



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 296 893**

(51) Int. Cl.:
C12Q 1/68 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02704147 .4**

(86) Fecha de presentación : **12.02.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1442133**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

(54) Título: **Uso de mirtazapina para el tratamiento de la depresión severa en un paciente humano y portador del gen de la apolipoproteína E4.**

(30) Prioridad: **12.02.2001 US 780512**
03.12.2001 US 10087

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(73) Titular/es: **N.V. Organon**
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

(72) Inventor/es: **Murphy, Greer, M. y**
Schatzberg, Alan, F.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Uso de mirtazapina para el tratamiento de la depresión severa en un paciente humano y portador del gen de la apolipoproteína E4.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de mirtazapina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión severa en un paciente humano genotipando el paciente para un gen específico.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades psiquiátricas proporcionan generalmente un conjunto único de complicaciones para médicos, pacientes y asistentes. La depresión severa, por ejemplo, es un problema de salud principal y plantea una carga financiera enorme a la sociedad debido a la pérdida de autonomía de individuos que padecen tal depresión. Tales individuos a menudo simplemente son incapaces de actuar en situaciones de la vida cotidiana, en parte debido a sentimientos de desesperanza extrema y sensación de inutilidad. También hay un serio riesgo de suicidio entre tales individuos. Las diversas formas de depresión se definen y se diagnostican de manera separada de acuerdo con criterios dados en manuales de psiquiatría, por ejemplo, en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4ª edición (DSM-IV) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, Washington, D. C. (1994). Los criterios diagnósticos para la depresión severa son bien conocidos por los especialistas en la técnica y comprenden los criterios expuestos, por ejemplo, en DSM-IV 296.2 y 296.3. La depresión severa, definida a continuación más detalladamente, también se conoce como trastorno depresivo severo y se estima que afecta a entre un 5 y un 10% de la población humana.

Aunque existen tratamientos para diferentes tipos de depresión, hay una búsqueda continua de nuevos métodos de tratamiento de la depresión debido a que los métodos existentes todavía tienen desventajas, tales como los efectos secundarios de fármacos, la larga duración de los tratamientos y, más importantemente, la eficacia parcial (o ineficacia) de los tratamientos. Por ejemplo, hay una gran variación en la respuesta de pacientes con depresión severa a farmacoterapia antidepresiva. Alguna de esta variación puede deberse a diferencias genéticas entre pacientes. A pesar de esto, el resultado es que aproximadamente un 30% de pacientes con depresión severa que se tratan con fármacos antidepresivos existentes no mejoran.

Entre los diversos fármacos disponibles para la terapia de depresión, hay grupos de fármacos con mecanismos de acción totalmente diferentes. Tales mecanismos incluyen, por ejemplo, el bloqueo de la recaptación de serotonina; el bloqueo de la recaptación de noradrenalina; o el bloqueo de receptores presinápticos en terminales nerviosos noradrenérgicos o serotoninérgicos. Tales mecanismos de acción diferentes hacen posible realizar cambios conscientes con respecto a tratamientos para la depresión basados en diferentes mecanismos bioquímicos. Sin embargo, no se conoce qué características de un paciente predicen una mejor respuesta a un tipo particular de fármaco con respecto a otro, de manera que las elecciones de tratamiento se han complicado por el hecho de que a menudo se necesita un periodo de tratamiento significativo para determinar si un fármaco tiene o no un efecto terapéutico o solamente es más lento en tener su efecto terapéutico.

En consecuencia, el tratamiento con el/los fármaco(s) más eficaces a menudo se retrasa mientras que la enfermedad continúa alterando el funcionamiento diario del paciente. Incluso un paciente que puede mejorar finalmente después de semanas o meses de tratamiento con un fármaco podría haber mejorado mucho más rápido con otro fármaco si alguien lo hubiera intentado antes. Por tanto, el fallo al tratar la enfermedad de la manera más eficaz da como resultado una menor calidad de vida del paciente no solamente en el marco temporal inmediato, sino también el futuro previsible.

Actualmente, el campo en expansión de los compuestos farmacogenéticos querría identificar marcadores de ADN para una respuesta diferencial a medicación, usando por tanto estos marcadores para individualizar el tratamiento del paciente para maximizar la respuesta terapéutica y minimizar los efectos secundarios. Por tanto, un método que permitiría predecir qué pacientes responderán a agentes terapéuticos y dosificaciones específicos proporcionaría beneficios físicos y psicológicos. Específicamente, la eficacia del tratamiento antidepresivo mejoraría en gran medida si hubiera mejores métodos disponibles para identificar los pacientes que responderían de la forma más rápida posible y con el mejor beneficio terapéutico a un tipo particular de tratamiento.

Una característica que se ha estudiado de forma extensa con respecto a la Enfermedad de Alzheimer (EA) y tratamientos posibles de la misma es el gen de la apolipoproteína E (apoE). El gen de la apoE en el cromosoma 19 tiene tres alelos comunes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) que codifican las tres isoformas principales de apoE (E2, E3 y E4). Los tres alelos se corresponden a seis genotipos, *es decir*, $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$. En poblaciones Caucásicas típicas, por ejemplo, $\epsilon 3$ es el alelo más común, apareciendo en más de un 75% de los cromosomas. La frecuencia media de $\epsilon 2$ es un 8% y la frecuencia media de $\epsilon 4$ es un 15%. Véase, *por ejemplo*, Farrer, L. A. *et al.*, JAMA 278: 1349-1356, 1997.

