

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 -1315

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99203338**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/09863**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/26621**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/00

A 61 K 31/55

A 61 P 25/24

(71) Přihlašovatel:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Původce:

De Nijs Henrik, Oss, NL;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Jednotka dávkování

(57) Anotace:

Orální jednotka dávkování, obsahující jako aktivní látku antidepresivum mirtazapin, přičemž je tato jednotka dávkování typem rozvolňujícím se v ústech. Jednotka dávkování je při rychlém rozvolňování během orálního podání biologicky rovnocenná běžným tabletám, ale může přinášet výhody, pokud se týká vedlejších účinků, účinnosti, anxiolytického působení, účinků zlepšujících spánek a nástupu působení.

Jednotka dávkování

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká jednotky dávkování pro perorální podávání, obsahující farmaceutický prostředek s mirtazepin^aem jako aktivní látkou a farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami.

Dosavadní stav techniky

Mirtazepin^a (Remeron®) je známý jako lék k léčbě, kromě jiného, deprese. Jako antidepresivum je mirtazepin^a svou vlastní třídou, rozeznávaný jako noradrenergní a specifické serotonergní antidepresivum (NaSSA, noradrenergic and specific serotonergic antidepressant), které zvyšuje jak noradrenergní, tak i serotonergní nervový přenos (neurotransmisi) prostřednictvím antagonismu na presynaptických α -2 adrenoreceptorech při blokování postsynaptických serotoninových 5-HT₂ a 5-HT₃ receptorů.

Jednotky dávkování pro perorální podání mirtazepinu jsou známy ve formě běžných tablet. Množství léčebně aktivní přísady se pohybuje v rozmezí od 15 do 45 mg mirtazepinu^a. Tyto známé tablety jsou obecně přijatelné, pokud se týká jejich léčebné aktivity a bylo prokázáno, že mirtazepin je bezpečné, dobře snášené a účinné antidepresivum. Přesto, jak by se zdálo v oblasti antidepresivních léků nevyhnutelné, mirtazepin^a také vykazuje prostor pro zlepšení. Jako takové zlepšení se vyžaduje, kromě jiného, zmenšení vedlejších účinků. U mirtazepinu tyto vedlejší účinky zahrnují zejména zvýšení chuti k jídlu, přírůstek hmotnosti, denní spavost, sexuální dysfunkce, gastrointestinální vedlejší účinky, otok, neklid nohou, sucho v ústech, nadměrnou sedativnost. Zvláště u mirtazepinu bylo žádoucí rovněž další zlepšení

některých jeho přínosných účinků, například zlepšení spánku a silnější anxiolytické působení a dosažení dřívějšího nástupu antidepressivního působení. Poslední z účinků je v psychiatrii zvláště významný. Známa antidepressiva obecně vyžadují období několika týdnů, než se antidepressivní působení projeví. Je žádoucí toto období zkrátit, nejlépe na méně než jeden týden.

Zlepšené formy dávkování mirtazepinu^a byly uvedeny v EP 436 252, který předkládá práškové částice nebo granule, vhodné k přípravě orálního kapalného farmaceutického prostředku s obsahem mirtazepinu. Tyto granule, pokud jsou ve vhodném množství vloženy do vody a protřepány, poskytnou suspenze mirtazepinu^a, které lze snadno vypít. V EP 431 663 je předloženo stálý roztok mirtazepinu^a, vhodný k parenterálnímu nebo perorálnímu podávání. V souběžné, předem nezveřejněné patentové přihlášce PCT/EP 99/02277 je předložen jiný vodný perorální roztok či suspenze mirtazepinu^a. Tento produkt je charakterizován tím, že vykazuje koncentraci mirtazepinu^a v rozmezí od 5 do 110 mg/ml, pH v rozmezí od 2,0 do 3,5 a zahrnuje zahušťovadlo. Předložena je také předběžná směs, premix, z níž je orálně podáván roztok nebo suspenzi možné připravit přidavkem vody, nebo pouhým stykem se slinami osoby, jež má být léčena. Je uvedeno, že předběžná směs musí vytvářet roztok nebo suspenzi, jak je popsáno v PCT/EP 99/02277, tj. předběžná směs musí být takového povahy, aby poskytla roztok nebo suspenzi, mající výše uvedené hodnoty pH. Vzhledem k pufrační kapacitě lidských slin to znamená, že pokud je předběžná směs zamýšlena k poskytnutí suspenze o pH tak nízkém, jako jsou hodnoty 2,0 až 3,5, musí obsahovat poměrně velké množství kyseliny.

