

Pol 2511

10000

71.470/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2

KIVONAT

Kombinált gyógykezelés bipoláris betegségek kezelésére

A találmány tárgya eljárás a bipoláris betegségben, bipoláris depresszióban vagy unipoláris depresszióban szenvedő betegek kezelésére, ami abból áll, hogy a nevezett betegnek az első komponensként szolgáló atipusos antipszichotikum hatásos mennyiségét a második komponensként szolgáló szerotonin-újrafelvétel gátló, görcsoldó vagy lítium hatásos mennyiségével kombinálva adják be.

PK.

71.470/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

B2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kombinált gyógykezelés bipoláris betegségek kezelésére

A jelen találmány a farmakológia, az orvostudomány és a gyógyszerkémia területére tartozik, és olyan eljárásokkal és készítményekkel szolgál, melyek alkalmasak a bipoláris betegség, a bipoláris depresszió vagy az unipoláris depresszió kezelésére.

A bipoláris depresszió a különböző kultúr- és korcsoportokban elterjedt pszichiátriai állapot. A bipoláris betegség teljes életkorra vonatkozó elterjedtsége elérheti az 1,6 %-ot (DSM-IV, 353. oldal - Amerikai Pszichiátriai Társaság diagnosztikai kézikönyve). A bipoláris betegség olyan rekurrens betegség, amire az jellemző, hogy közvetlenül a súlyos depresszív fázis előtt vagy után egy vagy több mániás fázis jelentkezik, vagy egy vagy több súlyos depressziós fázis legalább egy hipomániás fázissal jár együtt. Továbbá, a tünetek klinikailag szignifikáns distresszt vagy a szociális, foglalkozási vagy más fontos területen tevékenységi leromlást eredményeznek.

Egyes esetekben a hipomániás fázisok maguk nem okoznak leromlást; a leromlás azonban lehet a súlyos depresszív fázisok következménye, vagy eredhet váratlan levertségi fázisok és váltakozó megbízhatatlan interperszonális és foglalkozási tevékenység krónikus állapotából. A bipoláris betegséget nem lehet pszichotikus állapotra vagy gyógykezelés közvetlen fiziológiai hatására, a de-

pressziót illető más szomatikus kezelésekre, gyógyszerek téves használatára vagy toxin hatására visszavezetni.

A bipoláris betegség a befejezett öngyilkosság szignifikáns veszélyével jár. Továbbá, a bipoláris betegségben szenvedő nagy valószínűséggel iskolát kerül, tanulmányi és foglalkozási kudarcoktól szenved vagy válásra kényszerül.

Ezért a bipoláris betegség súlyos, nagyon elterjedt pszichológiai állapot, amit világosan megkülönböztetünk a pszichotikus állapotoktól, például a skizofréniától (DSM-IV, 353. oldal, 1994).

Régi igény tehát, hogy olyan kezelési eljárásokkal rendelkezünk, melyek a bipoláris betegségben szenvedő betegeknek biztonságos és hatékony gyógyulást nyújtanak.

A jelen találmány eljárást nyújt a bipoláris betegségben, bipoláris depresszióban vagy unipoláris depresszióban szenvedő vagy ezekre hajlamos betegek kezelésére akár együtt járnak e betegségek pszichotikus jelleggel, akár nem. A kezelés abból áll, hogy a betegnek első komponensként hatékony mennyiségű atipusos antipszichotikumot adunk be, kombinálva második komponensként egy szerotonin-újrafelvétel-inhibitor, egy görcsoldó vagy lítium hatékony mennyiségével.

A „bipoláris betegség” fogalmát olyan értelemben használjuk, amint a bipoláris betegséget a DSM-IV-R [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, javított, 3. kiadás (1994)] a 296. xx kategória szám alatt meghatározza. Közelebbről megvilágítva, a szándékunk a DSM-IV-R-ben leírt bipoláris betegség I és bipoláris betegség II kezelése. A DSM-IV-R kézikönyvet a Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association állította össze, és a diagnosztikai kategóriák világos leírásaival szolgál. A szakemberek előtt

nyilvánvaló, hogy más nevezéktanok, kórtanok és osztályozási rendszerek is vannak a pszichológiai kórállapotokra vonatkozólag, és ezek a rendszerek az orvostudomány előrehaladtával fejlődnek.

A találmányban - hacsak másként nem jelezzük - a hőmérsékletet 0°C-ban, a mennyiségeket, mennyiségi arányokat és koncentrációkat tömegegységekben adjuk meg.

Az „emlős” kifejezés a legmagasabb rendű gerincesek emlős osztályára utal, és ide tartozik az ember is. A „kezelés” kifejezés a nevezett állapot megelőzésére vagy ha már kialakult, enyhítésére vagy megszüntetésére vonatkozik.

A jelen találmány általános kifejezéseiben az első komponens egy atipusos antipszichotikum. Az atipusos antipszichotikum lényeges tulajdonsága, hogy a típusos antipszichotikumokkal, például a haloperidollal szemben, a kezelés kevésbé jár együtt extrapiramidális tünetekkel. A clozapin az atipusos antipszichotikumok prototípusa az alábbiakban különbözik a típusos antipszichotikumoktól: (1) a típusos antipszichotikumokra nem reagáló skizofrén betegeknél az általános pszichopatológias kezelésben nagyobb a hatékonysága; (2) a skizofrénia negatív tüneteinek kezelésénél nagyobb a hatékonysága; és (3) a szérum prolaktin szintjének a kezeléssel kapcsolatos növekedése kevésbé gyakori és kisebb mértékű [Beasley és munkatársai, *Neuropsychopharmacology*, 14(2):111-123 (1996)]. Az atipusos antipszichotikumok közé tartozik - bár nem csak a felsoroltakra korlátozva:

Az olanzapin, 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, melyet az 5 229 382 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom, mint a skizofrénia, a skizofréniform betegség, az akut mánia, az enyhe szorongá-



sos állapotok és a pszichózis kezelésére alkalmas vegyületet ír le. Az 5 229 382 számú szabadalom referenciaként itt beépített.

A clozapin, 8-klór-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin, melyet az itt referenciaként beépített, 3 539 573 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom ír le. A skizofrénia kezelésénél mutatott klinikai hatékonyságról Hanes és munkatársai számolnak be [Psychopharmacol. Bull, 24:62 (1988)].

