. Tartaric acid is preferred for optimal solubility, dispersion, stability and freeze-dry characteristics.

Olanzapine is effective over a wide dosage range, the actual dose administered being dependent on the condition being treated. For example, in the treatment of adult humans, dosages of from about 0.25 to 50 mg, preferably from 1 to 30 mg, and most preferably 1 to 20 mg per day may be used. The specific dose of olanzapine administered according to this invention to obtain therapeutic effects will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case, including the condition being treated. For treatment of agitated patients a dose range of from 1 to 20 mg/injection is suitable, preferably 2.5 to 12.5 mg/injection, most preferably 10mg/injection. Agitated patients may receive from one to three, preferably one, injection(s) per day. It may be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage depending on the age and condition of the patient.

A lyophilized formulation of the invention is a formulation comprising from about 1 to about 20 mg/ml olanzapine as an active ingredient (preferably from about 1 to about 10 mg/ml), from about 22.5 to 50 mg/ml of lactose monohydrate and from about 0.35 to 10 mg/ml of tartaric acid.

A preferred lyophilized formulation of the invention is a formulation comprising from about 1 to about 20 mg/ml olanzapine as an active ingredient (preferably from

22

-10-

about 1 to about 10 mg/ml), from about 20 to 50 mg/ml of lactose monohydrate and from about 0.35 to 10 mg/ml of tartaric acid. An excess of tartaric acid relative to olanzapine, preferably in the range of about 1.67/1 to 0.5/1 weight/weight of olanzapine/tartaric acid, is necessary to maintain the olanzapine solubility. Especially preferred is a lyophilized formulation comprising 5 mg/ml of olanzapine as an effective amount of the active ingredient, 1.7 mg/ml of tartaric acid and 25 mg/ml of lactose monohydrate. Further, such formulation preferably will contain not more than about 0.1% to about 1.5% total related substances, more preferably not more than about 1.0% total related substances. Additionally, such formulations preferably will contain not more than about 4% moisture, more preferably less than about 0.1% moisture.

The formulation is preferably reconstitutable in from about 1.1 to about 2.2 ml of diluent, preferably 2 ml, to obtain solutions having concentrations of approximately 5 and 10 mg/ml, and can be dissolved in a pharmaceutically acceptable carrier, such as sterile water for injection (WFI), sterile water optionally containing saline and/or sterile water containing sugars. For example, for intramuscular injection, the lyophilized plug may be dissolved in 2 ml of WFI.

A study of the lyophilized formulation stored under accelerated stability conditions for almost a year show pharmaceutically acceptable potency and stability. Samples are stored at 25°C, 40°C and 75% relative humidity, and 50°C and are assayed for potency and percent related substances at 39 days, 77 days, 109 days, 202 days and 343 days.

The materials for the present invention can be purchased or prepared by a variety of procedures well known to those of ordinary skill in the art. Olanzapine can be

23

-11-

prepared as described by Chakrabarti in U.S. Patent No 5,229,382 ('382).

The lyophilized, amorphous formulation of the present invention can be prepared by freeze drying a solution containing technical grade olanzapine, lactose and a solubilizer, in a high vacuum for sublimating water.

Preferably, the lyophilization solution is prepared by dissolving about 3.5 mg/ml of tartaric acid (solubilizer), and about 50 mg/ml lactose, in a suitable solvent, preferably water or Water For Injection (WFI). The solubilizer and lactose are mixed and stirred until they dissolve and the solution is preferably cooled to a temperature of about 2 °C to about 25 °C, preferably about 6 °C to about 12 °C, prior to the addition of olanzapine. Alternately, lactose may be added after the addition of olanzapine. From about 1mg/ml to about 10mg/ml olanzapine is added, preferably about 5mg/ml. The pH is checked and adjusted, if necessary. The pH of the solution should be in the range of from about 5.2 to about 6.0, preferably 5.5 to 5.7. The pH may be adjusted with HCl or NaOH. The solution is then brought to the proper volume with WFI. The initial volume of WFI should be at least 90% of the total volume to achieve acceptable dissolution of the olanzapine.

Since hydrolysis is the main path of degradation, the holding time and temperature of the solution prior to lyophilization are critical. It is recommended that the lyophilization solution be refrigerated at from about 2 to 12 °C, preferably less than 10 °C, prior to filling. The solution should be filled and lyophilization initiated within from about 1 to about 48 hours of solution manufacture, preferably within 24 hours.

A secondary drying cycle, sufficient to reduce moisture in the final product to less than 0.6% is preferred

24

-12-

to minimize olanzapine degradation and provide optimum shelf life. The lyophilized plug readily dissolves when reconstituted with a pharmaceutically acceptable diluent.

If desired, before lyophilization the
5 lyophilization solution may be subjected to a filtration process. The filtration process may include, for example, a sterilizing filtration of the lyophilization solution to eliminate microorganisms or other contaminating matter.

If desired, before lyophilization, the
10 lyophilization solution may be subjected to a distributing process. The distributing process includes, for example in the case of vial lyophilizations, a process for distributing a suitable volume of the lyophilization solution before lyophilization into vials, taking the concentration of
15 olanzapine into consideration in order that vial products carry a desired amount of olanzapine.

The lyophilized composition is prepared by a sequential cooling and heating process. Preferably, the process for preparing a lyophilized composition comprises
20 the sequential steps of:

- (a) cooling the lyophilization solution to a temperature below -35 °C for at least one hour;
- (b) heating the product of step (a) to a temperature of at least -22°C for at least eight hours under
25 subatmospheric pressure to remove water;
- (c) heating the product of step (b) to a temperature of at least 30 °C, preferably from about 30 °C to about 40 °C, for a time sufficient to remove water from the aqueous solvent and yield a solid lyophilized product,
30 preferably at least six hours under subatmospheric pressure. Steps (b) and (c) are performed at a subatmospheric pressure of less than 125 mTorr, preferably from about 90 mTorr to about 115 mTorr.

95

-13-

Preferred parameters in the lyophilization process are those wherein olanzapine is frozen by cooling to less than -35 °C, preferably from about -35 °C to about -45°C. This cooling step is performed preferably over 1 to 4 hours.

5 This process is herein after referred to as the "primary freezing process".

The frozen solution obtained in the primary freezing process is then warmed to a temperature in the range of from about -15°C to about -25°C, preferably at
10 greater than or equal to -22°C, under subatmospheric pressure, preferably in the range of from about 90 mTorr to about 115mTorr. This warming step is preferably carried to completion in from 6 to 40 hours. This process is hereinafter referred to as the "primary drying process".

15 The composition obtained through the primary drying process is dried under a high vacuum by sublimating water according to methods known to those skilled in the art. Thus, a lyophilized preparation of the present invention is obtained. If desired, two step drying in which
20 the temperature and the degree of vacuum are different may be performed for removing water, according to methods known to those skilled in the art. For example, the second drying step may be performed at temperatures of from about 30°C to about 40 °C, preferably from about 30°C to about 35 °C for
25 at least six hours.

The lyophilization process removes most of the water originally present, but the final lyophilized product composition may contain residual free water, preferably less than 2.5%. Typically, the water content can range from about
30 0.1% to about 2.5% weight percent. More typically, the water content ranges from about 0.2% to about 0.6%.

A dose-concentrate configuration of the formulation of the invention is a sealed container holding an amount of lyophilized pharmaceutical formulation of the

26

-14-

invention. The dose-concentrate configuration is prepared by placing lyophilized composition in a container (e.g., glass or plastic bottles, vials, ampoules, cartridges, syringes) in sufficient amount to treat at least one mammal. (As used
5 herein, the term "mammal" shall refer to the Mammilla class of higher vertebrates. The term "mammal" includes but is not limited to a human as well as related important veterinary species of mammals, domesticated quadripeds such as monkeys, dogs, cats, horses, sheep, pigs, goats and
10 cows.)

The container preferably also contains an empty space of sufficient size to permit (i) addition of aqueous solvent plus (ii) additional space as necessary to permit agitation and effect complete solution of the lyophilized
15 composition in the added aqueous solvent. The container may be equipped with a penetrable top, for example, a rubber seal, preferably a low moisture butyl rubber stopper, so that aqueous solvent may be added by penetrating the seal with a hypodermic needle and the concentrate subsequently
20 removed by the same means. An example of a dose-concentrate configuration is a glass vial having a capacity of from about 5 to about 100 milliliters containing 1 to 150 milligrams of olanzapine in the lyophilized pharmaceutical formulation. The empty space above the solid composition has
25 ample room for addition of a solvent such as sterile water for injection plus room to agitate the total contents. The addition of the aqueous solvent to the dose-concentrate configuration results in a liquid concentrate which may then be conveniently used to form unit dosages of liquid
30 pharmaceutical formulation by removing the entire contents for immediate use as an intramuscular injection or for dilution for intravenous use. For intravenous use, the concentrate is added to an IV (intravenous) container containing a suitable aqueous solvent. Useful solvents are

12

-15-

standard solutions for injection (e.g., 5% dextrose or sterile Water For Injection, etc.). Typical unit dosage IV bags are conventional glass or plastic containers having inlet and outlet means and having standard (e.g., 250 ml and 500 ml) capacities. The concentrated solution of lyophilized pharmaceutical formulation is added to the unit dose IV bag in an amount sufficient to achieve total dose of from about 1 to about 40 mg of olanzapine. Other pharmaceutically acceptable additive agents may be added to the lyophilized preparations of the present invention. Where the lyophilized preparation is to be used for injection, an isotonicizing agent or a soothing agent or other additives may be added thereto.

Intramuscular injection is the preferred mode of delivery to the mammal being treated particularly in emergency situations. A specific example, is a 5 ml glass vial with a rubber stopper with low moisture hold-up and low vapor transmission rates, having a lyophilized pharmaceutical composition containing 10 mg of olanzapine, 3.5 mg of tartaric acid, and 50 mg of lactose monohydrate. Preferably the lyophilized pharmaceutical formulation of this invention is diluted with aqueous solvent suitable for injection and a liquid unit dosage form prepared for administration to a mammal. The rate of absorption of olanzapine is more rapid after parenteral administration, such as IM, than after oral administration of the same dose.