I pokud se připouští, že takové alternativní prostředky s obsahem mirtazepinu mohou být vhodné, zde předkládaný vynález se výslovně týká poskytnutí oddělených jednotek dávkování pro perorální podávání,

které mohou plně sloužit jako náhrada známých tablet, prodáváným pod firemním názvem Remeron®. Předmětem předkládaného vynálezu je tedy dosažení zdokonalení mirtazepinu^a podávaného v oddělených jednotkách dávkování pro perorální podávání, které mají stejnou sílu jako konvenční tablety a jsou jim biologicky rovnocenné.

Podstata vynálezu

Z této stránky vynález spočívá v jednotce dávkování pro perorální podávání mirtazepinu^a, jak je definováno v úvodním odstavci, přičemž dávkovací forma je typu orálně se rozvolňujícího (rozpadajícího) a prostředek zahrnuje složky, které v podstatě zabraňují uvolňování mirtazepinu v ústech (tj. spíše v ústech než v gastrointestinálním traktu).

Takto poskytnuté oddělené orální jednotky dávkování mají stejnou sílu jako známé tablety o 15, 30 a 45 mg aktivní látky a nikoli samozřejmě také, bez ohledu na zpětný přínos, jsou jim biologicky ekvivalentní. Překvapivě a bez úmyslu vzbudit jakýkoli dojem, že by veškeré vedlejší účinky mohly být zmírněny u všech pacientů, mohou být jednotky dávkování podle vynálezu použity k poskytnutí zlepšeného působení mirtazepinu^a, jako je nástup antidepresivního účinku během jednoho týdne a zmírnění vedlejších účinků, jako přírůstku hmotnosti a nadměrné sedativnosti.

Vynález je dále podrobněji popsán ve vztahu k různým charakteristikám jednotek dávkování, jak byly definovány výše.

Jednotkami dávkování jsou fyzicky oddělené jednotky, hodící se jako jednotkové dávky pro lidské pacienty, přičemž každá obsahuje

předem stanovené množství aktivní látky, v tomto případě 15 až 45 mg mirtaz^aepinu, například tablety, pilulky, tobolky a podobně.

Perorální podávání znamená, že jednotka dávkování se podává do úst pacienta a poté se lék uvolňuje a absorbuje kterýmkoli způsobem.

Farmaceutický prostředek je směs, obsahující aktivní látku, buď samu o sobě (v takovém případě se prostředek rovná aktivní látce), nebo ve spojení s dalšími složkami, které nejsou považovány za léčebně účinné látky, ale pouze přispívají k obsahu aktivní látky. Takovými (inertními) přísadami jsou typicky ředidla, plniva, stabilizátory a další adjuvantní látky.

Mirtaz^aepin, což je sloučenina 1,2,3,4,10,14- β -hexahydro-2-methylpyrazo[2,1-a]pyrido-[2,3-c]benzazepin, je zamýšlen jako zahrnující sloučeninu samu o sobě, *per se*, a stejně tak i její farmaceuticky přijatelnou sůl. Sloučeninu je možné připravit tak, jak je popsáno v patentu US 4 062 848 (van der Burg).

Je třeba zmínit, že mirtaz^aepin obsahuje chirální centrum. Předkládaný vynález zahrnuje každý z jednotlivých (R) a (S) enantiomerů mirtaz^aepinu a jeho solí ve formě v podstatě neobsahující jiný enantiomer (tj. mající enantiomerní čistotu vyšší než 95 % a s výhodou vyšší než 99 %), stejně jako směsi enantiomerů v jakémkoli poměru, včetně racemické směsi.

