

CAVELIER

ABOGADOS

24 27

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 01609904 03003631 Folio: 24
Fecha (A/C): 2001-03-14 16:30:21
Trámite: 012 PATENTES D I REGISTRO/ 009 03003631
Referencia: 01609904 03003631

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

Referencia : Expediente No. 01.009.904
Solicitante : AKZO NOBEL N.V.
Asunto : Solicitud de patente para:
"UNIDAD DE DOSIS DE MIRTAPAZINA PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE SUEÑO"

Fecha de solicitud : 9 de febrero 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. 200499.2 del 11 de febrero de 2000, junto con la respectiva traducción de su carátula, descripción y reivindicaciones de la cual se reivindica 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, 12 MAR. 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 11214-801-024-5
UJC-ID-135

25 28



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung 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°

00200499.2

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, 07/02/01
LA HAYE, LE**



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

26 29

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

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 00200499.2

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: 11/02/00

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

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
The use of mirtazapine for the treatment of sleep disorders

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

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aldanzzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

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

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

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

The use of mirtazapine for the treatment of sleep disorders.

The invention relates to the use of mirtazapine for the preparation of a medicine for a new method of treatment of a sleep disorder in a subject.

5

Sleep difficulties are a major motivation for use of drugs. The most often selected drugs are those interacting with the GABA neurotransmitter-receptor system in the brain, the so-called minor tranquillizers, of which the group of benzodiazepine drugs is the classic example. Disadvantages

10 of currently available hypnotics are the potential for adverse reactions, remaining lesser quality of sleep, hangover effects, dependency potential, withdrawal effects and undesirable effects on cognitive functioning. The quality of sleep can not only be derived from the effect of sleep, for example whether the sleep has been refreshing and has a positive effect
15 on daytime drowsiness/alertness the morning after, but also from objective EEG determined characteristics, describing sleep stages and architecture.

The discovery of different types of benzodiazepine receptors are exploited
20 to open new avenues for pharmaco-therapy of insomnia (for review see C.K.Kirkwood; Management of insomnia; J Am Pharmaceut. Ass. Vol 39 pp 688-696; 1999). Other mechanisms for inducing sleep are also explored. The opiate-like drugs, the barbiturates and anti-histamines are drug classes which have been used several decades ago as sleep
25 inducers, but their use became obliterated due to undesirable side effects and/or lesser efficacy. Such drugs are still in use for other disorders whereby the main effects would be side effects when used for the treatment of sleep disorders. Specifically, drugs, antagonising histamine receptors are sedative and sleep inducing but are not used regularly
30 anymore for the treatment of sleep disorders in view of lower selectivity, lower potency and lower safety in comparison to benzodiazepines and their modern successors.

Mirtazapine is known as an anti-depressant. It is active for that purpose at daily doses of 15-45 mg per person. It is well-known that the dose is
35 crucial for effective therapy, in particular for the treatment of depression. Mirtazapine, as a drug with anti-histaminergic properties, is reported to

have some initial sedative effects and because of this its effects on sleep have been investigated. It is reported that in the dose range of 5-30 mg per person per day improvement of transient, or situational insomnia is found, whereby the dose of 15 mg was reported to be preferable over 5 mg (Sørensen et al. Acta Psychiatr. Scand. 71: 339-346; 1985). Also Winokur (Biological Psychiatry 1998; 45(88): p 106S) investigates 15 and 30 mg mirtazapine in depressed patients with prominent sleep related complaints and recommends further investigation of these doses for treatment of sleep disorders.

10

It has now been found that mirtazapine can be used for the preparation of a medicine for the treatment of a sleep disorder in a subject, which treatment comprises the administration of mirtazapine with a unit treatment dose comprising more than 0.1 and less than 5 mg mirtazapine, which in other words is a unit treatment dose (within the range) between 0.1 and 5 mg mirtazapine.

In general this amounts for an average human person to a treatment dose in the range between 0.005 and 0.07 mg/kg.

20

In contrast to the expectations, the favourable results which make the compound available as a valid alternative for known drugs of choice for the treatment of sleep disorders were obtained with treatment doses below the dose range studied and recommended by Sørensen et al. and Winokur (cited above). At least for individual patients mirtazapine in the above indicated dose range can be a better choice than a choice of one of the known sleep improving drugs in view of a better quality of sleep after treatment.

