

CAVELIER

ABOGAD S

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: caveller_colomsa1.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
-BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.

ENTRADA Y OTENCIO
Indicaciones : 01030479 00000001 Folios: 41
Fecha (P.D.): 2001-02-16 16:45:51
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 359 DEPTO. DE
Dependencia: 220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia : Expediente No. 01.003.479
Solicitante : AKZO NOBEL N.V..
Asunto : Solicitud de patente para:
"COMBINACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO
DE LA DEPRESIÓN Y TRASTORNOS RELACIONADOS QUE
COMPRENDE MIRTAZAPINA"
Fecha de solicitud : 18 de enero de 2001

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente europea No. 00200189.9 del 19 de enero de 2000, junto con la respectiva traducción de su carátula, descripción y reivindicaciones de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 16 FEB. 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 11214-801-023-7
JJC-ID-128



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

36

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

00200189.9

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

**DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 12/01/01
LA HAYE, LE**

EPA/EPO/OEB Form 1014 - 02.01



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

45
37

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 00200189.9

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: 19/01/00

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Akzo Nobel N.V.
6824 BM Arnhem
NETHERLANDS

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:

Pharmaceutical composition containing mirtazapine and gepirone for treating depression

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

A61K31/55, A61K31/506, // (A61K31/55, 31:506)

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LU/LV/MC/NL/PT/SE/SS
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

See for original title page 1 of the description.

DRUG COMBINATION FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION AND RELATED DISORDERS COMPRISING MIRTAZAPINE

The invention relates to a combination comprising mirtazapine, to a
5 package containing dosage units comprising mirtazapine, and to a method of treatment of depression and related disorders.

Disorders of the central nervous system, such as depression and anxiety
are illnesses that affect people of all ages. Although there are many
10 effective drugs available for treatment of these diseases, the currently available methods of treatment are often still not adequate. Most noteworthy is that there are no positive treatment results in about one third of all subjects with depression or anxiety and recovery in the
effectively treated group is slow, with an onset of effect at the earliest two
15 weeks after the start of drug treatment.

Mirtazapine (Org 3770; disclosed in US patent 4,062,848), or the newly
introduced drug gepirone (disclosed in US patent 4,423,049), are
examples of modern drugs for the treatments of depression and anxiety
with favourable side effect profiles and very low risks for a lethal
20 overdose.

For more effective treatment there is hope that the different mechanisms
of action of drugs enables complementary use, in the sense that patients
not responding to one drug, may turn out to be responsive to another
drug. Sometimes, drugs with the same therapeutic indication are
25 prescribed as combination therapy in order to profit from such a mutually supplementary effect although it is generally not recommended to combine antidepressant drugs in view of risks for cumulative side effects or synergistic toxic interactions (Schweitzer and Tuckwell, in Drug
Safety, Vol. 19, pp 455-464, 1998). Usually, if a seemingly positive effect
30 of a known drug combination occurs in an individual patient, the positive effect is due to only one of the drugs in the combination. More desirable is a truly synergistic effect of two drugs with the same indication, in the sense that the effect of the combination is superior over an additive effect of the effects of both drugs in an individual patient. There are only very
35 few synergistic therapeutic drug interactions known which have found acceptance in the area of treatment of central nervous system diseases. Most information is available on so-called augmentation therapy of

treatment resistant depression by addition of lithium to anti-depressant drugs. The use of such a combination is viewed with caution in view of the side effects of lithium (Hardy et al., *Journal Clin. Psychopharmacology*, vol. 17, pp 22-26, 1997). The results of a

5 combination of lithium with mirtazapine has been disclosed with favourable results, but the augmentation is not so strong that this combination would be selected as first choice treatment of depressive disorders (Bruijn et al., *Journal Clin. Psychiatry*, Vol. 59, pp 657-663, 1998).

10

It is therefore all the more surprising that a synergistic effect is found with mirtazapine and gepirone. This invention provides for a combination comprising an amount of mirtazapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and an amount of gepirone, or a pharmaceutically

15 acceptable salt or solvate thereof, optionally in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers, whereby the amount of gepirone and the amount of mirtazapine are such that the effect of the combination is more favourable than the added effects of the amounts of each drug separately. Thus, gepirone and mirtazapine truly have a

20 synergistic interaction when used in the treatment of depression and related disorders. As a consequence, the combined use of mirtazapine and gepirone has better effects in more patients in comparison to each drug alone. The better effect can reside in less side effects or a faster or more complete recovery in individual patients or in the overall result of

25 the treatment of a group of patients. The preferred use of the combination will be in the treatment of the before mentioned treatment-resistant depression, also known as refractory depression or treatment refractory depression.

30 The present invention thus concerns the administration of two different psychotropic drugs from different pharmacological categories, each drug enhancing the therapeutic efficacy of the other drug in the treatment of depression and related disorders.

35 The following specifications of the terms used above serve to clarify better what is provided by this invention.

The drug name mirtazapine also refers to the individual (R) and (S) enantiomers of mirtazapine. These can be used as their salts, substantially free, i.e. associated with less than 5%, preferably less than 2%, in particular less than 1% of the other enantiomer or as mixtures of such enantiomers in any proportions including racemic mixtures containing substantially equal amounts of the two enantiomers.

Unless otherwise stated all amounts of the active components refer to the weights of mirtazapine or gepirone as base. According to the terminology in this description the drugs gepirone and mirtazapine are the active ingredients or active components of the combination.

Pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts, for example, hydrochloric, fumaric, maleic, citric or succinic acid, these acids being mentioned only by way of illustration and without implied limitation.

The terms pharmaceutically acceptable carriers and excipients refer to those substances known in the art to be allowable as filler or carrier material in pills, tablets, capsules etc. The substances are usually approved for this purpose by health-care authorities and are inactive as pharmacological agents. A compilation of pharmaceutically acceptable carriers and excipients can be found in the Handbook of Pharmaceutical excipients (2nd edition edited by A. Wade and P.J. Weller; Published by the American Pharmaceutical Association, Washington and The Pharmaceutical Press, London in 1994). Specifically, lactose, starch, cellulose derivatives and the like, or mixtures thereof, can be used as carriers for the active components of the combination according to this invention.

The term combination refers to any presentation form in which the intention for combined use of mirtazapine and gepirone can be recognised.

Such combinations of mirtazapine and gepirone may in this description also be referred to as combinations according to the invention.

It will be appreciated that the compounds of the combination may be administered concomitantly, either in the same or different pharmaceutical formulation or sequentially. If there is sequential administration, the delay in administering the second (or additional) active ingredient should not be such as to lose the benefit of the efficacious effect of the combination of the active ingredients. A minimum requirement for a combination according to this description is that the combination should be intended for combined use with the benefit of the efficacious effect of the combination of the active ingredients. The intended use of a combination can be inferred by facilities, provisions, adaptations and/or other means to help using the combination according to the invention. For example, a combination can be made suitable by adding instructions or aids or even determinants for the combined use. Determinants for the combined use can, for example, reside in the properties of a dispenser of dosage units of the active ingredients of the combination. The active ingredients can thus be in separate dosage units, but still the combination can have a determinant inducing the use of the dosage units of the combination in a predetermined sequence and/or at pre-determined times by the properties of the dispenser. A preferred determinant for combined use is of course the formulation of both the active components of the combination in one pharmaceutical composition.

