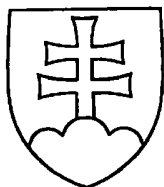


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **21. 5. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/086 444**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 5. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 2. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/11276**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/61027**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1751-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/55,
A61K 31/505,
A61K 31/445,
A61K 31/34,
A61K 31/15,
A61K 31/135**

(71) Prihlasovateľ: **Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, US;**

(72) Pôvodca: **Tollefson Gary Dennis, Indianapolis, IN, US;**

(74) Zástupca: **Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Liek na liečenie nepoddajnej depresie a farmaceutická kompozícia**

(57) Anotácia:

Použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum ako olanzapín, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu ako fluxetín, na výrobu lieku na liečenie značnej nepoddajnej depresie, čiastočnej reakcie na značnú depresiu, na zmiernenie nepriaznivých javov spojených s liečením značnej depresie, liečenie nepoddajnej značnej depresie alebo čiastočnej reakcie na liečenie značnej depresie. Vynález sa tiež týka farmaceutickej kompozície na uvedené účely, ktorá obsahuje ako účinné zložky kombináciu atypického antipsychotika a inhibítora vychytávania serotonínu.

LIEK NA LIEČENIE NEPODDAJNEJ DEPRESIE A FARMACEUTICKÁ KOMPOZÍCIA

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku na liečenie pacienta trpiaceho značnou nepoddajnou depresiou alebo na ňu citlivého. Vynález sa týka aj farmaceutickej kompozície na liečenie pacienta trpiaceho značnou nepoddajnou depresiou alebo na ňu citlivého alebo čiastočne odpovedajúceho na liečenie značnej depresie, alebo na zmiernenie nepriaznivých javov spojených s liečením nepoddajnej značnej depresie, liečenie nepoddajnej značnej depresie alebo čiastočnej odozvy na liečenie značnej depresie, ktorá obsahuje ako účinné zložky vyššie zmienenú kompozíciu.

Doterajší stav techniky

Depresia vo svojich mnohých variáciách sa nedávno stala oveľa viac zrejماً všeobecnej verejnosti, ako to bolo prv. V súčasnosti sa uznáva, že je extrémne škodlivou poruchou, na ktorú trpí prekvapujúco veľká časť populácie. Samovražda je najextrémnejší príznak depresie, ale milióny ľudí, ktorí na ňu netrpia tak drasticky, sa trápia a sú čiastočne alebo celkom neužitoční a svojimi útrapami trápia svoje rodiny. Zavedenie fluoxetínu, inhibítora vychytávania serotonínu (SRI) sa stalo zásadným prelomom v liečení depresie a depresíva sú oveľa viac pravdepodobne diagnostikované a používané na liečenie ako to bolo iba pred desiatimi rokmi.

Depresia sa často spája s inými chorobami a stavmi alebo je spôsobená takýmito inými stavmi. Napríklad sa spája s Parkinsonovou chorobou, s HIV infekciou, s Alzheimerovou chorobou a so zneužívaním anabolických steroidov. Depresia sa môže tiež spájať so zneužívaním akýchkoľvek látok alebo sa môže

spájať s problémami v správaní vznikajúcimi alebo vyskytujúcimi sa v kombinácii s poraneniami hlavy, mentálnou retardáciou alebo mŕtvicou.

Napriek prielomovému charakteru selektívnych inhibítorov vychytávania serotonínu v liečení depresí, množstvo pacientov, ktorí trpia na závažnú depresiu, nereaguje alebo reaguje iba čiastočne na liečenie inhibítorom vychytávania serotonínu alebo inými tradičnými spôsobmi liečenia depresí, vrátane starších tricyklických zlúčenín. Im je určený tento vynález ponúkanými spôsobmi liečenia pacientov trpiacich na nepoddajnú depresiu alebo čiastočne reagujúcich na liečenie. Navyše, pretože často je potrebné časové obdobie pred liečením inhibítorom vychytávania serotonínu kvôli získaniu terapeutického účinku, tento vynález poskytuje terapeutickú výhodu v poskytovaných spôsoboch liečenia deprimovaných oveľa rýchlejším nástupom, zatiaľ čo zmierňuje nepriaznivé javy, často spojené s konvenčnou antidepresívnou medikáciou.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku na liečenie pacienta trpiaceho nepoddajnou značnou depresiou alebo na ňu citlivého.

Podľa iného uskutočnenia podstatou vynálezu je použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku na liečenie pacienta čiastočne odpovedajúceho na liečenie značnej depresie.

Podľa iného uskutočnenia podstatou vynálezu je použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku na zmiernenie nepriaznivých javov spojených s liečením pacienta trpiaceho značnou nepoddajnou depresiou alebo na ňu citlivého alebo čiastočne odpovedajúceho na liečenie značnej depresie.

Podľa iného uskutočnenia podstatou vynálezu je použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku určeného na liečenie pacienta trpiaceho poruchou uvedenou vyššie, kde prvou zložkou je olanzapín, a druhou zložkou je fluoxetín.

Podstatou tohto vynálezu je aj farmaceutická kompozícia upravená na liečenie pacienta trpiaceho značnou nepoddajnou depresiou alebo na ňu citlivého alebo čiastočne odpovedajúceho na liečenie značnej depresie, alebo na zmiernenie nepriaznivých javov spojených s liečením značnej depresie, liečenie nepoddajnej značnej depresie alebo čiastočnej odozvy na liečenie značnej depresie, ktorá obsahuje ako účinné zložky kombináciu atypického antipsychotika a inhibítora vychytávania serotonínu.

Spôsob liečenia pacienta trpiaceho alebo náchylného k nepoddajnej depresii spočíva v podávaní uvedenému pacientovi účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu.

Spôsob liečenia pacienta čiastočne odpovedajúceho na liečenie značnej depresie spočíva v podávaní tomuto pacientovi účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu.

Spôsob zmiernenia nepriaznivých javov spojených s liečením pacienta trpiaceho na značnú nepoddajnú depresiu alebo na ňu citlivého alebo čiastočne odpovedajúceho na liečenie značnej depresie spočíva v podávaní pacientovi účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu.

