



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:

HR P20000797A A2



HR P20000797A A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/55**
A 61 K 31/505
A 61 K 31/445
A 61 K 31/34
A 61 K 31/15
A 61 K 31/135

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 20.11.2000.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2001.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US99/11276
Datum podnošenja međunarodne prijave 21.05.1999.
(87) Broj međunarodne objave: WO 99/61027
Datum međunarodne objave 02.12.1999.

(31) Broj prve prijave: 60/086,444 (32) Datum podnošenja prve prijave: 22.05.1998. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, 46285 IN, US**
(72) Izumitelj: **Gary Dennis Tollefson, 9052 Diamond Pointe, Indianapolis, 46236 IN, US**
(74) Punomoćnik: **Silvije HRASTE, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **KOMBINIRANA TERAPIJA ZA LIJEČENJE OTPORNE DEPRESIJE**

(57) Sažetak: Izum pruža postupke i pripravke za tretiranje depresivnih stanja koja su otporna na tretiranje samo tradicionalnim antidepresivnim terapijama. TI postupci i pripravci upotrebljavaju spoj koji ima aktivnost kao atipični antipsihotik i inhibitor preuzimanja serotonina. Ovaj izum također pruža postupke pružanja brzog početka djelovanja tretmana jake depresije, koji upotrebljavaju spoj koji ima aktivnost kao atipični antipsihotik i inhibitor preuzimanja serotonina.

HR P20000797A A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum se odnosi na područja farmakologije, medicine i medicinske kemije, i pruža postupke i pripravke za liječenje otporne depresije ili onih koji djelomično reagiraju na terapiju.

Depresija sa svojim mnogim varijacijama je u posljednje vrijeme postala vidljivija općoj javnosti nego što je ranije bila. Sada je priznata kao poremećaj koji izuzetno oštećuje, i koji pogađa iznenađujuće veliki dio populacije. Samoubojstvo je najekstremniji simptom depresije, ali milijuni ljudi, koji nisu tako drastično pogođeni, žive u jadu i djelomičnoj ili potpunoj beskorisnosti, i njihova pogođenost pogađa i njihove obitelji. Uvođenje fluoksetina, inhibitora preuzimanja serotonina (SRI), je bio preokret u liječenju depresije, i sada je puno vjerojatnije da će ljudi koji pate od depresije biti dijagnosticirani i liječeni nego što je to bilo prije samo deset godina.

Depresija je često povezana sa drugim bolestima i stanjima, ili uzrokovana takvim stanjima. Na primjer, povezana je sa Parkinsonovom bolesti; sa HIV infekcijom; s Alzheimerovom bolesti; i sa zloupotrebom anabolnih steroida. Depresija može također biti povezana sa zloupotrebom bilo koje tvari, ili može biti povezana s problemima ponašanja koji proizlaze iz ili se pojavljuju u kombinaciji s ozljedama glave, mentalnom retardacijom ili kapi.

Usprkos prirodi preokreta selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina u liječenju depresije, određeni broj pacijenata koji pate od većih depresija ne reagiraju, ili reagiraju samo djelomično na tretman sa SRI ili na druge tradicionalne načine liječenja depresije, uključujući starije tricikličke spojeve. Sadašnji izum je upućen tome tako što nudi postupke liječenja pacijenata koji pate od otporne depresije, ili djelomično reagiraju. Dodatno, budući da često postoji znatan vremenski period prije nego što tretman sa SRI može imati terapijski učinka, ovaj izum pruža terapijsku prednost, pružanjem postupaka tretiranja depresije sa mnogo bržim početkom djelovanja, uz smanjenje nuspojava koje su često povezane s konvencionalnim antidepresivnim lijekovima.

Izum pruža postupak liječenja pacijenta koji pati ili je podložan otpornoj depresiji, koji sadrži davanje spomenutom pacijentu djelotvorne količine prve komponente, koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente, koja je inhibitor preuzimanja serotonina.

Dodatno, izum pruža postupak za tretiranje pacijenta koji djelomično reagira na tretman za depresiju, koji sadrži davanje spomenutom pacijentu djelotvorne količine prve komponente, koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente, koja je inhibitor preuzimanja serotonina.

Ovaj izum pruža, nadalje, postupak za smanjenje nuspojava povezanih s pacijentima koji pate od ili su podložni otpornoj depresiji, koji sadrži davanje spomenutom pacijentu djelotvorne količine prve komponente, koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente, koja je inhibitor preuzimanja serotonina.

Ovaj izum također pruža postupak osiguravanja brzog početka djelovanja tretmana depresije na pacijenta, koji sadrži davanje spomenutom pacijentu djelotvorne količine prve komponente, koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente, koja je inhibitor preuzimanja serotonina.

Izum također pruža farmaceutski pripravak koji sadrži prvu komponentu, koja je atipični antipsihotik, i drugu komponentu, koja je inhibitor preuzimanja serotonina, dva spoja su prisutna u količini koja je djelotvorna za tretman depresije koja ne odgovara na tradicionalnu farmaceutsku intervenciju.

Pod "parcijalnim odgovorom" se podrazumijeva poboljšanje od manje od 50% na HAMD-21 ili Montgomery-Asberg mjernoj skali depresije, poželjno od oko 1% do oko 49%, još poželjnije od oko 10% do oko 49%, najpoželjnije od oko 15% do oko 49%.

Termin "smanjenje" znači smanjenje broja, ozbiljnosti ili frekvencije nuspojava ili štetnih događaja povezanih sa tretmanom depresije konvencionalnim antidepresivnim lijekovima, uključujući tricikličke spojeve i SSRI, kad se takvi produkti koriste u dozama koje pružaju korisne učinke na simptome bolesti.

Termin "aktiviranje" znači uznemirenost.

Termin "seksualna disfunkcija" znači poremećaj ili varijaciju u obrascu ljudskog seksualnog odgovora (faza uzbuđenosti, faza platoa, faza orgazma i faza razrješenja), Masters i sur., *Human Sexual Response*, Little Brown and Company, Boston, 1966 i *Human Sexual Inadequacy*, Little Brown and Company, Boston, 1970. Uključeni su poremećaji povezani s erektilnim odgovorom kod muških sisavaca i seksualnim (i uzbuđujućim i orgazmičkim) refleksima kod muških ili ženskih sisavaca, kao što su smanjeni libido, erektilna disfunkcija, zakašnjela ejakulacija i anorgazmija.

U ovom dokumentu, sve temperature su opisane u stupnjevima Celzijevima, i sve količine, omjeri količina i koncentracije su opisane u masenim jedinicama, ako nije drugačije naznačeno.