A risperidon, 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-piperidino]-etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on, melyeknek a pszichotikus betegségek kezelésében való alkalmazhatóságát az itt referenciaként beépített, 4 804 663 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom írja le.

A sertindol, 1-[2-[4-[5-klór-1-(4-fluor-fenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidinil]-etil]-imidazolidin-2-on, melyet a 4 710 500 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom ír le. A skizofrénia kezelésében való alkalmazhatóságát az 5 112 838 és az 5 238 945 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmak tárgyalják. Mindhárom említett szabadalom referenciaként itt beépítve.

A quetiapin, 5-[2-[4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)-etoxi]-etanolt és a vizsgálatban mutatott aktivitását, mely azt szemlélteti, hogy az említett vegyület felhasználható a skizofrénia kezelésénél, az itt referenciaként beépített, 4 879 288 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismerteti. A quetiapint általában (E)-2-buténdioát-só (2:1) alakjában alkalmazzák.

A Ziprasidon, 5-[2-[4-(1,2-benzoizotiazol-3-il)-1-piperazinil]-etil]-6-klór-1,3-dihidro-2H-indol-2-on, melyet általában hidroklorid sóként alkalmaznak. A vegyületet a 4 831 031 és az 5 312 925 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak írják le. A skizofrénia kezelésénél való alkalmazhatóságát szemléltető

vizsgálatokat, a vegyület ott mutatott aktivitását a 4 831 031 számú szabadalom ismerteti. Mindkét említett szabadalom referenciaként itt beépített.

A második komponens egy szerotonin-újrafelvételt gátló ágens (SSRI), görcsoldó vagy lítiumvegyület.

A vegyületek szerotonin újrafelvételét gátló ágens aktivitását ma már standard farmakológiai módszerrel mérjük [Wong és munkatársai, *Neuropsychopharmacology*, 8:337-344 (1993)]. Sok vegyületnek, köztük a fentebb említetteknek van ilyen aktivitása, és nem kétséges, hogy a jövőben még több ilyen vegyületet fognak találni. A jelen találmány szempontjából ide soroljuk azokat, melyek a fentebb említett Wong és munkatársai módszerét alkalmazva, 1000 nmól/l vagy annál alacsonyabb koncentrációban 50 %-os gátlást mutatnak. A szerotonin újrafelvételét gátlók közé tartoznak - bár nem korlátozva csak a felsoroltakra - az alábbiak:

A fluoxetin, N-metil-3-(p-trifluor-metil-fenoxi)-3-fenil-propil-amin, ami a kereskedelemben hidroklorid sóként és a két enantiomer racém keverékeként szerzhető be. A vegyületről korábban a 4 314 081 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom számolt be. Robertson és munkatársai [*J. Med. Chem.*, 31:1412 (1988)] a fluoxetin R és S enantiomerjeinek elválasztását írják le, és kimutatják, hogy a szerotonin újrafelvételét gátló aktivitásuk egymáshoz hasonló. A „fluoxetin” kifejezést a jelen dokumentumban egyaránt használjuk a savaddíciós sóra és a szabad bázisra, és beleértjük úgy a racém keveréket, mint az S, illetve R enantiomert.

A duloxetin, N-metil-3-(1-naftalinil-oxi)-3-(2-tienil)-propánamin, amit rendszerint hidrokloridsóként és (+) enantiomerként alkalmaznak. Az első kitanítást a

4 956 388 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom adja meg, mely magas aktivitást mutat ki.

A „duloxetin” kifejezést a jelen találmányban a savaddíciós sóra és a szabad bázisra egyaránt használjuk.

A venlafaxin az irodalomban ismert, és előállítását, valamint a szerotonin és a norepinefrin felvételét gátló aktivitását a 4 761 501 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismerteti, ahol a venlafaxin „A” vegyületként szerepel.

A milnaciprán, N,N-dietil-2-amino-metil-1-fenil-ciklopropán-karboxamid előállítását a 4 478 836 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom 4. példája írja le. A szabadalom a vegyületet antidepresszánsként határozza meg. A szerotonin és a norepinefrin újrafelvételét gátló farmakológiai aktivitását Moret és munkatársai [Neuropharmacology, 24:1211-19 (1985)] írják le.

A citaloprám, 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurán-karbonitril, amit a 4 136 193 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom, mint szerotonin újrafelvételét gátló hatóanyagot ír le. Farmakológiáját Christensen és munkatársai tárgyalják [Eur. J. Pharmacol., 41:153 (1977)], a depresszióra gyakorolt klinikai hatékonyságáról Dufour és munkatársai [Int. Clin. Psychopharmacol., 2:225 (1987)]. valamint Timmerman és munkatársai (lásd fent) számolnak be.

A fluvoxaminra, 5-metoxi-1-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1-pentanon-O-(2-amino-etil)-oximra kitanítást a 4 085 225 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalomban találunk. A hatóanyaggal foglalkozik továbbá Claassen és munkatársai [Brit. J. Pharmacol., 60:505 (1977)], De Wilde és munkatársai, [J. Affective Disord., 4:249 (1982)], valamint Benfield és munkatársai [Drugs, 32:313 (1986)].

A paroxetin, transz-(-)-3-[(1,3-benzodioxol)-5-il-oxi)-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperidin leírását a 3 912 743 és a 4 007 196 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban tárgyalják. A hatóanyag aktivitásáról beszámol még Lassen [Eur. J. Pharmacol., 47:351 (1978)], Hassan és munkatársai [Brit. J. Clin. Pharmacol., 19:705 (1985)], Laursen és munkatársai [Acta Psychiat. Scand., 71:249 (1985)] és Battegay és munkatársai [Neuropsychobiology, 13:31 (1985)].

A szertralin, (1S-cisz)-4-(3,4-diklór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftilamin-hidroklorid egy szerotonin-újrafelvétel gátló, ami antidepresszánsként van kereskedelmi forgalomban. Leírását a 4 536 518 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom tartalmazza.

A második komponens görcsoldói (antikonzulvánsai) közé tartozik a karbamezepin, valproinsav, lamotrigin, gabapentin és topiramát, bár nem csak a felsoroltakra korlátozva.

