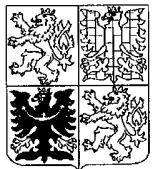


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.03.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.03.1997 11.09.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97200881 1997/97202785**

(33) Země priority: **EP EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/01920**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/43646**

(21) Číslo dokumentu:

1999 -3431

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/55

A 61 P 25/18

(71) Přihlašovatel:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Původce:

Broekkamp Christophorus Louis Eduard,

Vorstengraflaan, NL;

Berendsen Hermanus Henricus Gerardus, Geffen,

NL;

Pinder Roger Martin, Oss, NL;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,

110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kombinace mirtazapinu a antipsychotické
látky**

(57) Anotace:

Terapeutické kombinace mirtazapinu a antipsychotického
prostředku, farmaceutické prostředky s obsahem uvedených
kombinací a jejich použití pro léčení nebo prevenci
psychotických poruch.

CZ 1999 - 3431 A3

Kombinace mirtazapinu a antipsychotické látky

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká terapeutických kombinací mirtazapinu a antipsychotického prostředku, farmaceutických prostředků obsahujících uvedenou kombinaci a jejich použití při léčení nebo prevenci psychotických poruch.

Dosavadní stav techniky

Termín antipsychotický prostředek zahrnuje ty klasické antipsychotické látky, které pracují prostřednictvím blokování receptoru dopaminu D_2 , a které se často označují jako „typická“ antipsychotika nebo neuroleptika, a ta nová antipsychotika, která se označují jako „atypické“ antipsychotické prostředky. Tato atypičnost byla definována řadou způsobů, ale v poslední době byla definována jako vlastnost poskytnutí stejné účinnosti jako zavedené antipsychotické prostředky při vyvolání menších extrapyramidálních vedlejších účinků (Meltzer H. Y., Br. J. Psychiatry, 1996, 168 Suppl. 129: 23 - 31). Příklady těchto typických a atypických antipsychotických látek jsou například acepromazin, chlorproethazin, chlorpromazin, cyamemazin, fluopromazin, methotrimeprazin, promazin, mezoridazin, pericyazin, piperacetazin, pipothiazin, sulforidazin, thioridazin, acetofenazin, carfenazin, dixyrazin, flufenazin, perazin, perfenazin, prochlorperazin, thiopropazát, thioproperazin, trifluperazin, chlorprothixen, flupenthixol, thiothixen, zuclopenthixol, benperidol, bromperidol, droperidol, fluanison, haloperidol, melperon, moperon, pipamperon, spiperon, timiperon, trifluperidol, fluspirilen, penfluridol, pimozid, amisulprid, racloprid, remoxiprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid, molindon, oxypertin, clozapin, loxapin, risperidon, olanzapin, sertindol, quetiapin a ziprasidon.

Nyní bylo zjištěno, že podávání mirtazapinu, který je jedním z nejnovějších antidepresivních prostředků a který se popisuje v US patentu No. 4,062,848, může v kombinaci s antipsychotickým prostředkem zesílit antipsychotický účinek uvedené antipsychotické látky.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se vyznačuje tím, že použití těchto kombinací léčiv zesílí účinek použitého antipsychotického prostředku a tím umožní použití snížených množství antipsychotického prostředku, což umožní lepší zvládnutí toxicity spojené s léčivem a vedlejších účinků.

Podle jednoho provedení tedy předkládaný vynález poskytuje kombinaci obsahující mirtazapin a antipsychotický prostředek uvedený výše. Tato kombinace obsahuje s výhodou mirtazapin.

Je třeba rozumět, že předkládaný vynález také zahrnuje kombinace derivátů mirtazapinu a antipsychotických prostředků. Mezi takové deriváty patří farmaceuticky přijatelné soli těchto látek. Mezi vhodné soli patří adiční soli s kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, fumarovou, maleinovou, citronovou nebo jantarovou, kde uvedené kyseliny jsou ukázány pouze jako ilustrace a nemají představovat omezení.

Kombinace mirtazapinu a antipsychotického prostředku mohou být dále označovány jako kombinace podle vynálezu.

Bude zřejmé, že složky kombinace mohou být podávány současně, buď ve stejném nebo v různých farmaceutických prostředcích, nebo postupně. Pokud se použije postupného podávání, zpoždění při podávání druhé aktivní složky by nemělo být tak velké, aby došlo ke ztrátě prospěšného účinku kombinace aktivních složek.