5 Spojevi

U općim izrazima iz ovog izuma, prva komponenta je spoj koji djeluje kao atipični antipsihotik. Osnovna značajka atipičnog antipsihotika su manje akutni ekstrapiramidalni simptomi, naročito distonije, povezane s terapijom koja se odnosi na tipični antipsihotik kao npr. haloperidol. Klozapin, prototip atipičnog antipsihotika, se razlikuje od tipičnih antipsihotika u sljedećim karakteristikama: (1) veća djelotvornost tretmana u ukupnoj psihopatologiji kod pacijenata sa shizofrenijom koja ne odgovara na tipične antipsihotike; (2) veća djelotvornost u tretmanu negativnih simptoma shizofrenije; i (3) manje učestala i kvantitativno manja povećanja serumske koncentracije prolaktina, koja su povezana s terapijom (Beasley, i sur., Neuropsychopharmacology, **14**(2), 111-123, (1996)). Atipični antipsihotici uključuju, ali nisu ograničeni na:

Olanzapin, 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tienol[2,3-b][1,5]benzodiazepin, je poznati spoj i opisan je u US Patentu br. 5,229,382 kao koristan za tretman shizofrenije, shizofreniformnog poremećaja, akutne manije, stanja blage anksioznosti, i psihoze. US Patent br. 5,229,382 je ovdje uklopljen po referenci u svojoj cijelosti;

Klozapin, 8-klor-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin, je opisan u US Patentu br. 3,539,573, koji je ovdje uklopljen po referenci u svojoj cijelosti. Klinička djelotvornost u tretiranju shizofrenije je opisana (Hanes, i sur., Psychopharmacol. Bull., **24**, 62 (1998));

Risperidon, 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzizoksazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on, i njegova upotreba u tretiranju psihičkih poremećaja su opisani u US Patentu br. 4,804,663, koji je ovdje uklopljen po referenci u svojoj cijelosti;

Sertindol, 1-[2-[4-[5-klor-1-(4-fluorfenil)1H-indol-3-il]-1-piperidinil]etil]imidazolidin-2-on, je opisan u US Patentu br. 4,710,500. Njegova upotreba za tretiranje shizofrenije je opisana u US Patentima br. 5,112,838 i 5,238,945. US Patenti br. 4,710,500; 5,112,838; i 5,238,945 su ovdje uklopljeni po referenci u svojoj cijelosti;

Kvetiapin, 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etoksi]etanol, i njegova aktivnost u ispitivanjima koja pokazuju korisnost u tretiranju shizofrenije su opisani u US Patentu br. 4,879,288, koji je ovdje uklopljen po referenci u svojoj cijelosti. Kvetiapin se tipično primjenjuje kao njegova (E)-2-butendioat (2:1) sol; i

Ziprasidon, 5-[2-[4-(1,2-benzoizotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-klor-1,3-dihidro-2H-indol-2-on, se tipično primjenjuje kao hidroklorid monohidrat. Spoj je opisan u US Patentima br. 4,831,031 i 5,312,925. Njegova aktivnost u ispitivanjima, koja pokazuju korisnost u tretiranju shizofrenije, je opisana u US Patentu br. 4,831,031. US Patenti br. 4,831,031 i 5,312,925 su ovdje uklopljeni po referenci u svojoj cijelosti.

Slično, kad se izum promatra u svom najširem smislu, druga komponenta je spoj koji funkcionira kao inhibitor preuzimanja serotonina. Mjera aktivnosti spoja za tu svrhu je sada standardno farmakološko ispitivanje. Wong, i sur., Neuropsychopharmacology **8**, 337-344 (1993). Mnogi spojevi, uključujući one koji su naširoko ovdje otkriveni, imaju takvu aktivnost, i nema sumnje da će ih još biti identificirano u budućnosti. U praksi iz ovog izuma, namjera je uključiti inhibitore preuzimanja serotonina koji pokazuju 50% efektivne koncentracije od oko 1000 nM ili manje, u protokolu opisanom od Wong, iznad. Inhibitori preuzimanja serotonina uključuju, ali nisu ograničeni na:

Fluoksetin, N-metil-3-(p-trifluormetilfenoksi)-3-fenilpropilamin, je na tržištu u obliku hidrokloridne soli, i kao racemična smjesa svoja dva enantiomera. US Patent 4,314,081 je rana referenca o spoju. Robertson i sur., J. Med. Chem. **31**, 1412 (1988) su opisali odvajanje R i S enantiomera fluoksetina i pokazali da je njihova aktivnost kao inhibitora preuzimanja serotonina međusobno slična. U ovom dokumentu, riječ "fluoksetin" će biti upotrijebljena da označi bilo koju kiselu adicijsku sol ili slobodnu bazu, i da uključi ili racemičnu smjesu ili bilo koji od R i S enantiomera;

Duloksetin, N-metil-3-(1-naftaleniloksi)-3-(2-tienil)propanamin, se obično primjenjuje kao hidrokloridna sol i kao (+) enantiomer. Najprije je opisan u US Patentu 4,956,388, koji pokazuje njegovu visoku potentnost. Riječ "duloksetin" će ovdje biti upotrijebljena da označi bilo koju kiselu adicijsku sol ili slobodnu bazu molekule;

Venlafaksin je poznat u literaturi, i njegov postupak sinteze i njegova aktivnost ako inhibitora preuzimanja serotonina i norepinefrina su opisani u US Patentu 4,761,501. Venlafaksin je identificiran kao spoj A u patentu;

Milnacipran (N,N-diethyl-2-aminometil-1-fenilciklopropankarboksamid) je opisan u US Patentu 4,478,836, gdje je pripravljen milnacipran kao primjer 4. Patent opisuje svoje spojeve kao antidepresive. Moret, i sur., Neuropharmacology 24, 1211-19 (1985), su opisali njegova farmakološka djelovanja kao inhibitora preuzimanja serotonina i norepinefrina;

Citalopram, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitril, je otkriven u US Patentu 4,136,193 kao inhibitor preuzimanja serotonina. Njegovu farmakologiju su otkrili Christensen i sur., Eur. J. Pharmacol. 41, 153 (1977), i izvještaji o njegovoj kliničkoj djelotvornosti kod depresije se mogu pronaći u Dufour i sur., Int. Clin. Psychopharmacol. 2, 225 (1987), i Timmerman, i sur., prethodno citirano, 239;

Fluvoksamin, 5-metoksi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pentanon O-(2-aminoetil)oksim, je opisan u US Patentu 4,085,225. Znanstvene članke o lijeku su objavili Claassen, i sur., Brit. J. Pharmacol. 60, 505 (1977); i De Wilde, i sur., J. Affective Disord. 4, 249 (1982); i Benfield, i sur., Drugs 32, 313 (1986);

Paroksetin, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloksi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidin, se može pronaći u US Patentima 3,912,743 i 4,007,196. Izvještaji o aktivnosti lijeka su u Lassen, Eur. J. Pharmacol. 47, 351 (1978); Hassan, i sur., Brit. J. Clin. Pharmacol. 19, 705 (1985); Laursen, i sur., Acta Psychiat. Scand. 71, 249 (1985); i Battegay, i sur., Neuropsychobiology 13, 31 (1985); i

Sertralin, (1S-cis)-4-(3,4-diklorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftilamin hidroklorid, je inhibitor preuzimanja serotonina koji je na tržištu kao antidepresiv. Otkriven je u US Patentu 4,536,518.