Thus according to one aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, comprising mirtazapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and gepirone, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The effects of mirtazapine and gepirone separately are usually referred to as anti-depressant effects, implying mood improving effects in depressed patients. However the effects of these drugs is not limited to an effect in depressed patients. Certain other diseases and symptoms influenced by the central nervous system are also known to improve with treatment with mirtazapine or gepirone. In more general terms, these drugs have psychotropic activity. This term refer here to any effect on the functioning of the central nervous system, useful to influence behaviour and feelings of well-being of mammals, in particular humans.

- The term 'depression and related disorders' refers to a medical field which can be understood by the skilled person by his knowledge of the current use of anti-depressant drugs. Those disorders known to respond positively to treatment with drugs classified as antidepressants are considered for the description of this invention as being related to depression. Such disorders are for example anxiety disorders, such as panic disorder, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, or chronic pain syndromes. It is well known that anti-depressant drugs have more general beneficial effects on behaviour and mental functioning which is not strictly limited to an effect on depression. Also included in the invention is the use in anxiety in the manner in which anti-depressant drugs are used, that is with extended use for a long term effect, which is to be distinguished from the use of typical anxiolytic drugs, also referred to as minor tranquillisers, which have an acute anxiety relieving and often sedative effect. The latter anxiolytic/sedative effect is usually ascribed to interactions with the GABA-receptor in the brain.
- Such pharmacological information can lead to placement of drugs in different categories. Independent from the medical categories 'anxiolytic', 'anti-depressant', 'neuroleptic' etc., or the chemical categories 'tetracyclics', 'benzodiazepines' etc., drugs can be categorised on basis of pharmacological mechanism. In this sense gepirone is often placed in another drug category than mirtazapine. Where the latter is referred to as an ' α_2 -blocker' or 'noradrenergic and selective serotonergic antagonist' ('NASSA'), gepirone is known as a partial 5-HT_{1A}-agonist'.
- While it is possible for the active ingredients of the combination to be administered as the raw chemical it is preferable to present them as a pharmaceutical composition, also referred to in this context as pharmaceutical formulation. Suitable compositions include those suitable for oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration. Pharmaceutical compositions according to the present invention

6

comprise mirtazapine or gepirone or a combination thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients and optionally other therapeutic agents. The present invention further provides compositions according to the invention for use in therapy of depression and related disorders. Furthermore, the invention includes the use of mirtazapine and gepirone in the manufacture of a medicament comprising mirtazapine and gepirone, having psychotropic activity with improved efficacy for therapy, in particular, of depression and related disorders. This medicament has an enhanced effect or less side effects in comparison to each drug alone. The preferred use of the medicament will be for the treatment of treatment-resistant depression. The invention includes as well the use of mirtazapine and gepirone in the manufacture of medicaments for administration in combination (either concomitantly or sequentially) with gepirone or mirtazapine, respectively, for the treatment of depression or related disorders.

An important aspect of the present invention is that it provides a method for the treatment of an individual of a vertebrate species, for example, a mammal including a human patient, suffering from depression or a related disorder, which method of treatment comprises administering an effective amount of mirtazapine in combination with gepirone. The desired daily doses for a treatment is preferably presented as a single dose or in two, or three sub-doses administered at appropriate intervals throughout the day. In practice this means among others to provide dosage units comprising mirtazapine and dosage units comprising gepirone in a combination or to provide dosage units comprising mirtazapine and gepirone for administration to a recipient or intake by a recipient for treatment.

Thus, in one embodiment of the invention a mixture of mirtazapine and gepirone may be presented as a pharmaceutical formulation in unit dosage form, for example, administered in the form of a tablet, pill, capsule and the like. Such dosage forms are known in the art, e.g. as described in the standard reference, Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). By means of pharmaceutically suitable liquids the

compounds can also be applied as an injection preparation in the form of a solution, suspension, emulsion, or as a spray, e.g. a nasal spray.

For the preparation of pharmaceutical compositions and more specifically dosing units, the present invention further includes a process for the preparation of a pharmaceutical formulation comprising mirtazapine and gepirone, which process comprises bringing an amount of mirtazapine (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and amount of gepirone (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) into association with one or more pharmaceutical excipients.

More commonly these days pharmaceutical formulations are prescribed to the patient in "patient packs" containing a number dosing units or ther means for administration of metered unit doses for use during a distinct treatment period in a single package, usually a blister pack. Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patients supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert contained in the patient pack, normally missing in traditional prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physicians instructions. Thus, the invention further includes a pharmaceutical formulation, as herein before described, in combination with packaging material suitable for said formulations. In such a patient pack the intended use of a formulation for the combination treatment of depression or related disorders can be inferred by instructions, facilities, provisions, adaptations and/or other means to help using the formulation most suitably for the treatment. Such measures make a patient pack specifically suitable for and adapted for use for treatment with the combination of the present invention.

Specifically, a further embodiment includes a package containing separate dosage units, one or more of which containing mirtazapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more of which containing gepirone or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A package contains enough tablets, capsules or the like to treat a patient for a pre-determined period of time, for instance for 2 weeks, 1 month or

3 months.

For the use of the combination of the present invention it should provide the active ingredients such that effective amounts for treatment are made available. The amount of a combination of mirtazapine (or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof) and gepirone (or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof), required to produce the efficacious effects will, of course, vary and is ultimately at the discretion of the medical practitioner. The factors to be considered include the route of administration and nature of the formulation, the recipient's body weight, age and general condition and the nature and severity of the disease to be treated.

In general, a suitable dose of mirtazapine for administration to a human will be in the range of 0.05 to 5 mg per kilogram body weight of the recipient per day, preferably in the range of 0.1 to 1.0 mg per kilogram body weight per day.

A suitable dose of gepirone for administration to a human will usually be in the range of from 0.01 to 3 mg per kilogram body weight of the recipient per day, preferably in the range of from 0.05 to 0.7 mg per kilogram body weight per day.

The compositions (formulations) according to this invention may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy, for example, using methods such as those described in Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture). Such methods include the step of bringing into association an active ingredient with a carrier which constitutes one or more accessory ingredients. Such accessory ingredients include those conventional in the art, such as, fillers, binders, diluents, disintegrants, lubricants, colorants, flavouring agents and wetting agents.

Formulations suitable for oral administration may be presented as

discrete units such as pills, tablets or capsules each containing a predetermined amount of active ingredient(s); as a powder or granules; as a solution or suspension. The active ingredient(s) may also be present as a bolus or paste, or may be contained within liposomes.

5

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository or enema.

10

For parenteral administration, suitable formulations include aqueous and non-aqueous sterile injection. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example, sealed vials and ampoules, and may be stored in a freeze dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, water prior to use.

15

Formulations suitable for administration by nasal inhalation include fine dusts or mists which may be generated by means of metered dose pressurised aerosols, nebulisers or insufflators.

20

For making dosage units, e.g. tablets, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like is contemplated. In general any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used. Suitable amounts of active ingredients are, for example, a tablet comprising 1 to 50 mg of mirtazapine and typically 1 to 30 mg of gepirone. In a specific example, a tablet comprising 15 mg of mirtazapine and 10 mg of gepirone is obtained.

25

Mirtazapine may be prepared using the method described in US 4,062,848 which is incorporated herein by reference.

30

Gepirone may be prepared by any method known in the art. Typically the compound is prepared by the methods described in US patent No. 4,423,049. Pharmaceutical compositions containing gepirone are disclosed in US 5,478,572. The contents of these documents are incorporated herein by reference.