La apoE funciona como un ligando en el proceso de la internalización medida por receptor de lipoproteínas ricas en lípidos, y probablemente también está implicada en el transporte lipídico inverso. Véase, *por ejemplo*, Mahley, R. W. *et al.*, Biochem. Biophys. Acta. 737: 197-222 (1983). En el sistema nervioso central, la apoE juega un papel central en la movilización y la redistribución del colesterol y fosfolípido durante el remodelado de la membrana asociado a

plasticidad sináptica. Véase, por ejemplo, Poirier, J. *et al.*, Mol. Brain. Res., 9: 191-195 (1991); Poirier, J. *et al.*, Mol. Brain. Res., 11: 97-106 (1991); Poirier, J. *et al.*, Neuroscience, 55: 81-90 (1993).

En vista de los estudios con la enfermedad de Alzheimer, se ha observado que el alelo $\epsilon 4$ de apoE es un factor de riesgo genético establecido para la enfermedad de Alzheimer. Véase, por ejemplo, Hirono, N. *et al.*, J. Neuropsych. Clin. Neurosci. 11: 66-70 (1999). Por el contrario, la técnica no proporciona evidencia de que el alelo $\epsilon 4$ de apoE es un factor de riesgo para la depresión severa. Véase, por ejemplo, Mauricio, M. *et al.*, Am. J. Geriatr. Psychiatr. 8: 196-200 (2000); Forsell, Y. *et al.*, Biol. Psychiatry 42: 898-903 (1997); Heidrich, A. *et al.*, Biol. Psychiatry 41: 912-914 (1997); Papassotiropoulos, A. *et al.*, Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 10: 258-261 (1999); y Schmand, B. *et al.*, Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 33: 21-26 (1998).

Con respecto a la enfermedad de Alzheimer, aunque no es determinante para la enfermedad, se ha observado que pacientes humanos que llevan al menos un alelo $\epsilon 4$ de apoE tienen una posibilidad mucho mayor de desarrollar la enfermedad. Véase, por ejemplo, Levy, M. *et al.*, Biol. Psychiatry 45: 422-425 (1999). Además, el alelo $\epsilon 4$ de apoE se ha asociado a déficits cognitivos en ancianos no dementes en varios estudios. Véase, por ejemplo, O'Hara, R. *et al.*, J. Am. Geriatr. Soc. 46: 1493-1498 (1998). Hay varias razones por las que pacientes ancianos no dementes que padecen un deterioro cognitivo leve asociado a llevar el alelo $\epsilon 4$ de apoE pueden haber tenido una mala respuesta a determinados tratamientos con medicación antidepresiva. En primer lugar, los sujetos deprimidos no dementes que llevan el alelo $\epsilon 4$ de apoE pueden tener una leve disfunción cerebral convirtiéndolos en sujetos que no responden a los cambios neuroquímicos terapéuticos inducidos por los agentes antidepresivos. En segundo lugar, se piensa actualmente que la recuperación de la depresión depende en parte de una reestructuración de la cognición y el comportamiento que mantiene el ánimo deprimido. El deterioro cognitivo leve en portadores del alelo $\epsilon 4$ de apoE puede haber hecho que sea difícil para estos individuos realizar los cambios cognitivos necesarios para la recuperación de la depresión. Finalmente, determinados tipos de fármacos antidepresivos, por ejemplo, paroxetina, pueden afectar de forma negativa a la cognición, y los sujetos con el alelo $\epsilon 4$ de apoE pueden ser más vulnerables a tales efectos que los sujetos sin el alelo.

Por tanto, se hubiera esperado que los portadores del alelo $\epsilon 4$ de apoE fueran malos candidatos para el tratamiento de la depresión severa.

Sumario de la invención

Sin embargo, de forma sorprendente, los inventores han observado como un resultado de ensayos clínicos descritos en este documento, que la respuesta terapéutica de un paciente humano con depresión severa puede mejorarse genotipando el paciente para el gen de apoE4 y adaptando el tratamiento posterior del paciente dependiendo de la presencia o ausencia de este gen en el paciente. Por tanto, la invención prevé el uso de mirtazapina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión severa en un paciente humano que es un portador del gen de apoE4.

El tratamiento posterior al que se ha hecho referencia anteriormente comprende administrar a las personas que son portadoras del gen de la apoE4 un fármaco antidepresivo potenciador de la transmisión noradrenérgica en una cantidad eficaz para tratar la depresión severa. Hay muchos agentes antidepresivos conocidos que potencian la transmisión noradrenérgica, tales como imipramina, desipramina, venlafaxina y amitriptilina. Un fármaco de acción dual particularmente eficaz es mirtazapina. Como se describe en este documento, la expresión "fármacos que potencian la transmisión noradrenérgica" incluyen fármacos que potencian la transmisión noradrenérgica de manera indirecta, es decir, potenciando la liberación de noradrenalina de los terminales sinápticos de células nerviosas que contienen noradrenalina, por ejemplo, potenciando la frecuencia de disparo de estas células nerviosas. La mirtazapina es un potenciador indirecto de la transmisión noradrenérgica de este tipo por el bloqueo de la influencia inhibitoria presináptica de las células nerviosas que contienen noradrenalina.