Svi od US Patenata koji su spomenuti iznad u vezi sa spojevima upotrijebljenim u ovom izumu su ovdje uklopljeni po referenci.

Bit će razumljivo da, iako je poželjna upotreba jednog atipičnog antipsihotika kao prve komponente, mogu se upotrijebiti kombinacije dvaju ili više atipičnih antipsihotika kao prva komponenta, ako je potrebno ili poželjno. Slično, iako je poželjna upotreba jednog inhibitora preuzimanja serotonina kao druge komponente, mogu se upotrijebiti kombinacije dvaju ili više inhibitora preuzimanja serotonina kao druga komponenta, ako je potrebno ili poželjno.

Iako su sve kombinacije prve i druge komponente korisne i vrijedne, određene kombinacije su naročito vrijedne i poželjne, kako slijedi:

olanzapin/fluoksetin
olanzapin/venlafaksin
olanzapin/citalopram
olanzapin/fluvoksamin
olanzapin/paroksetin
olanzapin/sertralin
olanzapin/milnacipran
olanzapin/duloksetin
klozapin/fluoksetin
risperidon/fluoksetin
sertindol/fluoksetin
kvetiapin/fluoksetin
ziprasidon/fluoksetin

Općenito, poželjne su kombinacije i postupci liječenja koji upotrebljavaju olanzapin kao prvu komponentu. Dalje, poželjne su kombinacije i postupci liječenja koji upotrebljavaju fluoksetin kao drugu komponentu. Naročito su poželjne kombinacije i postupci liječenja koji upotrebljavaju olanzapin kao prvu komponentu i fluoksetin kao drugu komponentu.

Naročito je poželjno, kad je prva komponenta olanzapin, da bude Oblik II polimorf olanzapina, koji ima tipičnu sliku difrakcije x-zraka na prašku predstavljenu sljedećim interplanarnim razmacima:

d
10,2689
8,577
7,4721
7,125
6,1459

	6,071
	5,4849
	5,2181
	5,1251
5	4,9874
	4,7665
	4,7158
	4,4787
	4,3307
10	4,2294
	4,141
	3,9873
	3,7206
	3,5645
15	3,5366
	3,3828
	3,2516
	3,134
	3,0848
20	3,0638
	3,0111
	2,8739
	2,8102
	2,7217
25	2,6432
	2,6007

Tipičan primjer difrakcijske slike x-zraka za Oblik II je kako slijedi, gdje d predstavlja interplanarni razmak i I/I_1 predstavlja tipične relativne intenzitete:

30	d	I/I_1
	10,2689	100,00
	8,577	7,96
	7,4721	1,41
35	7,125	6,50
	6,1459	3,12
	6,071	5,12
	5,4849	0,52
	5,2181	6,86
40	5,1251	2,47
	4,9874	7,41
	4,7665	4,03
	4,7158	6,80
	4,4787	14,72
45	4,3307	1,48
	4,2294	23,19
	4,141	11,28
	3,9873	9,01
	3,7206	14,04
50	3,5645	2,27
	3,5366	4,85
	3,3828	3,47
	3,2516	1,25
	3,134	0,81
55	3,0848	0,45
	3,0638	1,34
	3,0111	3,51
	2,8739	0,79
	2,8102	1,47
60	2,7217	0,20
	2,6432	1,26

2,6007

0,77

Difrakcijske slike x-zraka ovdje prikazane, su dobivene upotrebom Siemens D5000 difraktometra x-zraka na prašku, koji ima bakreni K_{α} izvor radijacije, valne duljine $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$.

5

Dalje je poželjno da se Oblik II polimorfa olanzapina primjenjuje kao uglavnom čisti Oblik II polimorfa olanzapina.

Kako je ovdje upotrijebljen, termin "uglavnom čisti" se odnosi na Oblik II s manje od oko 5% Oblika I, poželjno manje od oko 2% Oblika I, i još poželjnije manje od oko 1% Oblika I. Dalje, "uglavnom čisti" Oblik II će sadržavati manje od 0,5% vezanih supstancija, pritom "vezane supstancije" se odnosi na neželjena kemijska onečišćenja ili ostatak otapala ili vode. Naročito, "uglavnom čisti" Oblik II bi trebao sadržavati manje od oko 0,05% sadržaja acetonitrila, još poželjnije, manje od oko 0,005% sadržaja acetonitrila. Dodatno, polimorf iz izuma bi trebao sadržavati manje od oko 0,5% vezane vode.

Polimorf koji se može dobiti postupkom opisanim u patentu '382, će biti označen kao Oblik I i ima tipičnu sliku difrakcije x-zraka na prašku uglavnom kako slijedi, dobivenu upotrebom Siemens D5000 difraktometra x-zraka na prašku, gdje d predstavlja interplanarne razmake:

d

9,9463
8,5579
8,2445
6,8862
6,3787
6,2439
5,5895
5,3055
4,9815
4,8333
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
2,6597
2,6336
2,5956