35

The invention is further illustrated by the following examples.

- 5 Assays of antidepressant activity were conducted to demonstrate that combining mirtazapine and gepirone can potentiate their antidepressant profile. The assays selected were the defensive or marble burying in mice and EEG sleep-wake activity (ACSO) test in rats.

Example 1

10 Defensive burying test

Marble burying has been developed and validated as a pre-clinical assay of potential anxiolytic activity (Andrews and Broekkamp (1993).

- Procedures to identify anxiolytic or anxiogenic agents. In *Behavioural Neuroscience*, ed. A Sahgal, pp. 37-54. IRL Press, Oxford). The marble
15 burying test places a naive mouse into a novel environment containing 25 marbles (arranged on top of a saw dust surface). A reduction in the number of marbles buried by the mouse has been hypothesised to be an anxiolytic-like/anti-depressant-like effect.

- 20 Gepirone administered alone reduced marble burying with an ED₅₀ of 2.16 mg.kg⁻¹ with subcutaneous administration (S.C.). Mirtazapine administered alone reduced marble burying with an ED₅₀ of 5.5 mg.kg⁻¹ S.C. A further series of three separate experiments were conducted during which three single doses of mirtazapine (0.3, 1, 3 mg.kg⁻¹) were co-
25 administered S.C. with a range of S.C. gepirone doses (0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg.kg⁻¹). The co-administration of mirtazapine and gepirone dose dependently reduced the ED₅₀ of gepirone as the dose of mirtazapine increased (see Table I).

Table I. The effects of combining gepirone) and mirtazapine treatments on behaviour in the marble burying test of anxiolytic/antidepressant activity. Columns indicate treatment regime with pre-treatment time in minutes, doses administered, and calculated ED50.

5

	(mg.kg ⁻¹)	(mg.kg ⁻¹) mirtazapine	ED ₅₀ (mg.kg ⁻¹) Gepirone
Gepirone (-30')	-	0, 0.3, 1, 3, 10	2.16
Mirtazapine (-30')	0, 2.2, 4.6, 10, 22	-	5.5
Gepirone (-30') /Mirtazapine (-40')	0.3	0, 0.1, 0.3, 1, 3	0.75
Gepirone (-30') /Mirtazapine (-40')	1	0, 0.1, 0.3, 1, 3	0.5
Gepirone (-30') /Mirtazapine (-40')	3	0, 0.1, 0.3, 1, 3	0.4

Example 2
EEG test

The aim of this test was to characterise the effects on rat sleep-waking behaviour of gepirone alone and of gepirone after co-administration with mirtazapine. To this end additionally the effects of mirtazapine on it own were investigated. Sleep-waking behaviour was analysed by using electroencephalographic (EEG) recordings, electromyographic (EMG) recordings, and by recording a movement index. On the basis of these signals sleep-waking behaviour was automatically classified per 2 second periods into 6 classes: active waking, passive waking, light sleep, deep sleep, intermediate stage sleep and REM sleep (Ruigt et al. A large scale automated system for rat sleep staging. I. Methodology and technical aspects. Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.; 1989; 73:52-64).

Each experiment is performed simultaneously on 32 adult male Sprague-Dawley rats (Harlan Olac, Bicester, UK, weighing 250-800 g), subdivided into four treatment groups. Throughout the whole experiment the animals stay in recording cages and are only taken out to be injected with vehicle or test compound(s). Each experiment contains three sessions. The first session ("test session"), commencing at 10:00 AM with

9

a variable duration of 2-5 hours, serves as adaptation period and is used to assess the quality of the EEG and EMG signals recorded. The second and third sessions both start at 2:30 PM on two consecutive days and have a duration of 15.5 hours each. At the start of the second session all groups receive a vehicle treatment, at the start of the third session all groups receive their test compound(s). One of the treatment groups usually receives the vehicle treatment in both sessions to serve as a baseline for the other groups in the experiment. Separate experiments were done in which different single I.P. administered doses of either gepirone (1.0, 3.0, 10.0 mg/kg), or mirtazapine (2.2, 4.6, 10 mg/kg), or mirtazapine (2.2 mg/kg) in combination with gepirone (1.0, 3.0, 10 mg/kg) were tested. Gepirone was dissolved in 0.9% NaCl m/v in water (saline); mirtazapine was dissolved in 5% m/v Mulgofen (EL 719, GAF) in saline (= 0.9 % m/v NaCl in water).

Independently, in a comparable way a large number of reference compounds (Ruigt et al., Computer-based prediction of psychotropic drug classes based on a discriminant analysis of drug effects on rat sleep. Neuropsychobiology; 1993; 28:138-154). from different psychotropic drug classes (antidepressant [AD], antipsychotic [APS], hypnotic [HYP], anxiolytic [AXL], stimulant [STIM], anticonvulsant [AC]) was previously tested at different doses against placebo [PLAC] for their effects on rat sleep-waking behaviour. The effect profiles for these compounds at active doses were subjected to a discriminant analysis over these 6 psychoactive classes with placebo being added as an extra class. The resulting discriminant function was used to predict the pharmaco-therapeutic application area for gepirone alone and after co-administration with mirtazapine.

Results

The drug-induced changes in sleep waking behaviours after I.P. administration of mirtazapine, gepirone, and mirtazapine in combination with gepirone are presented in Tables II, III and IV. Tables list the effects of the tested compounds on several hypnogram parameters used for subsequent drug classification for two subsequent 3-hour periods after treatment and for the 5-hour dark period from 9-14 h after treatment.

Table II: Total effects over the period from 0 to 3 hours after drug injection

(Data are expressed as percentage change over control values)

Drug	mirt	gepir	gepir	gepir	Gepir + mirt	Gepir + mirt	gepir + mirt
Dose	2.2	1.0	3.0	10.0	1.0+2.2	3.0+2.2	10.0+2.2
N (drug/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
Median duration							
Active waking	19	-58*	-8	72	29	-14	100
Passive waking	-5	13	156*	198	22	229*	346*
Intermediate sleep	-85*	-11	-76	-100*	-97*	-90*	-100*
REM sleep	-88*	4	-83*	-100*	-85*	-100*	-100*
Light sleep	7	23	8	-2	-3	-10	-57*
Deep sleep	13	-2	-21	-63*	55	-41*	-93*
Latency from time of injection to							
Deep sleep	-36	24	24	268	34	1017	632
REM sleep	27	3	360*	673*	73	206	504

* p<0.05 (Mann-Whitney U-test)

5 Finally, the effect profiles of gepirone, mirtazapine, and the combination of gepirone and mirtazapine were calculated on the basis of vectors derived from the changes in sleep-wake organisation as shown in tables above. For each dose, the probability that the compound belongs to one of 7 defined classes was calculated.

10

These values are given in Table V as probability values and suggest that at 2.2 mg/kg mirtazapine has only a weak anti-depressant profile (22%). Gepirone at 3.0 mg/kg has a very weak antidepressant profile (28%) and behaves as an anxiolytic drug at 10.0 mg/kg (63%).