A karbamezepin, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid a trigeminális neuralgia görcsoldója és fájdalomcsillapítójaként (analgentikum) van forgalomban. A karbamezepint és alkalmazási módszereit az itt referenciaként beépített, 2 948 718 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom tárgyalja.

A valproinsav, 2-propil-pentánsav vagy diszpropil-ecetsav jól ismert epilepszia elleni szer, mely a gasztrointesztinális traktusban valproát ionra disszociál. Különbféle gyógyászati szempontból alkalmazható sóit tárgyalja a 4 699 927 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom.

A lamotrigin, 6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-3,5-diamin epilepszia elleni szer, amit járulékos gyógykezelésként indikálnak a felnőtt epilepsziás betegek parciális rohamainak kezelésénél. A lamotrigint és alkalmazását az itt teljességé-

ben referenciaként beépített, 4 486 354 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom írja le.

A gabapentin, 1-(amino-ethyl)-ciklohexán-ecetsav járulékos gyógykezelésként indikált görcsoldó a felnőtt epilepsziás betegek parciális rohamainak kezelésénél, akár szekunder generalizált epilepsziáról van szó, akár nem. A gabapentint és alkalmazását az itt teljességükben referenciaként beépített, 4 024 175 és a 4 087 544 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmak írják le.

A topiramát, 2,3:4,5-di-O-(1-izopropilidín)-3-D-fruktopiranóz-szulfamát epilepszia elleni szerként indikált a nehezen gyógyítható parciális rohamok kezelésénél akár másodlagos generalizált epilepsziáról van szó, akár nem. A topiramátot az itt teljességben referenciaként beépített, 4 513 006 számú, amerikai egyesült államokbeli szabadalom írja le.

A lítiumot, előnyösen lítium-karbonát alakjában, a mániás depresszív betegség mániás epizódjainak kezelésére használják.

A jelen találmányban alkalmazott vegyületekkel kapcsolatban fent említett valamennyi egyesült államokbeli szabadalom referenciaként itt beépített.

Nyilvánvaló, hogy noha előnyös első komponensként egyetlen atipikus antipszichotikumot használni, ha szükséges vagy kívánt, kettő vagy több atipikus antipszichotikum is alkalmazható. Hasonlóképpen előnyös egyetlen szerotonin újrafelvétel gátlót használni második komponensként, de ha szükséges vagy kívánt, kettő vagy több szerotonin-újrafelvétel inhibitor is alkalmazható.

Noha az első és második komponens valamennyi kombinációja alkalmazható és értékes, az alábbiak különösen előnyösek:

olanzapin/fluoxetin,

olanzapin/venlafaxin
olanzapin/citroloprám
olanzapin/fluvoxamin
olanzapin/paroxetin
olanzapin/szertralin
olanzapin/milnaciprán
olanzapin/duloxetin
olanzapin/fluoxetin
risperidon/fluoxetin
szertindol/fluoxetin
quetiapin/fluoxetin
ziprasidon/fluoxetin.

Általában előnyösek azok a kombinációk és kezelési eljárások, ahol első komponensként olanzapint használunk. Előnyösek továbbá azok a kombinációk és kezelési eljárások, ahol a második komponens a fluoxetin. Különösen előnyösek azok a kombinációk és kezelési eljárások, ahol az első komponens az olanzapin, a második komponens a fluoxetin.

Különösen előnyös, ha az első komponensként használt olanzapin a II-formájú olanzapin polimorf alakjában van, melynek por alakban felvett tipikus röntgendiffrakciós képében az interplanáris térközök:

d

10,2689

8,577

7,4721

7,125

10

6,1459

6.071

5,4849

d

5,2181

5,1251

4,9874

4,7665

4,7158

4,4787

4,3307

4,2294

4,141

3,9873

3,7206

3,5645

3,5366

3,3828

3,2516

3,134

3,0848

3,0638

3,0111

2,8739

2,8102

2,7217

2,6432

2,6007.

Egy tipikus példa a II-forma röntgendiffrakciós képére, ahol a d az interplanáris térköz és I/I_1 a tipikus relatív intenzitás értéke:

d	I/I ₁
10,2689	100,00
8,577	7,96
7,4721	1,41
7,125	6,50
6,1459	3,12
6,071	5,12
5,4849	0,52
5,2181	6,86
5,1251	2,47
4,9874	7,41
4,7665	4,03
4,7158	6,80
4,4787	14,72
4,3307	1,48
4,2294	23,19
4,141	11,28
3,9873	9,01
3,7206	14,04
3,5645	2,27
3,5366	4,85
3,3828	3,47
3,2516	1,25
3,134	0,81
3,0848	0,45
3,0638	1,34
3,0111	3,51
2,8739	0,79
2,8102	1,47
2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

A por alakban készített röntgendiffraktogramokat Siemens D-5000 röntgendiffraktométerrel vesszük fel, mely $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ hullámhosszú réz K_{α} sugárforrással rendelkezik.

Előnyös továbbá a II-formájú olanzapin polimorfot lényegében tiszta állapotban használni.

A „lényegében tiszta” II-formájú polimorf kifejezésen azt értjük, hogy az I-formájú polimorf kevesebb, mint 5 %-ban, előnyösen kevesebb, mint 2 %-ban, még előnyösebben kevesebb, mint 1 %-ban van jelen. Továbbá a „lényegében tiszta” II-formájú polimorf kevesebb, mint 0,5 % további anyagot tartalmaz, ahol a „további anyag” nem kívánt kémiai szennyezéseket, visszamaradt oldószert vagy vizet jelent. Közelebbről, a „lényegében tiszta” II-formájú polimorf acetonitril tartalma 0,05 %-nál vagy még előnyösebben 0,005 %-nál kevesebb kell legyen. Továbbá, a találmány szerinti polimorfoknak a víztartalma 0,5 %-nál kevesebb kell legyen .