Tipičan primjer difrakcijske slike x-zraka za Oblik I je kako slijedi, gdje d predstavlja interplanarni razmak i I/I_1 predstavlja tipične relativne intenzitete:

d	I/I_1
9,9463	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96

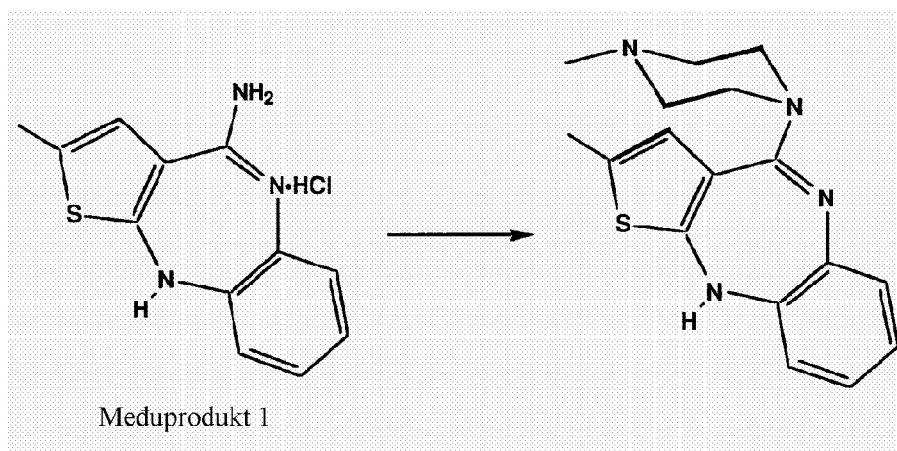
	6,8862	14,73
	6,3787	4,25
	6,2439	5,21
	5,5895	1,10
5	5,3055	0,95
	4,9815	6,14
	4,8333	68,37
	4,7255	21,88
	4,6286	3,82
10	4,533	17,83
	4,4624	5,02
	4,2915	9,19
	4,2346	18,88
	4,0855	17,29
15	3,8254	6,49
	3,7489	10,64
	3,6983	14,65
	3,5817	3,04
	3,5064	9,23
20	3,3392	4,67
	3,2806	1,96
	3,2138	2,52
	3,1118	4,81
	3,0507	1,96
25	2,948	2,40
	2,8172	2,89
	2,7589	2,27
	2,6597	2,27
	2,6597	1,86
30	2,6336	1,10
	2,5956	1,73

35 Difrakcijske slike x-zraka na prašku ovdje prikazane, su dobivene pomoću bakrenog K_{α} valne duljine $\lambda = 1,541 \text{ \AA}$. Interplanarni razmaci u stupcu označenom sa "d" su u Angstromima, Tipični relativni intenziteti su u stupcu označenom sa " I/I_1 ".

Iako je Oblik II olanzapina poželjan, podrazumijeva se da kako je ovdje upotrijebljen, termin "olanzapin" obuhvaća sve oblike solvata i polimorfa, ako nije specifično naznačeno.

40 Priprava 1

Tehnička kakvoća olanzapina



45 U prikladnu tikvicu sa tri grla se doda sljedeće:

Dimetilsulfoksid (analitički):

6 volumena

Međuprodukt 1: 75 g
N-metilpiperazin (reagens): 6 ekvivalenata

Međuprodukt 1 se može pripremiti postupcima koji su poznati stručnjaku. Na primjer, priprava međuprodukta 1 je opisana u ranije-citiranom patentu '382.

Doda se linija za raspršivanje dušika ispod površine, da ukloni amonijak koji se stvara tijekom reakcije. Reakcija se zagrije do 120 °C i održava na toj temperaturi za vrijeme trajanja reakcije. Reakcije se prate pomoću HPLC sve dok ne ostane manje od 5% međuprodukta 1 neizreagirano. Nakon što je reakcija dovršena, smjesa se ostavi da se polako ohladi do 20 °C (oko 2 sata). Reakcijska smjesa se zatim prenese u prikladnu tikvicu okruglog dna sa tri grla i vodenu kupelj. Ovoj otopini se uz potresanje doda 10 volumena metanola kakvoće reagensa i reakcija se miješa pri 20 °C 30 minuta. Polako se dodaju tri volumena vode tijekom 30 minuta. Reakcijska suspenzija se ohladi na nula do 5 °C i miješa 30 minuta. Produkt se filtrira i mokri kolač se ispere s ohlađenim metanolom. Mokri kolač se suši u vakuumu pri 45 °C preko noći. Produkt je identificiran kao tehnički olanzapin.

Prinos: 76,7%; Potencija: 98,1%

Priprava 2

Oblik II polimorfa olanzapina

270 g uzorka 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tienol[2,3-b][1,5]benzodiazepina tehničke kakvoće se suspendira u bezvodnom etil acetatu (2,7 L). Smjesa se zagrije do 76 °C i održana na 76 °C 30 minuta. Smjesa se ostavi da se ohladi do 25 °C. Dobiveni produkt se izolira vakuum filtracijom. Produkt je identificiran kao Oblik II analizom x-zraka na prašku.

Prinos: 197 g.

Postupak opisan iznad za dobivanje Oblika II pruža farmaceutski prvorazredan produkt koji ima potenciju $\geq 97\%$, ukupne vezane supstancije $< 0,5\%$ i izolirani prinos $> 73\%$.

Bit će razumljivo stručnom čitatelju da su svi spojevi upotrijebljeni u ovom izumu sposobni za formiranje soli, i da se oblici soli lijekova uobičajeno upotrebljavaju, često zato što se lakše kristaliziraju i pročišćavaju nego slobodne baze. U svim slučajevima, upotreba lijekova, opisanih iznad, kao soli je obuhvaćena u ovom opisu, i često je poželjna, i farmaceutski prihvatljive soli svih spojeva su uključene u njihova imena.

Mnogi od spojeva upotrijebljenih u ovom izumu su amini, i prema tome reagiraju s bilo kojom od brojnih organskih i anorganskih kiselina, i stvaraju farmaceutski prihvatljive kisele adicijske soli. Budući da su neki od slobodnih amina spojeva iz ovog izuma tipično ulja na sobnoj temperaturi, poželjno je prevesti slobodne amine u njihove farmaceutski prihvatljive kisele adicijske soli zbog lakoće rukovanja i primjene, budući da su soli redovito čvrste na sobnoj temperaturi. Kiseline koje se obično upotrebljavaju za formiranje takvih soli su anorganske kiseline kao npr. kloridna kiselina, bromidna kiselina, jodidna kiselina, sulfatna kiselina, fosfatna kiselina, i slično, i organske kiseline kao npr. p-toluensulfonska kiselina, metansulfonska kiselina, oksalna kiselina, p-bromfenilsulfonska kiselina, karbonatna kiselina, sukcijska kiselina, limunska kiselina, benzojeva kiselina, octena kiselina, i slično. Primjeri takvih farmaceutski prihvatljivih soli su, dakle, sulfat, piro-sulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, fosfat, monohidrogenfosfat, dihidrogenfosfat, metafosfat, pirofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, dekanat, kaprilat, akrilat, formijat, izobutirat, kapronat, heptanoat, propiolat, oksalat, malonat, sukcinat, suberat, sebakat, fumarat, maleat, butin-1,4-dioat, heksin-1,6-dioat, benzoat, klorbenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, hidroksibenzoat, metoksibenzoat, ftalat, sulfonat, ksilensulfonat, fenilacetat, fenilpropionat, fenilbutirat, citrat, laktat, b-hidroksibutirat, glikolat, tartarat, metansulfonat, propansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, mandelat, i slično. Poželjne farmaceutski prihvatljive soli su one formirane s kloridnom kiselinom, oksalnom kiselinom ili fumarnom kiselinom.