15

Table III: Effects over the period from 3 to 6 hours after drug injection
(Data are expressed as percentage change over control values)

Drug Org code	mirt	gepir	gepir	gepir	gepir	Gepir	gepir
					+ mirt	+ mirt	+ mirt
Dose	2.2	1.0	3.0	10.0	1.0+2.2	3.0+2.2	10.0+2.2
N (drug/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
Median duration							
Active waking	68	6	30	-18	36	-8	160*
Passive waking	17	5	13	-40	10	-2	4
Intermediate sleep	-74*	32	64*	56	-63	9	-76
REM sleep	-52*	20	-3	-50*	-2	-13	-99*
Light sleep	10	8	-2	35	-16	3	-25
Deep sleep	19	-5	-6	-19	35	5	49

* p<0.05 (Mann-Whitney U-test)

Table IV: Effects over the period from 9 to 15 hours after drug injection
(Data are expressed as percentage change over control values)

5

Drug	mirt	gepir	gepir	gepir	gepir	Gepir	gepir
					+ mirt	+ mirt	+ mirt
Dose	2.2	1.0	3.0	10.0	1.0+2.2	3.0+2.2	10.0+2.2
N (drug/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
Median duration							
Active waking	-16	-16	-37*	-23*	2	-33	-33
Passive waking	-8	38	55	7	-24	-57	-57
Intermediate sleep	111	-2	36	108*	-26	256	256
REM sleep	22	-12	40	64	40	47*	47*
Light sleep	27	14	67	23	1	-26*	-26*
Deep sleep	20	2	-7	-5	-4	124*	124*

* p<0.05 (Mann-Whitney U-test)

However, gepirone at 3.0 mg/kg in combination with 2.2 mg/kg

45

mirtazapine, scores clearly as an antidepressant already with a high probability of 68% (see numbers in bold face in table V). At 10.0 mg/kg the combination scores as an antidepressant (46%) with possible stimulant (32%) and anxiolytic (22%) properties.

5

Table V: Classification of the effects of tested compounds (mirtazapine, gepirone) into seven different classes by using a discriminant analysis procedure trained with a number of established reference compounds in the various classes. Probability score in percentage is given for each therapeutic class.

10

	Dose	AD	APS	STIM	AXL	HYP	AC	PLAC
	(mg/kg)							
Placebo	0	6	2	0	18	15	11	50
Mirtazapine	2.2	22	3	0	20	29	9	16
Placebo	0	16	2	0	25	14	10	34
Gepirone	1.0	1	31	0	6	20	7	35
	3.0	28	14	0	15	9	29	6
	10.0	16	3	12	63	0	6	0
Placebo	0	3	2	0	25	13	9	48
Mirtazapine + Gepirone	2.2 + 1.0	47	0	2	15	11	11	14
	2.2 + 3.0	68	0	0	26	0	5	0
	2.2+10.0	46	0	32	22	0	0	0

Key: AD = antidepressant; APS = antipsychotic; STIM = stimulant; HYP = hypnotic; AXL = anxiolytic; AC = anticonvulsant; PLAC = placebo

15

Conclusion

The combination of gepirone and mirtazapine reduced the ED₅₀ for marble burying and increased the EEG antidepressant classification beyond the simple additive effect predicted by single administration and thus demonstrates a synergistic action for the combined treatment.

20

19.01.2000

16

Claims

(54)

1. A combination comprising mirtazapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and gepirone, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, optionally in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers.
2. A combination according to claim 1, characterised in that the combination comprises a pharmaceutical composition which comprises both mirtazapine and gepirone, optionally in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers.
3. Use of mirtazapine and gepirone in the manufacture of a medicament having psychotropic activity with improved efficacy.
4. Use of mirtazapine in the manufacture of a medicament for administration in combination with gepirone for the treatment of depression or related disorders.
5. Use of gepirone in the manufacture of a medicament for administration in combination with mirtazapine for the treatment of depression or related disorders.
6. A method for the treatment of depression or a related disorder in an individual of a vertebrate species which comprises treating said individual with an effective amount of mirtazapine in combination with gepirone.
7. A patient pack containing means for administration of metered unit doses, which patient pack comprises mirtazapine and gepirone and means to help using the combination according to claim 1 or 2.

Abstract:

The invention relates to a combination comprising an amount of
5 mirtazapine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and
an amount of gepirone, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
thereof, optionally in association with one or more pharmaceutically
acceptable carriers, whereby the amount of gepirone and the amount of
10 mirtazapine are such that the effect of the composition is more favourable
than the added effects of the amounts of each drug separately. This
combination can be used in the treatment of depression and related
disorders, whereby the invention also provides for a new method of
treatment of depression and related disorders.

EPO - DG 1

19 01 2000

(54)

52
48

TRADUCCION: Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente europea No. 00200189.9 escrita en inglés para el invento denominado: **COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE CONTIENE MIRTAZAPINA Y GEPIRONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN.**

A N E X O S

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Certificado

Los documentos adjuntos son copias exactas de la solicitud de patente europea descrita en la siguiente página, como fue presentada originalmente.

Solicitud de patente No. 00200189.9

Por el Presidente de la Oficina de Patentes Europea

(Firmado Ilegible)

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

La Haya, 12/01/01

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

53
49

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Página 2 del certificado

Solicitud Nº 00200189.9

Fecha de presentación 19/01/00

Solicitante(s)

**Akzo Nobel N.V.
6824 BM Arnhem
Holanda**

**Título del invento: COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE CONTIENE MIRTAZAPINA Y
GEPIRONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION.**

Prioridades reivindicadas

País	Fecha	Archivo Nº
-------------	--------------	-------------------

Clasificación Internacional de Patente:

A61K31/55, A61K31/506, // (A61K31/55, 31:506)

Países contratantes designados en la fecha de presentación:

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR

Observaciones: Ver el título original de la solicitud Página 1 de la descripción.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a una combinación que comprende mirtazapina, a un envase que contiene unidades de dosificación que comprenden mirtazapina y a un método de tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.

Los trastornos del sistema nervioso central, tales como la depresión y ansiedad, son enfermedades que afectan a personas de todas las edades. A pesar de que hay muchos fármacos eficaces disponibles para el tratamiento de estas enfermedades, los métodos de tratamiento actualmente disponibles frecuentemente todavía no son adecuados. Lo más notable es que no hay resultados positivos del tratamiento en alrededor de un tercio de todos los sujetos con depresión o ansiedad, y la recuperación en el grupo tratado eficazmente es lenta, con un comienzo del efecto como mínimo dos semanas después del inicio del tratamiento con fármacos.