Cuando se selecciona el fármaco antidepresivo potenciador de la transmisión noradrenérgica mirtazapina para el tratamiento, hay claras mejoras en la respuesta terapéutica entre pacientes con al menos un alelo $\epsilon 4$ de apoE al contrario de los que no tienen alelo $\epsilon 4$ de apoE. Específicamente, se ha observado que la mirtazapina es particularmente eficaz como un antidepresivo para portadores de $\epsilon 4$ de apoE. Esta diferencia de rasgo bioquímico en pacientes deprimidos se puede usar para predecir una respuesta terapéutica más rápida y más eficaz a un fármaco antidepresivo potenciador de la transmisión noradrenérgica. En otras palabras, el presente uso inventivo se puede usar para pacientes deprimidos que es más probable que muestren una respuesta muy buena a un fármaco antidepresivo potenciador de la transmisión noradrenérgica tal como mirtazapina. La observación de una respuesta diferencial de portadores de $\epsilon 4$ de apoE a fármacos antidepresivos potenciadores de la transmisión noradrenérgica se refiere en parte a dos de los mecanismos básicos, discutidos anteriormente, mediante los que se puede tratar la depresión severa: potenciando la transmisión serotoninérgica o potenciando la transmisión noradrenérgica. Por supuesto, el tratamiento también se puede basar en los dos mecanismos, pero algunos estudios han mostrado que el tratamiento basado exclusivamente en potenciar la transmisión serotoninérgica puede producir un resultado menos favorable.

La mirtazapina es un fármaco antidepresivo conocido como un NaSSA (un Antidepresivo Serotoninérgico y Noradrenérgico Específico). La mirtazapina se ha comercializado para el tratamiento de depresión severa por Organon Inc. con la marca comercial REMERON®. La mirtazapina se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.062.848, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia. La mirtazapina pertenece al grupo de compuestos piperazino-azepina y se denomina 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metilpiracino[2,1-a]pirido[2,3-c]benzacepina. La mirtazapina

aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica bloqueando los autorreceptores α_2 -adrenérgicos y los heterorreceptores α_2 -adrenérgicos centrales y bloqueando selectivamente los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃. Véase, *por ejemplo*, de Boer, T., J. Clin. Psychiatry 57 supl 4: 19-25 (1996).

Por tanto, el genotipado descrito también se refiere a métodos para mejorar la respuesta terapéutica de un paciente humano con depresión severa administrando mirtazapina en una cantidad eficaz para tratar depresión severa, a un paciente humano que lleva el gen para la apolipoproteína E4. El genotipado también se refiere a métodos para mejorar la respuesta terapéutica de pacientes humanos con depresión severa determinando el genotipo de apolipoproteína E de un paciente humano y administrando después mirtazapina en una cantidad eficaz para tratar la depresión severa a aquellos pacientes humanos que se observa que llevan el gen para la apolipoproteína E4.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Para los propósitos de la presente invención se definen las siguientes expresiones:

“Enfermedad de Alzheimer (EA)” significa una patología caracterizada por una pérdida temprana y extensa de neuronas de la corteza entorrinal y por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. Los pacientes de EA se pueden identificar por efectos progresivos y degenerativos del cerebro que no se pueden atribuir a causas diferentes de la EA.

“Determinar el genotipo de la apolipoproteína (apoE)” significa explorar los pacientes para determinar el tipo y el número de alelos de apoE presentes en el paciente. Tal exploración se puede realizar por el secuenciado de ácido nucleico del ADN. Por ejemplo, la exploración se puede realizar por métodos de isotipado por restricción, que incluyen las etapas generales de la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa, digestión por restricción y electroforesis en gel. La exploración también se puede realizar por otros tipos de secuenciado de ácido nucleico, *por ejemplo*, por hibridación u oligotipado. Alternativamente, la exploración puede implicar el examen de qué isoformas de apolipoproteína están presentes en el plasma del paciente o el “fenotipado”.

“Gen de la apolipoproteína E (gen de la apoE)” significa el gen que codifica las tres isoformas principales (apoE2, apoE3 y apoE4) de la apolipoproteína E. El gen de la apoE en el cromosoma 19 tiene tres alelos comunes (ϵ 2, ϵ 3, y ϵ 4) que se corresponden a las tres isoformas apoE2, apoE3 y apoE4.

“Gen de la apolipoproteína E4 (gen de la apoE4)” significa el gen que codifica la apoE4 por uno de los tres genotipos: ϵ 2/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 4 y ϵ 4/ ϵ 4. Esta expresión se usa de forma intercambiable en este documento con la expresión “alelo ϵ 4 de apoE”, *es decir*, el alelo específico que codifica la apoE4. Las secuencias de ADN y de aminoácidos del gen de la apoE4 y de la propia apoE4 se conocen y están disponibles, *por ejemplo*, en el N° de Depósito de GenBank M10065.