Primjena

Doze lijekova upotrijebljenih u ovom izumu mora, u konačnoj analizi, odrediti liječnik koji je odgovoran za slučaj, korištenjem poznavanja lijekova, svojstava lijekova u kombinaciji kako je određeno u kliničkim pokusima, i karakteristika pacijenta, uključujući bolesti različite od onih zbog kojih liječnik liječi pacijenta. Pružen je opći pregled doza, i neke poželjne doze. Smjernice doza za neke od lijekova će najprije biti dane odvojeno; da bi se stvorila smjernica za bilo koju željenu kombinaciju, mogu se izabrati smjernice za bilo koji od lijekova komponenata.

Olanzapin: od oko 0,25 do 100 mg, jednom/dan; poželjno, od 1 do 30 mg, jednom/dan; i najpoželjnije 1 do 25 mg jednom/dan;

Klozapin: od oko 12,5 do 900 mg dnevno; poželjno, od oko 150 do 450 mg dnevno;

Risperidon: od oko 0,25 do 16 mg dnevno; poželjno, od oko 2-8 mg dnevno;

Sertindol: od oko 0,0001 do 1,0 mg/kg dnevno;

Kvetiapin: od oko 1,0 do 40 mg/kg dano jednom dnevno ili u podijeljenoj dozi;

Ziprasidon: od oko 5 do 500 mg dnevno; poželjno, od oko 50 do 100 mg dnevno;

Fluoksetin: od oko 1 do oko 80 mg, jednom/dan; poželjno, od oko 10 do oko 40 mg jednom/dan; poželjno za bulimiju i opsesivno-kompulzivnu bolest, od oko 20 do oko 80 mg jednom/dan;

Duloksetin: od oko 1 do oko 30 mg jednom/dan (ili do 80 mg dvaput dnevno); poželjno, od oko 5 do oko 20 mg jednom/dan;

Venlafaksin: od oko 10 do oko 150 mg jednom-triput/dan; poželjno, od oko 25 do oko 125 mg tripud/dan;

Milnacipran: od oko 10 do oko 100 mg jednom-dvaput/dan; poželjno, od oko 25 do oko 50 mg dvaput/dan;

Citalopram: od oko 5 do oko 50 mg jednom/dan; poželjno, od oko 10 do oko 30 mg jednom/dan;

Fluvoksamin: od oko 20 do oko 500 mg jednom/dan; poželjno, od oko 50 do oko 300 mg jednom/dan;

Paroksetin: od oko 20 do oko 50 mg jednom/dan; poželjno, od oko 20 do oko 30 mg jednom/dan;

Sertralin: od oko 20 do oko 500 mg jednom/dan; poželjno, od oko 50 do oko 200 mg jednom/dan;

Općenito, može se ostvariti kombinacija iz ovog izuma izborom doze spojeva prve i druge komponente prema duhu gornjih smjernica.

Poželjni omjeri olanzapina:fluoksetina prema masi uključuju:

1/5
6/25
12,5/25
25/50
17,5/50
25/75

Zajednička terapija iz ovog izuma se izvodi primjenom prve komponente zajedno sa drugom komponentom na bilo koji način koji puža efektivne razine spojeva u tijelu u isto vrijeme. Svi od odnosnih spojeva su oralno raspoloživi i normalno se primjenjuju oralno, i prema tome oralna primjena zajedničke kombinacije je poželjna. Oni se mogu primijeniti zajedno, u jednom dozirnom obliku, ili se mogu primijeniti odvojeno.

Međutim, oralna primjena nije jedini put primjene, čak ni jedini poželjni put. Na primjer, transdermalna primjena može biti vrlo poželjna za pacijente koji su zaboravljivi ili mušičavi kad se radi o uzimanju lijeka. Jedan od lijekova se može primijeniti jednim putem, kao npr. oralno, i ostali se mogu primijeniti transdermalnim, perkutanom, intravenskim, intramuskularnim, intranazalnim ili intrarektalnim putem, u određenim okolnostima. Put primjene se može mijenjati na bilo koji način, ograničen je fizičkim svojstvima lijekova i prikladnosti za pacijenta i njegovatelja.

Zajednička kombinacija se može primijeniti kao jedan farmaceutski pripravak, i prema tome farmaceutski pripravci koji sadržavaju oba spoja su važna ostvarenja ovog izuma. Takvi pripravci mogu imati bilo koji fizički oblik koji je farmaceutski prihvatljiv, ali naročito su poželjni oralno primjenjivi farmaceutski pripravci. Takvi zajednički farmaceutski pripravci sadržavaju efektivnu količinu svakog od spojeva, koja efektivna količina je u odnosu sa dnevnim dozom spojeva koje treba primijeniti. Svaka zajednička jedinica doze može sadržavati dnevne doze svih spojeva, ili može sadržavati dio dnevnih doza, kao npr. jednu trećinu doza. Alternativno, svaka jedinica doze može sadržavati cijelu dozu jednog od spojeva, i dio doze drugih spojeva. U tom slučaju, pacijent bi dnevno uzimao jednu od jedinica doze kombinacije, i jednu ili više jedinica koje sadržavaju samo druge spojeve. Količina svakog lijeka koji će

biti sadržan u svakoj jedinici doze ovisi o identitetu lijekova odabranih za terapiju, i drugim faktorima, kao što je indikacija za koju se daje zajednička terapija.

Inertni sastojci i način formuliranja zajedničkih farmaceutskih pripravaka su uobičajeni, osim za prisutnost kombinacije iz ovog izuma. Ovdje se mogu upotrijebiti uobičajeni postupci formuliranja koji se koriste u farmaceutskoj znanosti. Mogu se upotrijebiti svi uobičajeni tipovi pripravaka, uključujući tablete, tablete za žvakanje, kapsule, otopine, parenteralne otopine, intranazalne sprejeve ili praške, pastile, supozitorije, transdermalne flastere i suspenzije. Općenito, pripravci sadržavaju od oko 0,5% do oko 50% spojeva ukupno, ovisno o željenim dozama i tipu pripravka koji se upotrebljava. Međutim, količina spojeva se najbolje određuje kao efektivna količina, to jest, količina svakog spoja koja pruža željenu dozu pacijentu kojem je potrebno takvo liječenje. Aktivnost zajedničke terapije ne ovisi o prirodi pripravka, tako da se pripravci odabiru i formuliraju samo na temelju spretnosti i ekonomičnosti. Bilo koja od kombinacija se može formulirati u bilo koji željeni oblik pripravka. Bit će pružena određena diskusija o različitim pripravcima, zatim slijede neki tipični pripravci.