La mirtazapina (Org 3770; divulgada en la patente norteamericana US 4.062.848) o el fármaco recientemente introducido gepiróna (divulgado en la patente norteamericana US 4.423.049) son ejemplos de fármacos modernos para los tratamientos de la depresión y la ansiedad, con perfiles favorables de efectos secundarios y muy bajo riesgo de sobredosis letal. Para un tratamiento más eficaz, existe la esperanza de que los diferentes mecanismos de acción de los fármacos permitan su uso complementario, en el sentido de que los pacientes que no responden a un fármaco, podrían responder a otro fármaco. Algunas veces, fármacos con la misma indicación

terapéutica se prescriben como terapia de combinación, con el fin de sacar provecho de este efecto suplementario mutuo, a pesar de que generalmente no se recomienda combinar fármacos antidepresivos, en vista de los riesgos de efectos secundarios acumulativos o interacciones tóxicas sinérgicas (Schweitzer y Tuckwell, en Drug Safety, Vol. 19, pp 455-464, 1998). Habitualmente, si un efecto aparentemente positivo de una combinación de fármacos conocida se produce en un paciente individual, el efecto positivo se debe sólo a uno de los fármacos de la combinación. Es más deseable un efecto verdaderamente sinérgico de dos fármacos con la misma indicación, en el sentido de que el efecto de la combinación sea superior a un efecto aditivo de los efectos de ambos fármacos en un paciente individual. Existen sólo muy pocas interacciones terapéuticas sinérgicas conocidas de fármacos que han encontrado aceptación en el área del tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central. La mayor parte de la información disponible es sobre la llamada terapia de aumento para la depresión resistente al tratamiento, mediante adición de litio a fármacos antidepresivos. El uso de esta combinación es mirado con cautela, en vista de los efectos secundarios del litio (Hardy y colaboradores, Journal Clin. Psychopharmacology, Vol. 17, pp 22-26, 1997). Los resultados de una combinación de litio con mirtazapina han sido divulgados como favorables, pero el aumento no es tan intenso como para que esta combinación sea seleccionada como tratamiento de primera elección para los trastornos depresivos (Bruijn y colaboradores, Journal Clin. Psychiatry, Vol. 59, pp 657-663, 1998).

Por lo tanto, es todavía más sorprendente que se haya encontrado un efecto sinérgico con mirtazapina y gepirona. Esta invención proporciona una combinación que comprende una cantidad de mirtazapina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad de gepirona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, donde la cantidad de gepirona y la cantidad de mirtazapina son tales que el efecto de la combinación es más favorable que los efectos sumados de las cantidades de cada fármaco por separado. Así, la gepirona y la mirtazapina verdaderamente tienen una interacción sinérgica cuando se usan en el tratamiento de la depresión y los trastornos relacionados. Como consecuencia, el uso combinado de mirtazapina y gepirona tiene mejores efectos en más pacientes en comparación con cada fármaco por sí solo. Los mejores efectos pueden residir en menos efectos secundarios o en una recuperación más rápida o más completa en pacientes individuales, o en el resultado general del tratamiento en un grupo de pacientes. El uso preferido de la combinación será en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento mencionada anteriormente, también conocida como depresión refractaria o depresión refractaria al tratamiento.

Luego, la presente invención se refiere a la administración de dos fármacos psicotrópicos distintos de diferentes categorías farmacológicas, donde cada fármaco aumenta la eficacia terapéutica del otro fármaco en el tratamiento de la depresión y los trastornos relacionados.

Las siguientes especificaciones de los términos usados más arriba sirven para aclarar mejor lo proporcionado por esta invención.

El nombre del fármaco mirtazapina también se refiere a los enantiómeros individuales (R) y (S) de la mirtazapina. Estos pueden usarse como sus sales, sustancialmente libres, o sea asociados con menos de 5%, de preferencia menos de 2%, en particular menos de 1% del otro enantiómero, o como mezclas de estos enantiómeros en cualquier proporción, incluyendo mezclas racémicas que contienen cantidades sustancialmente iguales de los dos enantiómeros.

A menos que se señale otra cosa, todas las cantidades de los componentes activos se refieren a los pesos de mirtazapina o gepirona como base. De acuerdo con la terminología en esta memoria, los fármacos gepirona y mirtazapina son los ingredientes activos o componentes activos de la combinación.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico, fumárico maleico, cítrico o succínico, mencionándose estos ácidos sólo a modo de ilustración y sin implicar ninguna limitación.

Los términos "vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sustancias conocidas en el arte que son permitidas como material de relleno o de vehículo en píldoras, tabletas, cápsulas, etc. Las sustancias habitualmente son aprobadas para este propósito por las autoridades sanitarias y son inactivas como agentes farmacológicos. Una recopilación de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables puede encontrarse en el "Handbook

of Pharmaceutical Excipients" (2a. edición, editado por A. Wade y P.J. Weller; publicado por The American Pharmaceutical Association, Washington y The Pharmaceutical Press, Londres en 1994). Específicamente, lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, pueden usarse como vehículos para los componentes activos de la combinación de acuerdo con esta invención.

El término "combinación" se refiere a cualquier forma de presentación en que pueda reconocerse la intención del uso combinado de mirtazapina y gepirona. Estas combinaciones de mirtazapina y gepirona también pueden denominarse en esta descripción "combinaciones de acuerdo con la invención". Se podrá apreciar que los compuestos de la combinación pueden ser administrados concomitantemente, ya sea en la misma formulación farmacéutica o en una diferente, o consecutivamente. Si hay una administración consecutiva, la demora en administrar el segundo ingrediente activo (o ingrediente activo adicional) no debe ser tal como para que se pierda el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. Un requisito mínimo para una combinación de acuerdo con esta descripción, es que la combinación debe estar destinada al uso combinado con el beneficio del efecto eficaz de la combinación de los ingredientes activos. El uso destinado de una combinación puede ser inferido por equipamiento, provisiones, adaptaciones y/u otros medios para ayudar a usar la combinación de acuerdo con la invención. Por ejemplo, una combinación puede hacerse adecuada agregándole instrucciones o auxiliares o incluso factores determinantes para el uso combinado. Los factores determinantes para el uso combinado pueden residir,

por ejemplo, en las propiedades de un dispensador de unidades de dosificación de los ingredientes activos de la combinación. Así, los ingredientes activos pueden estar en unidades de dosificación separadas, pero la combinación puede seguir teniendo un factor determinante que induce al uso de las unidades de dosificación de la combinación en una secuencia predeterminada y/o en tiempos predeterminados por las propiedades del dispensador. Por supuesto, un factor determinante preferido para el uso combinado es la formulación de ambos componentes activos de la combinación en una composición farmacéutica.

Así, de acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende mirtazapina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y gepirona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los efectos de la mirtazapina y la gepirona por separado habitualmente se denominan efectos antidepresivos, lo que implica efectos que mejoran el estado de ánimo en pacientes deprimidos. Sin embargo, los efectos de estos fármacos no se limitan a un efecto en pacientes deprimidos. Se sabe que algunas otras enfermedades y síntomas influenciados por el sistema nervioso central también mejoran por el tratamiento con mirtazapina o gepirona. En términos más generales, estos fármacos tienen actividad psicotrópica. Este término se refiere aquí a cualquier efecto sobre el funcionamiento del sistema nervioso central, útil para influenciar la conducta y la sensación de bienestar en los mamíferos, en particular los seres humanos.

El término "depresión y trastornos relacionados" se refiere a un campo médico que puede ser entendido por un experto en el arte por su conocimiento del uso actual de los fármacos antidepresivos. Estos trastornos, que se sabe que responden positivamente al tratamiento con fármacos clasificados como antidepresivos, se consideran para la descripción de esta invención como relacionados con la depresión. Estos trastornos son por ejemplo trastornos de ansiedad, tal como trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés post-traumático o síndromes de dolor crónico. Es bien sabido que los fármacos antidepresivos tienen efectos beneficiosos más generales sobre la conducta y el funcionamiento mental, que no se limitan estrictamente a un efecto sobre la depresión. También está incluido en la invención el uso en la ansiedad de la manera en que se usan los fármacos antidepresivos, o sea con un uso prolongado para un efecto a largo plazo, que debe diferenciarse del uso de los fármacos ansiolíticos típicos, también llamados tranquilizantes menores, que tienen un efecto agudo de alivio de la ansiedad y frecuentemente un efecto sedante. Este último efecto ansiolítico/sedante habitualmente se atribuye a interacciones con el receptor GABA en el cerebro.