“Respuesta terapéutica mejorada” o “mejorar la respuesta terapéutica” significa una aparición más rápida de la acción antidepresiva de un tratamiento con un fármaco particular, y un mejor resultado del tratamiento, *por ejemplo*, en términos de disminuir o eliminar los síntomas de la depresión.

“Depresión severa” o “trastorno depresivo severo” se define por la aparición de al menos un episodio depresivo severo. Tal episodio implica un ánimo deprimido o disfórico marcado y relativamente persistente (casi cada día durante al menos 2 semanas) que interfiere habitualmente con el funcionamiento diario, e incluye al menos cinco de los siguientes nueve síntomas: ánimo deprimido, pérdida de interés en actividades habituales, cambio significativo de peso y/o apetito, insomnio o hipersomnia, inquietud o retraso psicomotor, fatiga aumentada, sentimientos de culpa o inutilidad, pensamiento ralentizado o concentración alterada, un intento de suicidio o ideas de suicidio.

Un “fármaco antidepresivo que potencia la transmisión noradrenérgica” se define por criterios aceptados generalmente en la técnica. Estos criterios se proporcionan típicamente al usuario por el proveedor del fármaco mediante el prospecto. Un “fármaco antidepresivo potenciador de la transmisión noradrenérgica” puede tener efecto de potenciar la transmisión inhibiendo la recaptación sinaptosómica de noradrenalina en la célula nerviosa o puede potenciar la transmisión mediante el bloqueo de la degradación metabólica de noradrenalina o puede potenciar el flujo del impulso nervioso de la célula nerviosa liberadora de noradrenalina, *por ejemplo*, retirando una influencia inhibidora de las células nerviosas noradrenérgicas.

En este documento se prevé que la respuesta terapéutica de un paciente humano con depresión severa mejora administrando el fármaco antidepresivo potenciador de la transmisión noradrenérgica mirtazapina en una cantidad eficaz para tratar depresión severa a pacientes humanos que llevan el gen de la apoE4. En otra realización de la invención, la respuesta terapéutica de un paciente humano con depresión severa mejora determinando el genotipo de la apolipoproteína E de un paciente humano y administrando después el fármaco antidepresivo potenciador de la transmisión noradrenérgica mirtazapina en una cantidad eficaz para tratar la depresión severa a los pacientes que se ha observado que llevan el gen de la apolipoproteína E4. Como se ha descrito anteriormente, la determinación del genotipo de la apoE se realiza generalmente mediante genotipado, *por ejemplo*, analizando partículas de apolipoproteína presentes en el plasma del paciente o mediante secuenciado de ácido nucleico del ADN, *por ejemplo*, un enfoque de reacción en cadena de la polimerasa, tal como isotipado de restricción. La apoE4 y las secuencias genéticas de los diversos genotipos del gen apoE, incluyendo los de apoE4, se analizan, *por ejemplo*, en Mahley, R. W. *et al.*, Biochem. Biophys. Acta. 737: 197-222 (1983) y en Hixson *et al.*, J. Lipid Res. 31: 545-548 (1990).

Cuando se usa mirtazapina en el presente uso reivindicado, la cantidad de mirtazapina eficaz para tratar depresión severa, por supuesto, varía y finalmente se realiza a juicio del facultativo médico. Los factores que se tienen que considerar incluyen la vía de la administración y la naturaleza de la formulación, el peso corporal, la edad y el estado general de salud y la gravedad de la depresión. A menos que se especifique de otro modo, todos los pesos de ingredientes activos a los que se hace referencia en este documento se calculan en términos del fármaco activo *per se*. En general, una dosis adecuada de mirtazapina para la administración a un ser humano estará en el intervalo de 5 a 100 mg por día. En una realización, el intervalo de dosificación adecuado para la administración de mirtazapina a un ser humano puede ser de 15 a 45 mg por día. La dosis deseada puede presentarse como dos, tres, cuatro, cinco o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Estas sub-dosis se pueden administrar en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen 7,5 mg, 15 mg o 30 mg o cualquier dosificación unitaria útil para permitir la dosificación múltiple en un único día.

A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades, condiciones de reacción etcétera usados en este documento se deben entender como modificados en todos los casos por el termino “aproximadamente”. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener por la presente invención. Finalmente, y no como un intento de limitar la solicitud de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debe considerar al menos en vista del número de dígitos significativos descritos y aplicando técnicas de redondeo normales.

A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros expuestos en el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se describen tan precisamente como es posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de forma inherente determinados errores necesariamente resultantes de la desviación típica observados en sus respectivas mediciones de ensayo.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden mirtazapina junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos otro agente terapéutico. “Aceptable” significa compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma. “Compatible” se puede definir como “capaz de formar un sistema químicamente o bioquímicamente estable”. Las formulaciones también pueden incluir, por ejemplo, excipientes, cargas, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal, mucosal, sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos como los descritos en Gennaro *et al.*, Remington’s Pharmaceutical Sciences (18a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture).

Las formas de administración de mirtazapina también pueden variar ampliamente. Las formulaciones adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como píldoras, comprimidos o capsulas, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión. El ingrediente activo también puede estar presente como un bolo o una pasta o puede estar contenido en liposomas. Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio o enema. Para la administración parenteral, las formulaciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, viales y ampollas selladas, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, antes del uso. Las formulaciones adecuadas para la administración por inhalación nasal incluyen polvos finos o neblina que se puede generar mediante aerosoles presurizados, nebulizadores o insufladores de dosis graduada.