The efficacy of the lyophilized, amorphous, parenteral olanzapine formulation for the control of agitation is evaluated in a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled study in agitated patients, such as those, for example, with schizophrenia, bipolar mania, and dementia associated with neurodegenerative disorders. The patients represent a range of ages from young to elderly, and a range of clinical

28

-16-

conditions involving both psychotic and nonpsychotic patients with moderate to severe agitation.

Alleviation of agitation is assessed by the use of a battery of measures, including but not limited to, the mean change from baseline in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component (Kay et al., Schizophrenia Bulletin, 16, 537-545 1990). Additional efficacy measures include the Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES), the Corrigan Agitated Behavior Scale (Corrigan JD Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 11(2):262-77, 1989) and the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (Cohen-Mansfield et. Al., Journal of Clinical Psychiatry, 57(5):190-8, 1996; Cohen-Mansfield et., Int Psychogeriatrics 4:221-240, 1992; Cohen Mansfield et. Al., Gerontology, 36(3):150-8, 1990). The results of the studies support the efficacy of the lyophilized olanzapine formulation in treating agitation across different patient populations.

The ACES is designed to differentiate between the agitated, calm, and sleep states by utilizing a specially developed 9-point scale:

- 1 = Marked Agitation
- 2 = Moderate Agitation
- 3 = Mild Agitation
- 4 = Normal
- 5 = Mild Calmness
- 6 = Moderate Calmness
- 7 = Marked Calmness
- 8 = Deep Sleep
- 9 = Unarousable

Scores could range from a single score of 1 to 9.

The onset of action of the parenteral, lyophilized, amorphous olanzapine formulation is investigated at various time points ranging from 15 minutes

zd

-17-

to 2 hours following the first injection. The lyophilized olanzapine formulation demonstrated superior reduction in agitation on the PANSS Excited Component at the earliest time point (15 minutes) measured.

5 The following examples are provided for purposes of illustration and are not to be construed as limiting the scope of the claimed invention.

Example 1

Olanzapine for Injection, 10mg, Unit formula (mg/vial)

Olanzapine 10 mg

5 Lactose Monohydrate 50 mg

Tartaric Acid 3.5 mg

WFI q.s. to 2 ml

HCl soln 10% and/or NaOH soln 10% q.s. for pH adjustment

10 Preparation:

1. Dispense WFI into manufacturing container
(approximately 75 to 90% of q.s. weight)

15 2. Add tartaric acid into water and stir until
dissolved.

3. Add lactose monohydrate into manufacturing
container and stir until dissolved.

4. Add olanzapine and stir until dissolved (5 to
60 minutes).

20 5. Adjust pH to 5.50 to 5.70 with 10% NaOH and/or
10% HCL solution as required.

6. Q.S. to final weight with WFI.

7. Check pH; readjust to 5.50 to 5.70 if
necessary.

25 8. Filter solution through a 0.22 micron
microbial retentive filter.

9. Fill to appropriate volume.

10. Freeze dry.

31

-19-

We Claim:

1. A stable, amorphous, lyophilized, parenteral formulation comprising olanzapine as an active ingredient, a solubilizer and a stabilizer.

2. The formulation according to Claim 1 wherein the formulation is administered via intramuscular injection.

3. The formulation according to Claim 2 wherein the olanzapine is an amorphous state.

4. The formulation according to Claim 3 wherein the solubilizer is tartaric acid and the stabilizer is lactose.

5. The formulation according to Claim 4 wherein the olanzapine is a tartrate salt.

6. The formulation according to Claim 4 wherein the lactose is lactose monohydrate.

7. The formulation according to Claim 6 comprising from about 1 to about 20 mg/ml olanzapine, from about 22.5 to 50 mg/ml of lactose monohydrate and from about 0.35 to 10 mg/ml of tartaric acid.

8. The formulation according to Claim 6 comprising 5 mg/ml mg of olanzapine, 1.7 mg/ml of tartaric acid and 25 mg/ml of lactose monohydrate.

9. The formulation according to Claim 6 wherein the amount of olanzapine is selected from the group consisting of 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 mg/ml.

32

-20-

10. The formulation according to Claim 6 comprising 20 mg olanzapine, 7 mg tartaric acid and 100 mg lactose.

11. The formulation according to any one of Claims 1 to 10 for use in treating agitation.

12. The formulation according to Claim 11 wherein the agitation is associated with disorders selected from the group consisting of psychotic disorders, schizophrenia, bipolar disorder (both manic and mixed states), dementia and associated disorders, and neurodegenerative disorders.

13. The formulation according to Claim 12 wherein the agitation is associated with disorders selected from the group consisting of Delirium, Dementia and Amnesiac and Other Cognitive Disorders (DSM IV pp 123- 164), Mental Disorders Due to a General Medical Condition (DSM IV pp 165- 174), Substance Related Disorders (DSM IV pp 175- 272), Schizophrenia and Other Psychotic Disorders (DSM IV 273- 316), Mood Disorders (DSM IV pp 317-392), Anxiety Disorders (DSM IV pp 393-444) Adjustment Disorders (DSM IV pp 623- 628), and Personality Disorders (DSM IV pp 629- 674).

14. A pharmaceutical formulation according to Claims 1 to 10 adapted for the treatment of agitation.

15. The use of a formulation as claimed in Claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of agitation.

30

16. The pharmaceutical formulation as claimed in Claims 1 to 10 for use in treating agitation in a human, comprising an active ingredient for treating agitation, a

B

-21-

solubilizer and a stabilizer, characterized in that said active ingredient is olanzapine.

17. An article of manufacture, comprising packaging material and a formulation containing olanzapine as claimed in Claims 1 to 10, wherein the olanzapine is useful for treating agitation, and said packaging material comprises a label or package insert indicating that said formulation contains olanzapine and can be used to treat agitation.
18. A formulation comprising olanzapine, tartaric acid, and a stabilizer.
19. The formulation according to claim 18 wherein the stabilizer is lactose.
20. The formulation according to claim 18 wherein the stabilizer is lactose monohydrate.
21. A formulation comprising from about 1 to about 20 mg/mL olanzapine, from about 22.5 to 50 mg/mL of lactose monohydrate and from about 0.35 to 10 mg/mL of tartaric acid.
22. A formulation comprising from about 1 to about 20 mg/mL olanzapine, from about 20.0 to 50 mg/mL of lactose monohydrate and from about 0.35 to 10 mg/mL of tartaric acid.
23. The formulation as claimed in any of claims 18 to 22 wherein the formulation is free of crystalline forms of olanzapine.

21

-22-

24. A formulation obtainable by a process which comprises, lyophilization of a solution comprising olanzapine, a solubilizer, and a stabilizer.

5 25. The formulation according to claim 24 wherein the solution is an aqueous solution.

26. The formulation according to claim 24 wherein the solubilizer is tartaric acid, and the stabilizer is lactose.
10

27. The formulation according to claim 26 wherein the solution is an aqueous solution.

28. The formulation according to claim 27 wherein the
15 formulation is placed in a container in sufficient amount to treat one mammal.

29. The formulation according to claim 28 wherein the amount of olanzapine is from 0.25 to 50 mg.
20

30. The formulation according to claim 28 wherein the amount of olanzapine is from 1 to 30 mg.

31. A process for preparing a formulation which
25 comprises, lyophilization of a solution comprising olanzapine, a solubilizer, and a stabilizer.

32. The process according to claim 31 wherein the solution is an aqueous solution.
30

33. The process according to claim 31 wherein the solubilizer is tartaric acid, and the stabilizer is lact se.

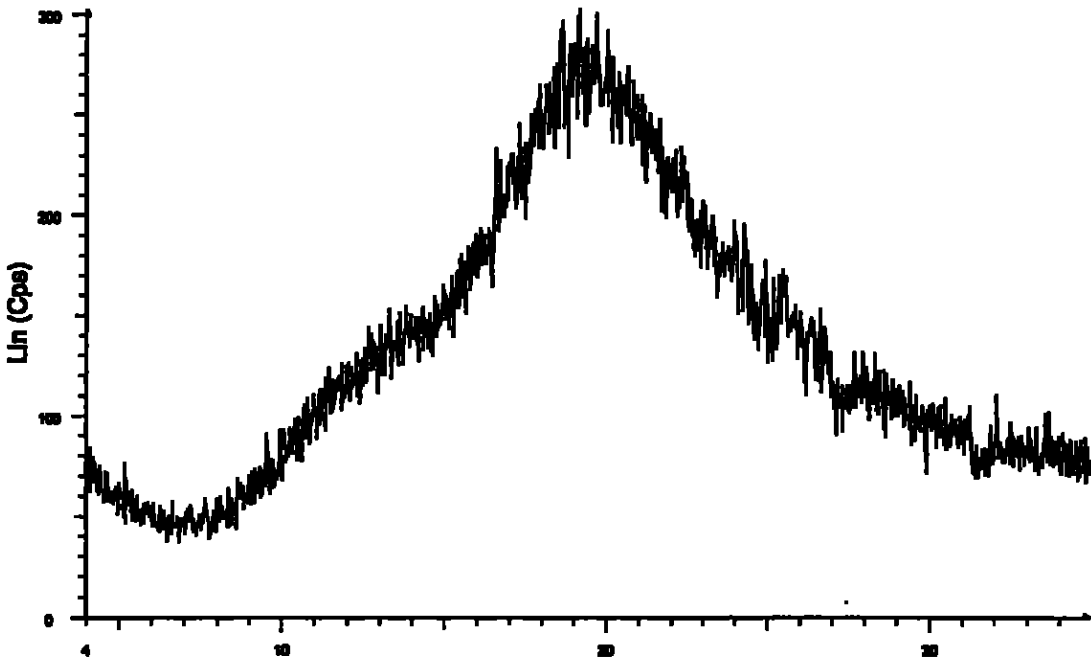
-23-

34. The process according to claim 33 wherein the solution is an aqueous solution.

35. The process according to claim 34 wherein the
5 formulation is placed in a container in sufficient amount to treat one mammal.