Spôsob, poskytujúci rýchly nástup liečby depresie pacienta, spočíva v podávaní uvedenému pacientovi účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu.

Farmaceutická kompozícia, ktorá obsahuje prvú zložku, ktorou je atypické antipsychotikum, a druhú zložku, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, je určená na liečenie neoddajnej depresie tradičným farmaceutickým zásahom.

„Čiastočnou odozvou„ sa chápe zlepšenie o menej ako 50 % na HAMD-21 alebo na Montgomery – Asberg stupnici hodnotiacej depresiu, výhodne od asi 1 %

liečením (Beasley a kol., Neuropsychopharmacology, 14, 2, 111 až 123 (1966)). Atypické antipsychotiká zahŕňujú tieto zlúčeniny, ale nie sú na ne obmedzené:

Olanzapín, 2-metyl-4-(4-metyl-1-piperaziny)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepín, je známa zlúčenina a je popísaná v US patente č. 5 229 382 ako užitočná na liečenie schizofrénie, schizofreniformnej poruchy, akútnej mánie, stavov mierneho strachu a psychózy. US patent č. 5 229 382 je tu vcelku začlenený formou odkazov;

Klozapín, 8-chlór-11-(4-metyl-1-piperaziny)-5H-dibenzo[b,e] [1,4]diazepín, je popísaný v US patente č. 3 539 573, ktorý je tu vcelku začlenený formou odkazov. Klinická účinnosť v liečení schizofrénie je popísaná (Hanes a kol., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988));

Risperidón, 3-[2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)piperidino]etyl]-2-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidín-4-ón a jeho použitie pri liečení psychotických chorôb je popísaný v US patente č. 4 804 663, ktorý je tu vcelku začlenený formou odkazov;

Sertindol, 1-[2-[4-[5-chlór-1-(4-fluorofenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidiny]etyl]imidazolidín-2-ón, je popísaný v US patente č. 4 710 500. Jeho použitie pri liečení schizofrénie je popísané v US patentoch č. 5 112 838 a 5 238 945. US patenty č. 4 710 500, 5 112 838 a 5 238 945 sú tu vcelku zahrnuté formou odkazov;

Kvetiapín, 5-[-2-(4-dibenzo[b,f] [1,4]tiazepín-11-yl-1-piperaziny)etoxy]etanol a jeho pôsobenie pri skúškach, ktoré demonštrujú užitočnosť v liečení schizofrénie, sú popísané v US patente č. 4 879 288, ktorý je tu vcelku zahrnutý formou odkazov. Kvetiapín sa zvyčajne podáva ako jeho (E)-2-buténdioátová (2 : 1) soľ; a

Ziprasidón, 5-[2-[4-(1,2-benzoizotiazol-3-yl)-1-piperaziny]etyl]-6-chlór-1,3-dihydro-2H-indiol-2-ón, sa zvyčajne používa ako monohydrát hydrochloridu. Zlúčenina je popísaná v US patentoch č. 4 831 031 a 5 312 925. Jej pôsobenie pri skúškach, ktoré demonštrujú užitočnosť pri liečení schizofrénie, sú popísané v US patente č. 4 831 031. US patenty č. 4 831 031 a 5 312 925 sú tu vcelku zahrnuté formou odkazov.

Podobne, keď sa vynález hodnotí v najširšom zmysle, druhou zlúčeninou zložky je zlúčenina, ktorá funguje ako inhibítor vychytávania serotonínu. Meraním pôsobenia zlúčeniny na užitočnosť je teraz štandardná farmakologická skúška; Wong a kol., Neuropsychopharmacology, 8, 337 až 344 (1993). Veľa zlúčenín, vrátane tých, o ktorých sa diskutuje hore, majú takéto pôsobenie a nepochybuje sa, že oveľa viac budú popísané v budúcnosti. Pri vykonávaní tohto vynálezu je úmyslom zahrnúť vychytávajúce inhibítory, ktoré ukazujú 50 % účinnú koncentráciu asi 1 000 nM alebo menšiu, v pracovnom postupe popísanom Wongom, pozri vyššie. Inhibítory vychytávania serotonínu zahrňujú tieto zlúčeniny, ale neobmedzujú sa na ne:

Fluoxetín, N-metyl-3-(p-trifluórmetylfenoxy)-3-fenylpropylamín, sa predáva vo forme soli hydrochloridu a ako racemická zmes svojich dvoch enantiomérov.

US patent 4 314 081 obsahuje prvotný odkaz na zlúčeninu. Robertson a kol., J. Med. Chem., 31, 1412 (1988) vysvetľuje oddelenie R a S enantiomérov fluoxetínu a ukazuje, že ich pôsobenie ako inhibítory vychytávania serotonínu je navzájom podobné. V tomto dokumente slovo „fluoxetín,, sa bude používať v zmysle akejkoľvek adičnej soli s kyselinou alebo voľnej bázy a zahrňuje buď racemickú zmes alebo ľubovoľný z R a S enantiomérov.

Duloxetín, N-metyl-3-(1-naftalenyloxy)-3-(2-tienyl)propánamín, sa zvyčajne podáva ako hydrochloridová soľ a ako (+) enantiomér. Prvýkrát bol popísaný v US patente č. 4 956 388, ktorý ukazuje jeho vysokú účinnosť. Slovo „duloxetín,, sa tu bude používať ako odkaz na ktorúkoľvek adičnú soľ kyseliny alebo voľnú bázu molekuly;

Venlafaxín je v literatúre známy a jeho spôsob syntézy a jeho pôsobenie ako inhibítor vychytávania serotonínu a norepinefrínu sú uvedené v US patente č. 4 761 501. Venlafaxín sa v tomto patente uvádza ako zlúčenina A;

Milnacipran, N,N-dietyl-2-aminometyl-1-fenylcyklopropánkarboxamid je popísaný v US patente č. 4 478 836, ktorý prípravu milnacipranu uvádza ako príklad 4. Tento patent popisuje svoje zlúčeniny ako antidepresíva. Moret a kol.,

Neuropharmacology, 24, 1211 až 1219 (1985) popisujú farmakologické pôsobenie ako inhibitor vychytávania serotonínu a norepinefrínu;

Citalopram, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorofenyl)-1,3-dihydro-5-izo-benzofuránkarbonitril, je popísaný v US patente č. 4 136 193 ako inhibitor vychytávania serotonínu. Jeho farmakológia bola popísaná Christensenom a kol., Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977) a údaje o jeho klinickej účinnosti v depresii sa môžu nájsť v Dufour a kol., Int. Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987) a Timerman a kol., tiež tam, 239;

Fluvoxamín, 5-metoxi-1-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1-pentanon O-(2-aminoetyl) oxím možno nájsť v US patente 4,085,225. Vedecké články o tomto liečive boli publikované Claassenom a kol., Brit. J. Pharmacol., 60, 505 (1977); a De Wild a kol., J. Affective Disord., 4, 249 (1982); a Benfield a kol., Drugs, 32, 313 (1986).