La mirtazapina se puede preparar usando los métodos descritos en la Patente de EE.UU. N° 4.062.848, cuya descripción se ha incorporado anteriormente como referencia. Una formulación farmacéutica adecuada para usar en la presente invención es los comprimidos de mirtazapina de la marca REMERON®. REMERON® se suministra para la administración oral como comprimidos ranurados con recubrimiento de película que contienen 15 ó 30 mg de mirtazapina y comprimidos no ranurados con recubrimiento de película que contienen 45 mg de mirtazapina. Cada comprimido también contiene almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de sílica coloidal, lactosa y otros ingredientes inactivos. La formulación de comprimidos que contienen mirtazapina adecuados, por tanto, se conoce bien por los especialistas en la técnica.

En otra realización, la mirtazapina se puede formular en la forma de una forma de dosificación farmacéutica sólida adaptada para la administración oral, *por ejemplo*, como se enseña en la Patente de EE.UU. N° 5.178.878. Como se explica en ese documento, una forma de dosificación de ese tipo incluye una mezcla que incorpora al menos un agente disgregante efervescente activado por agua y/o saliva y también micropartículas que contienen, *inter alia*, el ingrediente farmacéutico, en este caso, mirtazapina. Esta mezcla se puede usar en la forma de un comprimido que se desintegra sustancialmente y completamente después de la exposición a agua y/o saliva, de forma que cuando el comprimido se ingiere por vía oral, el agente disgregante efervescente ayuda a la disolución rápida del comprimido y permite la liberación de las micropartículas, y la deglución de las micropartículas, antes incluso de que el ingrediente farmacéutico se libere de las mismas.

La invención se ilustra adicionalmente por el siguiente ejemplo, pero no se pretende limitar por el mismo:

Ejemplo

5 Se realizó una comparación multicéntrica aleatorizada de doble ciego de 8 semanas entre paroxetina y mirtazapina para 256 pacientes no dementes, cognitivamente intactos de 65 años de edad y más con depresión severa. Todos los pacientes se genotiparon en el locus de apoE como se describe a continuación.

Fármacos Usados en el Estudio

10 El antidepresivo paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) que aumenta la disponibilidad de serotonina en las sinapsis entre neuronas que surgen en los núcleos rafe del tronco cerebral y sus neuronas dianas en una diversidad de regiones del cerebro. Esto da como resultado la unión de serotonina con una diversidad de receptores postsinápticos. Se ha demostrado que la paroxetina es eficaz en el tratamiento de depresión severa incluyendo depresión en pacientes geriátricos (Mulsant, B. H. *et al.*, J. Clin. Psychiatry 60: 16-20, 1999; Walters, G. *et al.*, J. Clin. Psychiatry 60: 21-25, 1999).

15 La mirtazapina, también un antidepresivo, induce la liberación de norepinefrina así como serotonina en el cerebro (de Boer, T., Int. Clin. Psychopharmacol. 10 Supl. 4: 19-23, 1995). La mirtazapina también bloquea los receptores postsinápticos 5-HT₂ y 5-HT₃ en sinapsis serotoninérgicas, dejando los receptores 5-HT₁ libres para interactuar directamente con serotonina liberada en la sinapsis. Como se ha analizado anteriormente, se ha demostrado que la mirtazapina es eficaz en el tratamiento de depresión severa.

Dosificaciones

25 Después de un periodo inicial de evaluación, los pacientes de mirtazapina comenzaron con una dosis de 15 mg por día. Después de dos semanas de tratamiento (Día 14), las dosificaciones de los pacientes se aumentaron hasta 30 mg por día. Después de cuatro semanas de tratamiento (Día 28), los sujetos que no alcanzaron "Bastante Mejorado" o "Muy Mejorado" en la Escala de Impresión Global Clínica (CGI) (véase a continuación) se aumentaron hasta 45 mg por día suponiendo que fueran capaces de tolerar la dosis previa. Los sujetos que alcanzaron "Bastante Mejorado" o "Muy Mejorado" en la Escala CGI I continuaron con la misma dosis que habían recibido durante la semana previa. Después de seis semanas de tratamiento (Día 42), la dosis de los sujetos que no alcanzaron "Bastante Mejorado" o "Muy Mejorado" en la Escala CGI (véase a continuación) se aumentaron hasta 45 mg por día suponiendo que fueron capaces de tolerar la dosis previa.

35 Para la paroxetina, el sistema de dosificación fue el mismo excepto porque la dosificación inicial fue de 20 mg por día, se aumentó hasta 30 mg por día y hasta un máximo de 40 mg por día.

