



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **225 534**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 97 01068**

(22) A bejelentés napja: **1997. 06. 18.**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

(40) A közzététel napja: **1998. 08. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértésítőben: **2007. 02. 28.**

(30) Elsőbbségi adatok:  
**96201703.4 1996. 06. 19. EP**

(72) Feltaláló:  
**Nickolson, Victor Johannes, Oss (NL)**

(73) Jogosult:  
**N. V. Organon, Oss (NL)**

(74) Képviselő:  
**Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy  
iroda Kft., Budapest**

(54) **Mirtazapint és egy vagy több szelektív szerotoninújrafelvétel-  
inhibítort tartalmazó gyógyászati készítmény**

(57) Kivonat

A találmány tárgya mirtazapint, egy szelektív szerotoninújrafelvétel-inhibítort (SSRI) és gyógyászati al-  
kalmazható segédanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmény. Az SSRI vegyület elsősorban a következ-  
ők közül kerülhet ki: zimeldin, fluoxetin, fluvoxamin, ci-

talopram, cericlamin, femoxetin, sertralin, paroxetin, ifoxetin, cianodotiepin és litoxetin. A depressziós bete-  
gek kezelésére használható készítmény kevesebb mellékhatást okoz, mint a páciensek kizárólag mirtaza-  
pinnal vagy SSRI-vel történő kezelése.

**HU 225 534 B1**

A találmány tárgya mirtazapint és szelektív szerotonin-újrafelvétel-inhibitorokat (SSRI-eket) tartalmazó gyógyászati készítmény, mirtazapint és egy SSRI-tartalmú dóziszegységeket tartalmazó kiszerelés, és eljárás depresszióban szenvedő páciensek kezelésére.

A depresszió krónikus megbetegedés, amely minden korosztályt érint. Noha sok elérhető hatékony antidepresszáns szer létezik, a kezelések jelenlegi fegyvertára gyakran nem adekvát, az eredmények az összes kezelt eset kb. egyharmadában nem kielégítőek. A jelenleg használatos antidepresszánsok különböző csoportjai közül a szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók (SSRI) egyike a legsikeresebbeknek. Az SSRI-k nagyarányú 5HT-újrafelvétel-gátlást érnek el a noradrenalinújrafelvétel-gátláson felül. Az SSRI-k az 1980-as évek elejétől elérhetőek, és közülük a zemlidin volt az első piacon beszerezhető szer. További, kereskedelemben elérhető vagy fejlesztés alatt álló SSRI-k például fluoxetin, fluoxamin, citalopram, cericlamin, femoxetin, ifoxetin, cianodotiepin, sertralin, paroxetin és litoxetin. Noha nagy áttörést jelentő szerekként indultak az őket megelőző klasszikus antidepresszáns szerekekhez viszonyítva előnyös tulajdonságaiknak köszönhetően, az SSRI-knek sok kellemetlen mellékhatást tulajdonítanak. Ezek gyakran megakadályozzák az SSRI-k felhasználását depresszió kezelésére. Néhány kutató szerint továbbá a melankóliás depressziós szubpopulációba tartozó betegeknél az SSRI-k akár alárendelt szerepet is játszhatnak más antidepresszánsokhoz képest. Az SSRI-k legszembeszökőbb mellékhatásai fejfájás, hányinger, étvágytalanság, szexuális zavarok, mint anorgasmia és csökkent libidó. A szexuális működésbeli mellékhatások hosszú távú kezelés során könnyen feloldhatók.

Még hatékonyabb kezelés céljából gyakorta megvizsgálják a gyógyszerek kombinációs kezelésének a lehetőségét. A különféle hatásmechanizmusú antidepresszáns gyógyszerekkel kapcsolatos kombinációs terápiák elméleti megfontolásait és a szakterületen kapott eredményeket tárgyalja a következő irodalmi hely: Broekkamp és munkatársai, J. Med. Chemistry, 38. kötet, 461–4633. oldalak (1995). Az ilyen kombinációk néha hatékonyabbnak bizonyulnak, mint az egyes gyógyszerek, és általában a mellékhatások kölcsönös növelését okozzák.

Úgy találtuk, hogy mirtazapin alkalmazása – ami az egyik legújabb antidepresszáns szer, és amit a 4 062 848 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közöltek – képes kivédeni vagy legalábbis szignifikánsan csökkenteni az SSRI-k adagolása következtében fellépő mellékhatást.