30 The amounts of mirtazapine defined in this description refer to the amount of free base of mirtazapine. Mirtazapine contains a centre of chirality and can exist as stereoisomers. The present invention includes the aforementioned stereoisomers within its scope and each of the individual (R) and (S) enantiomer and their salts, substantially free, i.e. associated with less than 5%, preferably less than 2%, in particular less

than 1% of the other enantiomer and mixtures of such enantiomers in any proportions including racemic mixtures containing substantially equal amounts of the two enantiomers.

- 5 The subject amenable for a treatment made available by this invention can be an animal or a human person. This invention is preferably to be applied for a mammal and more preferably for a human person. Men and women often respond differently to drug treatment and suffer differently in nature, frequency and severity from sleep disorders. Also, there are
- 10 differences in treatment methods for persons with sleep problems among different age groups. The elderly, adolescents or postmenopausal age groups have different needs for treatment. Certain aspects of sleep quality improvement are more important for different age groups or gender or different sleep disturbances. Such differential factors are to be
- 15 taken into account in selecting the treatment of this invention and in selecting the exact dose of mirtazapine for the treatment. The very exact dose and regimen of mirtazapine administration will necessarily depend on the needs of the individual subject to whom it is being administered in the form of a medicament and on the nature or needs of the sleep
- 20 disorder and the judgement of the medical practitioner. In general, parenteral administration requires lower dosages than other methods of administration which are more dependent upon absorption. However, the daily dosages are between 0.005 and 0.07 mg/kg body weight of the recipient. The recipient is the subject receiving the dose of mirtazapine for
- 25 treatment of a sleep disorder.

There are several types of sleep disorders in man, of which primary insomnia is the most common one and preferably selected to be treated with a low dose of mirtazapine according to this invention. Other sleep

30 disorders are for example transient sleep disorders and secondary sleep disorders. The sleep disorders can be diagnosed according to the criteria and methods outlined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM IV) published by the American Psychiatric Association, Washington, D.C. (1994).

35

While it is possible to administer mirtazapine, or a pharmaceutical acceptable acid addition salt or solvate thereof, alone it is preferable to present it as a pharmaceutical composition adapted for the treatment of sleep disorders, comprising the mirtazapine, or a pharmaceutically

5 acceptable acid addition salt or solvate thereof, mixed with one or more pharmaceutically acceptable auxiliaries.

The medicament comprising mirtazapine may be administered enterally (e.g. orally, rectal nasal or topically) or parenterally (e.g. via intramuscular, subcutaneous, intravenous or intraperitoneal injections).

10

A unit treatment dose (~ a dosing unit) is an amount of mirtazapine in a pharmaceutical presentation form for administration to a subject at a particular point in time. A daily treatment dose can be administered in one or more dosage units suitable for example for the oral, the rectal, the

15 sublingual or the nasal route or through the skin (for example, transdermal patches, or in the form of a cream).

The invention further includes a patient pack for treatment of sleep disorders comprising dose units in combination with packaging material

20 suitable for said dose units, whereby the dose units comprise pharmaceutical auxiliaries and mirtazapine in an amount between 0.1 and 5 mg and optionally, said packaging material is including means to help a recipient using the dose units most suitably for the treatment of a sleep disorder. Such means to help a recipient using the dose units most

25 suitably for the treatment as described before herein are, for example, instructions for the use of the composition. In such a patient pack the intended use of a formulation comprising mirtazapine for the treatment of sleep disorders can be inferred by instructions, facilities, provisions, adaptations and/or other means to help using the formulation most

30 suitably for the treatment. Such measures make a patient pack specifically suitable for and adapted for use for treatment of a sleep disorder.

For making means of dosing, such as pills, tablets, suppositories,

(micro-)capsules, powders, emulsions, creams, ointments, implants, a patch, a gel, and any other preparation for sustained release, sprays, injection preparations in the form of a solution or suspension, suitable auxiliaries such as carriers, fillers, binders, lubricants, dispersants, emulsifiers, stabilisers, surfactants, anti-oxidants, colorants, preservatives and the like can be used 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). In general any pharmaceutically acceptable auxiliary which does not interfere with the function of the active compounds is suitable and can be used.

Suitable fillers or carriers with which the compositions can be administered include agar, alcohol, fats, lactose, starch, cellulose derivatives, polysaccharides, polyvinylpyrrolidone, silica, sterile saline and the like, or mixtures thereof used in suitable amounts.