Paroxetín, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-metyl]-4-(4-fluorofenyl) piperidín, možno nájsť v US patentoch č. 3 912 743 a č. 4 007 196. Správy o pôsobení liekov sú v Lassen, Eur. J. Pharmacol., 47, 351 (1978); Hassan a kol., Brit. J. Clin. Pharmacol., 19, 705 (1985); Laursen a kol., Acta Psychiat. Scand., 71, 249 (1985) a Battegay a kol., Neuropsychobiology, 13, 31 (1985); a

Sertralín, (1S-cis)-4-(3,4-dichlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-metyl-1-naftylamín hydrochlorid, je inhibitor vychytávania serotonínu, ktorý sa predáva ako antidepresívum. Je popísaný v US patente č. 4 536 518.

Všetky US patenty, ktoré boli hore uvedené v spojení so zlúčeninami použitými v tomto vynáleze, sú tu zahrnuté formou odkazov.

Bude pochopiteľné, že hoci sa preferuje použitie jedného atypického antipsychotika ako zlúčeniny prvej zložky, kombinácia dvoch alebo viacerých atypických antipsychotík sa môže použiť ako prvá zložka, ak je to nevyhnutné alebo žiaduce. Podobne, hoci sa preferuje použitie jedného inhibitora vychytávania serotonínu ako zlúčeniny druhej zložky, kombinácia dvoch alebo viacerých inhibítorov vychytávania serotonínu sa môže použiť ako druhá zložka, ak je to nevyhnutné alebo žiaduce.

Hoci všetky kombinácie zlúčenín prvej a druhej zložky sú použiteľné a hodnotné, určité kombinácie sú obzvlášť hodnotné a preferujú sa, ako nasledujúce kombinácie:

olanzapín/fluoxetín

olanzapín/venlafaxín

olanzapín/citalopram

olanzapín/fluvoxamín

olanzapín/paroxetín

olanzapín/sertralín

olanzapín/milnacipran

olanzapín/duloxetín

klozapín/fluoxetín

risperidón/fluoxetín

sertindol/fluoxetín

kvetiapín/fluoxetín

ziprasidón/fluoxetín.

Všeobecne sa preferujú kombinácie a spôsoby liečenia používajúce olanzapín ako prvú zložku. Ďalej sa ešte preferujú kombinácie a metódy liečenia používajúce fluoxetín ako druhú zložku. Obzvlášť sa preferujú kombinácie a spôsoby liečenia používajúce olanzapín ako prvú zložku a fluoxetín ako druhú zložku.

Obzvlášť sa preferuje, keď prvou zložkou je olanzapín, tá bude vo forme II polymorfu olanzapínu majúcej typický rentgenový difraktogram v prášku reprezentovaný nasledujúcimi interplanárnymi vzdialenosťami:

d

10,2689

8,577

7,4721

7,125
6,1459
6,071
5,4849
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

Typický príklad rentgenového difraktogramu pre formu II je tu uvedený ďalej d, ktorý predstavuje interplanárne vzdialenosti a I/I_0 , ktorý predstavuje typické vzájomné intenzity:

d	I/I₁
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

Rentgenové difraktogramy tu uvedené sú získané s použitím Siemens D5000 rentgenového difraktometra pre prášok, majúci medený K_{α} zdroj žiarenia s vlnovou dĺžkou $\lambda = 1,541 \cdot 10^{-10}$ m.

Ďalej sa preferuje, že forma II polymorfu olanzapínu sa podáva ako v podstate čistá forma II polymorfu olanzapínu.

Tu použitý výraz „v podstate čistý“, sa vzťahuje k forme II spojenej s menej ako asi 5 % formy I, výhodne menej ako asi 2 % formy I a ešte výhodnejšie menej ako asi 1 % formy I. Ďalej „v podstate čistá“, forma II bude obsahovať menej ako asi 0,5 % príbuzných substancií, kde „príbuzná substancia“, odkazuje na nežiaduce chemické nečistoty alebo zvyškové rozpúšťadlo alebo vodu. Obzvlášť „v podstate čistá“, forma II má obsahovať menej ako asi 0,05 % obsahu acetonitrilu, výhodnejšie menej ako asi 0,005 % obsahu acetonitrilu. Okrem tohto polymorf podľa tohto vynálezu má obsahovať menej ako 0,5 % asociovanej vody.

Polymorf získateľný spôsobom vysvetleným v patente č. 5 229 382 bude označený ako forma I a má typický rentgenový difraktogram v prášku v podstate, ako je uvedené ďalej, získaný s použitím Siemens D5000 rentgenového difraktometra pre prášok, kde d predstavuje interplanárnu vzdialenosť:

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
 2,6336
 2,5956

Typický príklad rentgenového difraktogramu pre formu I je uvedený ďalej d, ktorý predstavuje interplanárne vzdialenosti a I/I_1 , ktorý predstavuje typické vzájomné intenzity:

d	I/I_1
9,9463	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96
6,8862	14,73