Kapsule se pripremaju miješanjem spoja s prikladnim razrjeđivačem i punjenjem određene količine smjese u kapsule. Uobičajeni razrjeđivači uključuju inertne praškaste tvari kao što su mnoge vrste škroba, celuloza u prahu, naročito kristalna i mikrokristalna celuloza, šećeri kao npr. fruktoza, manitol i saharoza, žitna brašna i slični jestivi prašci.

Tablete se pripremaju direktnim komprimiranjem, vlažnom granulacijom, ili suhom granulacijom. Njihove formulacije obično uključuju razrjeđivače, veziva, lubrikante i sredstva za raspadanje, kao i spoj. Tipični razrjeđivači uključuju, na primjer, razne tipove škroba, laktozu, manitol, kaolin, kalcij fosfat ili sulfat, anorganske soli kao npr. natrij klorid i šećer u prahu. Derivati celuloze u prahu su također korisni. Tipična tabletna veziva su tvari kao npr. škrob, želatina i šećeri kao npr. laktoza, fruktoza, glukoza i slično. Prirodne i sintetske smole su također prikladne, uključujući akaciju, alginate, metilcelulozu, polivinilpirolidon i slično. Polietilen glikol, etilceluloza i voskovi također mogu služiti kao veziva.

Lubrikant je potreban u tabletnoj formulaciji da spriječi tabletu i matricu od lijepljenja u tabletirki. Lubrikant se odabire od takvih klizavih krutina kao što su talk, magnezij i kalcij stearat, stearinska kiselina i hidrogenirana biljna ulja.

Sredstva za raspadanje tableta su tvari koje nabubre kad se navlaže, da bi razbile tabletu i oslobodile spoj. Ona uključuju škrobove, gline, celuloze, alginate i smole. Određenije, mogu se upotrijebiti, na primjer, škrobovi kukuruza i krumpira, metilceluloza, agar, bentonit, drvena celuloza, prirodna spužva u prahu, kation-izmjenjivačke smole, alginska kiselina, guar smola, pulpa agruma i karboksimetilceluloza, kao i natrij lauril sulfat.

Enteralne formulacije se često upotrebljavaju da zaštite aktivni sastojak od jakih kiselih sadržaja u želucu. Takve formulacije se stvaraju oblaganjem čvrstog oblika filmom polimera koji nije topljiv u kiselj sredini, a topljiv je u bazičnoj sredini. Primjeri filmova su celuloza acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksipropil metilceluloza ftalat i hidroksipropil metilceluloza acetat suksinat. Poželjno je formulirati duloksetin i kombinacije koje sadržavaju duloksetin kao enteričke pripravke, i čak je još poželjnije formulirati ih kao enteričke pelete.

Poželjan enterički pripravak duloksetina je pripravak peleta koji sadrži

- a) jezgru koja se sastoji od duloksetina i farmaceutski prihvatljivog ekscipijenta;
- b) po potrebi sloj za odvajanje;
- c) enterički sloj koji sadrži hidroksipropilmetilceluloza acetat suksinat (HPMCAS) i farmaceutski prihvatljivi ekscipijens;
- d) po potrebi završni sloj.

Ovaj enterički pripravak je opisan u US Patentu br. 5,508,276, koji je ovdje uklopljen po referenci u svojoj cijelosti.

Tablete se često oblažu šećerom kao aromom i sredstvom za oblaganje. Spojevi se također mogu formulirati kao tablete za žvakanje, upotrebom velikih količina tvari ugodnog okusa u pripravku, kao što je manitol, što je sada uobičajena praksa. Trenutno-topljivi pripravci slični tabletama se također sad često upotrebljavaju da osiguraju da pacijent potroši dozu, i da se izbjegne teškoća pri gutanju krutih objekata koja muči neke pacijente.

Kad je poželjno primijeniti kombinaciju kao supozitorij, mogu se upotrijebiti uobičajene baze. Kakao maslac je tradicionalna baza supozitorija, koja se može modificirati dodatkom voskova, da se lagano povisi njegovo talište. U širokoj upotrebi su također baze za supozitorije koje se mogu miješati s vodom, koje sadrže, naročito, polietilen glikole različitih molekulskih masa.

Transdermalni flasteri su u zadnje vrijeme postali popularni. Tipično oni sadrže smolasti pripravak u kojem će se lijek otopiti, ili djelomično otopiti, i koji se drži u kontaktu s kožom pomoću filma koji štiti pripravak. Mnogi patenti su se

pojavi u tom području u zadnje vrijeme. Drugi, kompliciraniji pripravci flastera su također u upotrebi, naročito oni koji imaju membranu izbušenu bezbrojnim porama, kroz koje se lijekovi pumpaju osmotskim djelovanjem.

Sljedeće tipične formule su pružene za interes i informaciju farmaceutskom znanstveniku.

Pripravak 1

Tvrde želatinske kapsule se pripreme upotrebom sljedećih sastojaka:

	<u>Količina (mg/kapsula)</u>
olanzapin	25 mg
fluoksetin, racemični, hidroklorid	20
škrob, osušeni	150
magnezij stearat	<u>10</u>
ukupno	210 mg

Pripravak 2

Tableta se priprema upotrebom niže navedenih sastojaka:

	<u>Količina (mg/tableta)</u>
olanzapin	10
fluoksetin, racemični, hidroklorid	10
celuloza, mikrokristalna	275
silicij dioksid, vrlo fino mljeveni	10
stearinska kiselina	<u>5</u>
ukupno	310 mg

Gornji sastojci se izmiješaju i komprimiraju da nastanu tablete, svaka ima masu 310 mg.

Pripravak 3

Otopina aerosola se priprema tako da sadrži sljedeće sastojke:

	<u>Masa</u>
risperidon	5 mg
(+)-duloksetin, hidroklorid	10
etanol	25,75
propelent 22 (klordifluormetan)	<u>60,00</u>
ukupno	100,75 mg

Aktivni spoj se pomiješa s etanolom i smjesa se doda dijelu propelenta 22, ohladi na -30 °C i prenese u uređaj za punjenje. Potrebna količina se zatim napuni u spremnik od nerđajućeg čelika i razrijedi s ostatkom propelenta. Zatim se dijelovi ventila namjeste na spremnik.