Předkládaný vynález dále poskytuje kombinace podle vynálezu pro použití v lékařství, zvláště při léčení nebo prevenci psychotických poruch, jako je schizofrenie, mánie, hyperaktivita, nadužívání látek, zvracení a poruchy schizofrenického typu.

Předkládaný vynález se dále týká způsobu léčení zvířete, například savce včetně člověka, trpícího psychotickým onemocněním nebo náchylného k psychotickému onemocnění, včetně jakékoliv z výše uvedených poruch, který zahrnuje podávání účinného množství kombinace podle vynálezu.

Dalším provedením předkládaného vynálezu je způsob snížení množství antipsychotického prostředku nutného pro dosažení antipsychotického účinku u živočicha, který zahrnuje léčení uvedeného živočicha terapeuticky účinným množstvím kombinace podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález také poskytuje použití mirtazapinu při výrobě farmaceutického prostředku pro současné nebo postupné podávání s antipsychotickým prostředkem pro léčení a/nebo prevenci psychotické poruchy. Bude zřejmé, že antipsychotický prostředek může být použit při výrobě výše uvedeného farmaceutického prostředku pro současné nebo postupné podávání s mirtazapinem.

Podávání antipsychotického prostředku v kombinaci s mirtazapinem umožní nižší dávkování antipsychotického prostředku pro dosažení stejného antipsychotického účinku. Dávka antipsychotického prostředku může být snížena o 25 až 90 %, například 40 až 80 % a typicky 50 až 70 %.

Snížení nezbytného množství antipsychotického prostředku bude záviset na množství podaného mirtazapinu. Typicky je dávka použitého mirtazapinu v rozmezí dávek popsanych níže.

Množství kombinace mirtazapinu a antipsychotického prostředku nutné pro dosažení požadovaného účinku bude samozřejmě různé

a bude záviset na konečném rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Mezi faktory, které je třeba brát v úvahu, patří způsob podávání a povaha prostředku, tělesná hmotnost živočicha, věk a celkový stav a povaha a vážnost léčeného onemocnění.

Obecně bude vhodná dávka mirtazapinu pro podávání člověku v rozmezí 0,01 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta za den, s výhodou v rozmezí 0,1 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti za den a nejvýhodněji v rozmezí 0,3 až 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

Vhodná dávka antipsychotického prostředku bude v rozmezí 0,001 až 25 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta za den, s výhodou v rozmezí 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den a nejvýhodněji v rozmezí 0,25 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

Složky kombinace, které mohou být označovány jako účinné složky, mohou být podávány pro léčení živočichu, například savci včetně člověka, běžným způsobem.

I když je možné podávání aktivních složek kombinace ve formě čistých chemikálií, je výhodné, pokud jsou přítomny ve formě farmaceutického prostředku. Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují kombinaci podle vynálezu spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami a popřípadě dalšími terapeutickými prostředky. Nosič (nosiče) musí být přijatelné v tom smyslu, že jsou kompatibilní s jinými složkami formulace a nejsou škodlivé pro příjemce. Pokud se jednotlivé složky kombinace podávají odděleně, je obecně každá složka přítomna ve formě farmaceutického prostředku.

Kombinace mirtazapinu a antipsychotického prostředku může být vhodně přítomna jako farmaceutický prostředek v jednotkové dávkovací formě. Běžná jednotková dávkovací forma obsahuje aktivní složky v množství od 0,1 mg do 1 g pro každou složku, například 5 mg až 100 mg. Typicky mohou jednotkové dávky obsahovat například 5 až 50 mg, s výhodou 10 mg mirtazapinu.

V současnosti se farmaceutické prostředky běžněji předepisují v "baleních pro pacienta", která obsahují prostředky pro podávání v celém průběhu léčení v jediném balení, obvykle blisterovém balení. Balení pro pacienta mají proti tradičním předpisům, u kterých lékárník rozděljuje pacientovi léčivo z vážené chemikálie v tom, že má pacient vždy přístup k návodu obsaženému v balení pro pacienta, který obvykle v tradičních formách předepisování chybí. Bylo zjištěno, že informace pro pacienta přidané do balení zlepšují dodržování instrukcí ošetřujících lékařů pacienty.