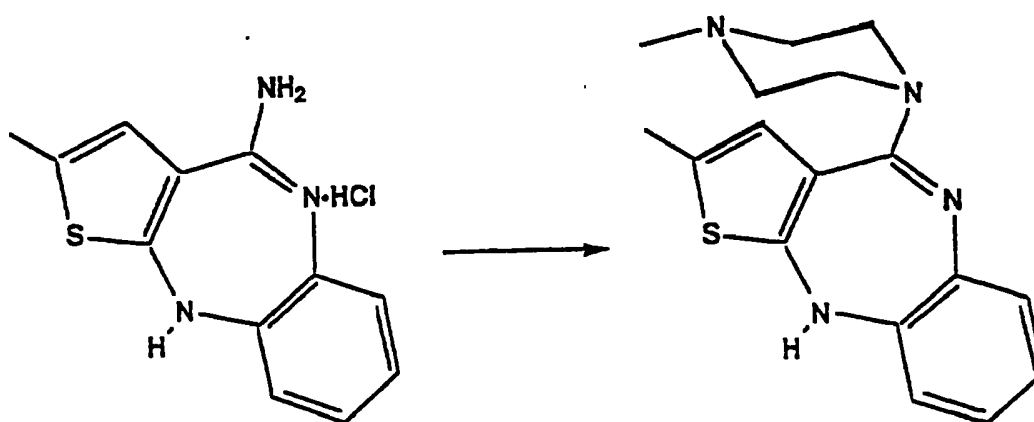
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67
3,2806	1,96
3,2138	2,52
3,1118	4,81
3,0507	1,96
2,948	2,40
2,8172	2,89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

Rentgenové difraktogramy tu uvedené sa získali meďou K_{α} vlnovej dĺžky $\lambda = 1,541 \cdot 10^{-10}$ m. Interplanárne vzdialenosti v stĺpci označenom „d„ sú v angstromoch. Typické vzájomné intenzity sú v stĺpci označenom „I/I₁“.

Hoci sa uprednostňuje forma II olanzapínu, chápe sa, že ako sa tu používa termín „olanzapín,,, zahrňuje všetky solvátové a polymorfné formy, len ak by bolo zvlášť uvedené inak.

Príprava 1

Technická akosť olanzapínu



Medziprodukt 1

Do vhodnej trojhrdlovej banky sa vniesli:

Dimetylsulfoxid (analytický):	6 objemov
Medziprodukt 1	75 g
N-metylpiperazín (reakčné činidlo)	6 ekvivalentov

Medziprodukt 1 sa môže pripraviť s použitím spôsobov známych odborníkovi v odbore. Napríklad príprava medziproduktu 1 je vysvetlená v hore uvedenom patente č. 5 229 382.

Podpovrchová postreková trubica pre dusík sa zaviedla kvôli odstráneniu amoniaku vytvoreného počas reakcie. Reakčná zmes sa zahrieva na 120 °C a udržiavala na tejto teplote počas trvania reakcie. Reakcia sa sledovala HPLC do 5 %

medziproduktu 1, ktorý zostal nezreagovaný. Po skončení reakcie sa zmes nechala pomaly chladnúť na 20 °C (asi 2 hodiny). Reakčná zmes sa potom preniesla do vhodnej trojhrdlovej banky s guľatým dnom a umiestnila na vodnom kúpeli. Do tohto roztoku sa za premiešavania pridalo 10 objemov metylalkoholu akosti reagentie a reakčná zmes sa miešala pri 20 °C 30 minút. Tri objemy vody sa pomaly pridali v priebehu asi 30 minút. Reakčná suspenzia sa ochladila na 0 až 5 °C a miešala 30 minút. Produkt sa filtroval a vlhký koláč sa premyl chladeným metylalkoholom. Vlhký koláč sa sušil vo vákuu pri 45 °C cez noc. Produkt sa identifikoval ako technický olanzapín.

Výtazok: 76,7 %, sila: 98,1 %.

Príprava 2

Forma II polymorfu olanzapínu

270 g vzorka 2-metyl-4-(4-metyl-1-piperaziny)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepínu technickej akosti sa suspendovala v bezvodom etylacetáte (2,7 l). Zmes sa zahrievala na 76 °C a udržiavala na 76 °C 30 minút. Zmes sa nechala ochladiť na 25 °C. Výsledný produkt sa izoloval s použitím vákuovej filtrácie. Produkt sa identifikoval ako forma II s použitím rentgenovej analýzy prášku.

Výtazok: 197 g.

Hore popísaný proces na prípravu formy II poskytuje farmaceuticky prvotriedny produkt majúci silu ≥ 97 %, celkovo príbuzné substancie $< 0,5$ % a izolovaný výtazok > 73 %.

Odborne vzdelanému čitateľovi bude jasné, že väčšina alebo všetky zlúčeniny použité v tomto vynáleze sú schopné tvoriť soli a že soľné formy liekov sa všeobecne používajú, často preto, že sú jednoduchšie kryštalizovateľné a čistiteľné ako sú voľné bázy. Vo všetkých prípadoch použitia liekov hore popísaných ako soli je ďalej v popise vzaté do úvahy (kontemplované) a často sa preferuje a farmaceuticky prijateľné soli všetkých zlúčenín sú zahrnuté v ich menách.

Mnoho zlúčenín použitých v tomto vynáleze sú amíny a podľa toho reagujú s akýmkoľvek počtom anorganických a organických kyselín, aby tvorili farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami. Keďže niektoré voľné amíny zlúčenín podľa tohto vynálezu sú typicky oleje teploty miestnosti, uprednostňuje sa premena voľných amínov do ich farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinami kvôli jednoduchšej manipulácii a podávaniu, keďže naposledy uvedené soli sú bežne pevné pri teplote miestnosti. Kyseliny všeobecne používané pri tvorbe takýchto solí sú anorganické kyseliny, ako kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jódovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobne, organické kyseliny, ako kyselina p-toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová, kyselina oxalová, kyselina p-bromofenylsulfónová, kyselina uhličitá, kyselina jantárová, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina octová a podobne. Príkladmi takýchto farmaceuticky prijateľných solí sú sulfát, pyrosulfát, hydrogénsulfát, sulfit, hydrogénsulfit, fosfát, monohydrogénfosfát, dihydrogénfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanoát, kaprylát, akrylát, formiát, izobutykrát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, butín-1,4-dioát, hexín-1,6-dioát, benzoát, chlórbenzoát, metylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, metoxybenzoát, ftalát, sulfonát, xylénsulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citronát, laktát, b-hydroxybutyrát, glykolát, tartrát, metánsulfonát, propánsulfonát, naftalén-1-sulfonát, naftalén-2-sulfonát, mandlát a podobne. Preferované farmaceuticky prijateľné soli sú také, ktoré sú tvorené s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou oxalovou a kyselinou fumarovou.

