



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 364**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05855335 .5**
96 Fecha de presentación : **22.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1838716**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Dihidrato de pamoato de olanzapina.**

30 Prioridad: **05.01.2005 US 641693 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.08.2011

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Bush, Julie, Kay**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 364 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dihidrato de pamoato de olanzapina

Antecedentes de la invención

5 La olanzapina ha mostrado una gran promesa en el tratamiento de pacientes que padecen esquizofrenia y, en la actualidad, está siendo comercializado con este propósito. Sin embargo, dichos pacientes son, frecuentemente, no cooperativos, haciendo difícil valorar si un paciente ha recibido o no la dosis apropiada de medicación. Por lo tanto, es deseable formular la olanzapina en una formulación de liberación sostenida o de depósito para garantizar una dosis apropiada y consistente de la sustancia con fármaco y suponer la conformidad. La patente US No. 6.169.984 B1 divulga ciertas sales de pamoato de olanzapina y sus solvatos, tales como monohidrato de pamoato de olanzapina, que son útiles en la preparación de dichas formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de depósito.

10 Con el fin de conseguir una formulación de liberación sostenida de 2 a 4 semanas, por ejemplo, se necesita una forma inyectable, de disolución lenta, del compuesto activo. Sorprendentemente, el pamoato de olanzapina se puede preparar en la forma dihidrato. Además, el dihidrato de pamoato de olanzapina es sustancialmente menos soluble en una solución acuosa que el monohidrato de pamoato de olanzapina. De esta manera, el dihidrato de pamoato de olanzapina tiene propiedades excelentes para su uso como una preparación de depósito.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que es dihidrato de pamoato de olanzapina.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende dihidrato de pamoato de olanzapina y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Además, la presente invención proporciona dihidrato de pamoato de olanzapina, que es sustancialmente puro.

La presente invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento de esquizofrenia, episodios mixtos o maníacos agudos asociados con un trastorno bipolar I, agitación asociada con la esquizofrenia, agitación asociada con trastorno bipolar I, agitación asociada con demencia o trastorno de personalidad límite, que comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de dihidrato de pamoato de olanzapina.

Descripción detallada de la invención**Análisis XRPD**

30 Se obtiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) en un difractómetro Siemens D5000 de rayos X para muestras de polvo, equipado con una fuente $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un detector de estado sólido Kevex Si(Li), que opera a 50 kV y 40 mA. Cada muestra se analiza entre 4° y 40° en 2θ , con un tamaño de paso de $0,02^\circ$ en 2θ y una velocidad de barrido de 3,0 segundos/paso, y con 1 mm de divergencia y rendijas de recepción y una ranura de detección de 0,1 mm. El polvo seco se empaqueta en soporte ahuecado para muestras, de carga superior, y se obtiene una superficie lisa utilizando un portaobjetos de vidrio.

35 El dihidrato puede ser identificado por la presencia de picos de $8,1 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $21,6 \pm 0,1$ y $22,1 \pm 0,1^\circ$ en 2θ ; cuando el patrón se obtiene de una fuente de radiación de cobre ($\lambda = 1,54056$) a temperatura ambiente y 20-25% de humedad relativa. Los picos de $9,5 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$ y $20,2 \pm 0,1^\circ$ en 2θ también son altamente indicativos de la presencia del dihidrato. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia entiende que, si bien las intensidades relativas de pico pueden variar debido a cambios en el hábito cristalino, las posiciones características de los picos del polimorfo permanecen inalteradas.

40 Las posiciones angulares de los picos en 2θ y los datos I/I_0 correspondientes para todos los picos de dihidrato, con intensidades iguales o superiores al 10% del pico más alto, se presentan en la Tabla 2. Todos los datos en la Tabla 2 se expresan con una precisión de $\pm 0,1^\circ$ en 2θ .

Tabla 2. Posiciones angulares de pico en 2θ para dihidrato de pamoato de olanzapina.

Ángulo ($^\circ 2\theta$)	I/I_0 (%)
6,4	14,0
8,1	90,6
9,5	33,5

(Cont.)