Je třeba rozumět, že podávání kombinace podle vynálezu ve formě jediného balení pro pacienta nebo ve formě balení pro pacienty pro každou formulaci, které obsahují přiložené informace s návodem pro pacienta na správné používání podle vynálezu je dalším výhodným provedením předkládaného vynálezu. Vhodnými dávkovacími jednotkami mirtazapinu jsou například 5 až 50 mg a vhodné dávkovací jednotky obsahující antipsychotický prostředek jsou 0,1 až 100 mg.

Podle dalšího provedení vynálezu se poskytuje balení pro pacienta obsahující alespoň jednu účinnou složku kombinace podle vynálezu a příbalovou informaci obsahující návod k použití kombinace podle vynálezu.

Podle dalšího provedení poskytuje vynález dvojité balení, obsahující ve vhodném spojení pro oddělené podávání jak mirtazapin, tak i antipsychotický prostředek.

Mezi formulace patří formulace vhodné pro orální, rektální, nazální, topické (včetně transdermálního, bukalního a sublingválního), vaginální nebo parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního, intravenózního a intradermálního) podávání. Formulace mohou být vyrobeny jakýmkoliv způsobem známými v oboru farmacie, například s použitím metod popisovaných v Gennaro a další, Remington's Pharmaceutical Sciences (18. vydání, Mack Publishing company, 1990, viz zvláště část 8: Pharmaceutical Preparations and their

Manufacture). Mezi tyto metody patří krok uvedení do styku aktivní složky s nosičem, který je tvořen jednou nebo více přídavnými složkami. Mezi tyto přídavné složky patří látky běžně používané v oboru, jako jsou plniva, pojiva, řediva, rozvolňovadla, kluzné látky, barviva, příchuti a smáčedla.

Formulace vhodné pro orální podávání mohou být ve formě diskrétních jednotek jako jsou pilulky, tablety nebo kapsle, vždy s obsahem předem určeného množství aktivní složky; ve formě prášku nebo granulí; ve formě roztoku nebo suspenze. Aktivní složka může být také přítomna ve formě sousta nebo pasty nebo může být obsažena uvnitř lipozomů.

Formulace pro rektální podávání mohou být ve formě čípku nebo nálevu.

Pro parenterální podávání jsou vhodnými formulacemi vodné a nevodné sterilní injekce. Formulace mohou být přítomny v zásobnících pro jednotkovou dávku nebo větší množství dávek, například uzavřených lahvičkách a ampulích, a mohou být uchovávány v lyofilizovaném stavu, který vyžaduje před použitím pouze přídavek sterilního kapalného nosiče, například vody.

Mezi formulace vhodné pro podávání nosních inhalací patří jemné prachy nebo mlhy, které mohou být vytvářeny tlakovými aerosolovými zásobníky s odměřovanou dávkou, nebulizátory nebo insuflátory.

Sloučeniny kombinace podle předkládaného vynálezu je možno získat běžným způsobem. Mirtazapin může být připraven způsoby popisovanými v US 4,062,843.

Antipsychotické prostředky mohou být vyráběny způsoby známými z chemické literatury. Například haloperidol může být syntetizován způsoby popisovanými v US patentu No. 3,438,991.

Následující příklady jsou zamýšleny pouze pro ilustraci a nemají žádným způsobem omezovat předmět vynálezu.

Přehled obrázků na výkresech

Obr 1/2

Vliv mirtazapinu na šplhací chování indukované apomorfinem (1 mg/kg) u myší. Mirtazapin byl podán injekcí s.c 30 min před apomorfinem. *P <0,05 při porovnání s podáním placebo.

Obr. 2/2

Vliv haloperidolu a kombinace haloperidol + mirtazapin na šplhací chování u myší indukované apomorfinem (1 mg/kg).

*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 při porovnání se skupinou, které bylo podáno placebo + placebo. °P<0,05; °°P<0,01 při porovnání se skupinou, které bylo podáno placebo + haloperidol.

Příklady provedení vynálezu

Interakce mirtazapinu s neuroleptickou sloučeninou haloperidolem byla vyhodnocována v apomorfinovém testu šplhání. Bylo zjištěno, že účinek haloperidolu na šplhací chování indukované apomorfinem je zvyšován mirtazapinem.