Esta información farmacológica puede llevar a clasificar los fármacos en diferentes categorías. Independiente de las categorías médicas "ansiolítico", "antidepresivo", "neuroleptico", etc., o las categorías químicas "tetracíclicos", "benzodiazepinas", etc., los fármacos pueden clasificarse en base a su mecanismo farmacológico. En este sentido, la gepirona frecuentemente se coloca en una categoría

de fármacos diferente de la mirtazapina. Esta última se denomina "bloqueador α_2 " o "antagonista noradrenérgico y serotoninérgico selectivo" ("NASSA"), en tanto que la gepirona se conoce como un "agonista 5-HT_{1A} parcial".

A pesar de que es posible que los ingredientes activos de la combinación sean administrados como el producto químico en sí, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica, también denominada en este contexto formulación farmacéutica. Las composiciones adecuadas incluyen aquéllas apropiadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones farmacéuticas en las modalidades de la presente invención comprenden mirtazapina o gepirona o una combinación de las mismas, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. La presente invención además proporciona composiciones de acuerdo con la invención para el uso en la terapia de la depresión y trastornos relacionados. Además, la invención incluye el uso de mirtazapina y gepirona en la fabricación de un medicamento que comprende mirtazapina y gepirona, y que tiene actividad psicotrópica con eficacia mejorada para la terapia, en particular, de la depresión y los trastornos relacionados. Este medicamento tiene un efecto aumentado o menos efectos secundarios en comparación con cada fármaco por sí solo. El uso preferido del medicamento será para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. La invención incluye también el uso de mirtazapina y gepirona en la fabricación de

medicamentos para ser administrados en combinación (ya sea concomitante o consecutivamente) con gepirona o mirtazapina, respectivamente, para el tratamiento de la depresión o los trastornos relacionados.

Un aspecto importante de la presente invención es que proporciona un método para el tratamiento de un individuo de una especie de vertebrados, por ejemplo un mamífero incluyendo un paciente humano, que sufre de depresión o un trastorno relacionado, cuyo método de tratamiento comprende administrar una cantidad eficaz de mirtazapina en combinación con gepirona. Las dosis diarias deseadas para el tratamiento de preferencia se presentan como una dosis única o como dos o tres sub-dosis administradas a intervalos apropiados durante el día. En la práctica esto significa, entre otras cosas, proporcionar unidades de dosificación que comprenden mirtazapina y unidades de dosificación que comprenden gepirona en una combinación, o proporcionar unidades de dosificación que comprenden mirtazapina y gepirona para ser administradas a un receptor o para ser ingeridas por un receptor del tratamiento.

Así, en una modalidad de la invención, una mezcla de mirtazapina y gepirona puede ser presentada como una formulación farmacéutica en forma de dosis unitaria, por ejemplo administrada en la forma de una tableta, píldora, cápsula y similar. Estas formas de dosificación son conocidas en el arte, por ejemplo como se describe en la referencia estándar Gennaro y colaboradores, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a. Ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). Por medio de líquidos farmacéuticamente

adecuados, los compuestos también pueden ser aplicados como un preparado inyectable en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un rocío, por ejemplo un rocío nasal.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas y más específicamente unidades de dosificación, la presente invención además incluye un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende mirtazapina y gepirona, cuyo procedimiento comprende llevar una cantidad de mirtazapina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y una cantidad de gepirona (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) a una asociación con uno o más excipientes farmacéuticos.

Más comúnmente en estos días, las formulaciones farmacéuticas son prescritas al paciente en "envases para el paciente", que contienen un número de unidades de dosificación u otros medios para la administración de dosis unitarias medidas para el uso durante un período de tratamiento definido en un solo envase, habitualmente un envase consistente en una cubierta abovedada transparente sobre un respaldo de cartón ("blister pack"). Los envases para el paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en que un farmacéutico divide la cantidad de un producto farmacéutico destinado a un paciente a partir de un suministro a granel, de que el paciente siempre tiene acceso al inserto contenido en el envase para el paciente, que normalmente no se encuentra en las prescripciones tradicionales. Se ha demostrado que la inclusión de un inserto en el envase mejora el cumplimiento por parte del paciente de las instrucciones del médico. Así, la invención además incluye una formulación farmacéutica, como se

describió anteriormente, en combinación con un material de envase adecuado para dicha formulación. En este envase para el paciente, el uso destinado de una formulación para el tratamiento combinado de la depresión o trastornos relacionados, puede ser inferido por instrucciones, equipamiento, provisiones, adaptaciones y/u otros medios para ayudar a usar la formulación más adecuadamente para el tratamiento. Estas medidas hacen al envase para el paciente especialmente adecuado y adaptado para el uso en el tratamiento con la combinación de la presente invención.

Específicamente, otra modalidad incluye un envase que contiene unidades de dosificación separadas, una o más de las cuales contienen mirtazapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más de las cuales contienen gepirona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un envase contiene suficientes tabletas, cápsulas o similares para tratar a un paciente por un período de tiempo predeterminado, por ejemplo 2 semanas, 1 mes o 3 meses.

Para el uso de la combinación de la presente invención, se deben proporcionar los ingredientes activos de tal manera que estén disponibles en cantidades eficaces para el tratamiento. Por supuesto, la cantidad de una combinación de mirtazapina (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) y gepirona (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) requerida para producir los efectos eficaces, variará, y finalmente queda al criterio del profesional médico. Los factores a considerar incluyen la vía de administración y la naturaleza de la formulación, el peso

corporal, edad y estado general del receptor, y la naturaleza y gravedad de la enfermedad que será tratada.

En general, una dosis adecuada de mirtazapina para su administración a un ser humano estará en el rango de 0,05 a 5 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, de preferencia en el rango de 0,1 a 1,0 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Una dosis adecuada de gepiróna para su administración a un ser humano habitualmente estará en el rango de 0,01 a 3 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, de preferencia en el rango de 0,05 a 0,7 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Las composiciones (formulaciones) de acuerdo con esta invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en el arte de la farmacia, por ejemplo usando métodos como los descritos en Gennaro y colaboradores, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a. Ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). Estos métodos incluyen el paso de formar una asociación de un ingrediente activo con un vehículo constituido por uno o más ingredientes secundarios. Estos ingredientes secundarios incluyen los convencionales en el arte, tales como rellenos, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes y agentes mojantes.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas, tales como píldoras, tabletas o cápsulas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente(s) activo(s); como un

polvo o gránulos; como una solución o suspensión. El o los ingredientes activos también pueden estar presentes como un bolo o pasta, o pueden estar contenidos dentro de liposomas.

Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio o enema.

Para la administración parenteral, las formulaciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa o no acuosa. Las formulaciones pueden ser presentadas en contenedores de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo frascos sellados y ampollas, y pueden ser almacenadas en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes del uso.

Las formulaciones adecuadas para la administración por inhalación nasal incluyen rocíos o neblinas finas, que pueden ser generadas por medio de aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

Para fabricar las unidades de dosificación, por ejemplo tabletas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Las cantidades adecuadas de los ingredientes activos son, por ejemplo, una tableta que comprende 1 a 50 mg de mirtazapina y típicamente 1 a 30 mg de gepirona. En un ejemplo específico, se obtiene una tableta que comprende 15 mg de mirtazapina y 10 mg de gepirona.