Métodos de Evaluación

40 Los diversos métodos de evaluación del estado deprimido de los pacientes incluyeron:

Eficacia

45 - Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton (HDRS; versiones de 17 y 21 puntos de un interrogatorio estructurado) (Hamilton, M., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 23: 56-62, 1960; Hamilton, M., Br. J. Soc. Clin. Psychol. 6: 278-296, 1967). El parámetro de eficacia primario es el número de respondedores del 50% en la HDRS-17, definidos como sujetos que tuvieron una disminución en una evaluación post-nivel basal de al menos un 50% en comparación con el nivel basal. HDRS-17 significa que se completaron los primeros 17 puntos del interrogatorio de la HDRS-21, por tanto, un respondedor del 50% de la HDRS-21 sería un sujeto que ha completado todos los 21 puntos del interrogatorio y tuvo una disminución en una evaluación post-nivel basal de al menos un 50% en comparación al nivel basal. En otras palabras, una menor puntuación en la escala HDRS significa menos depresión. Por el contrario, los remitentes HDRS, que son los pacientes que muestran la menor depresión, se definen como sujetos que tienen una puntuación en HDRS-17 de menos de 7 en una visita post-nivel basal.

55 - Escala de Depresión Geriátrica (GDS) (Yesavage, J. A. *et al.*, J. Psychiatr. Res. 17: 37-49, 1983), una escala de auto-evaluación desarrollada específicamente para evaluar la depresión en los ancianos. En la GDS, una puntuación menor significa menos depresión. Los respondedores del 50% en la GDS se definen como sujetos con una disminución en una evaluación post-nivel basal de al menos un 50% en comparación con el nivel basal.

60 - Escala de Impresión Global Clínica (CGI) (Guy, W., ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, DHEW Publication N° (ADM) 76-338, rev. 1976). La escala CGI es una evaluación de 7 puntos global para la gravedad de la enfermedad teniendo en cuenta la semana precedente (gravedad CGI) y una evaluación de 7 puntos global del estado clínico del sujeto desde el nivel basal (Cambio CGI). Un respondedor se define como "Bastante Mejorado" o "Muy Mejorado" cuando tiene una puntuación CGI de al menos 2 de acuerdo con el Cambio CGI. Por tanto, una puntuación de gravedad CGI mayor se corresponde a una depresión más grave mientras que una puntuación de Cambio CGI mayor se corresponde a una depresión menor o una mejora en la mitigación de los síntomas de la depresión.

Cognición

- Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) (Folstein, M. F. *et al.*, J. Psychiatr. Res. 12: 189-198, 1975). Este ensayo representa un método breve estandarizado para evaluar el estado mental cognitivo. El ensayo evalúa la orientación, la atención, la memoria inmediata y a corto plazo, el lenguaje y la capacidad de seguir órdenes verbales y escritas. Cuanto menor sea la puntuación, menor es el estado mental cognitivo.

Análisis Genético

- Para explorar los pacientes para el gen se extrajo ADN genómico de sangre entera tratada con EDTA usando el kit de extracción de ADN Puregen (disponible en Gentra Systems). Se determinaron los genotipos de apoE usando isotipado de restricción (genotipado de isoforma con enzimas de restricción) de acuerdo con el protocolo de Hixson y Vernier (J. Lipid. Res. 31: 545-548, 1990) como se expone en Murphy, G. E. *et al.*, Am. J. Psychiatr. 154: 603-608, 1997. Se determinaron los genotipos mediante dos observadores ciegos al diagnóstico clínico o neuropatológico.

Análisis Estadístico

- Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el paquete de software SAS (disponible en el Instituto SAS). Para las mediciones clínicas de la depresión (HDRS-21, HDRS-17, GDS y CGI), se realizaron análisis de covarianza con valores de nivel basal como la covariable y el genotipo de apoE (portador de alelo $\epsilon 4$ frente a no portador) y la medicación (mirtazapina, paroxetina) como los predictores. Para los análisis de remitente y respondedor de mediciones clínicas de la depresión se usaron los valores estadísticos Cochran-Mantel-Haenszel. Para la comparación de grupos de medicación y de genotipo en mediciones demográficas de nivel basal se usaron análisis de varianza de dos vías.

Resultados

- De los 246 pacientes del ensayo, 122 se trataron con paroxetina y 124 se trataron con mirtazapina. Entre los pacientes tratados con mirtazapina, 31 (25,0%) llevaban un alelo $\epsilon 4$, mientras que entre los sujetos tratados con paroxetina, 30 (24,6%) eran portadores de $\epsilon 4$. Las edades medias de portadores de $\epsilon 4$ y no portadores de $\epsilon 4$ no eran significativamente diferentes entre sujetos tratados con paroxetina y mirtazapina. No había diferencias significativas en el número de varones y mujeres que llevaban los alelos $\epsilon 4$ en los grupos de tratamiento con paroxetina o mirtazapina. No había diferencias en la dosificación diaria final conseguida, conformidad de dosificación, o concentraciones de fármaco en plasma entre portadores de $\epsilon 4$ y no portadores de $\epsilon 4$ para mirtazapina o paroxetina. No había diferencias significativas entre portadores y no portadores de $\epsilon 4$ en el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos para mirtazapina o paroxetina.

*Efecto del Genotipo de apoE en la Eficacia del Tratamiento**Puntuaciones de Nivel Basal (Día 0)*

- Las puntuaciones de nivel basal para HDRS-21, HDRS-17, GDS y CGI no difieren entre grupos de tratamiento. Asimismo, las puntuaciones de nivel basal para portadores de $\epsilon 4$ y no portadores de $\epsilon 4$ en los grupos tratados con paroxetina y mirtazapina no fueron significativamente diferentes.