A '382 számú szabadalom kitanítása szerint kapható polimorfot I-formájúként jelezzük. A Siemens D-5000 diffraktométerrel kapott, por alakban felvett röntgendiffrakciós képében az interplanáris térközök:

d
9,9463
8,5579
8,2445
6,8862
6,3787
6,2439
5,5895

13

5,3055

4,9815

4,8333

d

4,7255

4,6286

4,533

4,4624

4,2915

4,2346

4,0855

3,8254

3,7489

3,6983

3,5817

3,5064

3,3392

3,2806

3,2138

3,1118

3,0507

2,948

2,8172

2,7589

2,6597

2,6336

2,5956

Egy tipikus példa az I-formájú polimorf röntgendiffrakciós képére, ahol d az interplanáris térközöket, I/I_1 a tipikus relatív intenzitásokat jelenti:

d	I/I_1
9,9463	100,00

8,5579	15,18
8,2445	1,96
6,8862	14,73
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67
3,2806	1,96
3,2138	2,52

3,1118	4,81
3,0507	1,96
2,948	2,40
2,8172	2,89
2,7589	2,27
2,6597	1,86
2,6336	1,10
2,5956	1,73

A por alakban készített röntgendiffraktogramokat $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$ hullámhosszú réz K_A sugárforrás alkalmazásával kapjuk meg. A táblázatban megadott interplanáris térközöket, „d”, Angströmben adjuk meg. Az I/I_1 adagok a tipikus relatív intenzitások értékei jelentik.

Noha a II-formájú olanzapin az előnyös, az „olanzapin” kifejezést itt valamennyi szolvátra és polimorf alakra értjük, hacsak másként nem jelezzük.

A technikai minőségű olanzapin előállítása (1. ábra)

Egy megfelelő háromnyakú edénybe az alábbi reagenseket tesszük:

dimetil-szulfoxid (analitikai tisztaságú)	6 térfogat
(1) köztesanyag	75 g
N-metil-piperazin (reagens minőségű)	6 egyenérték

Az (1) köztesanyagot a szakemberek által jól ismert módon, például a '382 számú, fent említett szabadalom kitanítása szerint állítjuk elő.

A reakciókeverék felszíne alá vezető csövön át nitrogéngázt viszünk be a reakció alatt keletkező ammónia eltávolítására. A reakciókeveréket 120°C hőmér-

sékletre melegítjük, és ezen a hőfokon tartjuk a reakció alatt. A reakció előrehaladtát HPLC módszerrel követjük nyomon, amíg már csak 5 %-nyi (1) köztesanyag marad elreagálatlan. Miután a reakció teljessé vált, a reakciókeveréket lassan (kb. 2 óra) hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd egy megfelelő háromnyakú gömblombikba töltjük, ami vízfürdőbe merül. Ehhez az oldathoz keverés mellett hozzáadunk 10 térfogatnyi reagens minőségű metanolt, és 20°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. 30 perc alatt három térfogatnyi vizet adunk az oldathoz, a keveréket 0-5°C hőmérsékletre hűtjük és 30 percen át kevertetjük. A terméket kiszűrjük, és a kiszűrt nedves anyagot lehűtött metanollal mossuk. A kiszűrt anyagot csökkentett nyomáson, 45°C hőmérsékleten szárítjuk egy éjszaka át. A kapott terméket technikai minőségű olanzapinként azonosítjuk. Hozam 76,7 %, hathatóság: 98,1 %.

A II-formájú olanzapin polimorf előállítás:

270 g technikai minőségű 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]bezodiazepint 2,7 liter vízmentes etil-acetátban szuszpendálunk. A keveréket 70°C hőmérsékletre melegítjük és ezen a hőfokon tartjuk 30 percen át. A keveréket hagyjuk 25°C hőmérsékletre hűlni, és a keletkezett terméket szívatásos szűréssel kinyerjük. A termék por alakban végzett röntgendiffrakciós módszerrel II-formájú polimorfként azonosítjuk. Hozam: 197 g.

A fent leírt eljárással ≥ 97 % hathatóság és > 73 % hozam mellett farmakológiailag kitűnő terméket nyerünk, melyben az egyéb anyag mennyisége $< 0,5$ %.

Amint az a szakemberek előtt nyilvánvaló, a találmány szerinti legtöbb vagy valamennyi vegyület képes sót képezni, és a gyógyászati szempontból alkalmaz-

ható sók általánosan használtak, minthogy könnyebben kristályosíthatók és tisztíthatók, mint a szabad bázisok. A fent leírt valamennyi gyógyszerészeti hatóanyagot a leírásban minden esetben mint sót is tekintjük, és gyakran előnyben részesítjük. Nevükbe valamennyi gyógyászati szempontból alkalmazható sójukat beleértjük.

A találmányban felhasznált vegyületek között sok az amin, következésképpen a szerves és szervetlen savak bármelyikével reagálnak, gyógyászati szempontból alkalmazható savaddíciós sót képezve. Minthogy a vegyületek szabad amin alakjában szobahőmérsékleten általában olajos állapotban vannak, előnyös őket gyógyászati szempontból alkalmazható savaddíciós sóvá alakítani, melyek szobahőmérsékleten általában szilárdak, és ezért könnyebben kezelhetők és beadhatók. A sóképzéshez használt savak lehetnek szervetlenek, például sósav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, kénsav, foszforsav, stb.; és szervesek, például p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, szénsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav és hasonlók. Ezek szerint a gyógyászati szempontból alkalmazható só lehet például szulfát, piroszulfát, hidrogén-szulfát, szulfid, hidrogén-szulfid, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát, formiát, izobutirát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftalát, szulfonát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, β -hidroxibutirát, glikolát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát és hasonlók. Előnyös gyógyászati szempontból alkalmazható sók a sósavval, oxálsavval vagy hangyasavval képzettek.

A találmány szerinti hatóanyagok dóziszát a kezelőorvosnak kell megállapítania, ismerve a hatóanyagok képességeit, a kombináció hatóanyagainak a klinikai tapasztalatok alapján meghatározott tulajdonságait, a beteg jellemzőit, beleértve egyéb betegségeit is. A dozirozás általános irányvonalait és néhány előnyös dózist itt ismertetünk. Először az egyes hatóanyagokra adunk meg dozirozási eligazításokat, a kívánt kombinációkra vonatkozó dózisosok ezek alapján összeállíthatók.

Olanzapin: napi egyszer 0,25-100 mg, előnyösen 1-30 mg, legelőnyösebben 1-25 mg.