Binders are agents used to impart cohesive properties to a pharmaceutical composition resulting in minimal loss from the pharmaceutical composition during production and handling. Binders are for example cellulose, starches, polyvinylpyrrolidone, and the like.

A suitable lubricant with which the active agent of the invention can be administered is, for example, magnesium stearate.

Surfactants are agents facilitating the contact and migration of compounds in different physical environments such as hydrophilic and hydrophobic environments. Many surfactants are known in the art of making pharmaceutical compositions as for example described in chapter 19 of Remington's Pharmaceutical Sciences (18th edition Editor A.R. Gennaro; Mack Publishing Comp; Easton, Pennsylvania). Surfactants that can be used during the process of preparing the pharmaceutical formulation are, for example, polyethylene glycol (PEG), and the like.

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

The following example is an illustration of the use of mirtazapine according to the invention.

5 Example

Mirtazapine is formulated in dosing units containing 0.5 mg, 1.5 mg and 4.5 mg mirtazapine.

The dosing units containing 0.5 mg (as tablets) have the composition as indicated in table 1:

Table 1

	Per tablet	Per batch
Tablet excipients	in mg	in gram
Mirtazapine	0.5	7.7
Corn starch	6.5	100.0
Hydroxypropylcellulose	1.3	20.0
Magnesium stearate	0.4875	7.5
Aeroall	0.975	15.0
Lactose 200 M	to 65 mg	to 1000 gram

For preparation of tablets a 1000 g granulate batch with the composition indicated in table 1 was prepared by premixing the complete amount of mirtazapine (base) with 100 gram of lactose 200 M in a 1 litre glass container for 10 minutes on a Turbula mixer at 22 rotations per minute (rpm). The mixture is sieved through a 150 µm sieve before and after which a further 20 g of lactose 200 M is added. Granulation was performed in a high shear mixer granulator with the rest of the lactose, corn starch and hydroxypropyl-cellulose. The granulate was dried in a tray vacuum cabinet, classified with a conical screen mill and mixed with aeroall and magnesium stearate. The 65 mg tablets were compressed with a diameter of 5 mm and a radius of convexity of 7.5 mm. Tablets with 1.5 and 4.5 mg mirtazapine were prepared similarly whereby the quantity of lactose was adapted in order to compensate for the increased quantity of mirtazapine.

Dosing units containing, 1.5 mg and 4.5 mg mirtazapine were prepared analogously with compensatory reduction of the amount of lactose 200 Mesh.

5 Effects of low dose mirtazapine on sleep in primary insomniac patients: a parallel double blind comparison with placebo and temazepam.

The study is a multi-centre study with participation of centres in several different countries in Europe.

10

Patients with primary insomnia are selected with diagnosis criteria according to DSM IV. Furthermore, patients should have 2 out of the following three objective characteristics: patients with sleep latency ≥ 30 min, number of awakenings ≥ 3 per night, total sleep time $\leq 6,5$ out of 8 hours.

15

Major exclusion criteria are: secondary insomnia, sleep apnoea syndrome, non-related serious illness or drug abuse.

The study design is parallel, double blind, placebo and active controlled.

Patients obtain treatment for 14 days with once daily administration of either 0.5 mg mirtazapine, 1.5 mg mirtazapine, 4.5 mg mirtazapine, 20 mg temazepam or placebo. Observations, assessments and

measurements are recorded starting with one placebo treatment week (wash-out) before the start of the treatment and ending with one placebo treatment week after the treatment to assess rebound/withdrawal.

25 Assessment methods are poly-somnography (PSG) recordings for the nights of day - 2, -1, 1, 13, 14, 15, whereby night - 1 is defined to be the night immediately before the first day of the treatment. Subjective ratings with rating scales for sleep and daytime functions (Leeds sleep evaluation questionnaire, MOS sleep rating scale, clinical global impression scale, Bastani mood rating scale, Lader Bond mood rating scale, profile of mood states) are performed with evening and morning questionnaires throughout the study period. Psychometric assessments are performed on the mornings of day 1, 2 and day 15, whereby day 1 is defined to be the first day on which drug or placebo is administered in the evening.