Ez a tapasztalat annál meglepőbb, minthogy a mirtazapin és az SSRI-k sok sajátosságban osztoznak. Az SSRI-khez hasonlóan a mirtazapin alacsony affinitással rendelkezik a muszkarin chloinerg receptorokhoz, noradrenalinfelvétel szállítójához és alfa-1-adrenerg receptorokhoz. Továbbá mindkettő fokozza a szerotoninfelszabadulást. Az SSRI-ekkel szemben a mirtazapin nem gátolja a neuronok szerotoninfelvevő pumpáját. A mirtazapinkezelés legszignifikánsabb káros hatása

az aluszékonyság. A jelen találmány további előnye, hogy az SSRI-k csökkentik a mirtazapin mellékhatásait, ha a szereket együtt alkalmazzuk. A jelen találmány tehát két különböző antidepresszáns család adagolására vonatkozik, ahol mindkét szer kölcsönösen csökkenti a másik mellékhatásait. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy mindkét szer erősíti a másik antidepresszáns hatását. Következésképpen, ha az SSRI-eket mirtazapinnal együtt adagoljuk, több páciens számára alkalmazhatóvá válik, lévén a terápiás hatás fennmarad vagy megerősödik.

Így egy szempontból a jelen találmány tárgya egy olyan kombináció, amely mirtazapint vagy annak gyógyászatiilag alkalmazható sóját és egy vagy több SSRI-t vagy azok gyógyászatiilag alkalmazható sóit tartalmazza, előnyösen egy SSRI-t tartalmazva. Legelőnyösebben a kombináció mirtazapint tartalmaz egy SSRI-vel. Az ilyen említett kombinációkra a továbbiakban mint a találmány szerinti kombinációkra hivatkozunk.

Megjegyezzük, hogy a kombináció vegyületeit adagolhatjuk együttesen, mindegyiküket azonos vagy különböző gyógyászati készítményben vagy egymást követően. Ha egymás után adagoljuk őket, a második vagy további aktív résztvevő alkalmazásának időbeli eltolódása nem lehet annyi, hogy az aktív résztvevők kombinációs hatásának előnye elveszzen.

Megfelelő sók közé tartoznak a savaddíciós sók, például sósav, fumársav, maleinsav, citromsav vagy borostyánkősav – ezeket a savakat csak példaként említjük, korlátozási szándék nélkül.

Megjegyezzük továbbá, hogy a mirtazapin, az SSRI-k és azok sói egy vagy több kiralitáscentrumot tartalmazhatnak, és sztereoizomereként lehetnek jelen, beleértve a diasztereomereket és enantiomereket. A jelen találmány tárgykörébe beletartoznak a fent említett sztereoizomerek és a vegyületek és sóik egyedi (R)- és (S)-enantiomerjei, lényegében tisztán, azaz kevesebb mint 5%, előnyösen kevesebb mint 2%, és különösen kevesebb mint 1% másik enantiomerrel együtt, és ezen enantiomerek bármely arányú keveréke, beleértve a racém keverékeket is, amelyek a két enantiomert lényegében azonos mennyiségeit tartalmazzák.

A jelen találmány tárgya továbbá a találmány szerinti kombinációk terápiás felhasználása, részletesebben a depresszió kezelésében és megelőzésében való felhasználása.

A találmány tárgya továbbá a jelen találmány szerinti kombinációk felhasználása olyan antidepresszáns hatású gyógyszer előállítására, melynek mellékhatásai minimálisak. A jelen találmány tárgya továbbá mirtazapin felhasználása gyógyszer előállítására, amely egy vagy több SSRI-vel együtt vagy felváltva adagolandó depresszió kezelésére. Továbbá egy SSRI is használható egy fenti gyógyszer előállításában a mirtazapinnal való együttes vagy felváltva történő alkalmazás céljára.

A találmány tárgya továbbá mirtazapin és SSRI felhasználása olyan antidepresszáns hatású gyógyszer előállítására, amelyik nem idéz elő fejfájást, hányingert, étvágytalanságot vagy szexuális funkciózavart.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás depresszióban szenvedő állatok, például emlősök – ideértve az embert – kezelésére, amely a találmány szerinti kombináció hatékony mennyiségének alkalmazását jelenti.

A találmány szerinti eljárásra az összes SSRI esetén alkalmazható. Például a mirtazapint vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sóját kombinálhatjuk az alábbiakkal: fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, cericlamin, femoxetin, sertralin, paroxetin, ifoxetin, cianodotiepin és litoxetin vagy ezek gyógyszeriatilag alkalmazható sói. Előnyös a mirtazapin kombinációja a fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, sertralin és paroxetin közül eggyel vagy többel. Előnyös a mirtazapin vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sójának kombinációja fluoxetinnel vagy annak gyógyszeriatilag alkalmazható sójával. A legelőnyösebb kombináció mirtazapin és fluoxetin.