Clozapin: napi 12,5-900 mg, előnyösen 150-450 mg.

Risperidon: napi 0,25-16 mg, előnyösen 2-8 mg.

Sertindol: napi 0,0001-1,0 mg/kg.

Quetiapin: napi 1,0-40 mg/kg egyszeri vagy osztott adagban.

Ziprasidon: napi 5-500 mg, előnyösen 50-100 mg.

Fluoxetin: napi egyszer 1-80 mg, előnyösen 10-40 mg; bulimia és kénzó kényszerbetegség kezeléséhez előnyösen napi egyszeri 20-80 mg.

Duloxetin: napi egyszeri 1-160 mg vagy maximum napi kétszer 80 mg, előnyösen napi egyszeri 5-20 mg.

Venlafaxin: napi 1-3-szor 10-150 mg, előnyösen napi háromszor 25-125 mg.

Milnaciprán: napi 1-2-szer 10-100 mg, előnyösen napi kétszer 25-50 mg.

Citalopráam: napi egyszeri 5-50 mg, előnyösen 10-30 mg.

Fluvoxamin: napi egyszeri 20-500 mg, előnyösen 50-300 mg.

Paroxetin: napi egyszeri 20-50 mg, előnyösen 20-30 mg.

Sertralin: napi egyszeri 20-500 mg, előnyösen 50-200 mg.

Lítium: napi 600-2100 mg, előnyösen 1200 mg.

Carbamezepin: napi 200-1200, előnyösen 400 mg.

Valproinsav: napi 250-2500 mg, előnyösen 1000 mg.

Lamotrigin: napi 1-2 dózisban 50-600 mg, előnyösen 200-400 mg, legelőnyösebben 200 mg.

Gabapentin: napi 2-3 osztott adagban 300-3600 mg, előnyösen 300-1800 mg, legelőnyösebben 900 mg.

Topiramát: napi két adagban elosztva 200-600 mg, legelőnyösebben 400 mg.

Általánosságban tehát azt mondhatjuk, hogy a jelen találmány szerinti kombináció összeállítható a felsorolt első és második komponens fentiek alapján megválasztott dózisaival.

Az olanzepin/fluoxetin kombinációk előnyös tömegarányai: 1:5, 6:25, 12,5:25, 25:50, 17,5:50, 25:75.

A jelen találmány szerinti adjunktív terápiát úgy hajtjuk végre, hogy az első komponenst a második komponenssel együtt alkalmazzuk bármilyen módon, ami egy időben biztosítja a szervezetben a hatóanyagok hatásos szintjét. Valamennyi érintett vegyület beadható szájon keresztül és általában így is használjuk őket, tehát előnyös az adjunktív kombináció orális bevitele. A komponenseket beadhatjuk együtt egyetlen dózisformában vagy elválasztva.

Azonban az orális adminisztráció nem az egyetlen, de még csak nem is az egyetlen előnyös beviteli mód. Például azoknál a betegeknél, akik feledékenyek vagy nehézkesen fogadják el az orális gyógyszereket, kívánatos lehet a bőrön keresztüli bevétel. Az egyik hatóanyag bevihető az egyik módon, például szájon át, a másik az adott körülményeknek megfelelően transzdermálisan, perkután, intravénásan, intramuszkulárisan, orron vagy végbélen át. A bevétel módja változ-

hat, ezt a gyógyszerek fizikai tulajdonságai, a beteg és a gondozó szempontjai határozzák meg.

Az adjunktív kombináció alkalmazható egyetlen gyógyszerkészítményként, így a mindkét vegyületet magába foglaló gyógyszerkészítmények a jelen találmány fontos megvalósítási módjai. Az ilyen készítmények bármilyen gyógyszerészeti elfogadható fizikai alakban lehetnek, de különösen előnyösek az orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények. Az adjunktív gyógyszerkészítmények mindegyik vegyület hatékony mennyiségét tartalmazzák, mely hatékony mennyiség a beviendő vegyületek napi dózisával van összefüggésben. Az egyes adjunktív dózisegységek tartalmazhatják valamennyi vegyület napi dózisát vagy tartalmazhatják a napi dózisok töredékét, például harmadát. Ettől eltérő módon az egyes dózisegységek tartalmazhatják az egyik vegyület teljes dózisát és a másiknak csak töredék dózisát. Ebben az esetben a betegnek egy kombinációs dózist és a másik vegyület egy vagy több dózisegységét kell bevennie. Az egyes hatóanyagoknak az egyes dózisegységekben lévő mennyisége függ a kezeléshez kiválasztott hatóanyagoktól és az adjunktív terápiánál adott egyéb indikációs faktoroktól.

Az adjunktív gyógyszerkészítmények formázási módjai és inaktív alkotórészei a szokásos, az eltérés a többlettől annyi, hogy ez esetben a jelen találmány szerinti kombinációt tartalmazzák. A formázáshoz a gyógyszerészetben alkalmazott szokásos módszereket használjuk. Valamennyi szokásos készítménytípus szóba jöhet, ide értve a tablettát, rágótablettát, kapszulát, oldatot, parenterálisan bevihető oldatot, intranazális permetet vagy port, pirulát, kúpot, transzdermális tapaszt és a szuszpenziót. A készítmények általában 0,5-50 %-ban tartalmazzák a hatóanyagok összességét a kívánt dózisoktól és az alkalmazandó készítmény-

típustól függően. A hatóanyagok mennyiségét azonban legjobb hatásos mennyiségként meghatározni, ami az egyes vegyületeknek azon mennyiségét jelenti, mely a beteg számára a kezeléshez szükséges kívánt dózist adja. Az adjunktív kombinációk aktivitása nem függ a készítmény természetétől, így a készítményt kizárólag kényelmi és gazdasági szempontok szerint választjuk ki és formázzuk. Bármelyik kombináció megformálható bármilyen kívánt alakban. Az alábbiakban néhány különböző készítményt, tipikus formát tárgyalunk.

A kapszulák elkészítéséhez a hatóanyagot alkalmas hígító- vagy közeganyaggal keverjük össze, és a keverék megfelelő mennyiségeit kapszulákba töltjük. A szokásos közeganyag valamilyen közömbös, elporított anyag, például különféle típusú keményítő, elporított cellulóz, különösen kristályos és mikrokristályos cellulóz, cukor, például fruktóz, mannóz vagy szacharóz, gabonaliszt és hasonló fogyasztható por.