Aplikácia

Dávkovanie liekov používané v tomto vynáleze musí byť v konečnej analýze stanovené lekárom v dávke podľa prípadu, s použitím znalosti liekov, vlastností liekov v kombinácii, ako je určené v klinických skúškach a vlastnosťami pacienta, vrátane chorôb iných ako ktorá je liečená lekárom. Všeobecné hlavné zásady dávkovania a niektoré preferované dávkovania môžu a budú tu poskytnuté. Hlavné zásady dávkovania pre niektoré lieky budú najprv podané oddelene, aby umožnili vytvoriť hlavné zásady pre akúkoľvek požadovanú kombináciu, pričom každý bude môcť vybrať hlavné zásady pre každú zložku liekov.

Olanzapín: od asi 0,25 do 100 mg raz denne, prednostne od 1 do 30 mg raz denne; najlepšie 1 až 25 mg raz denne;

Klozapín: od asi 12,5 do 900 mg denne; výhodne od asi 150 do 450 mg denne;

Risperidón: od asi 0,25 do 16 mg denne; výhodne od asi 2 až 8 mg denne;

Sertindol: od asi 0,0001 do 1,0 mg/kg denne;

Kvetiapín: od asi 1,0 do 40 mg/kg podávané raz denne alebo v rozdelených dávkach;

Ziprasidón: od asi 5 do 500 mg denne; výhodne od asi 50 do 100 mg denne;

Fluoxetín: od asi 1 do 80 mg raz denne; výhodne od asi 10 do asi 40 mg raz denne; preferuje sa pre bulímiu a obsesívno – kompulzívnu chorobu, od asi 20 do asi 80 mg raz denne;

Duloxetín: od asi 1 do asi 160 mg raz denne (alebo až do 80 mg dvakrát denne); výhodne od asi 5 do asi 20 mg raz denne;

Venlafaxín: od asi 10 do asi 150 mg raz až trikrát denne; výhodne od asi 25 do asi 125 mg trikrát denne;

Milnacipran: od asi 10 do asi 100 mg raz alebo dvakrát denne; výhodne od asi 25 do asi 50 mg dvakrát denne;

Citalopram: od asi 5 do asi 50 mg raz denne; výhodne od asi 10 do asi 30 mg raz denne;

Fluvoxamín: od asi 20 do asi 500 mg raz denne; výhodne od asi 50 do asi 300 mg raz denne;

Paroxetín: od asi 20 do asi 50 mg raz denne; výhodne od asi 20 do asi 30 mg raz denne;

Sertralín: od asi 20 do asi 500 mg raz denne; výhodne od asi 50 do asi 200 mg raz denne;

Za všeobecnejších podmienok by sa mohla vytvoriť kombinácia podľa tohto vynálezu výberom dávkovania zlúčeniny prvej a druhej zložky v zmysle hore uvedených údajov.

Preferované pomery olanzapín : fluoxetín, vyjadrené hmotnostne, zahŕňujú:

1/5

6/25

12,5/25

25/50

17,5/50

25/75

Prídavná terapia podľa tohto vynálezu sa vykonáva podávaním prvej zložky spoločne s druhou zložkou akýmkoľvek spôsobom, ktorý poskytuje účinné úrovne zlúčenín v tele v rovnakú dobu. Všetky dotyčné zlúčeniny sú orálne použiteľné a normálne sa podávajú orálne, a tak sa tiež preferuje orálne podávanie prídavnej kombinácie. Môžu sa podávať spoločne v jednej dávkovacej forme a/alebo sa môžu podávať oddelene.

Lenže orálna aplikácia nie je jedinou cestou alebo dokonca jedinou preferovanou cestou. Napríklad transdermálne podanie môže byť veľmi žiaduce pacientom, ktorí zabúdajú alebo majú voči orálnej medicíne výhrady. Jeden z liekov sa môže podávať jednou cestou, ako orálnou a ostatné sa môžu podávať transdermálnou, perkutánnou, intravenóznou, intramuskulárnou, intranasálnou alebo intrarektálnou cestou pri zvláštnych okolnostiach. Cesta podávania sa môže meniť akýmkoľvek spôsobom, obmedzená je fyzikálnymi vlastnosťami liekov a pohodlím pacienta a opatrovateľa.

Prídavná kombinácia sa môže podávať ako jediná farmaceutická kompozícia a tak tieto farmaceutické kompozície zahŕňujúce obe zlúčeniny sú dôležité v tomto vynáleze. Takéto kompozície môžu byť v akejkoľvek fyzikálnej forme, ktorá je farmaceuticky prijateľná, ale orálne použiteľné farmaceutické kompozície sa obzvlášť preferujú. Takéto prídavné farmaceutické kompozície obsahujú účinné množstvo

každej zo zlúčenín, ktorej účinné množstvo sa vzťahuje k dennej dávke zlúčenín, ktoré sa majú podávať. Každá prídavná dávková jednotka môže obsahovať denné dávky všetkých zlúčenín alebo môže obsahovať časť denných dávok ako jednu tretinu dávok. Alternatívne, každá dávková jednotka môže obsahovať celú dávku jednej zo zlúčenín a časť dávky iných zlúčenín. V takomto prípade by pacient mohol denne brať jednu z kombinovaných dávkových jednotiek a jednu alebo viacero jednotiek obsahujúcich iba iné zlúčeniny. Množstvo každého lieku, ktoré má byť obsiahnuté v každej dávkovej jednotke, závisí od identity liekov vybraných na liečenie a od iných faktorov, ako je indikácia pre to-ktoré prídavné liečenie, ktoré je dané.