9,8	64,8
10,8	18,2
11,6	10,5
12,7	11,3
13,1	24,4
13,6	60,3
14,4	11,7
15,3	21,1
15,7	14,0
16,0	39,8
16,3	100,0
18,2	11,2
18,5	11,5
19,0	20,2
20,0	16,5
20,2	41,5
20,5	11,2
21,6	68,0
22,1	57,6
22,4	13,2
22,7	11,7
23,3	19,9
23,5	17,8
24,8	16,1
25,3	10,2

RMN de estado sólido

5 Se obtiene un espectro RMN (RMN en estado sólido o RMNES) de polarización cruzada ^{13}C / rotación de ángulo mágico (CP / MAS) usando un espectrómetro Varian Unity Inova 400 MHz, funcionando a una frecuencia de carbono de 100,573 MHz y equipado con un accesorio completo de sólidos y una sonda Chemagnetics 4,0 mm T3. Se usan una polarización cruzada con amplitud en rampa (RAMP-CP) a 62 kHz y desacoplamiento TPPM a 62-70 kHz. Los parámetros de adquisición son los siguientes: ancho del pulso de r.f. de protón de 90° 4,0 μs , tiempo de contacto 1,0 ms, tiempo de repetición de pulso 10 s, frecuencia MAS 10,0 kHz, ancho espectral 50 kHz, y tiempo de adquisición 50 ms. Los desplazamientos químicos están referenciados al grupo metilo de hexametilbenceno ($\delta = 17,3$ ppm) por reemplazo de muestra.

10 El dihidrato es analizado mediante una espectroscopia de resonancia magnética nuclear ^{13}C (RMN) de estado sólido. Los desplazamientos químicos ^{13}C de estado sólido reflejan la estructura molecular y el entorno electrónico de la molécula en el cristal. El espectro del dihidrato comprende picos isotrópicos en los desplazamientos químicos

siguientes: 15,5, 43,6, 121,5, 123,2, 124,6, 127,3, 128,3, 130,3, 136,6, 148,8 y 162,4 ppm.

Más específicamente, el dihidrato de pamoato de olanzapina puede ser caracterizado por al menos uno de los siguientes:

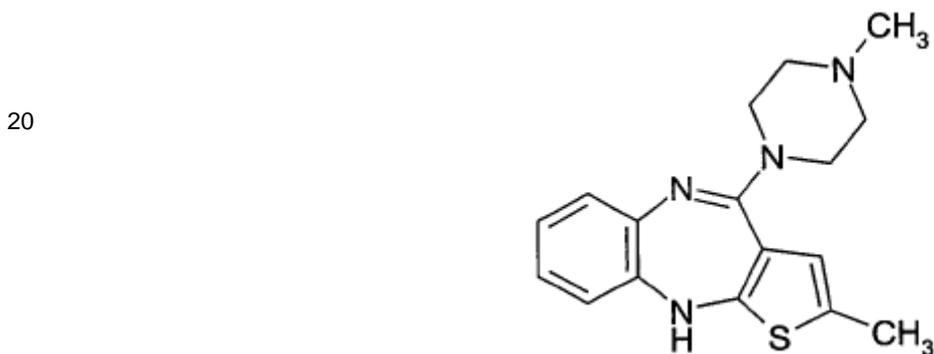
5 a) una difracción de rayos X de muestras de polvo, obtenida de una fuente de radiación de cobre a temperatura ambiente, que contiene los valores de 2-theta en $8,1 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $21,6 \pm 0,1$ y $22,1 \pm 0,1^\circ$, y

b) un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de estado sólido, con picos en los desplazamientos químicos siguientes 15,5, 43,6, 121,5, 123,2, 124,6, 127,3, 128,3, 130,3, 136,6, 148,8 y 162,4 ppm.

10 Los reactivos y los materiales para la presente invención pueden ser adquiridos o preparados mediante una diversidad de procedimientos bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia. La olanzapina puede ser preparada por una persona con conocimientos ordinarios en la materia, por ejemplo, tal como se describe en las patentes US. Nos. 5.229.382 y 5.736.541. Además, el pamoato de olanzapina y el monohidrato de pamoato de olanzapina pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia, por ejemplo, según se expone en la patente US No. 6.169.084 B1.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "sustancialmente pura" se refiere a una forma cristalina pura del compuesto, que comprende más de aproximadamente el 90% de la forma cristalina deseada, y preferentemente, más de aproximadamente el 95% de la forma cristalina deseada.

Una persona con conocimientos ordinarios en la materia entiende que la olanzapina tiene la siguiente estructura:



Los ejemplos expuestos en este documento representan síntesis típicas de los compuestos de la presente invención.

Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos expuestos en la tabla siguiente tienen los significados correspondientes según se indica a continuación:

Término	Significado
^1H RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón
RMN es	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido
XRD	Difracción de rayos-X
XRPD	Difracción de rayos-X de muestras de polvo
eq.	equivalentes
g	gramos
mg	miligramos
L	litros
mL	mililitros
μL	microlitros

(Cont.)

mol	moles
mmol	milimoles
p.f.	punto de fusión
min	minutos
h o hr	horas
°C	grados Celsius
ac.	acuoso
Celite®	agente de filtrado de tierra diatomeácea
TA o ta	temperatura ambiente
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de metilo
EtOAc	acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
DME	1,2-dimetoxietano
EtOH	etanol
MeOH	metanol

Preparación 1**5 Preparación de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5] pamoato de benzodiazepina (pamoato de olanzapina véase, por ejemplo, Preparación 3 en la patente US No. 6.169.084 B1).**

La olanzapina (3,12 g, 0,01 mol) es disuelta en tetrahidrofurano (50 ml) con calentamiento. Se disuelve ácido pamóico (3,88 g, 0,01 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) con calentamiento. Las dos soluciones se mezclan y se filtra a través de una almohadilla de Celite® mientras todavía está caliente. La solución amarilla es transferida a un matraz de Buchi y se evapora a presión reducida (temperatura del baño 50°C). Después de retirar aproximadamente 50 ml de disolvente, se introduce etanol (50 ml) y se continúa con la evaporación. Se introducen 50 ml adicionales de etanol después de recoger 50 ml adicionales de disolvente. La evaporación se continúa hasta que comienza la cristalización. Los cristales se recogen por filtración y se secan bajo alto vacío a 120°C. p.f. 203-205°C.

Preparación 2**15 Preparación de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3 b][1,5] pamoato de benzodiazepina (monohidrato de pamoato de olanzapina, véase, por ejemplo Preparación 6 en la patente US No. 6.169.084 B1).**

En un vaso de precipitados adecuado, equipado con un agitador magnético, se añade sulfóxido de metilo (22 ml), ácido pamóico (2.49 g, 6,41 mmol) y olanzapina (2,0 g, 6,40 mmol). La suspensión acuosa se agita a 20-25°C para disolverla (aproximadamente 20 minutos). La solución se añade durante 20 minutos a un matraz de tres bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, y que contiene agua (96 ml) a 40°C. Tras completar la adición, la mezcla se agita durante aproximadamente 20 minutos a 40°C, se enfría a 20-25° C durante aproximadamente 30 minutos, se filtra y se lava con agua (25 ml). El producto se seca en vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título (4, 55g).

Ejemplo 1**25 Preparación de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]dihidrato pamoato de benzodiazepina (dihidrato de pamoato de olanzapina).**

El pamoato de olanzapina monohidrato (500 mg) es suspendido en 1:1 v/v acetonitrilo-H₂O (10 ml) durante 6 días. Después de un día, el color cambia de amarillo brillante a amarillo pálido. Los sólidos son aislados mediante filtración en vacío y son lavados con 1: 1 v/v acetonitrilo-H₂O, para proporcionar el compuesto del título (465 mg).

Ejemplo 2

Preparación adicional de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5] dihidrato pamoato de benzodiazepina (dihidrato de pamoato de olanzapina).

El pamoato de olanzapina (10 g) es disuelto en 1:1 v/v sulfóxido de metilo-acetonitrilo (250 ml) y es filtrado. A continuación, se añade agua (300 ml), gota a gota, rápidamente. El precipitado sólido se deja resonar durante aproximadamente una hora, a continuación, es aislado mediante filtración en vacío. La torta de filtrado es lavada con agua (50 ml), seguido de acetonitrilo (50 mL), y a continuación, es secada con aire durante 30 minutos, para proporcionar el compuesto del título (9,5 g).

Ejemplo 3

Preparación adicional de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b][1,5] dihidrato de pamoato de benzodiazepina (dihidrato de pamoato de olanzapina).

Una solución húmeda de acetato de etilo (400 ml) de pamoato de olanzapina (20 g) es sembrada con dihidrato de olanzapina y es suspendida durante 6 días. Los sólidos son aislados mediante filtración en vacío, son lavados abundantemente con acetato de etilo húmedo y son secados con aire, para proporcionar el compuesto del título (20 g).

Ensayo comparativo de disolución in vitro

Se realizó un ensayo de disolución in vitro para comparar las tasas de liberación de olanzapina para el monohidrato de pamoato de olanzapina y el dihidrato de pamoato de olanzapina. Las condiciones experimentales para el ensayo de disolución se proporcionan en la Tabla 3

Tabla 3. Resumen de las condiciones experimentales.