A tablettákat a nedves vagy száraz granulátum közvetlen sajtolásával nyerjük. A tabletták rendszerint tartalmazznak hígítókat, kötőanyagokat, síkosító anyagokat és szétesést elősegítő anyagokat is. Tipikus hígítók például a különböző típusú keményítők, a laktóz, mannit, kaolin, kalcium-foszfát vagy -szulfát, a szervetlen sók, például nátrium-klorid és az elporított cukrok. Ugyancsak alkalmasak az elporított cellulózszármazékok. A tabletták tipikus kötőanyaga a keményítő, zselatin és a cukrok, például laktóz, fruktóz, glükóz és hasonló. A természetes és mesterséges mézgák ugyancsak alkalmasak, például az akáciamézga, az alginátok, a metil-cellulóz, a poli(vinil-pirrolidon) és hasonló. A polietilénglikol, az etil-cellulóz és a viaszok ugyancsak szolgálhatnak kötőanyagként.

A síkosító anyagra azért van szükség, hogy a tablettázásnál megakadályozzuk, hogy a tabletták és a túske beragadjon a sajtoló formába. A síkosító

anyagokat az olyan síkos anyagok közül választjuk ki, mint a talkum, magnézium- és kalcium-sztearát, a sztearinsav és a hidrogénezett növényi olajok.

A szétesést elősegítő anyagok nedvesedésre megduzzadnak és szétfe-
szítik a tablettát, felszabadítva a hatóanyagokat. Ezek lehetnek keményítők,
agyagok, cellulózok, alginátok és mézgák; közelebbről kukorica- vagy burgonya-
keményítő, metil-cellulóz, agar, bentonit, facellulóz, porított természetes szivacs,
kationcserélő gyanta, alginsav, guarmézga (Cyanopsis), citrus héj, karboxi-metil-
-cellulóz vagy nátrium-lauril-szulfát.

Gyakran alkalmazunk csak a bélben feloldódó réteggel bevont készítmé-
nyeket, melyek megóvják a hatóanyagokat a gyomor erősen savas közegétől. Az
ilyen készítmények úgy készülnek, hogy a szilárd formátumot olyan polimer film-
mel vonjuk be, ami savas körülmények között oldhatatlan, bázikus közegben vi-
szont oldódik. A film készülhet például cellulóz-acetát-ftalátból, poli(vinil-acetát-
-ftalátból), (hidroxi-propil)-metil-cellulóz-ftalátból és (hidroxi-propil)-metil-cellulóz-
-acetát-szukcinátból. Előnyös a duloxetint tartalmazó készítményeket így elké-
szíteni, különösen előnyösek az így kialakított labdacs.

A duloxetint tartalmazó, bélben oldódó labdacs felépítése: (a) a duloxetint
és a gyógyászati szempontból alkalmazható adalékanyagokat tartalmazó mag;
(b) adott esetben egy elválasztó réteg; (c) a bélben oldódó réteg, mely (hidroxi-
-propil)-metil-cellulóz-acetát-szukcinátból (HPMCAS) és gyógyászati szempontból
alkalmazható adalékanyagokból áll; (d) adott esetben egy záróréteg. Ilyen ké-
szítményt ír le a referenciaként itt beépített 5 508 276 számú, amerikai egyesült
államokbeli szabadalom.

A tablettákat ízesítés és lezárás gyakran cukorral vonjuk be. A hatóanyag-
ok megformálhatók rágótablettákká is, melyek nagyobb mennyiségű, kellemes ízű

anyagot, például mannitot tartalmaznak, amint az ma a gyakorlatban jól ismert. Azok számára, akik a szilárd készítményt nehezen nyelik le, készíthetünk beoldódó, tablettá alakú formátumokat.

Ha a kombinációt kúpaként kívánatos beadni, a kúpokat a szokásos alapanyagokból készítjük el, például a hagyományosan alkalmazott kakaóvajból, melynek olvadáspontját enyhén megemelhetjük viaszok hozzáadásával. Ugyancsak széles körben alkalmazottak a vízzel elegyedő alapanyagok, különösen a különböző molekulatömegű polietilén-glikolok.

Napjainkban nagyon népszerűek lettek a transzdermális tapaszok. Ezek általában egy gyantaszerű anyagból állnak, melyben a hatóanyagok részben vagy teljesen oldódnak. A készítményt egy védelemre is szolgáló film tartja érintkezésben a bőrrel. Ilyen készítményekről ma már sok szabadalom megjelent. Összetettebb készítmények is használatosak, különösen olyanok, ahol a hatóanyagok egy számos pórusal rendelkező membránon keresztül, ozmotikus nyomás által pumpálódnak át.

Az alábbiakban ismertetünk néhány formátumot:

1. Készítmény - kemény zselatinkapszula

<u>a töltelék összetétele</u>	<u>mg/kapszula</u>
olanzapin	25
fluoxetin, racemát, hidroklorid	20
keményítő, szárított	150
magnézium-sztearát	<u>10</u>
összesen:	210 mg

2. Készítmény - tablettá

<u>alkotórész</u>	<u>mennyiség (mg)</u>
-------------------	-----------------------



	24
olanzapin	10
fluoxetin, racemát, hidroklorid	10
cellulóz, mikrokristályos	275
szilícium-dioxid, koloidális	10
sztearinsav	<u>5</u>
összesen:	310 mg.

Az alkotórészeket összekeverjük és 465 mg tömegű tablettákká sajtoljuk.

3. Készítmény - aeroszol

<u>alkotórész</u>	<u>tömeg (mg)</u>
risperidon	5
(+)-duloxetin-hidroklorid	10
etanol	25,75
Propellant 22 (klór-difluor-metán)	<u>60</u>
összesen:	100,75 mg

A hatóanyagot az etanollal elegyítjük és hozzáadjuk a Propellant 22 egy részéhez. Az elegyet -30°C hőmérsékletre hűtjük és egy töltő berendezésbe visz-
szük. Megfelelő mennyiségű készítményt töltünk a rozsdamentes acéltartályba,
és a maradék Propellanttal meghígítjuk, majd felhelyezzük a tartályra a szelepet.