25

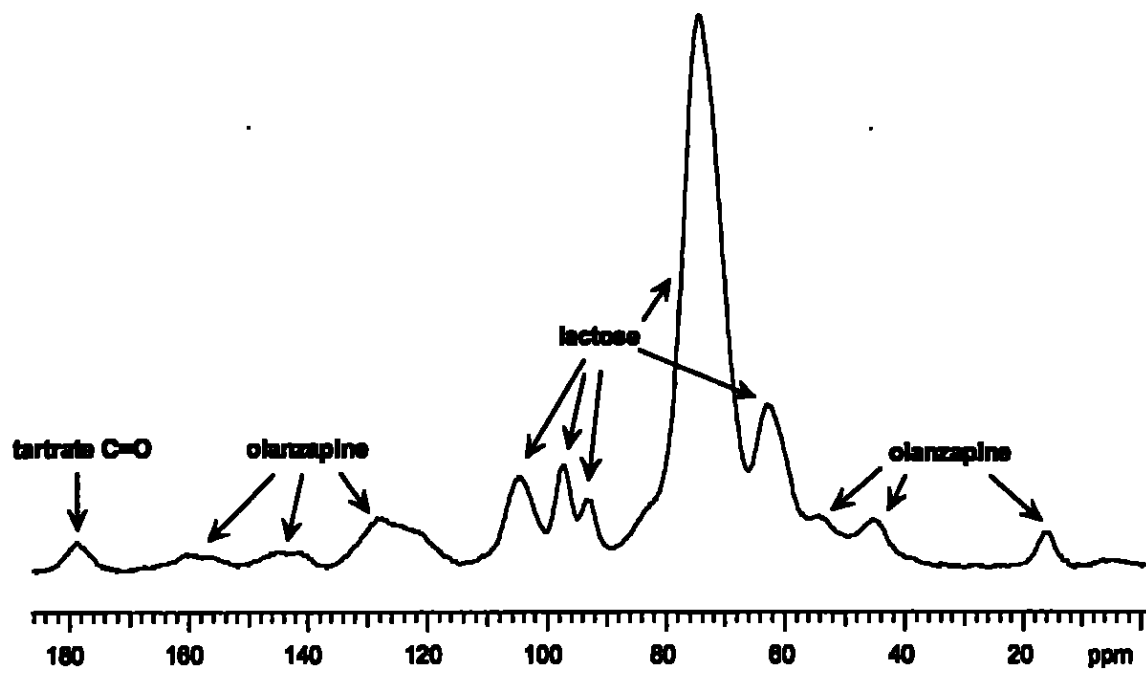
1/2



X-ray powder diffraction pattern of lyophilized olanzapine formulation

37

2/2



^{13}C CP/MAS NMR spectrum of lyophilized olanzapine formulation.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
30 de enero de 2003 (30.01.2003)

(Código de Barras)
WIPO
OMPI

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/007812 A2

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patente : A61K 31/5513,

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT / US 02 / 18799

(22) Fecha de Presentación Internacional: 25 de julio de 2002 (05.07.2002)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:

80 / 308.829 20 de julio de 2001 (20.07.2001) US
/ 388.474 7 de junio de 2002 (07.06.2002) US

(71) Solicitante (designado para todos los países excepto Estados Unidos)
ELI LILLY AND COMPANY (E.E.U.U./E.E.U.U.); Lilly Corporate Center,
Indianápolis, IN 46285 (E.E.U.U)

(72) Inventores e;

(73) Inventores/solicitantes (sólo para Estados Unidos): DEKEMPER, Kurt,
Douglas [US/US]; 489 East King Street, Franklin, IN 46131 (US). FITES, Alan,
Lee [US/US]; 1808 Fox Cliff North, Martinsville, IN 46151 (US). NAIL, Steven, L.
[US/US]; 5801 Farm Ridge Road, West Lafayette, IN 47906 (US).

74) Agentes LENTZ, Nelson, L et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate
Center, Indianápolis, IN 46206-6296 (US)

(81) Estados Designados (fase nacional) : AE, AG, AL, AM, AT, (modelo de
utilidad), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
(modelo de utilidad), CZ, DE(modelo de utilidad), DE, DK (modelo de utilidad) DK,
DM, DZ, EC, EE, (modelo de utilidad) EE, ES, FI (modelo de utilidad) FI, GB GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JPP, DE, DG, DP, DR, DZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK (modelo de utilidad), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (fase regional) : Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática: (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la regla 4.17:

Por lo que se refiere a la capacidad del titular para solicitar y que le sea concedida
una patente (Regla 4.17(II)) para las siguientes designaciones
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, GU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, DG, DP, DR, DZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, PH, PL, RO, RU, SE, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, DZ, MD, RU, TJ,
TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR) Patente OAPI (BF, BJ, CF, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

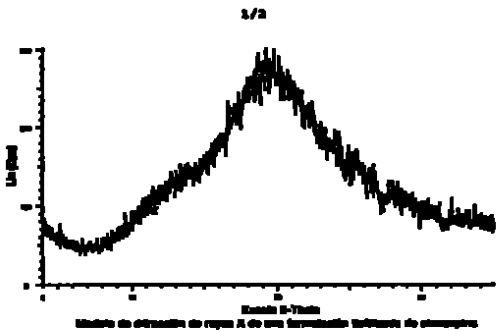
Así como la capacidad del solicitante para reivindicar la prioridad de aplicaciones
anteriores (Regla 4.17(III)) para todas las designaciones.

Publicada:

- Sin Informe de búsqueda Internacional para ser publicada de nuevo tras la
recepción de dicho Informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, consultar con la Guía de
Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada Informe
periódico de la Gaceta de PCT.

Título : FORMULACIÓN LIFILIZADA DE 2-METIL-TIENO-BENZODIAZEPINA.



(57) Resumen: La invención proporciona una formulación parental, liofilizada, amorfa de clonazepam.

FORMULACIÓN LIOFILIZADA DE 2-METIL-TIENO-BENZODIAZEPINA

Esta invención proporciona una formulación parenteral liofilizada amorfa de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, referido de aquí en adelante como olanzapina.

La olanzapina ha mostrado una gran esperanza en el tratamiento de
5 pacientes psicóticos. Se conocen ciertas formulaciones de olanzapina, tal y como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.229.382 y 5.919.485. La invención que se reivindica actualmente proporciona una formulación parenteral liofilizada amorfa que comprende olanzapina como ingrediente activo íntimamente mezclado con un agente solubilizante y un agente
10 estabilizante.

La olanzapina es un agente antipsicótico potente atípico de tienobenzodiazepina que muestra afinidad nanomolar por el receptor *in vitro* sobre receptores 5-HT_{2A/2B/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ de serotonina, D_{1/D2/D3/D4/D5} de dopamina, muscarínicos colinérgicos (m₁-m₅), alfa₁-adrenérgicos y H₁ de
15 histamina. La olanzapina oralmente administrada se usa actualmente para tratar pacientes en todo el mundo en forma de un producto comercial y aproximadamente 5,6 millones de pacientes han sido tratados con olanzapina hasta la fecha.

Sin embargo, en algunos casos, resulta difícil tratar a estos pacientes
20 como consecuencia del estado clínico que presentan, el cual puede ser agitado (demasiado activo, caótico y/o negativo). Además, otras patologías subyacentes además de la psicosis pueden provocar también que los pacientes comiencen a agitarse como por ejemplo, pero no limitado a, delirio posquirúrgico, trastornos del comportamiento asociados con el retraso mental,
25 trastornos del humor, trastornos adaptativos, trastornos de personalidad,

LA

trastornos de ansiedad).

La administración parenteral de antipsicóticos está favorecida para el control de la agitación donde se desea un inicio rápido de la acción o cuando los pacientes son incapaces de asumir preparaciones orales. La farmacoterapia parenteral es apropiada clínicamente cuando el nivel de hostilidad, excitación, ausencia de cooperación o de falta de control sobre los impulsos es tal, que existe un potencial para el daño a uno mismo o a otros, o para la destrucción de la propiedad.

Las formulaciones intramusculares (IM) de antipsicóticos típicos disponibles actualmente poseen unas limitaciones significativas en cuanto a seguridad y a eficacia, incluyendo distonias agudas (contracciones sostenidas de los músculos de la cabeza, cuello o de los miembros superiores), akatesia (agitación motora persistente y rigidez muscular), anomalías ECG como por ejemplo prolongación del intervalo QTc, sedación excesiva y síndrome maligno neuroléptico (rigidez, fiebre, nivel fluctuante de consciencia, inestabilidad autonómica y enzimas musculares elevadas).

La olanzapina es un compuesto altamente potente, el cual es eficaz a pequeñas dosis. A la luz de la potente naturaleza de la olanzapina, es imprescindible una uniformidad constante en la dosis. Además, la olanzapina es metaestable y está sujeta a hidrólisis, particularmente en solución o en ambientes húmedos, a temperatura ambiente o incluso con refrigeración. Además, la olanzapina es relativamente insoluble en diluyentes parenterales adecuados para inyección.

Los productos liofilizados son a menudo difíciles de preparar con un tapón uniforme sólido que no se degrade o adhiera a las paredes del vial y

obstruya o deje detrás producto cuando se reconstituye. El producto no disuelto es particularmente problemático cuando se trata con un compuesto potente, como por ejemplo la olanzapina, como consecuencia de la variación de dosis potencial que puede darse si el agente activo no está completamente disuelto cuando se reconstituye. De esta forma, hay una necesidad de una formulación inyectable de olanzapina estable, uniforme, fácilmente reconstituible y de acción rápida, con una vida útil relativamente larga, adecuada para su uso en pacientes agitados difíciles de tratar. Tal formulación es preferiblemente isotónica y reconstituible en un volumen de inyección pequeño.

Los solicitantes han creado una formulación liofilizada amorfa inyectable que combina olanzapina con un agente solubilizante adecuado y un agente estabilizante adecuado y proporciona la estabilidad física y química, facilidad de reconstitución, uniformidad, vida útil larga y acción rápida deseadas que se necesitan para tratar a pacientes agitados. Los solicitantes han encontrado que la formulación liofilizada amorfa inyectable de olanzapina proporciona una terapia superior para pacientes agitados. La formulación es preferiblemente útil para el control rápido de la agitación y comportamientos perturbados asociados con la agitación asociada con la esquizofrenia, estados bipolares maníacos y mixtos, demencia y trastornos asociados, y trastornos neurodegenerativos. Tal y como se usa en esta memoria descriptiva, el término "trastornos neurodegenerativos" quiere decir patologías asociadas con un cambio patológico neuronal retrogresivo que conduce a la pérdida de la función del sistema nervioso central.

El término "tratar" tal y como se usa en esta memoria descriptiva, incluye la profilaxis de la patología señalada o mejora o eliminación de la patología una

vez que se ha establecido.