A mirtazapin (vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sója) és egy SSRI (vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sója) kombinációjának a mennyiségétől elvárjuk, hogy hatékony aktivitást fejtsen ki, ami természetesen változó lesz, és végső soron a gyakorló orvos belátására bízott. A figyelembe veendő faktorok közé tartozik az alkalmazás módja, a készítmény természete, az élőlény testtömege, életkora és általános állapota és a kezelendő betegség természete és súlyossági foka.

Általában a mirtazapin vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sójának megfelelő dózisa humán adagolás esetén 0,01–30 mg/testsúly-kg közti sávban mozog naponta, előnyösen 0,1–5 mg/testsúly-kg/nap sávban, és legelőnyösebben 0,3–1,0 mg/testsúly-kg/nap sávban.

Általában egy SSRI vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sójának megfelelő mennyisége humán alkalmazásra 0,01–50 mg/testsúly-kg közti sávban mozog naponta, előnyösen 0,1–1 mg/testsúly-kg/nap sávban. A fluoxetin esetében a megfelelő dózis 0,01–10 mg/testsúly-kg sávban mozog naponta, előnyösen a 0,1–1 mg/testsúly-kg/nap sávban.

Ha másképp nem jelzik, az aktív résztvevők tömegét a szerek saját tömegével fejezzük ki. A kívánt dózist előnyösen két, három, négy, öt vagy több al dózissal osztjuk a nap megfelelő időpontjaiban való adagolás céljából. Ezeket a al dózisokat egységdózis formájában adagolhatjuk, például 5–50 mg, előnyösen 10 mg mirtazapintartalommal. Az SSRI 10–100 mg-os, előnyösen 10–50 mg-os egységdózis formában adagolható. A fluvoxamin adagolásra alkalmas dóziségség formája 50–100 mg, a paroxetin dóziségsége 20 mg és a sertraline 50 mg. Fluoxetin esetében a szokásos dóziségség 20 mg.

A kombináció aktív résztvevőinek számító komponenseit egy állatnak, például emlősnek, ideértve az embert, konvencionális módon adagolhatjuk terápiás célból.

Bár a kombináció aktív résztvevőit alkalmazhatjuk nyers kémiai szerként is, előnyösebb gyógyszeriatilag készítmény formájában adni őket. A jelen találmány szerinti gyógyszeriatilag készítmények az aktív résztvevőket (azaz mirtazapin vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sójának és egy vagy több SSRI-nek vagy gyógyszeriatilag

alkalmazható sóinak kombinációját) egy vagy több gyógyszeriatilag alkalmazható vivőanyaggal vagy adalék anyaggal, adott esetben egyéb terápiás szerekkel együtt tartalmazzák. A vivőanyagoknak alkalmazhatónak kell lenniük kompatibilitás szempontjából a készítmény többi résztvevőivel, és nem lehetnek károsak a kezelt személyre nézve. Ha a kombináció egyes résztvevőit külön-külön alkalmazzuk, általában mindegyiküket gyógyszeriatilag készítmény formájában adjuk.

Megfelelő készítmények közé tartoznak az orális, rektális, nazális, helyi (köztük transzdermális, bukkális és szublingvális), vaginális vagy parenterális (köztük szubkután, intramuszkuláris, intravénás és intradermális) adagolásra alkalmas formák. A készítmények a gyógyszergyártás területén jól ismert eljárások bármelyikével előállíthatók, például az alábbiak által közölt módszerek felhasználásával: Gennaro és munkatársai, Remington's Pharmaceutical Sciences (28. kiadás, Mack Publishing Company, 1990, lásd különösen 8. rész: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture). Ezen eljárások magukban foglalják azt a lépést, melynek során az aktív résztvevőt a vivőanyaggal kapcsolatba hozzuk, ami egy vagy több járulékos résztvevőt tartalmaz. Ilyen járulékos résztvevők közé a területen szokásosak tartoznak, mint töltőanyagok, ragasztóanyagok, hígítószerke, dezintegrálószerke, kenőanyagok, színezőszerke, ízesítőszerke és nedvesítőszerke.

Az orális alkalmazásra megfelelő készítményeket adhatjuk kimért egységekben, mint pilula, tableta vagy kapszula, melyek mindegyike az aktív résztvevő előre meghatározott mennyiségét tartalmazza; porban vagy granulátumban vagy oldat vagy szuszpenzió formájában. Az aktív résztvevő lehet bolusz vagy paszta formájában is, vagy létezhet liposzómákban is.