4. Készítmény - 80 mg hatóanyagot tartalmazó tableta

<u>alkotórész</u>	<u>mennyiség (mg)</u>
sertindol	60
(+)-duloxetin-hidroklorid	20
keményítő	30
mikrokristályos cellulóz	20
poli(vinil-pirrolidon)	

	25
10 %-os vizes oldatként)	4
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5
magnézium-sztearát	0,5
talkum	<u>1</u>
összesen:	140 mg

A hatóanyagokat, a keményítőt és a cellulózt átengedjük egy U.S. 45 szitaszámú szitán. Az alaposan összekevert porhoz hozzáadjuk a poli(vinil-pirrolidon) vizes oldatát és az összekevert anyagot U.S. 14 mesh szitaszámú szitán engedjük át. Az így kapott granulátumot 50°C hőmérsékleten szárítjuk és U.S. 18 mesh szitaszámú szitán rostáljuk. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, a magnézium-sztearátot és a talkumot U.S. 60 mesh szitaszámú szitán átengedve, hozzáadjuk a granulátumhoz, összekeverjük és 170 mg tömegű tablettákká sajtoljuk.

5. Készítmény - 130 mg hatóanyagot tartalmazó kapszula

<u>alkotórész</u>	<u>mennyiség (mg)</u>
quetiapin	70
fluoxetin, racemát, hidroklorid	30
keményítő	39
mikrokristályos cellulóz	39
magnézium-sztearát	<u>2</u>
összesen:	180 mg

A hatóanyagokat, a cellulózt, a keményítőt és a magnézium-sztearátot összekeverjük, U.S. 45 mesh szitaszámú szitán átengedjük, és 250 mg-ot kemény zselatinkapszulába töltünk.

6. Készítmény - 45 mg hatóanyagot tartalmazó kúp

<u>alkotórész</u>	<u>mennyiség (mg)</u>
-------------------	-----------------------

	26
ziprasidon	75
(+)-duloxetin-hidroklorid	5
telített zsírsav-gliceridek	<u>2000</u>
összesen:	2080 mg

7. Készítmény - 5 ml dózisként 70 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió

<u>alkotórész</u>	<u>mennyiség</u>
olanzapin	20 mg
szertalin	100 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
szirup	1,25 ml
benzoesav-oldat	0,10 ml
aromaanyag	tetszés szerint
színező anyag	tetszés szerint
tisztított vízzel feltöltve	5 ml-re.

A hatóanyagokat U.S. 45 mesh szitaszámú szitán átszítaljuk és összekeverjük a nátrium-karboxi-metil-cellulózból és a szirupból elkészített homogén pasztához. A víz egy részével meghígított benzoesav-oldatot, aroma- és színanyagot hozzáadjuk a pasztához és összekeverjük, majd kellő mennyiségű vízzel beállítjuk a térfogatot.

8. Készítmény - intravénás oldat

<u>alkotórész</u>	<u>mennyiség</u>
olanzapin	20 mg
paroxetin	25 mg
izotóniás sóoldat	1000 ml

A monoaminok mikrodialízis-vizsgálatát az alábbiak szerint végezzük.

Klorál-hidrát/pentobarbitállal (170 mg, illetve 36 mg/kg, i. p. 30 % propilén-glikol, 15 % etanol oldatban) elaltatott 270-300 g tömegű Sprague-Dawley patkányokba (Harlan vagy Charles River) sebészeti úton mikrodialízises próbákat ültetünk be [Perry és Fuller, „Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan”, *Life Sci.*, 50:1683-90 (1992)]. A próba beültetéshez egy David Kopf sztereosztikus készüléket használunk, amit unilaterálisan helyezünk a hipotalamuszba, az alábbi koordináták által meghatározott helyre: rostrális - 1,5 mm, laterális - 1,3 mm, ventrális -90, mm (Paxinos és Watson, 1986). 48 órás felépülési periódus után az állatokat egy folyadékforgató rendszerrel ellátott nagy műanyagtálba helyezzük (CMA/120 rendszer szabadon mozgó állatok számára, Bioanalytical Systems, West Lafayette, USA). A próbán 1,0 ml/perc sebességgel egy megsűrűt, mesterséges cerebrospinális folyadékot (CSF; 150 mmól/l nátrium-klorid, 3,0 mmól/l kálium-klorid, 1,7 mmól/l kalcium-klorid, 0,9 mmól/l magnézium-klorid) perfuzálunk át. A kimenő dializátum vezetékeit egy 20 µl-es hurokkal ellátott, tiznyílású HPLC szelephez csatlakoztatjuk, a 30 percenként a hurokban lévő dializátum mintát egy analitikai oszlopra (Spherisorb 3m ODS2, 2x150 mm, Heystone Scientific).

A monoaminok mérésére Perry és Fuller (1992) módszerét használjuk. Röviden, a 20 µl-es hurokban összegyűjtött dializátumot 5-hidroxi-triptamin (5-HT), a norepinefrin (NE) és a dopamin (DA) tartalomra vizsgáljuk. A mintát 5-HT-t, NE-t és DA-t szétválasztó oszlopra 75 mmól/liter kálium-acetát, 0,5 mmól/l etilén-diamin-tetraecetsav, 1,4 mmól/l nátrium-oktánszulfonsav és 8 % metanol,

pH = 4,9, összetételű mozgófázissal visszük fel. A mozgófázist egy programozható pumpával szállítjuk, az áramlási sebességet 5 perc alatt 0,2 ml/perc értékről 0,3 ml/perc értékre növelve, majd 26 perc alatt 0,2 ml/perc értékre visszaállítva összesen 30 perces futtatás mellett. Az 5-HT a 25. percben eluálódik. Az oszlop elektrokémiai detektorát (EG & G, Model 400) 400 mV feszültségre és 0,2 nA/V érzékenységre állítjuk be. Az alapvonalat a hatóanyag beadása előtt legalább 90 percen át vesszük fel. A hatóanyag kívánt dózisát 0,25-0,3 ml szűrt, ionmentes vízben adjuk be.