El término "formulación liofilizada" quiere decir una formulación secada por congelación, preparada por los procedimientos conocidos en la técnica y que comprende olanzapina, un agente solubilizante y un agente estabilizante como ingredientes esenciales.

Por "acción rápida" se entiende una formulación parenteral que es efectiva en el alivio o en la reducción sustancial de la agitación en un paciente agitado desde aproximadamente un minuto a aproximadamente doce horas después de la inyección, preferiblemente desde aproximadamente cinco minutos a aproximadamente diez horas después de la inyección, de forma más preferible desde aproximadamente quince minutos a aproximadamente dos horas después de la inyección.

El término "agitación" o "paciente agitado" tal y como se usa en esta memoria descriptiva, quiere decir una actividad motora o verbal excesiva que generalmente es no productiva y repetitiva. Sus síntomas psiquiátricos principales incluyen hostilidad, tensión, excitación, ausencia de cooperación y un control escaso de los impulsos.

La agitación puede producirse con muchos trastornos. Es un componente común de trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastorno bipolar (estados maníaco y mixto), demencia y trastornos asociados y trastornos neurodegenerativos. Su fenomenología es extraordinariamente similar a través de los estados patológicos y su descripción clínica se ha caracterizado bien.

La cuarta edición del manual "Diagnostic and Statistical Manual" (DSM IV) define la agitación psicomotora como "actividad motora excesiva... que es generalmente no productiva y repetitiva" (DSM IV, cuarta edición, Washington

HH

DC, American Psychiatric Association, página 763, 1994). Ejemplos de manifestaciones motoras de agitación son la hiperactividad, agresividad, destrucción física y gestos de amenaza. Otros autores describen las formas verbales de agitación como una expresión verbal o vocal excesiva que incluye un estallido vocal, lenguaje amenazante, abuso verbal y verbalizaciones excesivas de angustia (Cohen-Mansfield y Billing, J. Am. Geriatr. Soc. 34: 711-721, 1986; Lanz y Marin, J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 9: 107-119, 1996; Mintzer y Brawman-Mintzer, J. Clin. Psychiatry 57 (s): 55-63, 1996; Fugate et al.; Arch. Phys. Med. Rehabil. 78: 917-923, 1996; Lindenmayer, J. Clin. Psychiatry 61 (suplemento 14): 5-10, 2000).

En la presente invención, el término "agitación" comprende la agitación asociada con cualquier forma reconocida de psicopatología, preferiblemente, la agitación asociada con esquizofrenia, estados bipolares maníaco y mixto, demencia y trastornos asociados y trastornos neurodegenerativos. Más específicamente, el término "agitación" incluye la agitación asociada con el delirio, demencia y amnesia y otros trastornos cognitivos (DSM IV, páginas 123-164), trastornos mentales debidos a una patología médica general (DSM IV, páginas 165-174), trastornos relacionados con sustancias (DSM IV, páginas 175-272), esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (DSM IV, páginas 273-316), trastornos del humor (DSM IV, páginas 317-392), trastornos de la ansiedad (DSM IV, páginas 393-444), trastornos adaptativos (DSM IV, páginas 623-628) o trastornos de personalidad (DSM IV, páginas 629-674).

La Forma II de la olanzapina es la forma anhidra más estable conocida de la olanzapina y por lo tanto es importante para el desarrollo comercial de formulaciones farmacéuticamente elegantes. Sin embargo, la Forma II no es

adecuada para formulaciones liofilizadas porque no se disuelve fácilmente en diluyentes parenterales convencionales. De acuerdo con esta invención, los solicitantes han descubierto, sorprendentemente, que la olanzapina amorfa, particularmente el tartrato de olanzapina amorfa, se prefiere para una
5 formulación de olanzapina liofilizada, estable, de acción rápida, fácilmente reconstituible con una dosis constantemente reproducible.

La presente invención proporciona una formulación parenteral liofilizada amorfa estable que comprende olanzapina como ingrediente activo, un agente solubilizante y un agente estabilizante. Tal formulación es particularmente útil
10 para tratar la agitación. Aún otra realización de la invención es el uso de la formulación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agitación. Todavía otra realización preferida, es una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de la agitación en un ser humano, que comprende un ingrediente activo para el tratamiento de la agitación, un agente
15 solubilizante y un agente estabilizante, caracterizada por que dicho ingrediente activo es la olanzapina.

La presente invención proporciona además una formulación administrada por vía parental por medio de inyección intramuscular.

En otra realización preferida de la invención, la olanzapina es un estado
20 amorfo. Aún más preferida en la formulación de la invención, es una donde la olanzapina es una sal tartrato.

Preferiblemente, el agente solubilizante de la formulación es el ácido tartárico y el agente estabilizante es la lactosa. En una realización adicionalmente preferida, la lactosa es monohidrato de lactosa.

25 Se prefiere una formulación que comprenda de aproximadamente 1 a

aproximadamente 20 mg/ml de olanzapina, de aproximadamente 20 a 50 mg/ml de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 0,35 a 10 mg/ml de ácido tartárico.

Es particularmente preferida una formulación que comprende de
5 aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml de olanzapina, de aproximadamente 22,5 a 50 mg/ml de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 0,35 a 10 mg/ml de ácido tartárico.

Es adicionalmente preferida una formulación que comprende 5 mg/ml de olanzapina, 1,7 mg/ml de ácido tartárico y 25 mg/ml de monohidrato de lactosa.

10 En otra realización preferida de la invención, la cantidad de olanzapina en la formulación se selecciona del grupo que consta de 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 mg/ml.

Una realización especialmente preferida de la invención es una que comprende 20 mg de olanzapina, 7 mg de ácido tartárico y 100 mg de lactosa.

15 En una realización adicional de la invención, los solicitantes han encontrado la formulación de la invención particularmente útil para tratar la agitación asociada con trastornos seleccionados del grupo constituido por trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastorno bipolar (estados maníaco y mixto), demencia y trastornos asociados y trastornos neurodegenerativos.

20 La formulación es especialmente preferida cuando se usa para tratar la agitación asociada con trastornos seleccionados del grupo que consta de delirio, demencia y amnesia y otros trastornos cognitivos (DSM IV, páginas 123-164), trastornos mentales debidos a una patología médica general (DSM IV, páginas 165-174), trastornos relacionados con sustancias (DSM IV, páginas
25 175-272), esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (DSM IV, páginas 273-

W2

316), trastornos del humor (DSM IV, páginas 317-392), trastornos de la ansiedad (DSM IV, páginas 393-444), trastornos adaptativos (DSM IV, páginas 623-628) y trastornos de personalidad (DSM IV, páginas 629-674).

Otro aspecto de la invención es un artículo de fabricación, que
5 comprende material de empaquetamiento y una formulación que contiene olanzapina, en la que la olanzapina es útil para tratar la agitación, y dicho material de empaquetamiento comprende una etiqueta o prospecto que indica que dicha formulación contiene olanzapina y que se puede usar para tratar la agitación.

10 El término "amorfo" quiere decir un estado físico que no tiene estructura de red cristalina y se puede verificar por difracción de rayos X, RMN del estado sólido (RMNES) y otros medios de apoyo, como por ejemplo la observación con un microscopio de luz polarizada y calorimetría de barrido diferencial (DSC, Differential Scanning Calorimetry).

15 Se puede usar la difracción de polvo de rayos X para establecer que la formulación liofilizada está en un estado amorfo. Los modelos de difracción de polvo de rayos X (XRD, X-ray diffraction) para la formulación liofilizada de olanzapina se obtienen en un difractómetro de polvo de rayos X Siemens D 5000 equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un detector Kevex de
20 estado sólido que opera a tan solo 35 kV y a 30 mA. La muestra se explora entre 4° y 35° en 2θ , con una velocidad máxima de barrido de $0,05^\circ$ en 2θ por segundo. En la Figura 1 se muestra un modelo típico de XRD para la formulación amorfa liofilizada de olanzapina.

Se puede usar RMN (RMNES) de ^{13}C polarización cruzada/rotación
25 sobre el ángulo mágico (CP/MAS) para establecer que la olanzapina en la

formulación liofilizada está estabilizada en el estado amorfo en forma de sal de tartrato. Los espectros RMN (RMN del estado sólido o RMNES) de ^{13}C polarización cruzada/rotación sobre el ángulo mágico (CP/MAS) se obtienen usando un espectrómetro de RMN Varian Unity Inova a 400 MHz que opera a una frecuencia de carbono de 100,573 MHz y está equipado con un accesorio completo de sólidos y una sonda Varian VT de CP/MAS de 5 mm o una T3 Chemagnetics 7,5 mm. Los parámetros de adquisición son como sigue: 5,0 μs de amplitud de pulso r.f. de protón de 90° , 2,0 ms de tiempo de contacto, 10 s de tiempo de repetición del pulso, 7,0 kHz de frecuencia de MAS, 50 kHz de amplitud espectral y 50 ms de tiempo de adquisición. Los desplazamientos químicos están referidos al grupo metilo del hexametilbenceno ($\delta = 17,3$ ppm) por reemplazo de muestra. La identificación del tartrato de olanzapina se basa en los datos comparativos de desplazamientos químicos recogidos en los solvatos isoestructurales del hemitartrato de olanzapina usando los mismos procedimientos experimentales para la recogida de datos de RMNES como anteriormente. En la Figura II se muestra un modelo típico de RMNES que demuestra que la olanzapina está estabilizada en el estado amorfo en forma de sal tartrato.

De la forma más preferible, el tartrato de olanzapina amorfo de la formulación estará libre de formas cristalinas de olanzapina y contendrá menos de aproximadamente un 1,5% en total de sustancias relacionadas, refiriéndose "sustancias relacionadas" a impurezas químicas no deseadas y a productos de degradación de la olanzapina.

Se prefiere la lactosa como agente estabilizante. Se evaluaron formulaciones liofilizadas que contienen agentes estabilizantes alternativos. Las

219

muestras se sometieron a ensayo para ver la potencia y sustancias relacionadas después de aproximadamente dos y tres semanas de almacenamiento a 5°C, 25°C, 40°C / 75% de humedad relativa, y 50°C. Las formulaciones que contienen lactosa, sorprendentemente tienen una mayor potencia y muestran menos degradación que las formulaciones que contienen otros agentes estabilizantes. Por lo tanto, la lactosa es un componente sorprendente e importante de una formulación liofilizada estable de olanzapina. Se prefiere el monohidrato de lactosa.