Inertné prísady a spôsob vytvárania prídavných farmaceutických kompozícií sú tradičné, až na výskyt kombinácie podľa tohto vynálezu. Môžu sa tu použiť bežné spôsoby prípravy používané vo farmaceutickom vednom odbore. Všetky bežné typy kompozícií sa môžu použiť, vrátane tabliet, žuvacích tabliet, kapsúl, roztokov, parenterálnych roztokov, intranasálnych sprejov alebo práškov, pastiliek, čípkov, transdermálnych náplastí a suspenzií. Všeobecne kompozície vcelku obsahujú od asi 0,5 % do asi 50 % zlúčenín, v závislosti od požadovaného dávkovania a typu kompozície, ktorá sa má použiť. Množstvo zlúčenín je však najlepšie definované ako účinné množstvo, t.j. množstvo každej zlúčeniny, ktoré poskytuje žiaducu dávku potrebnú pre pacienta, vyžadujúceho takéto liečenie. Aktivita prídavných kombinácií nezávisí od povahy kompozície, teda kompozície sa vyberajú a vytvárajú len pre pohodlie a z ekonomických dôvodov. Ktorákoľvek z kombinácií sa môže vytvoriť v akejkolvek požadovanej forme kompozície. O rôznych kompozíciách sa bude diskutovať, s nasledovných uvedením typických prípravkov.

Kapsule sa pripravujú miešaním zlúčenín s vhodným riedidlom a plnením vlastného množstva zmesi do kapsúl. Bežné riedidlá zahrňujú inertné práškové látky, ako je škrob rôznych druhov, prášková celulóza, hlavne kryštalická a mikrokryštalická celulóza, cukry ako je fruktóza, manitol a sacharóza, mleté múčky a podobné jedlé prášky.

Tablety sa pripravujú priamym lisovaním, granuláciou za vlhka alebo za sucha. Ich prípravky zvyčajne zahrňujú riedidlá, spojivá, mazadlá a látky

napomáhajúce rozpadu rovnako ako predmetnú zlúčeninu. Typické riedidlá zahrňujú napríklad rôzne typy škrobov, laktózu, manitol, kaolín, fosforečnan alebo síran vápenatý, anorganické soli ako je chlorid sodný a práškový cukor. Deriváty práškovej celulózy sú tiež použiteľné. Typické tabletové spojivá sú látky ako je škrob, želatína a cukry ako je laktóza, fruktóza, glukóza a podobne. Prírodné a syntetické gumovité látky tiež vyhovujú, vrátane arabskej gummy, alginátov, metylcelulózy, polyvinylpyrolidínu a podobne. Polyetylénglykol, etylcelulóza a vosky môžu tiež slúžiť ako spojivá.

Mazadlo je nevyhnutné v tabletovom prípravku kvôli prevencii prilepenia tabliet a raznice vo forme. Mazadlo je vybrané z klzných pevných látok ako je mastenec, stearát horečnatý a vápenatý, kyselina stearová a hydrogenované rastlinné oleje.

Látky napomáhajúce rozpadu tabliet sú látky, ktoré bobtnajú pri zvlhčení, rozlomia tabletu a uvoľnia zmes. Zahrňujú škroby, hlinky, celulózy, deriváty kyseliny algínovej a gumovité látky. Presnejšie sa môže použiť kukuričný a zemiakový škrob, metylcelulóza, agar, bentonit, drevená celulóza, prášková prírodná huba, kationmeničová živica, algínová kyselina, guarová guma, citrusová dreň a karboxymetylcelulóza, rovnako ako laurylsulfát sodný.

Enterické prípravky sa často používajú na ochranu aktívnej zložky pred silne kyslým obsahom žalúdka. Takéto prípravky sú tvorené potiahnutím pevnej dávkovej formy filmom polyméru, ktorý je nerozpustný v kyslom prostredí a rozpustný v bázickom prostredí. Příkladmi filmu sú acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy a acetát – sukcinát hydroxypropylmetylcelulózy. Preferuje sa formulovanie duloxetínu a duloxetín obsahujúci kombinácie ako enterické kompozície a dokonca sa viac preferuje ich formulovanie ako enterických peliet.

Výhodný enterický prípravok obsahujúci duloxetín je peletový prípravok obsahujúci: a) jadro skladajúce sa z duloxetínu a farmaceuticky prijateľného excipientu; b) fakultatívnu oddeľovaciu vrstvu; c) enterickú vrstvu obsahujúcu acetát – sukcinát hydroxypropylmetylcelulózy (HPMCAS) a farmaceuticky prijateľný excipient; d) prípadnú vrstvu pre konečnú úpravu. Tento enterický prípravok je popísaný v US patente č. 5 508 276 tu vcelku zahrnutý formou odkazu.

Tablety sú často potiahnuté cukrom ako príchutou a nepriedušným náterom. Zlúčeniny sa môžu tiež tvoriť ako žuvacie tablety s použitím veľkého množstva príjemne chutnajúcich látok ako je manitol v prípravku, čo sa teraz v praxi dobre ujalo. Okamžite sa rozpúšťajúce prípravky podobné tabletám sa tiež teraz často používajú na zaistenie, aby pacient konzumoval dávkovú formu a aby sa vyhol ťažkostiam pri hltaní pevných predmetov, čo obťažuje niektorých pacientov.

Ak sa požaduje podávať kombináciu ako čípek, môžu sa použiť bežné bázy. Kakaové maslo je tradičná čípková báza, ktorá sa môže modifikovať pridaním voskov kvôli miernemu zvýšeniu ich teploty tavenia. Tiež sa veľmi často používajú čípkové bázy miešateľné s vodou zahrňujúce, najmä polyetylén glykoly v rôznej molekulovej hmotnosti.

Transdermálne náplasti sa nedávno stali populárnymi. Typicky zahrňujú živičnú kompozíciu, v ktorej lieky sa budú rozpúšťať alebo čiastočne rozpúšťať, ktoré sú v kontakte s kožou filmom, ktorý chráni kompozíciu. Na túto oblasť nedávno prešlo veľa patentov. Iné oveľa komplikovanejšie náplastové kompozície sa tiež používajú, najmä tie, ktoré majú membránu perforovanú veľkým počtom pórov, ktorými sú lieky čerpané osmotickým pôsobením.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce typické predpisy sú uvedené kvôli zaujímavosti a ako informácia farmaceutickým odborníkom.