Výraz "farmaceuticky vhodné pomocné látky" je široce známý a používá se v oboru jako vztahující se ke všem takovým, obecně inertním materiálům, které může farmaceutický prostředek obsahovat kromě aktivní látky, a které byly k tomuto účelu uznány za bezpečné. Takové pomocné látky zahrnují nosiče, ředidla, pojiva, lubrikační látky

(maziva), kluzné látky, rozvolňovadla (látky napomáhající rozpadu), barvící látky, ochucovací látky, stabilizátory a podobně. Takové typy přísad jsou odborníkovi známé a nevyžadují další vysvětlení. K tomuto tématu existují různé učebnice, viz například standardní anglický text Gennara a spoluautorů: Remington's Pharmaceutical Sciences (18. vydání, Mack Publishing Company, 1990, zvláště pak díl 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture), v němž jsou popsány způsoby výroby tablet, tobolek a pilulek a jejich příslušné složky. Perorálně podávané pevné formy dávkování, jichž se předkládaný vynález zejména týká, jsou popsány v kapitole 89.

"Orálně rozvolňovaná jednotka dávkování" je výraz, který odlišuje typ jednotky dávkování, jíž se týká předkládaný vynález, od běžných tablet. Výraz se tedy týká jednotek dávkování, které se, během perorálního podání, spíše než v žaludku nebo v gastrointestinálním traktu rozvolňují (rozpadají) v ústech a/nebo v jícnu. To může obecně souviset s dobou rozvolnění menší než 60 sekund. Příklady zahrnují effervescentní (šumivé) tablety, rychle se rozpouštějící, rychle tající tablety, sublingvální (pod jazyk vkládané) tablety.

Za účelem jasnějšího definování prostředku podle vynálezu je zde činěn odkaz na následující tři podstatně odlišné kategorie pevných forem dávkování, které lze rozlišit a všechny mají společné to, že slouží k podávání léku prostřednictvím úst:

(a) jednotky dávkování, jež mají být polknuty a rozvolňovat se v žaludku nebo v gastrointestinálním traktu tak, aby tam uvolnily lék; absorpce léku se uskutečňuje gastrointestinálním traktem; příklady zahrnují klasické lisované tablety a tobolky plněné granulemi;

(b) orálně se rozvolňující (rozpadávající), sublingvální nebo lícní jednotky dávkování; nemohou být účinně polknuty nebo žvýkány, neboť se rychle rozvolňují v ústech během styku se slinami; lék uvolňuje místně v podjazykovém nebo lícním váčku; absorpce léku se uskutečňuje prostřednictvím podjazykové nebo lícní sliznice; příklady zahrnují sublingvální nebo lícní tablety;

(c) orálně se rozvolňující (rozpadávající) jednotky dávkování, které nemohou být celé polknuty, ale v ústech se rozvolňují spontánně nebo žvýkáním či sáním; z rozvolněných částic se lék uvolňuje do jícnu nebo žaludku, kde nastává absorpce gastrointestinálním traktem; příkladem jsou effervescentní tablety nebo mnohočasticové tablety (multiparticulate tablets), každé s potahovaným nebo jinak opouzdřeným lékem, nebo s lékem, který se podstatně neabsorbuje prostřednictvím sliznice.

Podle vynálezu jsou orálně se rozvolňující tablety těmi z kategorie (c), tj. jsou takové povahy, že se mirtazepin absorbuje, alespoň z větší části, stejným způsobem jako při normální perorální cestě. V případě sublingvální nebo lícní cesty, které jsou popsány jako vykazující přímou absorpci aktivní látky spíše než prostřednictvím jaterního-žaludečního-střevního metabolismu prvního kroku, přes sliznici, poskytnutá tableta normálně nebude biologicky rovnocenná obvyklým perorálním tabletám. Podle vynálezu je poskytnuta dávkovací forma mirtazepinu, která je v podstatě srovnatelná s existujícími běžnými lisovanými tabletami, ovšem s neočekávanými přínosy, zakládajícími se na orálním rozvolnění.

Orálně se rozvolňující farmaceutické prostředky samy o sobě jsou odborníkům v oboru známé. Odkaz lze učinit například na objevy EP 636 364, EP 737 473, US 5 178 878, US 6 024 981 a US 5 464 632.

Všechny tyto objevy se týkají prostředku z částic aktivní látky, v němž jsou částice drženy pohromadě takovým způsobem, že se rychle rozvolňují během orálního podání.

V EP 636 364 je rozvolnění zabezpečeno vodou rozvolnitelným, slisovatelným cukrem a pojivem. V US 5 178 878 předložená farmaceutická forma dávkování začleňuje mikročástice, poskytované v tabletě s effervescentním rozvolňovadlem. Pokud se tableta podá orálně, effervescentní rozvolňovadlo napomůže rychlému rozvolnění tablety a umožní uvolnění mikročástic a polknutí mikročástic před tím, než se z nich uvolní farmaceutická přísada.