Los agentes solubilizantes adecuados incluyen ácidos orgánicos como por ejemplo, pero no limitados a, ácido tartárico, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido fumárico y ácido fosfórico. Se prefiere el ácido tartárico por características óptimas de solubilidad, dispersión, estabilidad y de secado por congelación

La olanzapina es efectiva a lo largo de un amplio intervalo de dosificación, siendo la dosis real administrada dependiente de la patología que se va a tratar. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos se pueden usar dosificaciones de aproximadamente 0,25 a 50 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg y de la forma más preferible de 1 a 20 mg por día. La dosis específica de olanzapina administrada según esta invención para obtener efectos terapéuticos será determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo la patología que se va a tratar. Para el tratamiento de pacientes agitados es adecuado un intervalo de dosis de 1 a 20 mg/inyección, preferiblemente 2,5 a 12,5 mg/inyección, de la forma más preferible 10 mg/inyección. Los pacientes agitados pueden recibir de una a tres inyección (inyecciones) por día, preferiblemente una. Se puede apreciar que

puede ser necesario hacer variaciones rutinarias sobre la dosificación dependiendo de la edad y patología del paciente.

Una formulación liofilizada de la invención es una formulación que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml de olanzapina como ingrediente activo (preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml), de aproximadamente 22,5 a 50 mg/ml de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 0,35 a 10 mg/ml de ácido tartárico.

Una formulación liofilizada preferida de la invención es una formulación que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml de olanzapina como ingrediente activo (preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml), de aproximadamente 20 a 50 mg/ml de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 0,35 a 10 mg/ml de ácido tartárico. Es necesario un exceso de ácido tartárico en relación a la olanzapina, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,67/1 a 0,5/1 peso/peso de olanzapina/ácido tartárico, para mantener la solubilidad de la olanzapina. Es especialmente preferida una formulación liofilizada que comprende 5 mg/ml de olanzapina como cantidad efectiva del ingrediente activo, 1,7 mg/ml de ácido tartárico y 25 mg/ml de monohidrato de lactosa. Además, tal formulación contendrá preferiblemente no más de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1,5% en total de sustancias relacionadas, más preferiblemente no más de aproximadamente un 1% en total de sustancias relacionadas. Adicionalmente, tales formulaciones contendrán preferiblemente no más de aproximadamente un 4% de humedad, más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,1% de humedad.

La formulación es preferiblemente reconstituible en aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,2 ml de diluyente, preferiblemente en 2 ml, para obtener soluciones que contienen concentraciones de aproximadamente 5 a 10 mg/ml, y se puede disolver en un vehículo farmacéuticamente aceptable como por ejemplo agua estéril para inyección (WFI), agua estéril que contiene opcionalmente solución salina y/ o agua estéril que contiene azúcares. Por ejemplo, para inyección intramuscular, el bloque liofilizado se puede disolver en 2 ml de agua para inyección.

Un estudio de la formulación liofilizada almacenada bajo condiciones de estabilidad acelerada durante casi un año muestra una potencia y estabilidad farmacéuticamente aceptables. Las muestras se almacenan a 25°C, 40°C y un 75% de humedad relativa, y a 50°C y se someten a ensayo para ver la potencia y el porcentaje de sustancias relacionadas a los 39 días, a los 77 días, a los 109 días, a los 202 días y a los 343 días.

Los materiales para la presente invención se pueden adquirir o preparar por medio de una serie de procedimientos que los expertos en la técnica conocen bien. La olanzapina se puede preparar tal y como se describe en Chakrabarti en la patente de EE.UU nº 5.229.382 ('382).

La formulación amorfa liofilizada de la presente invención se puede preparar secando por congelación una solución que contiene olanzapina de calidad técnica, lactosa y un agente solubilizante, en un vacío elevado para sublimar el agua.

Preferiblemente, la solución de liofilización se prepara disolviendo aproximadamente 3,5 mg/ml de ácido tartárico (agente solubilizante) y aproximadamente 50 mg/ml de lactosa, en un disolvente adecuado,

preferiblemente agua o agua para inyección (WFI). El agente solubilizante y la lactosa se mezclan y se agitan hasta que se disuelven, y la solución se enfría preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 2°C a aproximadamente 25°C, preferiblemente de aproximadamente 6°C a aproximadamente 12°C, antes de la adición de olanzapina. De forma alternativa, la lactosa se puede añadir después de la adición de olanzapina. Se añade de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de olanzapina, preferiblemente aproximadamente 5 mg/ml. Se comprueba el pH y se ajusta si fuera necesario. El pH de la solución debería estar en el intervalo de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 6,0, preferiblemente de 5,5 a 5,7. El pH se puede ajustar con HCl o NaOH. La solución se lleva entonces al volumen adecuado con agua para inyección. El volumen inicial de agua para inyección debería ser de al menos un 90% del volumen total para alcanzar una disolución aceptable de la olanzapina.

Ya que la hidrólisis es la principal vía de degradación, el tiempo y temperatura de espera de la solución antes de la liofilización son críticos. Se recomienda refrigerar la solución de liofilización de aproximadamente 2 a 12°C, preferiblemente menos de 10°C, antes de la carga. Se debería cargar la solución e iniciar la liofilización dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas de la elaboración de la solución, preferiblemente dentro de 24 horas.

Se prefiere un ciclo de secado secundario, suficiente para reducir la humedad en el producto final a menos de un 0,6%, para minimizar la degradación de la olanzapina y proporcionar una vida útil óptima. El tapón liofilizado se disuelve fácilmente cuando se reconstituye con un diluyente

farmacéuticamente aceptable.

Si se desea, la solución de liofilización se puede someter a un proceso de filtración antes de la liofilización. El proceso de filtración puede incluir, por ejemplo, una filtración esterilizante de la solución de liofilización para eliminar
5 microorganismos u otra materia contaminante.

Si se desea, antes de la liofilización, la solución de liofilización se puede someter a un proceso de distribución. El proceso de distribución incluye, por ejemplo, en el caso de liofilizaciones en viales, un procedimiento para distribuir en viales un volumen adecuado de la solución de liofilización antes de la
10 liofilización, tomando en cuenta la concentración de olanzapina para que los productos de los viales lleven una cantidad deseada de olanzapina.

La composición liofilizada se prepara por medio de un procedimiento de enfriamiento y calentamiento secuenciales. Preferiblemente, el procedimiento para preparar la composición liofilizada comprende la secuencia de etapas de:

- 15 (a) enfriar la solución de liofilización a una temperatura por debajo de -35°C durante al menos una hora;
- (b) calentar el producto de la etapa (a) a una temperatura de al menos -22°C durante al menos ocho horas a presión subatmosférica para eliminar el agua;
- 20 (c) calentar el producto de la etapa (b) a una temperatura de al menos 30°C , preferiblemente de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C durante un tiempo suficiente para eliminar el agua del disolvente acuoso y proporcionar un producto liofilizado sólido, preferiblemente al menos seis horas a presión subatmosférica. Las etapas (b) y (c) se llevan a
25 cabo a una presión por debajo de la atmosférica de menos de 16,4 Pa,

preferiblemente de aproximadamente 11,8 Pa a aproximadamente 15,1 Pa.

Los parámetros preferidos en el procedimiento de liofilización son aquellos en los que la olanzapina se congela por enfriamiento a menos de –
5 35°C, preferiblemente de aproximadamente –35°C a aproximadamente –45°C. Esta etapa de enfriamiento se lleva a cabo preferiblemente durante 1 a 4 horas. Se hace referencia en lo sucesivo a este procedimiento como el "procedimiento primario de congelación".

La solución congelada obtenida en el procedimiento primario de
10 congelación se calienta luego a una temperatura en el intervalo de aproximadamente –15°C a aproximadamente –25°C, preferiblemente a más o igual a –22°C, a presión por debajo de la atmosférica, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 11,8 Pa a aproximadamente 15,1 Pa. Esta etapa de calentamiento se lleva a cabo hasta el final preferiblemente en 6 a 40 horas.
15 Se hace referencia en lo sucesivo a este procedimiento como el "procedimiento primario de secado".

La composición obtenida por medio del procedimiento primario de
secado se seca a elevado vacío sublimando agua según los procedimientos que los expertos en la técnica conocen. De esta forma se obtiene una
20 preparación liofilizada de la presente invención. Si se desea, se puede llevar a cabo un secado en dos etapas para eliminar el agua, en el que la temperatura y el grado de vacío son diferentes según los procedimientos que los expertos en la técnica conocen. Por ejemplo, la segunda etapa de secado se puede llevar a cabo a temperaturas de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C,
25 preferiblemente de aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C durante al

5

menos seis horas.

El procedimiento de liofilización elimina la mayoría del agua originalmente presente, pero la composición del producto liofilizado final puede contener agua libre residual, preferiblemente menos de un 2,5% de porcentaje en peso. Típicamente, el contenido en agua puede variar de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2,5% de porcentaje en peso. Más típicamente, el contenido en agua varía de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6%.

Una configuración de dosis-concentrado de la formulación de la invención es un recipiente sellado que encierra una cantidad de formulación farmacéutica liofilizada de la invención. La configuración de dosis-concentrado se prepara colocando la composición liofilizada en un recipiente (por ejemplo, botellas de vidrio o de plástico, viales, ampollas, cartuchos, jeringas) en suficiente cantidad para tratar al menos un mamífero. (Tal y como se usa en esta memoria descriptiva, el término "mamífero" se referirá a la clase *Mammalia* de vertebrados superiores. El término "mamífero" incluye pero no se limita a un ser humano así como especies veterinarias de mamíferos importantes relacionadas, cuadrúpedos domesticados como por ejemplo monos, perros, gatos, caballos, ovejas, cerdos, cabras y vacas).