Prípravok 1

Tvrde želatínové kapsule sa pripravujú s použitím nasledujúcich ingrediencií:

	Množstvo (mg/kapsula)
Olanzapín	25
Fluoxetín, racemický, hydrochlorid	20
Škrob, sušený	150

Stearát horečnatý	10
Celkom:	210 mg

Prípravok 2

Tableta sa pripraví s použitím ingrediencií nižšie uvedených:

	Množstvo (mg/kapsula)
Olanzapín	10
Fluoxetín, racemický, hydrochlorid	10
Celulóza mikrokryštalická	275
Oxid kremičitý, oddymený	10
Kyselina stearová	5
Celkom:	310 mg

Zložky sa miešajú a zlisujú kvôli vytvoreniu tabliet, každá s hmotnosťou 465 mg.

Prípravok 3

Aerosolový roztok sa pripraví s nasledujúcim obsahom zložiek:

	Hmotnosť
Risperidón	5 mg
(+)-Duloxetín, hydrochlorid	10
Etanol	25,75
Propellant 22 (chlórdifluórmetán)	60
Celkom:	100,75 mg

Aktívna zlúčenina sa mieša s etanolom a do zmesi sa pridáva časť propellantu 22, chladí sa na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a prenesie do plniaceho zariadenia. Požadované množstvo sa potom naplní do nerezovej oceľovej nádoby a zriedi sa zvyškom vyháňacej látky. Ventilové jednotky sa potom usadia na nádobu.

Prípravok 4

Tablety, každá s obsahom 80 mg aktívnej zložky, sa vyrabia nasledovne:

	Množstvo (mg)
Sertindol	60
(+)-Duloxetín, hydrochlorid	20
Škrob	30
Celulóza mikrokryštalická	20
Polyvinylpyrolidón (ako 10 % roztok vo vode)	4
Nátriumkarboxymetylový škrob	4,5
Stearát horečnatý	0,5
Mastenec	1
Celkom:	140 mg

Aktívna zložka, škrob a celulóza sa viedli sitom pre rozmer častice 0,4 mm (45 mesh US sieve) a dôkladne sa premiešali. Vodný roztok obsahujúci polyvinylpyrolidón sa zmiešal s výsledným práškom a zmes sa viedla sitom pre rozmer častíc 1,168 mm (14 mesh US sieve). Granule takto vyrobené sa sušili pri $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a viedli sitom pre rozmer častice 0,912 mm (18 mesh US sieve). Nátriumkarboxymetylový škrob, stearát horečnatý a mastenec, predtým vedené sitom pre rozmer častice 0,246 mm (60 mesh US sieve) sa potom pridali ku granulám, ktoré po zmiešaní sú lisované v tabletovacom stroji kvôli získaniu tabliet, každá s hmotnosťou 170 mg.

Prípravok 5

Kapsule, každá obsahujúca 130 mg aktívnej zložky, sa vyrabia nasledovne:

	Množstvo (mg/kapsula)
Kvetiapín	70
Fluoxetín, racemický, hydrochlorid	30
Škrob	39
Celulóza, mikrokryštalická	39
Stearát horečnatý	2
Celkom:	180 mg

Aktívna zložka, celulóza, škrob a stearát horečnatý sa zmiešajú, vedú sitom pre rozmer častice 0,4 mm (45 mesh US sieve) a plnia do tvrdých želatínových kapsúl v množstve 250 mg.

Prípravok 6

Čípky, každý obsahujúci 45 mg aktívnej zložky, sa vyrabia nasledovne:

	Množstvo (mg)
Ziprasidón	75
(+)-Duloxetín, hydrochlorid	5
Glyceridy nasýtených mastných kyselín	2 000
Celkom:	2 080 mg

Aktívna zložka sa vedie sitom pre rozmer častice 0,246 mm (60 mesh US sieve) a rozpustí v glyceridoch nasýtených mastných kyselín, keď sa predtým roztavila s použitím minimálneho nutného tepla. Zmes sa potom vyliala do čípkovej formy nominálnej hmotnosti 2 g a nechala vychladnúť.

Výhody vynálezu

Tento vynález poskytuje výhodu liečenia čiastočnej odozvy alebo nepoddajnej depresie s atypickými antipsychotikami bez sprievodného javu vzostupu hmotnosti typicky pozorovaného pri tomto liečení, čo preukazuje značnú a nečakanú výhodu pre pacienta. Tento vynález ďalej poskytuje zosilnenie nárastu koncentrácie dopamínu a/alebo norepinefrínu pozorovaného ako účinok podávania prvej zlúčeniny zložky, podávaním druhej zlúčeniny zložky.

Okrem toho uvoľňovanie DA do prefrontálnej kôry mozgovej, buď spojené s antagonizmom receptorov 5-HT₂ a/alebo 5-HT₃, ako sa očakáva, by mohlo zmierniť poruchy v sexuálnej funkcii, bežne spojené s antidepresantmi ako sú inhibitory vychytávania serotonínu. Ďalej sa môže predpokladať, že sa bežné vedľajšie účinky spojené s inhibítormi vychytávania serotonínu ako je nevoľnosť, zvracanie, hnačka, nespavosť, zmena hmotnosti, bolesti hlavy a/alebo aktivácia, znížia vo frekvencii/intenzite na základe farmakológie tejto novej kombinácie.