Podávání dopaminového agonisty apomorfinu indukuje u myší zvláštní motorické chování, které spočívá zejména v napřimování nebo šplhání vertikálně na stěny klece. Toto chování je vyvoláno stimulací dopaminových receptorů v corpus striatum, protože dojde k jeho potlačení po koagulaci této struktury a jeho projevům, pokud se

receptory v této oblasti přivedou do hypersenzitivního stavu předchozím působením 6-hydroxydopaminu nebo haloperidolu. Poškození nucleus accumbens šplhací chování neměnilo. Šplhací chování indukované apomorfinem je antagonizováno antipsychotickými látkami včetně clozapinu a sulpiridu (Protais a další, 1976; Costentin a další, 1975, Von Voigtlaer a další, 1975; Puech a další, 1978; Costall a další, 1978).

Nyní bude uvedeno, jak je působením haloperidolu vyvolaná inhibice šplhacího chování indukovaného apomorfinem ovlivňována současným podáváním nové antidepressivní látky mirtazapinu.

Materiály a metody

Použitá testovací metoda se popisuje v Protais a další, 1976, Climbing behaviour induced by apomorphin v mice: a simple test for the study of dopamin receptors v striatum. Psychopharmacology 50: 1 - 6. Byli použiti samci myši (CrL:CD-1(IcR)BR ze zařízení Charles River, Německo nebo MFI ze zařízení Harlan OLAC, Anglie) o hmotnosti 21 - 25 g. Skupinám po 10 myších byly vždy subkutánně (s.c.) podány placebo nebo mirtazapin a současně dávka haloperidolu nebo risperidonu. O 30 min. později dostaly všechny myši injekci apomorfinu 1 mg/kg nebo 0,75 mg/kg. Ihned po injekci apomorfinu byly umístěny jednotlivě ve válci z drátěného síta (průměr 12 cm, výška 14 cm). V 10. a 20. minutě po injekci se hodnotí šplhací chování myši: 4 tlapy na podlaze = 0; 1 nebo 2 tlapy se drží stěny = 1; 3 nebo 4 tlapy se drží stěny = 2. Pro každou myš se vypočte celkové hodnocení pro pozorování v 10. a 20. minutě a určí se střední hodnota pro každou ošetřenou skupinu. Střední hodnota kontrolní skupiny by měla být alespoň 2,0 (maximální možné hodnocení je 4,0). Posouzení významnosti se testuje testem „2-tailed Yates test“.

Výsledky a diskuse

Výsledky pro experiment s haloperidolem jsou uvedeny v obr. 1/2. Střední hodnocení skupiny placebo $\pm$ standardní chyba střední hodnoty (S.E.M.) bylo $3,35 \pm 0,20$. Střední hodnocení $\pm$ S.E.M. po haloperidolu v dávkách 22 a 46 $\mu\text{g/kg}$ byla $3,2 \pm 0,33$, popřípadě $2,6 \pm 0,37$. Inhibice šplhacího chování haloperidolem se v závislosti na dávce zvyšovala, jestliže myši současně dostávaly mirtazapin (1 a 10 mg/kg). Výsledky experimentu se samotným mirtazapinem ukázaly pouze to, že mirtazapin až do dávky 22 mg/kg nemá na šplhací chování indukované apomorfínem žádný vliv; viz obr. 2/2.

Výsledky experimentů pro risperidon a quetiapin jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1: Hodnoty udávající procenta inhibice šplhání indukovaného apomorfínem

Dávka risperidonu (mg/kg)	A	B	C
	risp	risp+1 mg mirt	risp+10 mg mirt
0,000	0,0	0,0	0,0
0,010	-30,2	-52,0	-68,8
0,022	-55,3	-64,0	-71,9
0,046	-68,2	-80,0	-100,0
0,100	-88,9	-96,0	-100,0

Quetiapin (mg/kg ⁻¹)	A	B
	quet	quet + 1 mg mirt
0,0	0,0	0,0
1,0		-41,4
2,2	-35,3	-82,8
4,6	-67,7	-100,0
10,0	-97,1	-100,0
22,0	-100,0	