Pripravak 4

Tablete, svaka sadržava 80 mg aktivnog sastojka, se pripreme kako slijedi:

sertindol	60 mg
(+)-duloksetin, hidroklorid	20 mg
škrob	30 mg
mikrokristalna celuloza	20 mg
polivinil pirolidon (kao 10 %-tna otopina u vodi)	4 mg
natrij karboksimetil škrob	4,5 mg
magnezij stearat	0,5 mg
talk	<u>1 mg</u>
ukupno	140 mg

Aktivni sastojak, škrob i celuloza se protisnu kroz US sito br. 45 i potpuno izmiješaju. Vodena otopina koja sadrži polivinilpirolidon se pomiješa s dobivenim praškom, i smjesa se zatim protisne kroz sito br. 14. Tako dobivene granule se osuše na 50 °C i protisnu kroz sito br. 18. Zatim se natrij karboksimetil škrob, magnezij stearat, i talk, prethodno

protisnuti kroz sito br. 60, dodaju granulama koje se, nakon miješanja, komprimiraju na stroju za tabletiranje da nastanu tablete, svaka mase 140 mg.

Pripravak 5

5

Kapsule, svaka sadržava 130 mg aktivnog sastojka, se pripreme kako slijedi:

	kvetiapin	70 mg
	fluoksetin, racemični, hidroklorid	30 mg
10	škrob	39 mg
	mikrokristalna celuloza	39 mg
	magnezij stearat	<u>2 mg</u>
	ukupno	180 mg

15 Aktivni sastojak, celuloza, škrob, i magnezij stearat se pomiješaju, protisnu kroz sito br. 45, i napune u tvrde želatinske kapsule u količinama od 250 mg.

Pripravak 6

20 Supozitoriji, svaki sadržava 45 mg aktivnog sastojka, se načine kako slijedi:

	ziprasidon	75 mg
	(+)-duloksetin, hidroklorid	5 mg
	gliceridi zasićenih masnih kiselina	<u>2.000 mg</u>
25	ukupno	2.080 mg

Aktivni sastojak se protisne kroz sito br. 60 i suspendira u gliceridima zasićenih masnih kiselina prethodno rastaljenim uz minimalno potrebno grijanje. Smjesa se zatim izlije u kalup za supozitorije nominalnog kapaciteta 2 g i ostavi da se ohladi.

30

Pripravak 7

Suspenzije, svaka sadržava 70 mg aktivnog sastojka po dozi od 5 mL, se načine kako slijedi:

35	olanzapin	20 mg
	sertralin	100 mg
	natrij karboksimetil celuloza	50 mg
	sirup	1,25 mL
	otopina benzojeve kiseline	0,10 mL
40	aroma	q.v.
	boja	q.v.
	pročišćena voda do ukupno	5 mL

45 Aktivni sastojak se protisne kroz sito br. 45 i pomiješa s natrij karboksimetil celulozom i sirupom da nastane glatka pasta. Otopina benzojeve kiseline, aroma i boja se razrijede s dijelom vode i dodaju, uz miješanje. Zatim se doda dovoljno vode da se dobije željeni volumen.

Pripravak 8

50 Intravenski pripravak se može pripremiti kako slijedi:

	olanzapin	20 mg
	paroksetin	25 mg
55	izotonična otopina soli	1.000 mL

Korisnost izuma

60 Ovaj izum pruža prednost tretiranja depresije koja djelomično reagira ili je otporna, s atipičnim antipsihoticima bez popratne pojave dobitka na težini koja se obično primjećuje kod takvog tretmana, pružajući značajnu i neočekivanu dobrobit za pacijenta. Ovaj izum dalje pruža potenciranje u povećanju koncentracije dopamina i/ili norepinefrina, koje povećanje je primijećeno kao učinak primjene spoja prve komponente, primjenom spoja druge komponente.

Dalje, za otpuštanje DA u prefrontalnom korteksu, povezano s antagonizmom 5-HT₂ i/ili 5-HT₃ receptora, bi se očekivalo da umanjuje smetnje u seksualnoj funkciji koje se obično povezuju s antidepresivima kao što su SSRI. Dodatno, za uobičajene nuspojave povezane sa SSRI kao što su mučnina, povraćanje, proljev, nesanica, promjena težine, glavobolja, i/ili aktivacija, bi se očekivalo da im se smanji frekvencija/intenzitet, na temelju farmakologije ove nove kombinacije.

Ispitivanja mikrodijalize monoamina

Sprague-Dawley štakorima (Harlan ili Charles River), mase 270-300 grama se kirurški implantiraju sonde za mikrodijalizu, pod anestezijom kloral hidrata/pentobarbitala (170 i 36 mg/kg i.p. u 30%-tnom propilen glikolu, 14%-tnom etanolu) (Perry i 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)). David Kopf stereotaksični instrument je upotrijebljen za implantiranje sonde unilateralno u hipotalamus na koordinatama rostralno -1,5 mm, lateralno -1,3 mm, i ventralno -9,0 mm (Paxinos i Watson, 1986). Nakon perioda oporavljanja od 48 sati, štakori su stavljeni u veliku plastičnu posudu s montiranim sustavom tekućinskog vrtuljka (CMA/120 sustav za slobodno kretanje životinja, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN). Filtrirana umjetna cerebrospinalna tekućina (CSF) (150 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,7 mM CaCl₂, i 0,9 mM MgCl₂) se napuni kroz sondu brzinom od 1,0 mL/min. Linija za izlaz dijalizata se namjesti na HPLC ventil sa deset otvora, s petljom od 20 mL. Na kraju svakog 30-minutnog perioda uzorkovanja, dijalizat sakupljen u petlji se injicira na analitički stupac (Spherisorb 3 m ODS2, 2X150 mm, Keystone Scientific).