A rektális beadásra szánt készítmény lehet kúp vagy beöntés.

Parenterális alkalmazásra megfelelő készítmények közé tartoznak a vizes és nemvizes steril injekciók. A készítmények lehetnek egységdózis- vagy többszörös dózistartalmúak, például lezárt ampullák és üvegampullák, és fagyaszttva szárítva (liofilizálva) tárolhatók, így csak a steril folyékony vivőanyag, például víz hozzáadását igénylik felhasználás előtt.

Nazális inhaláció útján alkalmazott megfelelő készítmények közé tartoznak a finom porok vagy permetek, amelyeket kimért adagolást biztosító nyomású aeroszolok, permetezők vagy belélegzők révén állíthatók elő.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszeriatilag készítmény előállítására, amely magában foglalja a mirtazapin (vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sója) és egy vagy több SSRI (vagy gyógyszeriatilag alkalmazható sója) kombinációjának egy vagy több gyógyszeriatilag alkalmazható vivőanyaggal való érintkeztetését.

Egy megvalósítási formában a mirtazapin és egy vagy több SSRI keveréke egységdózis formában egy gyógyszeriatilag készítményben lehet jelen, például tableta, pilula, kapszula és hasonló formájában alkalmazva. Ezek a dózisformák ismertek a területen, például a fenti referenciában kerültek ismertetésre, lásd Gennaro

és munkatársai, Remington's Pharmaceutical Sciences (28. kiadás, Mack Publishing Company, 1990, lásd különösen 8. rész: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture), azaz a vegyületeket összepréselhetjük szilárd dózisegységekbe, mint pilula, tableta, vagy előállíthatunk belőlük kapszulát vagy kúpot. Gyógyászati-lag alkalmazható folyadékok útján a vegyületeket alkalmazhatjuk injekciós készítményként is oldat, szuszpenzió, emulzió formájában, vagy mint sprayt, például nazális sprayt.

Dózisegységek, például tabletták előállításához szokásos adalék anyagok, mint töltőanyagok, színezőszerek, polimeres kötőanyagok és hasonlók használatra jön szóba. Általában bármely olyan gyógyászati-lag alkalmazható adalék anyag használható, amelyik nem gátolja az aktív vegyületek hatását. Az aktív résztvevők megfelelő mennyiségei például egy tablettában tipikusan 5–50 mg mirtazapin és 5–100 mg SSRI. Egy speciális esetben a tableta 15 mg mirtazapint és 20 mg fluoxetint tartalmaz. 100 mg-nál több SSRI alkalmazása válhat szükségessé, ha az SSRI-k alacsony belső aktivitásúak.

A készítményben alkalmazható megfelelő vivőanyagok közé tartozik a laktóz, keményítő, cellulózszármazékok és hasonlók, és ezek keveréke, megfelelő mennyiségben alkalmazva.

Napjainkban egyre gyakrabban a gyógyászati készítményeket a betegnek olyan „páciens csomagjában” írják fel, ami az egész kúra gyógyszerelését tartalmazza egyetlen csomagban, általában egy buborékfóliában. A „páciens csomagja” előnyösebb a tradicionális felírásnál, ahol a gyógyszerész nagy mennyiségű gyógyszerkészletből dozírozza a páciens részét, mivel a páciensek mindig hozzáférhetnek a „páciens csomagjában” helyezett adaghoz, ami általában hiányzik a tradicionális felírásnál. A csomagba foglalás javította a pácienseknek a kezelőorvos utasításaival való együttműködési készségét.

Egy további megjelenési formában a csomag különböző dózisegységeket tartalmaz, melyek közül egy vagy több mirtazapint vagy gyógyászati-lag alkalmazható sóját, valamint egy vagy több SSRI-t vagy gyógyászati-lag alkalmazható sóját tartalmazza. A mirtazapint (vagy gyógyászati-lag alkalmazható sóját) tartalmazó dózisegységek az aktív résztvevő megfelelő mennyiségét tartalmazzák, például 5–50 mg mirtazapint és például 10–30 mg SSRI-t. A csomagolás elegendő tablettát, kapszulát vagy hasonlót tartalmaz a beteg kezeléséhez egy előre meghatározott időtartamig, például 2 hétig, 1 hónapig vagy 3 hónapig.

A páciensek kezelhetők természetesen elkülönített dózisegységek használatával is, melyek mindegyike tartalmaz mirtazapint vagy egy SSRI-t. Ezeket a különálló dózisegységeket a fent ismertetett csomagok körébe soroljuk.