Día 7

- El día 7 de tratamiento hubo una mejora significativamente mayor en las puntuaciones de la HDRS-17 entre pacientes tratados con mirtazapina que entre los pacientes tratados paroxetina. Entre ambos grupos de tratamiento no había diferencia significativa en puntuaciones medias de las HDRS-17 y HDRS-21 entre portadores de $\epsilon 4$ y no portadores de $\epsilon 4$. Además, el día 7 no hubo diferencias significativas en el número de respondedores del 50% en la HDRS-17, respondedores del 50% en la HDRS-21, remitentes en la HDRS-17 o respondedores del 50% en la GDS.

Día 14

- Se observó una mejora significativamente mayor entre pacientes tratados con mirtazapina que entre pacientes tratados con paroxetina el día 14 del tratamiento para puntuaciones de HDRS-17, HDRS-21 y CGI. Además, el día 14 hubo una interacción significativa entre el grupo de tratamiento y los efectos del genotipo de apoE en puntuaciones de HDRS-17 ($p = 0,036$), HDRS-21 ($p = 0,033$) y CGI ($p = 0,029$), llevando los sujetos de mirtazapina un alelo $\epsilon 4$ que muestra puntuaciones significativamente menores, indicando una mayor mejora del ánimo que los que no tienen un alelo $\epsilon 4$. Por el contrario, entre los pacientes tratados con paroxetina, los que tienen un alelo $\epsilon 4$ mostraron puntuaciones mayores en las HDRS-17, HDRS-21 y CGI que los que no tenían un alelo $\epsilon 4$.

- También el día 14 de tratamiento, las puntuaciones de GDS fueron significativamente menores entre portadores de $\epsilon 4$ que entre los no portadores de $\epsilon 4$ en los dos grupos de tratamiento ($p = 0,025$). Sin embargo, esta diferencia se debía en primer lugar a una disminución grande en las puntuaciones de GDS entre pacientes tratados con mirtazapina con un alelo $\epsilon 4$ ($p = 0,021$), mientras que no había diferencia significativa en las puntuaciones de GDS entre sujetos tratados con mirtazapina sin el alelo $\epsilon 4$ y sujetos tratados con paroxetina con y sin el alelo $\epsilon 4$ el día 14.

Además, el día 14 había significativamente más respondedores del 50% en la HDRS-17 entre los pacientes tratados con mirtazapina con un alelo $\epsilon 4$ que entre los que no tenían un alelo $\epsilon 4$ ($p = 0,049$). Por el contrario, el día 14 ninguno de los pacientes tratados con paroxetina con un alelo $\epsilon 4$ mostró una disminución del 50% en la puntuación de la HDRS-17 con respecto al nivel basal; todos los pacientes tratados con paroxetina que cumplían este criterio estaban entre los que no tenían un alelo $\epsilon 4$. De forma similar, había significativamente más remitentes en la HDRS-17 entre los portadores de $\epsilon 4$ en el grupo tratado con mirtazapina (28%) que entre los que no tenían un alelo $\epsilon 4$ (7,1%) ($p = 0,005$). Entre los pacientes tratados con paroxetina, ninguno de los que tenían un alelo $\epsilon 4$ cumplió este criterio de mejora. Los pacientes tratados con mirtazapina que llevaban un alelo $\epsilon 4$ mostraron una tendencia hacia un número mayor de respondedores del 50% en la HDRS-21 (48%) de lo que mostraron los que no tenían un alelo $\epsilon 4$ (29,4%) ($p = 0,085$). Sin embargo, entre los sujetos tratados con paroxetina, ninguno de los que llevaban un alelo $\epsilon 4$ cumplía este criterio el día 14, mientras que entre los que no tenían un alelo $\epsilon 4$, el 23,3% eran respondedores del 50% en la HDRS-21 ($p = 0,01$). Los pacientes tratados con mirtazapina con un alelo $\epsilon 4$ tenían significativamente más probabilidad de mostrar una disminución del 50% en la GDS el día 14 que los que no tenían un alelo $\epsilon 4$ ($p = 0,046$), mientras que entre los pacientes tratados con paroxetina no había diferencia en el número de respondedores entre los grupos del genotipo de la apoE.

Día 28

Se observó un efecto similar el día 28 cuando significativamente más pacientes tratados con mirtazapina con un alelo $\epsilon 4$ mostraron una disminución del 50% en la puntuación de la GDS de lo que mostraron no portadores ($p < 0,005$), pero entre los pacientes tratados con paroxetina no hubo efecto del genotipo de la apoE.

25 Efecto del Genotipo de la apoE en las Mediciones de Cognición

También se examinó el efecto del genotipo de la apoE en mediciones de cognición entre pacientes tratados con mirtazapina y paroxetina. En la semana 8, un análisis de covarianza mostró que la puntuación del MMSE media era significativamente menor en pacientes tratados con paroxetina que llevaban un alelo $\epsilon 4$ que entre no portadores ($p = 0,018$). Para los pacientes tratados con mirtazapina, el genotipo de la apoE no tuvo efecto sobre el MMSE medio en la semana 8.