El recipiente contiene preferiblemente también un espacio vacío de suficientes dimensiones para permitir (i) la adición de un disolvente acuoso más (ii) un espacio adicional necesario para permitir la agitación y llevar a cabo una disolución completa de la composición liofilizada en el disolvente acuoso añadido. El recipiente puede estar equipado con un extremo superior penetrable, por ejemplo, un sello de goma, preferiblemente un tapón de goma

de butilo de baja humedad, de forma que se puede añadir un disolvente acuoso penetrando el sello con una aguja hipodérmica y el concentrado se extrae posteriormente por el mismo medio. Un ejemplo de una configuración de dosis-concentrado es un vial de vidrio que tiene una capacidad de

5 aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mililitros que contiene 1 a 150 miligramos de olanzapina en la formulación farmacéutica liofilizada. El espacio vacío sobre la composición sólida tiene un espacio amplio para la adición de un disolvente como por ejemplo agua estéril para inyección más un espacio para agitar los contenidos totales. La adición del disolvente acuoso a la

10 configuración de dosis-concentrado da lugar a un concentrado líquido que se puede usar entonces convenientemente para formar dosificaciones unitarias de formulación farmacéutica líquida para retirar los contenidos completos para uso inmediato en forma de una inyección intramuscular o para dilución para uso intravenoso. Para uso intravenoso, el concentrado se añade a un recipiente IV

15 (intravenoso) que contiene un disolvente acuoso adecuado. Son disolventes útiles las soluciones convencionales para inyección (por ejemplo, dextrosa a un 5% o agua estéril para inyección, etcétera). Las bolsas de dosificación unitaria IV típicas son recipientes convencionales de vidrio o plástico que tienen medios de entrada y salida y tienen capacidades convencionales (por ejemplo, 250 ml

20 y 500 ml). La solución concentrada de formulación farmacéutica liofilizada se añade a la bolsa de dosis unitaria IV en una cantidad suficiente para alcanzar una dosis total de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg de olanzapina. Se pueden añadir otros agentes aditivos farmacéuticamente aceptables a las preparaciones liofilizadas de la presente invención. Cuando se

25 va a usar para inyección una preparación liofilizada, se pueden usar para ello

un agente isotonzante o un agente tranquilizante u otros aditivos.

La inyección intramuscular es el modo de administración preferido al mamífero que se está tratando particularmente en situaciones de emergencia. Un ejemplo específico es un vial de vidrio de 5 ml con un tapón de goma con
5 bajas tasas de absorción de humedad y de transmisión de vapor, que tiene una composición farmacéutica liofilizada que contiene 10 mg de olanzapina, 3,5 mg de ácido tartárico y 50 mg de monohidrato de lactosa. Preferiblemente la formulación farmacéutica liofilizada de esta invención se diluye con un
10 disolvente acuoso adecuado para inyección y una forma de dosificación unitaria líquida preparada para la administración a un mamífero. La velocidad de absorción de olanzapina es más rápida después de administración parenteral, como por ejemplo intramuscular, que después de la administración oral de la misma dosis.

La eficacia de la formulación parenteral, liofilizada, amorfa de olanzapina
15 para el control de la agitación se evalúa en un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo y por un comparador activo en pacientes agitados, como por ejemplo aquellos con esquizofrenia, manía bipolar y demencia asociada con trastornos neurodegenerativos. Los pacientes representan un intervalo de edades de joven a anciano, y un intervalo de
20 patologías clínicas de pacientes psicóticos y no psicóticos con agitación moderada a grave.

El alivio de la agitación se determina por el uso de una serie de medidas, incluyendo pero no limitado al cambio medio respecto de la línea base en el Componente Excitado de la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)
25 (Kay *et al.*, Schizophrenia Bulletin, 16, 537-545 1990). Las medidas adicionales

de eficacia incluyen la Escala de Evaluación de Agitación-Calma (ACES), la Escala de Comportamiento Agitado de Corrigan (Corrigan JD Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 11 (2): 262-77, 1989) y el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (Cohen-Mansfield *et al.*, Journal of Clinical Psychiatry, 57 (5) :190-8, 1996; Cohen-Mansfield *et al.*, Int. Psychogeriatrics 4:221-240, 1992; Cohen-Mansfield *et al.*, Gerontology, 36 (3); 150-8, 1990). Los resultados de los estudios corroboran la eficacia de la formulación liofilizada de olanzapina en el tratamiento de la agitación a lo largo de diferentes poblaciones de pacientes.

10 La escala ACES se diseña para diferenciar entre los estados de agitado, en calma y de sueño, utilizando una escala de 9 puntos especialmente desarrollada:

1 = agitación acusada

2 = agitación moderada

15 3 = agitación leve

4 = normal

5 = calma leve

6 = calma moderada

7 = calma acusada

20 8 = sueño profundo

9 = no se puede despertar

Los marcadores podían variar entre un marcador único de 1 a 9.

El comienzo de la acción de la formulación parenteral liofilizada amorfa de olanzapina se investiga en diversos momentos que van de 15 minutos a 2 horas después de la primera inyección. La formulación liofilizada de olanzapina

25

SA

demostró una reducción superior en la agitación del Componente Excitado de PANSS en el momento más temprano (15 minutos) medido.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con propósitos de ilustración y no se consideran limitantes del alcance de la invención reivindicada.

Ejemplo 1

Olanzapina para inyección, 10 mg, fórmula unitaria (mg/vial)

10 mg de olanzapina

5 **50 mg de monohidrato de lactosa**

3,5 mg de ácido tartárico

Agua para inyección c. s. a 2 ml

Solución de HCl a un 10% y/o solución de NaOH a un 10% c. s. para el ajuste del pH

10

Preparación

1. **Añadir agua para inyección en el recipiente de fabricación (aproximadamente de un 75 a un 90% de peso c. s.).**
2. **Añadir ácido tartárico al agua y agitar hasta que quede disuelto.**
- 15 3. **Añadir monohidrato de lactosa al recipiente de fabricación y agitar hasta que quede disuelta.**
4. **Añadir olanzapina y agitar hasta que quede disuelta (de 5 a 60 minutos).**
5. **Ajustar el pH entre 5,50 y 5,70 con solución de NaOH a un 10% y/o solución de HCl a un 10% tal y como se requiera.**
- 20 6. **Añadir c.s. de agua para inyección hasta el peso final.**
7. **Comprobar el pH; reajustar a de 5,50 a 5,70 si fuera necesario.**
8. **Filtrar la solución a través de un filtro de retención microbiana de 0,22 micras.**
- 25 9. **Llenar a un volumen apropiado**

10. Secar por congelación.

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como prioridad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Una formulación parenteral liofilizada, amorfa, estable que comprende olanzapina como ingrediente activo, un agente solubilizante y un agente estabilizante.

10

2. La formulación según la Reivindicación 1, en la que la formulación se administra a través de inyección intramuscular.

3. La formulación según la Reivindicación 2, en la que la olanzapina es un estado amorfo.

15

4. La formulación según la Reivindicación 3, en la que el agente solubilizante es ácido tartárico y el agente estabilizante es lactosa.

20

5. La formulación según la Reivindicación 4, en la que la olanzapina es una sal tartrato.

6. La formulación según la Reivindicación 4, en la que la lactosa es monohidrato de lactosa.

25

7. La formulación según la Reivindicación 6 que comprende de

aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml de olanzapina, de aproximadamente 22,5 a 50 mg/ml de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 0,35 a 10 mg/ml de ácido tartárico.

5 8. La formulación según la Reivindicación 6 que comprende 5 mg/ml de olanzapina, 1,7 mg/ml de ácido tartárico y 25 mg/ml de monohidrato de lactosa.

9. La formulación según la Reivindicación 6, en la que la cantidad de olanzapina se selecciona del grupo constituido por 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20
10 mg/ml.

10. La formulación según la Reivindicación 6 que comprende 20 mg de olanzapina, 7 mg de ácido tartárico y 100 mg de lactosa.

15 11. La formulación una según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de la agitación.

12. La formulación según la Reivindicación 11, en la que la agitación se
asocia con trastornos seleccionados del grupo constituido por trastornos
20 psicóticos, esquizofrenia, trastorno bipolar (estados maníaco y mixto),
demencia y trastornos asociados, y trastornos neurodegenerativos.

13. La formulación según la Reivindicación 12, en la que la agitación se
asocia con trastornos seleccionados del grupo constituido por delirio, demencia
25 y amnesia y otros trastornos cognitivos (DSM IV, páginas 123-164), trastornos

mentales debidos a una patología médica general (DSM IV, páginas 165-174),
trastornos relacionados con sustancias (DSM IV, páginas 175-272),
esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (DSM IV, páginas 273-316),
trastornos del humor (DSM IV, páginas 317-392), trastornos de la ansiedad
5 (DSM IV, páginas 393-444), trastornos adaptativos (DSM IV, páginas 623-
628) y trastornos de personalidad (DSM IV, páginas 629-674)

14. Una formulación farmacéutica según las Reivindicaciones 1 a 10,
adaptada para el tratamiento de la agitación.

10

15. El uso de una formulación tal y como se reivindica en las
Reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para el
tratamiento de la agitación.

15 16. La formulación farmacéutica tal y como se reivindica en las
Reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de la agitación en un ser
humano, comprendiendo un ingrediente activo para tratar la agitación, un
agente solubilizante y un agente estabilizante, caracterizada por que dicho
ingrediente activo es la olanzapina.

20

17. Un artículo de fabricación, que comprende material de empaquetamiento
y una formulación que contiene olanzapina tal y como se reivindica en las
Reivindicaciones 1 a 10, en el que la olanzapina es útil para tratar la agitación,
y dicho material de empaquetamiento comprende una etiqueta o un prospecto
25 que indica que dicha formulación contiene olanzapina y que se puede usar para



tratar la agitación.

18. Una formulación que comprende olanzapina, ácido tartárico y un agente estabilizante.

5

19. La formulación según la Reivindicación 18, en la que el agente estabilizante es lactosa.

10

20. La formulación según la Reivindicación 18, en la que el agente estabilizante es monohidrato de lactosa.

15

21. Una formulación que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml de olanzapina, de aproximadamente 22,5 a 50 mg/ml de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 0,35 a 10 mg/ml de ácido tartárico.

20

22. Una formulación que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/ml de olanzapina, de aproximadamente 20,0 a 50 mg/ml de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 0,35 a 10 mg/ml de ácido tartárico.

25

23. La formulación tal y como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 22, en la que la formulación está libre de formas cristalinas de olanzapina.

24. Una formulación que se puede obtener por un procedimiento que comprende la liofilización de una solución que comprende olanzapina, un agente solubilizante y un agente estabilizante.

5 25. La formulación según la Reivindicación 24, en la que la solución es una solución acuosa.