35 Blood is drawn on the mornings of day 1 and day 15 and on the evening of day 15 and assessments are made with recording of vital signs and

physical examination and laboratory determinations. The improvement of the quality, including efficacy of sleep and the safety, adverse effects and occurrence of rebound/withdrawal effects of the treatment with drugs is observed in the changes before and after treatment of the various

5 parameters measured with the indicated methods. Specifically the PSG assessments and subjective and objective assessment of sleep and performance the morning after reveal information on sleep parameters, such as the functional EEG characteristics, the time falling asleep, total sleep time, the frequency and duration of night time awakenings, the

10 time of early morning awakening, fragmentation of sleep, the sensitivity for disruptive stimuli, the feelings of refreshment, restlessness or tiredness after awakening, the sense of balance and co-ordination upon getting up, the sleep hygiene during day time (such as the occurrence of day time naps), the state of performance during daytime reflected in

15 feeling tired, trouble in staying awake during the day, performance in cognitive tests such as simple reaction time, digit vigilance task, choice reaction time, rapid visual information processing, tracking, numeric working memory, word recognition, and daytime feelings of depressed mood, anxiety, confusion, anger, irritability and hangover effects. The

20 Lader Bond mood rating scale provides daytime assessments separately along the dimensions alert/drowsy, calm/excited, strong/feeble, muzzy/clear-headed, well-co-ordinated/clumsy, lethargic/energetic, contented/discontented, troubled/tranquil, mentally slow/quick witted, tense/relaxed, attentive/dreamy, incompetent/proficient, happy/sad,

25 antagonistic/amicable, interested/bored, withdrawn/gregarious, worried/carefree, depressed/elated and self-centered/outward-going. The Bastani visual analogue scale provides daytime assessments separately of the feelings sleepy, nauseated, dizzy, calm, active, anxious, irritable, depressed, good overall, restless, strange, aroused and mellow.

Claims

1. The use of mirtazapine for the preparation of a medicine for the treatment of a sleep disorder, which treatment comprises the administration of mirtazapine with a unit treatment dose comprising between 0.1 and 5 mg mirtazapine.
2. The use according to claim 1, characterised in that the sleep disorder is primary insomnia.
3. A method of treatment of a sleep disorder in a subject comprising the administration of an amount of mirtazapine, characterised in that the amount is between 0.1 and 5 mg mirtazapine.
4. The method of treatment according to claim 3, characterised in that the sleep disorder is primary insomnia.
5. A patient pack for treatment of sleep disorders comprising dose units in combination with packaging material suitable for said dose units, characterised in that the dose units comprise pharmaceutical auxiliaries and mirtazapine in an amount between 0.1 and 5 mg and optionally, said packaging material is including means to help a recipient using the dose units most suitably for the treatment of a sleep disorder.

Abstract:

The invention relates to the use of mirtazapine for the preparation of a medicine for a new method of treatment of a sleep disorder in a subject, which treatment comprises the administration of mirtazapine with a unit
5 treatment dose comprising between 0.1 and 5 mg mirtazapine and relates to a patient pack for the treatment of sleep disorders.

TRADUCCION: Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente europea Nº00200499.2, escrita en inglés para el invento denominado: **EL USO DE MIRTAZAPINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE SUEÑO.**

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. 00200499.2

Por el Presidente de la Oficina de Patentes Europea
(Firmado Ilegible)
I.L.C. HATTEN-HECKMAN

La Haya, 07/02/01

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Página 2 del certificado

Solicitud Nº 00200499.2

Fecha de presentación 11/02/00

Solicitante(s)

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

Título del invento: EL USO DE MIRTAZAPINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE SUEÑO.

Prioridades reivindicadas

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

Clasificación Internacional de Patente:

C07K14/47, G01N33/68, A61K38/10, A61P19/02

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:

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere al uso de mirtazapina para la preparación de un medicamento para un nuevo método de tratamiento de un trastorno del sueño en un sujeto.

Las dificultades para dormir son una motivación importante para el uso de fármacos. Los fármacos seleccionados más a menudo son aquéllos que interactúan con el sistema neurotransmisor GABA-receptor en el cerebro, los llamados tranquilizantes menores, de los cuales el grupo de las benzodiazepinas es el ejemplo clásico. Las desventajas de los hipnóticos actualmente disponibles son el potencial para reacciones adversas, una menor calidad del sueño restante, efectos de malestar posterior ("resaca"), potencial para dependencia, efectos de privación y efectos indeseables sobre el funcionamiento cognitivo. La calidad del sueño no puede ser derivada sólo del efecto del sueño, por ejemplo de si el sueño ha sido reponedor y tiene un efecto positivo sobre la somnolencia diurna/viveza mental la mañana siguiente, sino también de características objetivas determinadas por EEG, que describen las etapas y la arquitectura del sueño.