35 Análisis de Pacientes Caucásicos

La comparación de grupos de tratamiento con respecto a la etnia mostró que no había diferencias en el número de pacientes no Caucásicos con o sin el alelo $\epsilon 4$ para sujetos tratados con mirtazapina. Para pacientes tratados con paroxetina, había significativamente más no Caucásicos entre los sujetos con un alelo $\epsilon 4$ ($p = 0,016$). Debido a que los efectos del alelo $\epsilon 4$ de la apoE pueden depender del fondo genético (Farrer, L. A. *et al.*, JAMA 278: 1349-1356, 1997), se volvieron a analizar los datos solamente con sujetos Caucásicos. No había suficientes sujetos no Caucásicos en la cohorte de estudio (20 de 246) para analizar los datos de estos sujetos de forma separada para el genotipo por interacciones de tratamiento.

Entre los sujetos Caucásicos no había diferencias en la dosificación diaria final conseguida, la conformidad de dosificación o las concentraciones de fármaco en plasma entre portadores de $\epsilon 4$ y no portadores de $\epsilon 4$ para mirtazapina o paroxetina. No había diferencias significativas entre portadores y no portadores de $\epsilon 4$ en el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos para mirtazapina o paroxetina. La edad media y las frecuencias de varones y mujeres no diferían entre portadores y no portadores de $\epsilon 4$ para pacientes Caucásicos tratados con mirtazapina o paroxetina.

Se observó la misma interacción entre el genotipo de la apoE y la medicación en la evolución del tratamiento entre pacientes Caucásicos y en toda la cohorte. A nivel basal no hubo diferencias entre los portadores y los no portadores de $\epsilon 4$ para ninguna de las mediciones del ánimo en el nivel basal. El día 14, las puntuaciones medias para las HDRS-17 y las HDRS-21 eran significativamente menores para mirtazapina que para paroxetina ($p = 0,006$). Hubo una interacción significativa entre el genotipo de la apoE y la medicación para la puntuación en la HDRS-17 ($p = 0,036$) y la puntuación en la HDRS-21 ($p = 0,033$). Los sujetos con mirtazapina con un alelo $\epsilon 4$ mostraron una mejora mayor que los que no tenían un alelo $\epsilon 4$, mientras que entre los pacientes tratados con paroxetina, las puntuaciones en la HDRS para los portadores de $\epsilon 4$ mostraron menos mejora que los no portadores. Las puntuaciones en la GDS el día 14 fueron significativamente menores para portadores de $\epsilon 4$ que para no portadores tratados con mirtazapina ($p = 0,025$), pero el genotipo de la apoE no tuvo efecto sobre las puntuaciones GDS entre sujetos tratados con paroxetina. Para la CGI, las puntuaciones en el día 14 fueron significativamente mejores para sujetos tratados con mirtazapina que para sujetos tratados con paroxetina ($p = 0,037$). Entre pacientes Caucásicos tratados con mirtazapina, las puntuaciones CGI fueron significativamente mayores para portadores de $\epsilon 4$ que para no portadores ($p = 0,028$), pero para pacientes tratados con paroxetina no hubo diferencias entre portadores y no portadores de $\epsilon 4$.

También se observaron interacciones significativas entre la medicación y el genotipo de la apoE el día 14 en sujetos Caucásicos con respecto a los criterios de respuesta al tratamiento incluyendo una disminución del 50% en la HDRS-17 ($p = 0,036$) y en la HDRS-21 ($p = 0,007$), remisión en HDRS-17 ($p = 0,023$) y disminución del 50% en la GDS (0,042).

Para cada medición, el porcentaje de portadores de $\epsilon 4$ que respondían al tratamiento con medicación fue mayor para mirtazapina que para paroxetina. De forma similar, el día 28, para mirtazapina hubo significativamente más pacientes que mostraron una disminución del 50% en la puntuación en la GDS (41,7%) entre portadores de $\epsilon 4$ que entre no portadores (16,9%) ($p = 0,012$), mientras que entre sujetos tratados con paroxetina no hubo efecto significativo del genotipo $\epsilon 4$ en el número de pacientes que mostraron una disminución del 50% en la GDS. En mediciones de cognición hubo una tendencia de los sujetos Caucásicos tratados con paroxetina con un alelo $\epsilon 4$ a mostrar una puntuación menor del MMSE que aquellos sin un alelo $\epsilon 4$ ($p = 0,05$). No se observaron otras interacciones de genotipo por medicación en mediciones cognitivas.

Como demuestran los resultados expuestos en el anterior ejemplo, la mirtazapina mostró una velocidad mayor de respuesta antidepresiva en las primeras semanas de tratamiento que la paroxetina. Entre los sujetos tratados con mirtazapina, esta respuesta temprana fue significativamente más fuerte entre portadores de $\epsilon 4$ que entre no portadores de $\epsilon 4$. La paroxetina mostró una aparición más lenta de la acción antidepresiva, siendo los portadores de $\epsilon 4$ particularmente lentos en responder a esta medicación. En consecuencia, basándose en estos resultados, se puede conseguir una respuesta terapéutica mejorada para depresión severa determinando el genotipo de la apolipoproteína E de un paciente humano y administrado mirtazapina a los pacientes que llevan el gen de la apoE4.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de mirtazapina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión severa en un paciente humano que es un portador del gen para apolipoproteína E4.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65