A hatóanyagnak a bipoláris betegség kezelésére való alkalmazhatóságát az alábbi klinikai vizsgálatokkal támaszthatjuk alá.

Kétvakos, multicenteres klinikai vizsgálatot állítunk össze annak megállapítására, hogy megállapítsuk az SSRI-vel, például fluoxetinnel kombinált atipusos antipszichotikum biztonságát és hatékonyságát bipoláris betegség, bipoláris depresszió és unipoláris depresszió kezelésében. A betegeket randomizált eloszlásban kezeljük egy atipusos antipszichotikummal, például olanzapinnal, egy SSRI-vel, például fluoxetinnel vagy az atipusos antipszichotikum és az SSRI kombinációjával.

A nyolchetes, kétvakos vizsgálatban 28 kezelésre rezisztens súlyos depressziós (major depresszió) beteget véletlenszerű eloszlásban soroljuk be az alábbi kezelési csoportok egyikébe: (1) fluoxetin (20-60 mg/nap) és placebo; (2) olanzapin (5-20 mg/nap) és placebo; vagy (3) fluoxetin (20-60 mg/nap) és olanzapin (5-20 mg/nap). A kezelés hatásának megfigyelésére az alábbi monitoring módszereket használjuk: HAMD-21 [Hamilton, M., Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 23:56-62 (1960); Hamilton, M., „Development of a rating scale for primary depressive illness”, British Journal of Social and Clinical

Psychology, 6:278-296 (1967)], Montgomery-Asberg Depression Rating Seale (MADRS) [Montgomery, S.A., Asberg, M., „A new depression scale designed to be sensitive to change”, British Journal of Psychiatry, 134:382-389 (1978)] és a Clinical Global Impression (CGI) - Severity of Depression rating scale [Guy, W., ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, átdolgozott kiadás, US Dept. of Health, Education and Welfare, Bethesda, USA, 1976)]. A HAMD-21 rendszerben az olanzapin és fluoxetin kombinált kezelése sokkal jobb eredményeket mutat az egyetlen hatóanyaggal kezelt csoportokhoz viszonyítva. Hasonló eredmények mutatkoznak a CGI szerinti pontszámokban is.

Az olanzapin/fluoxetin kombináció antidepresszáns hatása a kezelés hét napján belül evidenssé válik. Ez szignifikánsan korábbi hatás, mint amit az egyedül a szerotonin-újrafelvételt gátló monoterápiával általában elérünk, és nincs szignifikánsan kimutatható ellentétes hatás az antipszichotikum és a szerotonin-újrafelvétel gátló között.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a bipoláris betegségben, bipoláris depresszióban vagy unipoláris depresszióban szenvedő betegek kezelésére, ami abból áll, hogy a nevezett betegnek az első komponensként szolgáló atipusos antipszichotikum hatásos mennyiségét a második komponensként szolgáló szerotonin újrafelvétel gátló, görcsoldó vagy lítium hatásos mennyiségével kombinálva adjuk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az első komponenst az olanzapin, clozapin, risperidon, sertindol, quetiapin és zipasidon; a második komponenst a fluoxetin, venlafaxin, citaloprá, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, milnaciprán és duloxetin közül választjuk ki.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az első komponens az olanzapin.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, ahol a második komponens a fluoxetin.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol a vegyületeket szájon át adjuk be.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol a bipoláris betegség a bipoláris betegség I.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol a bipoláris betegség a bipoláris betegség II.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az olanzapin a II-formájú olanzapin polimorf, melynek tipikus röntgendiffrakciós képében az interplanáris térközök:

d

10,2689

8,577

7,4721

7,125

31

6,1459

6.071

5,4849

5,2181

5,1251

4,9874

4,7665

4,7158

4,4787

4,3307

4,2292

4,141

3,9873

3,7206

3,5645

3,5366

3,3828

3,2516

3,134

3,0848

3,0638

3,0111

2,8739

2,8102

2,7217

2,6432

2,6007.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az olanzapin hatásos mennyisége napi 1-25 mg.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, ahol az olanzapin hatásos mennyisége napi 1-20 mg.

11. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol az olanzapin/fluoxetin tömegaránya 1/5, 6/25, 12,5/25, 25/50, 17,5/50 vagy 25/75.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az 1. komponenst az olanzapin, clozapin, risperidon, sertindol, quetiapin vagy ziprasidon; a második komponenst a lítium, carbamezepin, valproinsav, lamotrigin, gabapentin vagy tipiramát közül választjuk ki.

13. Az első komponens, mely egy atipusos antipszichotikum, és a második komponens, ami egy szerotonin-újrafelvétel gátló, görcsoldó vagy lítium, hatásos mennyiségeinek kombinált felhasználása bipoláris betegség, bipoláris depresszió vagy unipoláris depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer ipari előállításához.

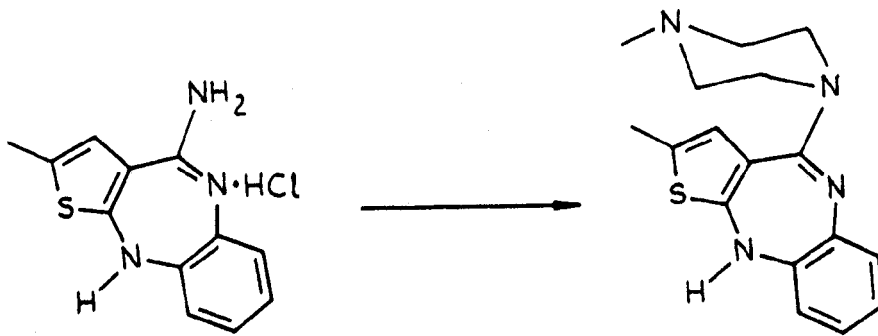
14. Bipoláris betegségben, bipoláris depresszióban vagy unipoláris depresszióban szenvedő vagy ezen betegségekre hajlamos betegek kezelésére kialakított gyógyszerkészítmény, mely egy atipusos antipszichotikum és második komponensként egy szerotonin-újrafelvétel gátló, görcsoldó vagy lítium aktív kombinációját tartalmazza.

*1 oldal rajzzal
2001. 08. 04
PK.*

A meghatalmazott:

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

1. ábra



(1) köztesanyag