El descubrimiento de diferentes tipos de receptores de benzodiazepinas está siendo explotado para abrir nuevos caminos para la farmacoterapia del insomnio (para una revisión, véase C. K. Kirkwood; Management of insomnia; J. Am. Pharmaceut. Ass. Vol. 39 pp. 688-696; 1999). También se exploran otros mecanismos para inducir el sueño. Los fármacos de tipo opiáceos, los barbitúricos y los antihistamínicos son

29

clases de fármacos que fueron usados varias décadas atrás como inductores del sueño, pero su uso fue eliminado debido a los efectos secundarios indeseables y/o a su menor eficacia. Estos fármacos todavía se usan para otros trastornos donde los efectos principales serían efectos secundarios cuando se usan para el tratamiento de los trastornos del sueño. Específicamente, los fármacos que antagonizan a los receptores de histamina son sedantes e inductores del sueño, pero ya no se usan normalmente para el tratamiento de los trastornos del sueño en vista de su menor selectividad, menor potencia y menor seguridad, en comparación con las benzodiazepinas y sus sucesores más modernos.

La mirtazapina es conocida como un antidepresivo. Es activa para ese propósito a dosis diarias de 15-45 mg por persona. Es bien sabido que la dosis es crucial para una terapia eficaz, en particular para el tratamiento de la depresión. Se ha informado que la mirtazapina tiene algunos efectos sedantes iniciales y, debido a esto, se han investigado sus efectos sobre el sueño. Se ha informado que en el rango de dosificación de 5-30 mg por persona por día, se obtiene una mejoría del insomnio transitorio o causado por ciertas situaciones, donde la dosis de 15 mg ha sido informada como preferible sobre la de 5 mg. (Sorensen y colaboradores, Acta Psychiatr. Scand. 71: 339-346; 1985). También Winokur (Biological Psychiatry 1998; 45(8S): p. 106S) investiga 15 y 30 mg de mirtazapina en pacientes deprimidos con importantes quejas relacionadas con el sueño, y recomienda una mayor investigación de estas dosis para el tratamiento de los trastornos del sueño.

Se ha encontrado ahora que la mirtazapina puede usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño en un sujeto, cuyo tratamiento comprende la administración de mirtazapina en una dosis unitaria de tratamiento que comprende más de 0,1 y menos de 5 mg de mirtazapina, que en otras palabras es una dosis unitaria de tratamiento (dentro del rango) entre 0,1 y 5 mg de mirtazapina.

En general esto corresponde, para un ser humano promedio, a una dosis de tratamiento en el rango entre 0,005 y 0,07 mg/kg.

Al contrario de las expectativas, los resultados favorables que hacen al compuesto disponible como una alternativa válida para los fármacos de elección conocidos para el tratamiento de los trastornos del sueño, fueron obtenidos con dosis de tratamiento por debajo del rango de dosis estudiado y recomendado por Sorensen y colaboradores y Winokur (citados más arriba). Por lo menos para pacientes individuales, la mirtazapina, en el rango de dosis indicado más arriba, puede ser una mejor elección que la elección de uno de los fármacos mejoradores del sueño conocidos, en vista de una mejor calidad del sueño después del tratamiento.

Las cantidades de mirtazapina definidas en esta descripción se refieren a la cantidad de base libre de mirtazapina. La mirtazapina contiene un centro de quiralidad y puede existir en forma de estereoisómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance los estereoisómeros mencionados y cada uno de los enantiómeros individuales (R) y (S) y sus sales, sustancialmente libre, o sea asociado con

menos de 5%, de preferencia menos de 2%, en particular menos de 1% del otro enantiómero, y mezclas de estos enantiómeros en cualquier proporción, incluyendo mezclas racémicas que contienen cantidades sustancialmente iguales de los dos enantiómeros.