La mirtazapina puede prepararse usando el método descrito en la patente norteamericana US 4.062.848, que se incorpora aquí por referencia.

La gepirona puede prepararse por cualquier método conocido en el arte. Típicamente, el compuesto se prepara por los métodos descritos en la patente norteamericana US 4.423.049. Composiciones farmacéuticas que contienen gepirona se divulgan en la patente norteamericana US 5.478.572. Los contenidos de estos documentos se incorporan aquí por referencia.

La invención se ilustra mejor mediante los siguientes ejemplos.

Se efectuaron ensayos de actividad antidepresiva para demostrar que, combinando mirtazapina y gepirona, se puede potenciar su perfil antidepresivo. Los ensayos seleccionados fueron la prueba defensiva o de entierro de bolitas en ratones y la prueba de actividad sueño-vigilia por EEG (ACSO) en ratas.

Ejemplo 1

Prueba defensiva de entierro

El entierro de bolitas ha sido desarrollado y validado como un ensayo preclínico de actividad ansiolítica potencial (Andrews y Broekkamp (1993). Procedures to identify anxiolytic or anxiogenic agents [Procedimientos para identificar agentes ansiolíticos o ansiogénicos]. En Behavioural Neuroscience, Ed. A. Sahgal, pp. 37-54. IRL Press, Oxford). En la prueba de entierro de bolitas, se coloca un ratón ingenuo en un ambiente novedoso que contiene 25 bolitas (dispuestas encima de una superficie de aserrín). Se ha planteado la hipótesis de que una reducción en el número de bolitas enterradas por el ratón es un efecto de tipo ansiolítico/antidepresivo.

68
64

La gepirona administrada por sí sola redujo el entierro de bolitas con una ED_{50} de $2,16 \text{ mg.kg}^{-1}$ por administración subcutánea (S.C.). La mirtazapina administrada por sí sola redujo el entierro de bolitas con una ED_{50} de $5,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ S.C. Se efectuó otra serie de tres experimentos separados, durante los cuales tres dosis únicas de mirtazapina ($0,3$, 1 y 3 mg.kg^{-1}) fueron coadministradas S.C. con un rango de dosis de gepirona S.C. (0 , $0,1$, $0,3$, 1 y 3 mg.kg^{-1}). La coadministración de mirtazapina y gepirona redujo, en forma dependiente de la dosis, la ED_{50} de gepirona a medida que aumentaba la dosis de mirtazapina (véase Tabla I).

Tabla I. Los efectos de combinar tratamientos con gepirona y mirtazapina sobre la conducta en la prueba de entierro de bolitas para actividad ansiolítica/antidepresiva. Las columnas indican el régimen de tratamiento con tiempo de pretratamiento en minutos, dosis administradas y ED_{50} calculada.

	<u>(mg.kg⁻¹) de</u> <u>Mirtazapina</u>	<u>(mg.kg⁻¹) de</u> <u>Gepirona</u>	<u>ED₅₀ (mg.kg⁻¹)</u> <u>de Gepirona</u>
Gepirona (-30')	-	0, 0,3, 1, 3, 10	2,16
Mirtazapina (-30')	0, 2,2, 4,6, 10, 22	-	5,5
Gepirona (-30') /Mirtazapina (-40')	0,3	0, 0,1, 0,3, 1, 3	0,75
Gepirona (-30') /Mirtazapina (-40')	1	0, 0,1, 0,3, 1, 3	0,5
Gepirona (-30') /Mirtazapina (-40')	3	0, 0,1, 0,3, 1, 3	0,4

Ejemplo 2

Prueba de EEG

El objetivo de esta prueba fue caracterizar los efectos, sobre la conducta de sueño-vigilia en la rata, de la gepirona sola y de la gepirona después de la coadministración con mirtazapina. Con este fin, se investigaron adicionalmente los efectos de la mirtazapina por sí sola. La conducta de sueño-vigilia fue analizada usando registros electroencefalográficos (EEG), registros electromiográficos (EMG), y registrando un índice de movimientos. Sobre la base de estas señales, la conducta de sueño-vigilia fue clasificada automáticamente por períodos de 2 segundos en 6 clases: vigilia activa, vigilia pasiva, sueño ligero, sueño profundo, sueño de etapa intermedia y sueño REM (Ruigt y colaboradores, A large scale automated system for rat sleep staging [Un sistema automatizado a gran escala para las etapas del sueño en la rata]. I. Methodology and technical aspects. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*; 1989; 73:52-64).

Cada experimento se efectúa simultáneamente en 32 ratas adultas macho Sprague-Dawley (Harlan Olac, Bicester, UK, con un peso de 250-800 g), subdivididas en cuatro grupos de tratamiento. Durante todo el experimento, los animales permanecen en jaulas de registro y sólo se sacan para ser inyectados con vehículo o compuesto(s) de prueba. Cada experimento contiene tres sesiones. La primera sesión ("sesión de prueba"), que comienza a las 10:00 AM con una duración variable de 2-5 horas, sirve como período de adaptación y se usa para evaluar la calidad de las señales de EEG y EMG registradas. Las sesiones segunda y tercera empiezan ambas a

las 2:30 PM en dos días consecutivos, y tienen una duración de 15,5 horas cada una. Al comienzo de la segunda sesión, todos los grupos reciben un tratamiento con vehículo, al comienzo de la tercera sesión todos los grupos reciben su(s) compuesto(s) de prueba. Uno de los grupos de tratamiento habitualmente recibe el tratamiento con vehículo en ambas sesiones para servir como línea de base para los otros grupos en el experimento. Se efectuaron experimentos separados en que se ensayaron diferentes dosis únicas administradas I.P. ya sea de gepirona (1,0, 3,0, 10,0 mg/kg), o de mirtazapina (2,2, 4,6, 10 mg/kg), o de mirtazapina (2,2 mg/kg) en combinación con gepirona (1,0, 3,0, 10 mg/kg). La gepirona se disolvió en NaCl al 0,9% m/v en agua (suero fisiológico); la mirtazapina se disolvió en Mulgofen (EL 719, GAF) al 5% m/v en suero fisiológico (= NaCl al 0,9% m/v en agua).

Independientemente, de una manera comparable, un gran número de compuestos de referencia (Ruigt y colaboradores, Computer-based prediction of psychotropic drug classes based on a discriminant analysis of drug effects on rat sleep [Predicción computacional de las clases de fármacos psicotrópicos basada en un análisis discriminante de los efectos de los fármacos sobre el sueño de las ratas]. Neuropsychobiology; 1993; 28:138-154) de diferentes clases de fármacos psicotrópicos (antidepresivos [AD], antipsicóticos [APS], hipnóticos [HYP], ansiolíticos [AXL], estimulantes [STIM], anticonvulsivantes [AC]) fueron ensayados previamente a diferentes dosis contra placebo [PLAC], en cuanto a sus efectos sobre la conducta de sueño-vigilia en la rata. Los perfiles de efecto para estos compuestos a dosis activas fueron sometidos a

un análisis discriminante a través de estas 6 clases de compuestos psicoactivos, agregándose placebo como una clase adicional. La función discriminante resultante fue usada para predecir el área de aplicación fármaco-terapéutica para la gepirona sola y después de la coadministración con mirtazapina.