26. La formulación según la Reivindicación 24, en la que el agente solubilizante es ácido tartárico y el agente estabilizante es lactosa.

10

27. La formulación según la Reivindicación 26, en la que la solución es una solución acuosa.

15 28. La formulación según la Reivindicación 27, en la que la formulación se coloca en un recipiente en suficiente cantidad para tratar a un mamífero.

29. La formulación según la Reivindicación 28, en la que la cantidad de olanzapina es de 0,25 a 50 mg.

20 30. La formulación según la Reivindicación 28, en la que la cantidad de olanzapina es de 1 a 30 mg.

25 31. Un procedimiento para preparar una formulación que comprende la liofilización de una solución que comprende olanzapina, un agente solubilizante y un agente estabilizante.

67

32. El procedimiento según la Reivindicación 31, en la que la solución es una solución acuosa.

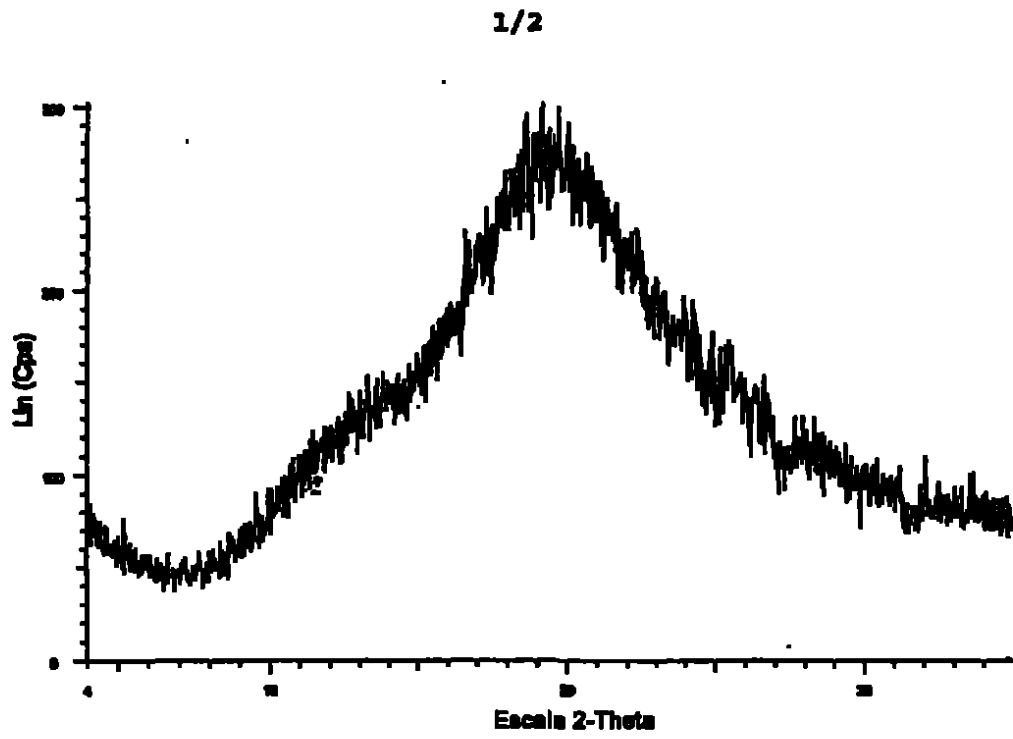
5 33. El procedimiento según la Reivindicación 31, en el que el agente solubilizante es ácido tartárico y el agente estabilizante es lactosa.

34. El procedimiento según la Reivindicación 33, en la que la solución es una solución acuosa.

10

35. El procedimiento según la Reivindicación 34, en la que la formulación se coloca en un recipiente en cantidad suficiente para tratar a un mamífero.

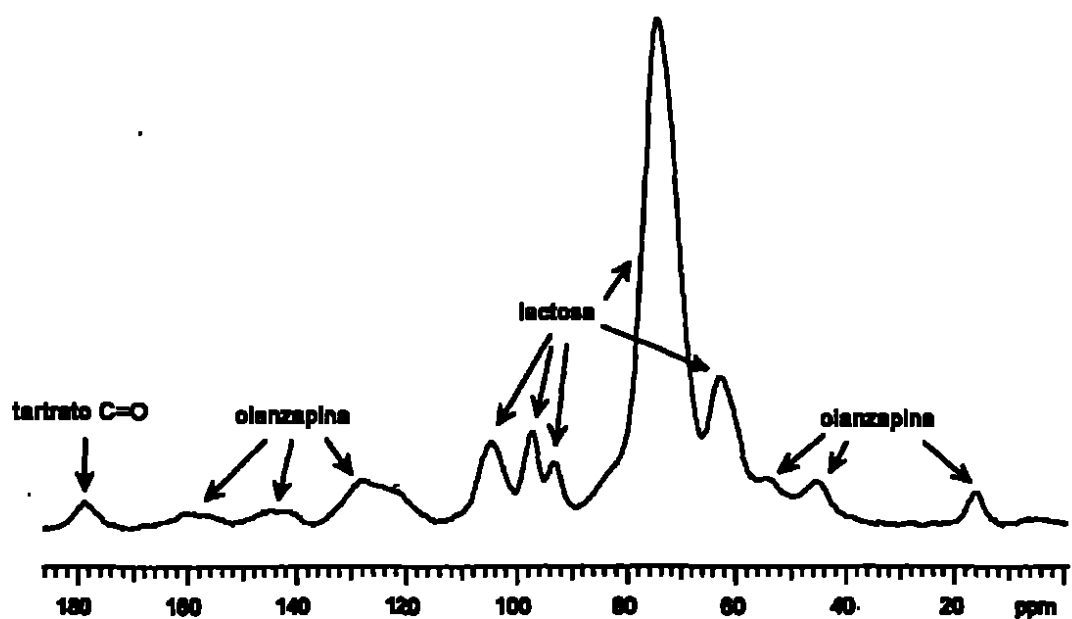
68



Modelo de difracción de rayos X de una formulación liofilizada de citalopram

69

2/2



Espectro de RMN CP/MAS de ^{13}C de una formulación liofilizada de olanzapina

20

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y regla 70)

Referencia del archivo del solicitante o agente X-11102	PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL	Véase la Notificación de Transmisión del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US02/19799	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05/07/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.07.2001
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC A61K31/5513		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		
1. Este informe de examen preliminar internacional se ha preparado por la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluyendo esta hoja de portada. Este informe también se acompaña de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que se han enmendado y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes de esta Autoridad (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con las siguientes cuestiones I. ☒ Bases de la opinión II. ☐ Prioridad III. ☐ Opinión sin establecer con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial IV. ☐ Falta de unidad de invención V. ☒ Afirmación razonada según la Regla 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que apoyan dicha afirmación VI. ☐ Algunos documentos citados VII. ☐ Algunos defectos en la solicitud internacional VIII. ☐ Algunas observaciones en la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 06.01.2003	Fecha de terminación de este informe 20.11.2003	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad Examinadora preliminar internacional: European Patent Office D-80298 Munich Tel 49892399-0 Tx5236656 empu-d Fax 49892399	Funcionario autorizado Hornich, E. Número de teléfono: +49 89 2399-8721	

22

SECCIÓN III.

1. La IPEA solo formulará una opinión sobre la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial de las partes de las presentes reivindicaciones para las cuales se ha diseñado un informe de búsqueda internacional. (R.66.1 (e) PCT) (cf. Formulario PCT/ISA/210, Box I)

SECCIÓN V.

2. Referencias:

D1: US-A-5 457 101

D2: US-A-0 421 297

3. Novedad (Art. 33(2) PCT) con referencia al elemento 1.

- 3.1 D1 describe composiciones que comprenden olanzapina y que pueden usarse en formas de sal de adición de ácidos, por ejemplo ácido tartárico, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico y ácido fosfórico (véase D1, col. 2, I 36-48 comparado con p. 9, I. 3-8 de la solicitud actual)
Lactosa se cita como un ejemplo de vehículo adecuado (col. 5, I. 60 I.67).
Las descripciones citadas anteriormente de D1 no son, sin embargo, perjudiciales para la novedad de la formulación particular que comprende olanzapina, ácido tartárico y lactosa.
La materia en cuestión de las reivindicaciones 4-10, 15, 17-23, 26-30 y 33-35 parecería por tanto ser novedosa.
- 3.2 Sin embargo, el ejemplo 3 (y 4) describen una formulación que anticiparía la materia en cuestión de las reivindicaciones 1-3, 11-14, 16, 24, 25, 31 y 32:
El ejemplo 3 describe una inyección acuosa de olanzapina que se prepara en forma de un tapón secado por congelación para reconstituir con diluyente antes de su uso. La formulación comprende olanzapina, manitol y ácido clorhídrico.
Se asume que la olanzapina es amorfa, debido al procedimiento de liofilización.

4. Etapa inventiva (art. 33(3) PCT) con referencia al elemento 1. Reivindicaciones 4-10, 15, 17-23, 26-30 y 33-35

- 4.1 El problema a resolver en la solicitud actual es la provisión de una formulación de olanzapina de acción rápida, de fácil reconstitución, uniforme y estable con una vida útil relativamente large, adecuada para su uso en pacientes perturbados difíciles de tratar.
La solución de la presente solicitud reside en la proisión de una formulación liofilizada, amorfa e inyectable que comprende olanzapina en combinación con un agente estabilizante y un agente solubilizante, que proporcionan la estabilidad física y química, la facilidad de reconstitución, la uniformidad, la

23

larga vida útil y la acción rápida deseadas. El solubilizante y el estabilizante son a saber ácido tartárico y lactosa respectivamente.

4.2 La técnica anterior de más reciente mención parecería ser D1, que describe composiciones (liofilizadas) que comprenden olanzapina en combinación con estabilizantes y solubilizantes tal y como se resume bajo el término "novedad".

4.3 La diferencia entre la técnica anterior y las reivindicaciones actuales para las que se reconoce novedad serían la combinación particular de olanzapina con ácido tartárico (respectivamente la sal de adición de ácido tartárico de olanzapina) y lactosa.

Tanto ácido tartárico como lactosa se mencionan en D1 como ingredientes posibles de formulaciones de olanzapina, que, de acuerdo con el ejemplo 3 dado en D1, pueden estar liofilizados (y por tanto parecería que contienen 1 agente activo en forma amorfa) y reconstituídos para su uso parental.