Mikrodialyzačná skúška monoamínov

Krysám kmeňa Sprague – Dawley (Harlan alebo Charles River) s hmotnosťou 270 až 300 g sú chirurgicky implantované mikrodialyzačné sondy pri chloralhydrátovej/pentobarbitalovej anestézii (170 a 36 mg/kg i.p. v 30 % propylénglykolu a 14 % etanolu) (Perry and Fuller, Effect of Fluoxetine on Serotonin and Dopamine Concentration in Rat Hypothalamus after Administration of Fluoxetine Plus L-5-hydroxytryptophan, Life Sci., 50, 1683 až 1690 (1992)). Stereotaxický prístroj Davida Kopfa sa používa na implantáciu sondy unilaterálne do hypotalamu v súradniciach rastrálne –1,5 mm, laterálne –1,3 mm a ventrálne –9,0 mm (Paxinos a Watson, 1986). Po 48-hodinovej rekonvalescenčnej dobe sa krysy umiestnia vo veľkej plastickej mise s namontovaným kvapalinovým čapovým systémom (CMA/120 systém pre voľne sa pohybujúce zvieratá, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN). Filtrovaná umelá cerebrospinálna tekutina (CSF) (150 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,7 mM CaCl₂ a 0,9 mM MgCl₂) sa perfunduje cez sondu v dávke 1,0 ml/min.

Výstupná dialyzačná línia sa usadí do desaťotvorového ventilu HPLC s 20 ml slučkou. Na konci každých 30 minút sa odoberajú vzorky, dialyzát zachytený v slučke sa injektuje na analytický stĺpec (Spherisorb 3 m ODS2, 2 x 150 mm, Keystone Scientific).

Spôsob použitia na meranie monoamínov je popísaný Perrym a Fullerom (1992). Stručne, dialyzát zachytený v 20 ml slučke sa analyzuje na 5-HT, NE a DA. 20 ml injekcie sa vstreknú na stĺpec s mobilnou fázou, ktorý rozdelí NE, DA a 5-HT: 75 mM octanu draselného, 0,5 mM kyseliny etyléndiamíntetraoctovej, 1,4 mM sodnej soli kyseliny októansulfónovej a 8 % metanol, pH 4,9. Mobilná fáza pre stĺpec s aminom sa dodáva prietochným programovateľným čerpadlom v počiatočnej prietokovej rýchlosti 0,2 ml/min., narastajúci do 0,3 ml/min. v priebehu 5 minút a potom klesajúci späť na 0,2 ml/min. v priebehu 26 minút s celkovou dobou chodu 30 minút. Prietokové programovanie sa použije na vymytie 5-HT v priebehu časového obdobia 25 minút. Elektrochemický detektor (EG&G, Model 400) pre stĺpec s aminom sa nastaví na potenciál 400 mV a citlivosť 0,2 nA/V. Základné úrovne sa merajú najmenej 90 minút pred podávaním lieku. Lieky sa pripravujú vo filtrovanej deionizovanej vode (objem 0,25 až 0,3 ml) na podávanie v požadovaných dávkach.

Klinické pokusy

Klinickými pokusmi sa ukázala účinnosť spôsobov podľa tohto vynálezu na liečenie nepoddajnej depresie alebo poskytovania rýchlejšieho nástupu liečenia depresie. V jednej takejto štúdii trvajúcej 8 týždňov so zdvojeným slepým pokusom sa 28 pacientov diagnostikovaných na liečenie odolnej závažnej depresie náhodne rozdelilo do jednej z troch liečiteľských vetiev: (1) fluoxetín (20 až 60 mg za deň) a placebo; (2) olanzapín (5 až 20 mg za deň) a placebo; alebo (3) fluoxetín plus olanzapín (20 až 60 mg za deň a 5 až 20 mg za deň). Účinnosť liečenia sa hodnotila s použitím HAMD-21 (Hamilton, M., Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry), 23, 56 až 62 (1960) a Hamilton M., Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness, British Journal of Social and Clinical Psychology, 6, 278 až 296 (1967); Montgomery – Asberg Rating Scale (MADRS) (Montgomery S.A., Asberg M., A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change, British

Journal of Psychiatry, 134, 382 až 389 (1979); a Clinical Global Impression (CGI) – Severity of Depression Rating Scale (Guy, W., ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revidované vyd. US Ministerstvom zdravia, vzdelania a sociálnej starostlivosti, Bethesda, MD, 1976). Skupina ošetrovaná olanzapínom a fluoxetínom zaznamenala väčšie zlepšenie v oboch HAMD-21 a MADRS celkových hodnoteniach ako iné monoterapeutické skupiny. Lepšia rýchlosť odozvy (napr. 50 % alebo väčšie zlepšenie od základnej úrovne) sú tiež zrejmé s touto kombináciou. Podobné výsledky sa získali s použitím CGI stupnice.

Antidepresívny účinok olanzapínu a fluoxetínu bol evidentný do sedem dní od začiatku liečenia. To je podstatne skôr ako je spravidla zjavné pri monoterapii s použitím inhibítora vychytávania serotonínu samotného, so žiadnym dôkazom podstatného nevyhovujúceho vzájomného pôsobenia medzi antipsychotikom a inhibítorom vychytávania serotonínu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku na liečenie nepoddajnej značnej depresie.
2. Použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku na liečenie čiastočnej odozvy na liečenie značnej depresie.
3. Použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je atypické antipsychotikum, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je inhibítor vychytávania serotonínu, na výrobu lieku na zmiernenie nepriaznivých javov spojených s liečením značnej depresie, liečenia nepoddajnej značnej depresie alebo čiastočnej odozvy na liečenie značnej depresie.
4. Farmaceutická kompozícia upravená na liečenie pacienta trpiaceho značnou nepoddajnou depresiou alebo na ňu citlivého alebo čiastočne odpovedajúceho na liečenie značnej depresie alebo na zmiernenie nepriaznivých javov spojených s liečením značnej depresie, liečenie nepoddajnej značnej depresie alebo čiastočnej odozvy na liečenie značnej depresie, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje ako účinné zložky kombináciu atypického antipsychotika a inhibítora vychytávania serotonínu.
5. Použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je olanzapín, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je fluoxetín, na výrobu lieku na liečenie nepoddajnej značnej depresie.

6. Použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je olanzapín, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je fluoxetín, na výrobu lieku na liečenie čiastočnej odozvy na liečenie značnej depresie.

7. Použitie účinného množstva prvej zložky, ktorou je olanzapín, v kombinácii s účinným množstvom druhej zložky, ktorou je fluoxetín, na výrobu lieku na zmiernenie nepriaznivých javov spojených s liečením značnej depresie, liečením nepoddajnej značnej depresie alebo čiastočnej odozvy na liečenie značnej depresie.