<u>Parámetro de disolución</u>	<u>Condiciones de ensayo</u>
Aparato	Aparato USP 2 (aparato de paletas)
Velocidad de la paleta	50 RPM
Medio	0,05% CTAB, tampón USP pH 6,8
Temperatura media	37°C
Volumen medio	1.000 mL
Introducción de muestra	Polvo seco pesado (aproximadamente 172 mg dosis parcial)
Puntos temporales de muestreo	0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 24 horas

Una comparación de los datos proporcionados en la Tabla 4 muestra que, bajo las condiciones acuosas anteriores, el dihidrato de pamoato de olanzapina tiene una tasa de liberación de olanzapina sustancialmente menor que el monohidrato de pamoato de olanzapina.

Tabla 4. Liberación de olanzapina después de 24 horas a una velocidad de paleta de 50 rpm.

Compuesto	% medio de liberación de olanzapina (n=3)							
	0,25 hr,	0,5 hr,	0,75 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	24 hrs.
Monohidrato de pamoato de olanzapina	27	39	46	52	62	73	77	83

(Cont.)

Dihidrato de pamoato de olanzapina	19	26	30	33	40	45	47	59
------------------------------------	----	----	----	----	----	----	----	----

5 Se realizó otro experimento de disolución para garantizar que las condiciones del medio utilizado para generar los perfiles en la Tabla 4 no eran limitadoras de la solubilidad. Este experimento se realizó usando las mismas muestras y condiciones del medio, pero a una velocidad de paleta más alta, para proporcionar los datos expuestos en la Tabla 5. Estos datos muestran que las condiciones elegidas para el medio proporcionaron suficiente solubilidad para el dihidrato de pamoato de olanzapina y el monohidrato de pamoato de olanzapina.

Tabla 5. Liberación de olanzapina después de 24 y 36 horas a una velocidad de paleta de 100 rpm.

Compuesto	% de liberación de olanzapina (n=1)	
	24 hrs.	36 hrs.
Monohidrato de pamoato de olanzapina	99	99
Dihidrato de pamoato de olanzapina	95	97

10 **Ensayo en conejos**

Se seleccionan conejos blancos de Nueva Zelanda para la evaluación de formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de depósito, ya que el tamaño de sus músculos de la pierna facilita la administración de la dosis y la evaluación del sitio de la inyección. Se usan tres conejos del mismo sexo para cada formulación, basándose la selección en la disponibilidad. Los conejos tienen al menos 5 meses de edad y pesan entre 2.5-5 kg. Los conejos reciben una única inyección, en el bíceps femoral, con una aguja de calibre 20 ó 21. El volumen de la dosis varía con la concentración de la formulación, pero no supera los 2 mL por inyección. Los conejos reciben 10 mg de olanzapina/kg de peso corporal.

20 Se recoge una muestra sanguínea de 2 mL, de la arteria del oído medio o de la vena yugular, en tubos de recogida heparinizados, una vez antes de la administración de la dosis, y a las 4 horas después de la administración de la dosis, y de nuevo, diariamente después de 1, 2, 7, 10 y 14 días. El plasma es recogido y la concentración plasmática de olanzapina es determinada mediante HPLC. Las formulaciones de la presente invención pueden ser comprobadas en el ensayo con conejos.

Ensayo en perros

25 Se selecciona el perro beagle porque se conoce mucho sobre la farmacocinética de la olanzapina en los perros. Debido a que no hay diferencia en la farmacocinética de la olanzapina entre los sexos, la selección del perro no se basa en el sexo. Se usan tres perros (macho o hembra) para cada formulación. Los perros son adultos (> 6 meses de edad) y pesan entre 8 y 21 kg. Los perros reciben una única inyección, en el músculo bíceps femoral o del glúteo, con una aguja de calibre 20 ó 21. El volumen de la dosis varía con la concentración de la formulación, pero no supera los 2 mL por inyección. Los perros reciben 10 mg de olanzapina/kg de peso corporal.

30 En cada punto temporal, se recoge, en tubos de recogida heparinizados, una muestra sanguínea de 2 mL de la vena yugular. Las muestras sanguíneas son recogidas una vez antes de la administración de la dosis, y en diversos puntos temporales después de la administración de la dosis, a lo largo del período de 28 días. Los puntos temporales típicos son a las 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración de la dosis y una vez, todos los días, después de 2, 4, 7, 14, 21 y 28 días. El plasma es recogido y la concentración plasmática de olanzapina es determinada mediante HPLC.