Postupak upotrijebljen za mjerenje monoamina je kao onaj koji su opisali Perry i Fuller (1992). Ukratko, dijalizat sakupljen u petlji od 20 mL se ispituje na 5-HT, NE i DA. 20 mL-injekcija ide na stupac s mobilnom fazom koja odvaja NE, DA, i 5-HT: 75 mM kalij acetat, 0,5 mM etilendiamintetraoctena kiselina, 1,4 mM natrij oktansulfonska kiselina i 8% metanol, pH 4,9. Mobilna faza za stupac amina se dostavlja pomoću pumpe s protokom koji se može programirati, uz početnu brzinu protoka od 0,2 mL/min, koja se povećava do 0,3 mL/min u 5 min, zatim natrag smanjuje do 0,2 mL/min u 26 min, s tim da je ukupno vrijeme pokusa 30 min. Programiranje protoka se upotrebljava da se eluira 5-HT unutar vremenskog perioda od 25 min. Elektrokemijski detektor (EG&G, Model 400) za stupac amina se namjesti na potencijal od 400 mV i osjetljivost od 0,2 nA/V. Temeljne razine se mjere najmanje 90 minuta prije doziranja. Lijekovi se prirede u filtriranoj deioniziranoj vodi (volumen 0,25-0,3 mL) za primjenu u željenim dozama.

Klinički pokusi

Djelotvornost pokusa iz ovog izuma za liječenje otporne depresije ili pružanje bržeg početka djelovanja tretmana depresije je pokazano u kliničkim pokusima. U jednoj takvoj studiji, 8-tjednom, dvostruko slijepom pokusu, 28 pacijenata s dijagnozom jake depresije otporne na tretman, su slučajno raspoređeni u jednu od tri skupine za tretiranje: (1) fluoksetin (20-60 mg/dan) i placebo; (2) olanzapin (5-20 mg/dan) i placebo; ili (3) fluoksetin plus olanzapin (20-60 mg/dan i 5-20 mg/dan, pojedinačno). Djelotvornost tretmana je bila praćena pomoću HAMD-21 (Hamilton M., Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1960, 23:56-62; i Hamilton M., Development of a rating scale for primary depressive illness. British Journal of Social and Clinical Psychology. 1967, 6:278-296); Montgomery-Asberg mjerne skali depresije (MADRS) (Montgomery SA, Asberg M., A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry, 1979, 134:382-389); i kliničkom globalnom dojmu (CGI, Clinical Global Impression) - mjerne skali za ozbiljnost depresije (Guy, W., ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised ed. US Dept. of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD. 1976). Olanzapin plus fluoksetin skupina je osjetila poboljšanje oba od HAMD-21 i MADRS ukupna rezultata nego bilo koja od monoterapijskih skupina. Veća mjera odgovora (tj., 50% ili veće poboljšanje od osnovne vrijednosti) je također primijećena s tom kombinacijom. Slični rezultati su dobiveni upotrebom CGI skale.

Antidepresivni učinak olanzapina plus fluoksetina je bio očigledan unutar sedam dana od početka terapije. To je znatno ranije nego što se općenito primjećuje kod monoterapije koja upotrebljava inhibitor preuzimanja serotonina sam, bez dokaza značajne štetne interakcije između antipsihotika i inhibitora preuzimanja serotonina.

PATENTNI ZAHTEVI

1. Postupak za tretiranje pacijenta koji pati ili je podložan jakoj depresiji otpornoj na tretiranje, **naznačen time**, što sadrži davanje spomenutom pacijentu djelotvorne količine prve komponente koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente koja je inhibitor preuzimanja serotonina.

2. Postupak za tretiranje pacijenta koji djelomično reagira na tretman jake depresije, **naznačen time**, što sadrži davanje spomenutom pacijentu djelotvorne količine prve komponente koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente koja je inhibitor preuzimanja serotonina.
3. Postupak za smanjivanje štetnih pojava povezanih s tretiranjem pacijenta koji pati ili je podložan jakoj depresiji otpornoj na tretiranje, ili djelomično reagira na tretiranje jake depresije, **naznačen time**, što sadrži davanje spomenutom pacijentu djelotvorne količine prve komponente koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente koja je inhibitor preuzimanja serotonina.
4. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, što prva komponenta je odabrana iz skupine koju sačinjavaju olanzapin, klopazapin, risperidon, sertindol, kvetiapin, i ziprasidon; i druga komponenta je odabrana iz skupine koju sačinjavaju fluoksetin, venlafaksin, citalopram, fluvoxamin, paroksetin, sertralin, milnacipran i duloksetin.
5. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, što spoj prva komponenta je olanzapin.
6. Postupak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što spoj druga komponenta je fluoksetin.
7. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, što primjena spojeva je oralna.
8. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što štetna pojava je odabrana i skupine koju sačinjavaju promjene težine, seksualna disfunkcija, mučnina, povraćanje, proljev, nesanica, glavobolja i aktivacija.
9. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3, 5 ili 6, **naznačen time**, što omjer po masi olanzapina prema fluoksetinu je odabran iz skupine koju sačinjavaju 1/5, 6/25, 12,5/25, 25/50, 17,5/50 i 25/75.
10. Upotreba djelotvorne količine prve komponente koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente koja je inhibitor preuzimanja serotonina, **naznačena time**, što se upotrebljava za proizvodnju lijeka za tretiranje jake depresije otporne na tretiranje.
11. Upotreba djelotvorne količine prve komponente koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente koja je inhibitor preuzimanja serotonina, **naznačena time**, što se upotrebljava za proizvodnju lijeka za tretiranje jake depresije koja djelomično reagira na tretiranje.
12. Upotreba djelotvorne količine prve komponente koja je atipični antipsihotik, u kombinaciji s djelotvornom količinom druge komponente koja je inhibitor preuzimanja serotonina, **naznačena time**, što se upotrebljava za proizvodnju lijeka za smanjivanje štetnih pojava povezanih sa tretiranjem jake depresije, jake depresije koja djelomično reagira na tretiranje ili jake depresije koja djelomično reagira na tretiranje.
13. Farmaceutski pripravak prilagođen za tretiranje pacijenta koji pati ili je podložan jakoj depresiji otpornoj na tretiranje ili djelomično reagira na tretiranje jake depresije, ili smanjenje štetnih pojava povezanih sa tretiranjem jake depresije, jake depresije otporne na tretiranje ili jake depresije koja djelomično reagira na tretiranje, **naznačen time**, što sadrži, kao aktivne sastojke, kombinaciju atipičnog antipsihotika i inhibitora preuzimanja serotonina.

35 SAŽETAK

Izum pruža postupke i pripravke za tretiranje depresivnih stanja koja su otporna na tretiranje samo tradicionalnim antidepressivnim terapijama. Ti postupci i pripravci upotrebljavaju spoj koji ima aktivnost kao atipični antipsihotik i inhibitor preuzimanja serotonina. Ovaj izum također pruža postupke pružanja brzog početka djelovanja tretmana jake depresije, koji upotrebljavaju spoj koji ima aktivnost kao atipični antipsihotik i inhibitor preuzimanja serotonina.