Jiná rychle se rozvolňující mnohočásticová tableta je předložena v US 5 464 632. Obsahuje směs pomocných látek, která je vhodná k udělení takové rychlosti rozvolňování, že se tableta v ústech rozvolní během méně než 60 sekund, přičemž aktivní látka je přítomna ve formě potahovaných mikrokystalů nebo mikrogranulí.

Jiný farmaceutický prostředek, který může být vhodný jako orálně se rozvolňující prostředek v předkládaném vynálezu, je uveden v US 5 225 197. Je to žvýkatelná tableta, obsahující léčivo rozptýlené ve žvýkatelném základu, jako je mannitol, spolu s effervescentním párem, jako je kyselina citronová-hydrogenuhličitan sodný.

Prostředky, které podstatně zabraňují mirtazepinu, aby byl uvolňován orálně, mají funkci v prevenci absorpce mirtazepinu jako v případě sublingválního nebo lícního prostředku. Ačkoli teoreticky může být vymyšlena například sůl mirtazepinu, která by působila preventivně vzhledem k orální absorpci, dává se přednost tomu, aby sloučenina sama zůstala nezměněna a prostředky k prevenci orálního uvolnění aktuálně chrání (stíní) mirtazepin, dokud není polknut. Takové

prostředky jsou známy, nejen z objevů orálně se rozvolňujících jednotek dávkování, ale i z objevů, které se týkají prostředků s plynulým uvolňováním aktivní látky, jako je EP 313 328. Vhodným prostředkem je potahovaná vrstva na aktivní látce, jež je takového typu, že zůstane nedotčena v ústech a bude se rozpouštět, rozvolňovat (nebo se bude jinak otevírat) tak, aby uvolnila aktivní látku, až to bude žádoucí.

Ačkoli skutečné povlaky s plynulým uvolňováním nejsou upřednostňovány vzhledem k požadované biologické rovnocennosti jednotek dávkování podle předkládaného vynálezu s běžnými tabletami, odborník v oboru bude schopný, bez přehnaného experimentování, vyzkoušet takové povlaky na mirtazepinu a stanovit požadovanou dobu uvolnění v žaludku pomocí jednoduchého testu rozpouštění v kyselém prostředí. Takové testy jsou popsány ve shora zmíněném odkazu na Gennara a spoluautory, v kapitole 31.

Vhodné povlaky aktivních látek jsou popsány, kromě jiného, ve výše zmíněných popisech orálně se rozvolňujících jednotek dávkování, v EP 636 364, US 5 178 878 a US 5 464 632. EP 636 364 se týká několika prostředků zakrývajících chuť, které jsou vhodné jako potahy, předcházející orálnímu uvolňování také mirtazepinu. Odkaz se vztahuje, spíše než k opakování celého popisu, ke způsobům a materiálům, uvedeným v EP 636 364. Tyto potahy mohou být směsné, jak je v uvedeném odkazu bohatě popsáno. Přednost se ale dává složení potahu pouze z jednoho materiálu, jímž může být podle EP 636 364 hydroxypropylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, Eudragit® E100 (methyldaminoethyl-metakrylát a neutrální estery metakrylové kyseliny, dostupné od firmy Rohm Pharma GmbH), nebo hydroxypropylmethyldcelulóza. V US 5 178 878 jsou uvedeny podobné chránící materiály, včetně jiných materiálů typu Eudragit®.

Je třeba zmínit, že jednotky dávkování podle vynálezu nemusejí mít nežádoucně velké množství kyseliny, které by bylo potřebné, pokud by během styku se slinami mělo být dosaženo hodnoty pH od 2,0 do 3,5. V podstatě je v orálním roztoku nebo suspenzi podle PCT/EP 99/02277 nízké pH vyžadováno k prevenci místního anestetického účinku. Podle předkládaného vynálezu mohou prostředky, které zabraňují orálnímu uvolňování mirtazepinu, současně fungovat jako látky zakrývající (maskující) chuť i jako látky, zakrývající místní anestetický účinek.