A jelen találmány tárgya továbbá olyan páciens-csomag, amely mirtazapint és egy SSRI-t tartalmaz, továbbá információt az aktív hatóanyagok együttes kombinációjában való alkalmazására vonatkozó utasításokkal.

A mirtazapint a 4 062 843 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint állíthatjuk elő, amely itt referenciaként szerepel.

Az SSRI-eket a területen ismert bármely eljárással előállíthatjuk. Például a fluoxetint és gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sóit bármely hasonló szerkezetű vegyületek előállítására alkalmas, a területen ismert eljárással előállíthatjuk. Szokásosan a vegyületeket a 4 314 081 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás módszerei szerint állítják elő. A fluoxetintartalmú gyógyászati készítményeket a 4 194 009 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. A 4 314 081 és 4 194 009 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások itt referenciaként szerepelnek.

A találmányt a következő példákkal ismertetjük közelebbről.

#### 1. példa

20 Fluoxetin okozta szexuális funkciózavar patkányban

Hím patkányokat egyesével kis ketrecekbe helyeztünk. A megfigyelést folyamatosan végeztük. A patkányok fluoxetinkezelésének eredményeképpen átlagosan 2,1±0,3 spontán erekciójuk volt ejakulációval. Ez megfelel a Berendsen és Broekkamp által publikált munkának (European J. Pharmacol. 135: 279–287, 1987).

30 Ha a patkányokat mind fluoxetinnel, mind mirtazapinnal kezeltük, kifejezett és statisztikailag szignifikáns csökkenés mutatkozott az erekció előfordulásában. A mirtazapin 0,1 mg/kg dózisa elegendő a fluoxetin szexuális funkcióra kifejtett abnormális hatásának megakadályozására.

35 Az átlagot 11 patkány vizsgálatával nyertük:  
Fluoxetin 22 mg/kg szubkután (sc.): 2,0±0,3 erekció.  
Fluoxetin 22 mg/kg sc.+mirtazapin 0,1 mg/kg sc.: 0,2±0,1 erekció.  
Fluoxetin 22 mg/kg sc.+mirtazapin 0,22 mg/kg sc.: 0,4±0,2 erekció.

40

#### 2. példa

45 Fluoxetin okozta étvágycsökkenés kezelése  
Patkányokat 30 percre olyan ketrecbe helyeztünk, amelyben tetszés szerinti táplálék volt elérhető számukra. 14,5±1,8 grammot ettek (7 patkány átlaga). Az élelem élő húskukacokat tartalmazott.

50 A sc. 30 mg/kg fluoxetinnel kezelt patkányok csak 3±0,4 grammot ettek. Ez 80%-os csökkenést jelent. Ha ilyen összehasonlítást tettünk 2 mg/kg mirtazapin sc. együttdadásával, a csökkenés csak 40% volt. Ez egyértelmű, de részleges antagonizmus a mirtazapin részéről a fluoxetin étvágycsökkentő hatására vonatkozólag.

55

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Mirtazapint vagy gyógyászati-lag alkalmazható sóját és egy vagy több szelektív szerotoninújrafelvétel-inhibitor vegyületet (SSRI vegyületet) vagy gyógyászati-lag alkalmazható sóját tartalmazó kombináció.

60

2. Az 1. igénypont szerinti kombináció, amelyben az SSRI az alábbiak közül választott: zimeldin, fluoxetin, fluoxamin, citalopram, cericlamin, femoxetin, ifoxetin, cianodotiepin, sertralin, paroxetin és litoxetin.

3. Az 1. igénypont szerinti kombináció, amely mirtazapint és fluoxetint tartalmaz.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti kombináció depresszió kezelésében való felhasználásra.

5. Gyógyászati készítmény, amely az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti kombinációt egy vagy több gyógyászati alagazható vivőanyaggal kapcsolva tartalmazza.

6. Mirtazapin és egy vagy több SSRI vegyület felhasználása antidepresszáns hatású, minimális mellékhatású gyógyszer előállítására.

5 7. Egy vagy több SSRI felhasználása gyógyszer előállítására, melyet mirtazapinnal együttesen vagy egymás után adagolunk depresszió kezelésére.

8. Mirtazapin felhasználása gyógyszer előállítására, melyet egy vagy több SSRI-vel együttesen vagy egymás után alkalmazunk depresszió kezelésére.

10 9. Elkülönített dózisegységeket tartalmazó kiszerelés, amelyek közül egy vagy több dózisegység mirtazapint és egy vagy több másik dózisegység egy SSRI-t, előnyösen fluoxetint tartalmaz.