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kombinace obsahující mirtazapin a antipsychotický prostředek.
2. Kombinace podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e antipsychotickým prostředkem je typický nebo atypický antipsychotický prostředek.
3. Kombinace podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e antipsychotický prostředek je zvolený ze skupiny acepromazin, chlorproethazin, chlorpromazin, cyamemazin, fluopromazin, methotrimeprazin, promazin, mezoridazin, pericyazin, piperacetazin, pipothiazin, sulforidazin, thioridazin, acetofenazin, carfenazin, dixyrazin, flufenazin, perazin, perfenazin, prochlorperazin, thiopropazát, thioproperazin, trifluoperazin, chlorprothixen, flupenthixol, thiothixen, zuclopenthixol, benperidol, bromperidol, droperidol, fluanison, haloperidol, melperon, moperon, pipamperon, spiperon, timiperon, trifluperidol, fluspirilen, penfluridol, pimozid, amisulprid, racloprid, remoxiprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid, molindon, oxypertin, clozapin, loxapin, risperidon, olanzapin, sertindol, quetiapin a ziprasidon.
4. Kombinace podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e antipsychotický prostředek je zvolený ze skupiny acepromazin, chlorpromethazin, chlorpromazin, cyamemazin, fluopromazin, methotrimeprazin, promazin, mezoridazin, pericyazin, piperacetazin, pipothiazin, sulforidazin, thioridazin,

acetofenazin, carfenazin, dixyrazin, flufenazin, perazin, perfenazin, prochlorperazin, thiopropazát, thioproperazin, trifluperazin, chlorprothixen, flupenthixol, thiothixen, zuclopenthixol, benperidol, bromperidol, droperidol, fluanison, haloperidol, melperon, moperon, pipamperon, spiperon, timiperon, trifluperidol, fluspirilen, penfluridol, pimoqid, amisulprid, racloprid, remoxiprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid, molindon, oxypertin, clozapin, loxapin, risperidon, olanzapin.

5. Kombinace podle některého z nároků 1 až 4 pro použití v lékařství.
6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e obsahuje kombinaci podle některého z nároků 1 až 4
spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči.
7. Způsob léčení psychotické poruchy u živočicha, který zahrnuje
podávání terapeuticky účinného množství kombinace podle
některého z nároků 1 až 4 nebo prostředku podle nároku 6
uvedenému živočichu.
8. Použití mirtazapinu při výrobě farmaceutického prostředku pro
současné nebo postupné podávání s antipsychotickým
prostředkem pro léčení a/nebo prevenci psychotické poruchy.
9. Použití antipsychotického prostředku při výrobě
farmaceutického prostředku pro současné nebo postupné
podávání s mirtazapinem pro léčení a/nebo prevenci
psychotické poruchy.

10. Použití mirtazapinu a antipsychotického prostředku při výrobě farmaceutického prostředku pro léčení a/nebo prevenci psychotické poruchy.
11. Balení pro pacienta, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň jednu účinnou složku zvolenou z mirtazapinu a antipsychotického prostředku a informační přílohu obsahující návod k použití účinné složky nebo účinných složek v kombinaci mirtazapinu a antipsychotického prostředku.

Zastupuje:

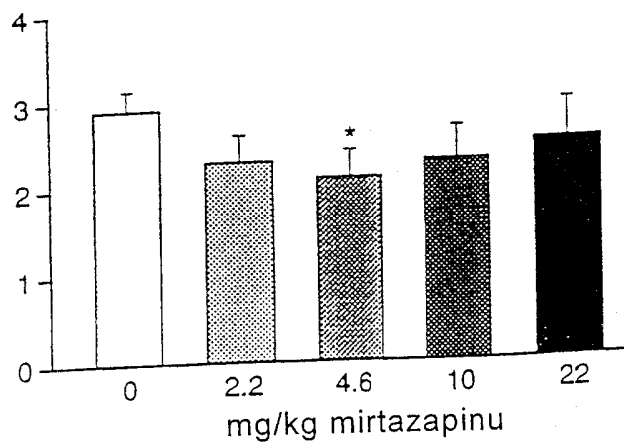
20.12.99

PV 1999-3431

1/2

Obr. 1

Střední hodnocení
šplhacího testu $\pm$ S.E.M



20.12.99

PV 1999 - 3431

2/2

Obr. 2

Střední hodnocení
šplhacího testu $\pm$ S.E.M