Vzhledem k alkalické povaze mirtazepinu byla sloučenina shledána jako překvapivě vhodná, pokud je poskytována s polymerním potahem, majícím uzavřenou strukturu v neutrálním, slabě alkalickém pH 7,4 ústní dutiny a otevřenější strukturu v silně kyselém prostředí žaludku a tak uvolňují mirtazepin v podstatě stejným způsobem, jako běžné tablety. Takové polymery, o nichž se předpokládá, že uplatňují své působení tak, že projdou v závislosti na pH konformační změnou, jsou odborníkovi v oboru známé. Přednost se dává výše zmíněné látce Eudragit® E100.

Jak bylo svrchu uvedeno, orálně se rozvolňující jednotky dávkování často obsahují malé částice, mikročástice, nebo jiný částicový materiál. Uvedené částice mohou zahrnovat aktivní látku. V takovém případě mohou samotné částice zabraňovat orálnímu uvolňování v nich obsaženého mirtazepinu. Jinou možností, jež se upřednostňuje v případě mirtazepinu, je potahování takových malých částic aktivní látkou. Dále se upřednostňuje, aby malé částice byly tak zvané "non-pareils", které jsou v oboru známé jako vysoce stejnorodé cukerné částice, mající čistý kulovitý tvar. V oboru je známé použití takových částic "non-pareils" pro potahování léků. Jak bylo zmíněno

výše, mirtazepin sám je s výhodou potahován polymerem, jako je Eudragit® E100.

Celkově je orální jednotka dávkování podle vynálezu novou kombinací antidepresiva mirtazepinu v jednotce dávkování orálně se rozvolňujícího typu. Dávkovací jednotka je, při rychlém rozvolnění během orálního podání, biologicky rovnocenná běžným tabletám, ale může přinášet výhody, pokud se týká vedlejších účinků a nástupu působení. Mělo by být zmíněno, že nástup antidepresivního působení není obvykle spojen s dobou rozvolnění, neboť se obvykle pohybuje v týdnech, zatímco tableta se podává denně. Antidepresivní působení může být stanoveno několika způsoby, hlavně prostřednictvím Hamiltonovy stupnice depresivního působení (Hamilton Depression Rating Scale), klinické celkové stupnice pocitů (Clinical Global Impression Scale) a/nebo Montgomeryho Asbergovy stupnice depresivního působení (Montgomery Asberg Depression Rating Scale).

Vynález také spočívá v použití mirtazepinu k výrobě léku pro léčbu deprese, kde lékem je jednotka dávkování výše zmíněného orálně se rozvolňujícího typu a mirtazepin je v podstatě chráněn před orálním uvolňováním. Vynálezem je dále způsob léčby, zahrnující podávání, lidským pacientům, kteří potřebují takovou léčbu, alespoň jedné jednotky dávkování výše zmíněného orálně se rozvolňujícího typu, kde mirtazepin je v podstatě chráněn před orálním uvolňováním. Ve všech případech se upřednostňuje, pokud se více než 90 % mirtazepinu neuvolňuje orálně a nejlépe se mirtazepin^a orálně neuvolňuje vůbec. Odpovídající jednotka dávkování tedy s výhodou obsahuje mirtazepin opatřený potahem, jak bylo uvedeno výše.

Vynález je dále vysvětlen ve vztahu k následujícím příkladům.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Orálně se rozvolňující tablety, každá o obsahu 30 mg mirtazepinu, jsou připraveny za použití následujících pomocných látek: mannitolu, crospovidonu (zesítněného povidonu), hydrogenuhličitanu sodného, kyseliny citronové, mikrokrytalické celulózy, aspartamu, stearátu hořečnatého, příchutě, částic "non-pareils", povidonu, hydroxypropylmethylcelulózy, Eudragitu E100. Částice non-pareils jsou běžným způsobem opatřeny potahovací vrstvou mirtazepinu. Tyto mirtazepinem potahované částice jsou poté potahovány vrstvou Eudragitu E100 způsobem, jaký je popsán v EP 636 364. Výsledné potahované částice jsou následně začleněny se zbývajících pomocnými látkami do effervescentního (šumivého) prostředku podle Příkladu 1 z patentu US 5 178 878.

Příklad 2

Test biologické rovnocennosti mirtazepinových orálně se rozvolňujících tablet podle Příkladu 1 ve srovnání s tabletami obchodovanými na trhu, obsahujícími stejné množství mirtazepinu (30 mg) a prodávány pod výrobním názvem Remeron®, po jednom orálním podání za podmínek na lačno.