35 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende dihidrato de pamoato de olanzapina, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos, usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo se mezclará, normalmente, con un portador, o se diluirá con un portador, o se incluirá en un portador, y podrá tener la forma de una cápsula, sobre, papel, u otro contenedor. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un portador, excipiente, o medio para el ingrediente activo. Las

composiciones pueden ser en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas duras y blandas de gelatina, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

5 Algunos ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, metil y propil hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas para proporcionar una liberación sostenida de dihidrato de pamoato de olanzapina, después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la materia.

15 Preferentemente, la formulación tiene una liberación sostenida prolongada de una cantidad eficaz de olanzapina después de una inyección, tal como una inyección intramuscular, durante un período superior a 7 días, más preferentemente, de al menos 14 días, más preferentemente de hasta 30 días con una liberación espontánea de menos del 15% de ingrediente activo. Las personas con conocimientos en la materia entienden que el término "espontánea" significa una liberación inmediata del ingrediente activo. Además, una formulación preferente es inyectable, por medio de una aguja de calibre 21 o más pequeña, con un volumen de inyección de 2 ml o menos. Otras características deseables incluyen el uso de portadores o excipientes que son toxicológica y farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, una cierta cantidad de dihidrato de pamoato de olanzapina es colocada en un frasco, que es esterilizado, a continuación, junto con cualquier contenido adicional y, a continuación, es sellado. Para el mezclado con un portador adecuado justo antes del uso, se puede proporcionar un vial complementario u otro recipiente que contiene el portador deseado. El agua es un ejemplo de un portador semejante. Las formulaciones, incluyendo las formulaciones de liberación sostenida o las formulaciones de depósito, son deseables en forma de unidad de dosificación adecuada, preferentemente, para una administración subcutánea o intramuscular.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, tal como un ratón, un conejillo de indias, una rata, un perro o un ser humano. Se entiende que el paciente preferente es un ser humano.

30 Tal como se usa en la presente memoria, los términos "tratamiento" o "tratar", cada uno de ellos, significa aliviar los síntomas, eliminar las causas, ya sea de forma temporal o permanente, o para prevenir o ralentizar la aparición de los síntomas del trastorno indicado. Así, los procedimientos de la presente invención abarcan tanto una administración terapéutica como una administración profiláctica.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o la dosis del compuesto, tras una administración de dosis única o múltiple al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

35 Una cantidad efectiva puede ser determinada fácilmente por el diagnosticador tratante, tal como una persona con conocimientos en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad efectiva de la dosis del compuesto administrado, el diagnosticador tratante considera una serie de factores, incluyendo pero sin limitarse a: la especie de mamífero, su tamaño, edad y estado general de salud, la enfermedad específica implicada; el grado o la implicación o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad del preparado administrado, el régimen de dosis seleccionado, el uso de medicación concomitante, y otras circunstancias relevantes. Los compuestos pueden ser administrados por medio de una diversidad de rutas, incluidas las rutas oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal o intranasal. Como alternativa, el compuesto puede ser administrado mediante infusión continua.

40 La olanzapina es efectiva en un amplio intervalo de dosificación, dependiendo dosis real administrada de la enfermedad bajo tratamiento. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, pueden usarse dosis de aproximadamente 0.25 a 200 mg, preferentemente de 1 a 30 mg, y más preferentemente de 1 a 20 mg al día. Además, puede ajustarse una formulación de liberación sostenida o de depósito para proporcionar la dosis deseada por día, durante un período de varios días hasta aproximadamente un mes.

50

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que es dihidrato de pamoato de olanzapina.
- 5 2. Compuesto, que es dihidrato de pamoato de olanzapina, que es sustancialmente puro, en el que el término "sustancialmente puro" se refiere a una forma cristalina pura del compuesto que comprende más del 90% de la forma cristalina deseada.
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que la forma cristalina pura del compuesto comprende más del 95% de la forma cristalina deseada.
4. Composición farmacéutica que comprende dihidrato de pamoato de olanzapina y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, que es administrada intramuscularmente como una formulación de depósito.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el dihidrato de pamoato de olanzapina es sustancialmente puro, en la que el término "sustancialmente puro" se refiere a una forma cristalina pura del compuesto que comprende más del 90% de la forma cristalina deseada.
- 15 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la forma cristalina pura del compuesto comprende más del 95% de la forma cristalina deseada.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el portador es agua.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en terapia.
- 20 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia, episodios mixtos o maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, agitación asociada con esquizofrenia, agitación asociada con trastorno bipolar I, agitación asociada con demencia o trastorno de personalidad limítrofe.
- 25 11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia, episodios mixtos o maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, agitación asociada con esquizofrenia, agitación asociada con trastorno bipolar I, agitación asociada con demencia o trastorno de personalidad limítrofe.