El ejemplo 3 describe específicamente una formulación que comprende olanzapina, ácido clorhídrico y manitol que parece que cumplen el criterio de agente solubilizante y agente estabilizante.

Con respecto a la descripción D1 mencionada anteriormente, el efecto que podría conseguirse mediante la combinación de olanzapina particularmente con ácido tartárico y lactosa comparado con las formulaciones de la técnica anterior no es evidente y por tanto parecería una modificación obvia de la descripción de la técnica anterior.

Además, la actividad antipsicótica de la olanzapina es de conocimiento común.

4.4 Podría por tanto no reconocerse una etapa inventiva para la materia en cuestión de las reivindicaciones 4-10, 15, 17-23, 26-30 y 33-35.

5. Aplicabilidad industrial. (Art. 33(4)PCT) respecto al elemento 1

Se cumplieron los requisitos de aplicabilidad industrial para la materia en cuestión de las reivindicaciones 1-35.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-11102	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/US02/19799	International filing date (day/month/year) 05.07.2002	Priority date (day/month/year) 20.07.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/5513		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 06.01.2003	Date of completion of this report 20.10.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Hornich, E Telephone No. +49 89 2369-8721 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/19799**

25

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*):

Description, Pages

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

1-35 as originally filed

Drawings, Sheets

1/2-2/2 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
4. The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

76

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/19799**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4-10, 15, 17-23, 26-30, 33-35 [with regard to item 1.]
	No: Claims	1-3, 11-14, 16, 24, 25, 31, 32 [with regard to item 1.]
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-35 [with regard to item 1.]
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-35 [with regard to item 1.]
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

XX

SECTION III

1. The IPEA will only formulate an assessment of novelty, inventive step and industrial applicability for the *parts of the present claims for which an International Search Report has been drawn up* (R. 66.1(e) PCT)(cf. form PCT/ISA/210, Box I).

SECTION V

with regard to Item 1.

2. References:

D1: US-A-5 457 101

D2: EP-A-0 421 297

3. Novelty (Art. 33(2) PCT) *with regard to Item 1.*

- 3.1 D1 discloses compositions comprising olanzapine which can be used in acid addition salt forms, e.g. with tartaric acid, hydrochloric acid, citric acid, malic acid, fumaric acid and phosphoric acid (see D1, col. 2, l. 36-48 in comparison to p. 9, l. 3-8 of the present application).

Lactose is cited as an example for a suitable carrier (col. 5, l. 60 and l. 67).

The above-cited disclosures of D1 however are not prejudicial to the novelty of the *particular formulation comprising olanzapine, tartaric acid and lactose*.

The subject-matter of claims 4-10, 15, 17-23, 26-30 and 33-35 would thus appear to be *novel*.

- 3.2 However, example 3 (and 4) disclose a formulation which would *anticipate* the subject-matter of claims 1-3, 11-14, 16, 24, 25, 31 and 32:

Example 3 discloses an *aqueous injection of olanzapine* which is prepared as a freeze-dried plug for reconstitution with diluent before use. The formulation comprises *olanzapine, mannitol and hydrochloric acid*.

It is assumed that the olanzapine is *amorphous*, due to the lyophilisation process.

28

4. Inventive Step (Art. 33(3) PCT) *with regard to Item 1.*

Claims 4-10, 15, 17-23, 26-30 and 33-35:

- 4.1 The *problem* to be solved in the present application is the provision of a stable, uniform, readily reconstitutable, rapid acting injectable formulation of olanzapine with a relatively long shelf life, suitable for use in difficult to treat, agitated patients.

The *solution* of the present application resides in the provision of an injectable, amorphous, lyophilized formulation which comprises *olanzapine* in combination with a *stabilizer* and a *solubilizer*, providing the desired chemical and physical stability, ease of reconstitution, uniformity, long shelf life and rapid action. The solubilizer and the stabilizer are namely tartaric acid respectively lactose.

- 4.2 The closest cited prior art would appear to be D1, disclosing (lyophilized) compositions comprising olanzapine in combination with *stabilizers* and *solubilizers* as summarized under '*novelty*'.

- 4.3 The *difference* between the prior art and the present claims for which novelty is acknowledged would be the *particular combination* of olanzapine with *tartaric acid* (respectively the tartaric acid addition salt of olanzapine) and *lactose*.

Both *tartaric acid* and *lactose* are mentioned in D1 as possible ingredients of olanzapine formulations, which, according to *example 3* given in D1, may be *lyophilized* (and would thus appear to contain the active agent in *amorphous* form) and reconstituted for *parenteral use*.

Example 3 specifically discloses a formulation comprising *olanzapine*, *hydrochloric acid* and *mannitol* which appear to fulfill the criteria of *solubilizer* and *stabilizer*.

With regard to the above-mentioned disclosure of D1, the *effect* which could be achieved by the combination of olanzapine with particularly *tartaric acid* and *lactose* compared to the formulations of the prior art is *not evident* and would thus appear an obvious modification of the disclosure of the prior art.

Furthermore, the *antipsychotic activity* of olanzapine is common knowledge.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/19799



4.4 An *inventive step* could therefore *not be acknowledged* for the subject-matter of claims 4-10, 15, 17-23, 28-30 and 33-35.

5. *Industrial Applicability* (Art. 33(4) PCT) *with regard to item 1.*

The requirements of industrial applicability would be fulfilled for the subject-matter of claims 1-35.

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

41

Datos respecto a publicaciones que forman parte de la misma familia de patentes

Nº de expediente internacional
PCT/US 02/19799

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones se encontraron no susceptibles de búsqueda.

El informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones.

- 1. ☐ Reivindicaciones número:
Puesto que se refieren a un asunto no solicitado para ser buscado por la autoridad, literalmente:
- 2. ☒ Reivindicaciones número:
Porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos a esta extensión que ninguna búsqueda significativa puede ser llevada a cabo, específicamente:
Ver más información en la hoja PCT/ISA/210
- 3. ☐ Reivindicaciones número:
Porque son reivindicaciones dependientes y no están redactada de acuerdo con las sentencias segunda y tercera de la regla 6.4 (a)

Casilla II Observaciones donde la unidad de invención es carente (continuación del punto 2 de la primera página)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encuentra múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como a continuación se describe

- 1 ☐ Todas las tasas adicionales de búsqueda fueron pagadas a tiempo por el solicitante por lo que el Informe de Búsqueda cubre todas las reivindicaciones susceptibles de búsqueda.
- 2 ☐ Todas las reivindicaciones susceptibles de búsqueda pueden ser buscadas sin esfuerzo que justifique una tasa adicional , Esta Autoridad no requiere el pago de cualquier tasa adicional.
- 3 ☐ Sólo algunas de las tasas adicionales de la búsqueda fueron pagadas a tiempo por el solicitante por lo que este informe de Búsqueda cubre sólo aquellas reivindicaciones por las cuales las tasas fueron pagadas específicamente:
- 4 ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fueron pagadas a tiempo. Como consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional esta restringido a la invención primeramente mencionada en las reivindicaciones, y esta cubierto por las reivindicaciones número:

Comentarios como protesta

- ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de las tasas adicionales.



INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE LA PCT/ISA/ 210

Continuación de la casilla I.2

El asunto en cuestión de las reivindicaciones 1, 18, 24 y 31 presentes y las reivindicaciones 2, 3, 11-17, 23, 25 y 32 dependientes se define por medio de características funcionales:

- Un solubilizante.
- Un estabilizante.

Debido al carácter de la característica funcional, no se puede garantizar que la búsqueda realizada sea completa. No se puede excluir que los compuestos que cumplen los requisitos de las características funcionales no han sido identificados tal y como se hizo en la técnica anterior.

Si dichos compuestos no han sido identificados tampoco en la solicitud, no han sido cubiertos por la búsqueda. La búsqueda se ha llevado a cabo en particular con respecto a los ejemplos dados en la solicitud así como los compuestos mencionados en particular en las reivindicaciones (ácido tartárico, lactosa).

La atención del solicitante se dirige al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones relativas a las invenciones respecto a las cuales no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de examen preliminar internacional (regla 86.1 (e) PCT). Se notifica al solicitante que la política de la EPO cuanto actúa como Autoridad Examinadora Preliminar Internacional es, normalmente no llevar a cabo un examen preliminar sobre materias que no han sido objeto de búsqueda. Este es el caso sin tener en cuenta si las reivindicaciones se corrigen o no después de recibir el informe de búsqueda o durante cualquier procedimiento del capítulo II.

43

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Datos respecto a publicaciones que forman parte de la misma familia de patentes

Nº de expediente internacional
PCT/US 02/19799

Documento de patente indicado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 5457101	A	10-10-1995	AU	684824 B2	08-01-1998
			AU	2042485 A	14-12-1995
			CA	2160517 A1	04-12-1995
			CN	1119101 A	27-03-1998
			DE	69528100 D1	17-10-2002
			EP	0886233 A2	06-12-1995
			HU	71598 A2	29-01-1998
			IL	113912 A	11-04-1999
			JP	7330608 A	18-12-1995
			N	952130 A	04-12-1995
			NZ	272231 A	25-05-2001
			ZA	9504358 A	29-11-1998
EP 0421287	A	10-04-1991	AT	87810 T	15-12-1993
			CA	2028518 A1	31-03-1991
			CN	1050501 A,B	10-04-1991
			DE	69004821 D1	13-01-1994
			DE	69004821 T2	05-05-1994
			DK	421287 T3	17-01-1994
			EP	0421287 A2	10-04-1991
			ES	2050947 T3	18-11-1994
			JP	3129428 B2	29-01-2001
			JP	3173822 A	29-07-1991
			DR	9513780 B1	15-11-1995
			US	5254545 A	19-10-1993

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTAR TRAMITE

INDUSTRIAL Y COMERCIAL
Radicación: 03113704 00000000
Fecha (MM/AA): 2003-12-31 13:22:53
Trámite: 011 PCI-PATENTE 2/9 FASE MECI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R Olarte
Apoderado
Eli Lilly and Company

Oficio N° 01706

ASUNTO:	Radicación N°	03 113784
	Solicitud internacional	PCT/US2002/19789
	Fecha inicio fase nacional	20/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 FEB. 2004.