Metodologie:

otevřený, náhodný, dvojí léčby se týkající, ve dvou obdobích probíhající, zkřížený pokus s dvojitou posloupností.

Počet subjektů:

Zahrnuto bylo 40 subjektů (20 mužů a 20 žen), všechny subjekty pokus dokončily. Čtyřicet subjektů obdrželo celou dvojí léčbu.

Léčba T (testovací):

jedna orální dávka jedné tablety podle Příkladu 1 za podmínek na lačno. S tabletou nebyla podána žádná voda.

Léčba R (srovnávací):

jedna orální dávka jedné tablety léku Remeron®, (obsahující 30 mg mirtazepinu) za podmínek na lačno, následně pak 200 ml vody bez přítomnosti oxidu uhličitého.

Trvání léčby:

dvě podání jediné dávky, oddělené obdobím alespoň dvou týdnů.

Farmakokinetika:

vzorky krve pro stanovení koncentrací mirtazepinu byly odebrány před podáním, 15, 30, 45, 60 a 90 minut a 2, 2^{1/2}, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72 a 96 hodin po podání mirtazepinu. Z jednotlivých křivek závislosti koncentrace v plasmě vůči času po podání byly odvozeny následující parametry: maximální koncentrace C_{max} , maximální čas t_{max} , plocha pod křivkou od času 0 do doby poslední měřitelné koncentrace $AUC_{0-tlast}$, $t_{1/2}$, λ_z a plocha pod křivkou od času 0 do nekonečna $AUC_{0-\infty}$. Z primárních parametrů C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ a $AUC_{0-\infty}$ byly vypočítány parametrické bodové odhady pravdivého poměru test/srovnání s 90% intervaly spolehlivosti (multiplikační model), získané z disperzní analýzy (Analysis of Variance). Parametry byly považovány za biologicky rovnocenné, pokud byl 90% interval spolehlivosti plně v rozmezí přijatelnosti (0,80-1,25). Pro t_{max} bylo provedeno klasické testování hypotézy za aplikace ANOVA na řady.

Výsledky:

viz Tabulka 1

Závěr:

Srovnávací prostředek a testovaný prostředek jsou biologicky rovnocenné vzhledem k maximální koncentraci, ploše pod křivkou od času 0 do doby poslední měřitelné koncentrace a plochy pod křivkou od času 0 do nekonečna.

Příklad 3

Test nástupu antidepressivního účinku, stejně jako tělesné hmotnosti, sexuálního fungování a jiných účinků spojených s mirtazepinem, v důsledku podání jednotky dávkování podle vynálezu lidským subjektům se závažnou depresivní epizodou (Major Depressive Episode, podle kritérií DSM-IV). Subjekty jsou ohodnoceny k nalezení antidepressivního působení během prvního a druhého týdne léčby. Další hodnocení se provádějí v intervalu dvou týdnů.

Tabulka 1

parametr	bodový odhad	90% interval spolehlivosti	závěr
$C_{\max}$	1,072	0,948 - 1,212	biol. rovnocenný
$AUC_{0-t_{\text{last}}}$	1,103	1,052 - 1,156	biol. rovnocenný
$AUC_{0-\infty}$	1,101	1,049 - 1,156	biol. rovnocenný

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Jednotka dávkování pro perorální podávání, obsahující farmaceutický prostředek s mirtazep^ainem jako aktivní látkou a farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, vyznačující se tím, že jednotka dávkování je orálně se rozvolňujícího typu a prostředek zahrnuje složky, které v podstatě zabraňují uvolňování mirtazep^ainu v ústech.

2. Jednotka dávkování podle nároku 1, vyznačující se tím, že složkou, která v podstatě zabraňuje uvolňování mirtazep^ainu v ústech, je vrstva polymeru, potahujícího mirtazep^ain.

3. Jednotka dávkování podle nároku 2, vyznačující se tím, že polymerem je Eudragit E100.

4. Jednotka dávkování podle nároku 2, vyznačující se tím, že mirtazepinem jsou naopak potahovány inertní částice.

5. Jednotka dávkování podle nároku 4, vyznačující se tím, že částice jsou typu non-pareils.