Resultados

Los cambios inducidos por fármacos en las conductas de sueño-vigilia después de la administración I.P. de mirtazapina, gepirona, y mirtazapina en combinación con gepirona, se presentan en las Tablas II, III y IV. Las tablas indican los efectos de los compuestos ensayados sobre varios parámetros del hipnograma usados para la clasificación subsiguiente de los fármacos, durante dos periodos subsiguientes de 3 horas después del tratamiento y para el periodo oscuro de 5 horas de 9-14 horas después del tratamiento.

77
68

Tabla II: Efectos totales durante el período de 0 a 3 horas después de la inyección del fármaco

(Los datos se expresan como porcentaje de cambio sobre los valores de control)

Fármaco	<u>mirt</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u> <u>+ mirt</u>	<u>gepir</u> <u>+ mirt</u>	<u>gepir</u> <u>+ mirt</u>
Dosis	2,2	1,0	3,0	10,0	1,0+2,2	3,0+2,2	10,0+2,2
N (fármaco/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
<u>Duración media</u>							
Vigilia activa	19	-58*	-8	72	29	-14	100
Vigilia pasiva	-5	13	156*	198	22	229*	346*
Sueño intermedio	-85*	-11	-76	-100*	-97*	-90*	-100*
Sueño REM	-88*	4	-83*	-100*	-85*	-100*	-100*
Sueño liviano	7	23	8	-2	-3	-10	-57*
Sueño profundo	13	-2	-21	-63*	55	-41*	-93*
<u>Latencia desde el</u>							
<u>momento de la</u>							
<u>inyección hasta</u>							
Sueño profundo	-36	24	24	268	34	1.017	632
Sueño REM	27	3	360*	673*	73	206	504

* p<0,05 (prueba U de Mann-Whitney)

Finalmente, los perfiles de efecto de gepirona, mirtazapina, y la combinación de gepirona y mirtazapina, fueron calculados sobre la base de vectores derivados de los cambios

en la organización de sueño-vigilia, como se ve en las tablas anteriores. Para cada dosis, se calculó la probabilidad de que el compuesto pertenezca a una de 7 clases definidas.

Estos valores se dan en la Tabla V como valores de probabilidad y sugieren que a 2,2 mg/kg, la mirtazapina tiene sólo un débil perfil antidepresivo (22%). La gepirona a 3,0 mg/kg tiene un perfil antidepresivo muy débil (28%) y se comporta como un fármaco ansiolítico a 10,0 mg/kg (63%).

Tabla III: Efectos durante el período de 3 a 6 horas después de la inyección del fármaco

(Los datos se expresan como porcentaje de cambio sobre los valores de control)

Fármaco Org código	<u>mirt</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>
Dosis	2,2	1,0	3,0	10,0	1,0+2,2	3,0+2,2	10,0+2,2
N (fármaco/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
<u>Duración media</u>							
Vigilia activa	68	6	30	-18	36	-8	160*
Vigilia pasiva	17	5	13	-40	10	-2	4
Sueño intermedio	-74*	32	64*	56	-63	9	-76
Sueño REM	-52*	20	-3	-50*	-2	-13	-99*
Sueño liviano	10	8	-2	35	-16	3	-25
Sueño profundo	19	-5	-6	-19	35	5	49

* $p < 0,05$ (prueba U de Mann-Whitney)

Tabla IV: Efectos durante el período de 9 a 15 horas después de la inyección del fármaco

(Los datos se expresan como porcentaje de cambio sobre los valores de control)

Fármaco	<u>mirt</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>	<u>gepir</u> + <u>mirt</u>
Dosis	2,2	1,0	3,0	10,0	1,0+2,2	3,0+2,2	10,0+2,2
N (fármaco/control)	8/7	6/5	8/5	6/5	7/6	6/7	7/7
<u>Duración media</u>							
Vigilia activa	-16	-16	-37*	-23*	2	-33	-33
Vigilia pasiva	-8	38	55	7	-24	-57	-57
Sueño intermedio	111	-2	36	108*	-26	256	256
Sueño REM	22	-12	40	64	40	47*	47*
Sueño liviano	27	14	67	23	1	-26*	-26*
Sueño profundo	20	2	-7	-5	-4	124*	124*

* $p < 0,05$ (prueba U de Mann-Whitney)

Sin embargo, la gepirona a 3,0 mg/kg en combinación con 2,2 mg/kg de mirtazapina, califica claramente como un antidepresivo, ya con una alta probabilidad de 68% (véanse los números en negrita en la Tabla V). A 10,0 mg/kg, la combinación califica como un antidepresivo (46%) con posibles propiedades estimulantes (32%) y ansiolíticas (22%).

Tabla V: Clasificación de los efectos de los compuestos ensayados (mirtazapina, gepirona) en siete clases diferentes, usando un procedimiento de análisis discriminante con un número de compuestos de referencia establecidos en las diversas clases. Se da el puntaje de probabilidad en porcentaje para cada clase terapéutica.

	Dosis	AD	APS	STIM	AXL	HYP	AC	PLAC
	(mg/kg)							
Placebo	0	6	2	0	18	15	11	50
Mirtazapina	2,2	22	3	0	20	29	9	16
Placebo	0	16	2	0	25	14	10	34
Gepirona	1,0	1	31	0	6	20	7	35
	3,0	28	14	0	15	9	29	6
	10,0	16	3	12	63	0	6	0
Placebo	0	3	2	0	25	13	9	48
Mirtazapina + Gepirona	2,2+1,0	47	0	2	15	11	11	14
	2,2+3,0	68	0	0	26	0	5	0
	2,2+10,0	46	0	32	22	0	0	0

Clave: AD = antidepresivo; APS = antipsicótico; STIM = estimulante; HYP = hipnótico; AXL = ansiolítico; AC = anticonvulsivante;
PLAC = placebo

Conclusión

La combinación de gepirona y mirtazapina redujo la ED₅₀ en el entierro de bolitas, y aumentó la clasificación como antidepresivo por EEG más allá del simple efecto aditivo pronosticado por la administración de un solo fármaco, y así se demuestra una acción sinérgica para el tratamiento combinado.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación CARACTERIZADA porque comprende mirtazapina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y gepirona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la combinación comprende una composición farmacéutica que comprende ambas mirtazapina y gepirona, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Uso de mirtazapina y gepirona CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento que tiene actividad psicotrópica con eficacia mejorada.

4. Uso de mirtazapina CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento para ser administrado en combinación con gepirona para el tratamiento de la depresión o los trastornos relacionados.

5. Uso de gepirona CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento para ser administrado en combinación con mirtazapina para el tratamiento de la depresión o los trastornos relacionados.

6. Un método para el tratamiento de la depresión o un trastorno relacionado en un individuo de una especie de vertebrados, CARACTERIZADO porque comprende tratar a dicho individuo con una cantidad eficaz de mirtazapina en combinación con gepirona.

7. Un envase para el paciente que contiene medios para la administración de dosis unitarias medidas, CARACTERIZADO porque comprende mirtazapina y gepirona y medios para ayudar a usar la combinación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2.

29
75

802465

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad de mirtazapina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad de gepirona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, donde la cantidad de gepirona y la cantidad de mirtazapina son tales que el efecto de la composición es más favorable que los efectos sumados de las cantidades de cada fármaco por separado. Esta combinación puede usarse en el tratamiento de la depresión y trastornos relacionados, por lo cual la invención también proporciona un nuevo método de tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.

Título

Combinación de mirtazapina y gepirona para el tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.