El sujeto que puede ser sometido a un tratamiento que está disponible mediante esta invención puede ser un animal o un ser humano. Esta invención de preferencia será aplicada a un mamífero y de mayor preferencia a un ser humano. Los hombres y las mujeres frecuentemente responden en forma diferente al tratamiento con fármacos y sufren de trastornos del sueño diferentes en naturaleza, frecuencia y gravedad. También hay diferencias en los métodos de tratamiento para personas con problemas para dormir entre los grupos de diferentes edades. Los grupos de ancianos, adolescentes o de edad postmenopáusica tienen diferentes necesidades de tratamiento. Algunos aspectos de la mejora de la calidad del sueño son más importantes para diferentes grupos de edad o género o diferentes alteraciones del sueño. Estos factores diferenciales deben tomarse en cuenta para seleccionar el tratamiento de esta invención y para seleccionar la dosis exacta de mirtazapina para el tratamiento. La dosis exacta y el régimen de administración de mirtazapina necesariamente dependerán de los requerimientos del sujeto individual al cual está siendo administrada en la forma de un medicamento, y de la naturaleza o necesidades del trastorno del sueño y el criterio del profesional médico. En general, la administración parenteral requiere dosificaciones más bajas que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción.

Sin embargo, las dosificaciones diarias son de entre 0,005 y 0,07 mg/kg de peso corporal del receptor. El receptor es el sujeto que está recibiendo la dosis de mirtazapina para el tratamiento de un trastorno del sueño.

Hay varios tipos de trastornos del sueño en el hombre, de los cuales el insomnio primario es el más común y se selecciona preferentemente para ser tratado con una dosis baja de mirtazapina de acuerdo con esta invención. Otros trastornos del sueño son, por ejemplo, los trastornos del sueño transitorios y los trastornos del sueño secundarios. Los trastornos del sueño pueden ser diagnosticados de acuerdo con los criterios y métodos resumidos en "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4a. Edición (DSM IV), publicado por American Psychiatric Association, Washington, D.C. (1994).

A pesar de que es posible administrar la mirtazapina, o una sal de adición de ácido o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, por sí sola, es preferible presentarla como una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de los trastornos del sueño, que comprende la mirtazapina o una sal de adición de ácido o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, mezclada con uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables.

El medicamento que comprende mirtazapina puede ser administrado por vía entérica (por ejemplo, oral, rectal, nasal o tópica) o por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas o intraperitoneales).

Una dosis unitaria de tratamiento (= una unidad de dosificación) es una cantidad de mirtazapina en una forma de presentación farmacéutica para ser administrada a un sujeto en un punto particular en el tiempo. Una dosis de tratamiento diaria puede ser administrada en una o más unidades de dosificación, adecuadas por ejemplo para la vía oral, rectal, sublingual o nasal, o a través de la piel (por ejemplo parches transdérmicos, o en la forma de una crema).

La invención además incluye un "envase para el paciente" para el tratamiento de trastornos del sueño, que comprende dosis unitarias en combinación con un material de envase adecuado para dichas dosis unitarias, donde las dosis unitarias comprenden auxiliares farmacéuticos y mirtazapina en una cantidad de entre 0,1 y 5 mg y, opcionalmente, dicho material de envase incluye medios para ayudar a un receptor a usar las dosis unitarias más adecuadamente para el tratamiento de un trastorno del sueño. Estos medios para ayudar a un receptor a usar las dosis unitarias más adecuadamente para el tratamiento, como se describió anteriormente, son por ejemplo instrucciones para el uso de la composición. En este envase para el paciente, el uso destinado de una formulación que comprende mirtazapina para el tratamiento de los trastornos del sueño puede ser inferido por instrucciones, equipamiento, provisiones, adaptaciones y/u otros medios para ayudar a usar la formulación en forma más adecuada para el tratamiento. Estas medidas hacen al envase para el paciente específicamente adecuado y adaptado para el uso en el tratamiento de un trastorno del sueño.

Para fabricar medios de dosificación, tales como píldoras, tabletas, supositorios, (micro)cápsulas, polvos, emulsiones, cremas, ungüentos, implantes, un parche, un gel y cualquier otro preparado de liberación sostenida, rocíos, preparados inyectables en la forma de una solución o suspensión, pueden usarse auxiliares adecuados tales como vehículos, rellenos, aglutinantes, lubricantes, dispersantes, emulsificantes, estabilizadores, tensoactivos, antioxidantes, colorantes, preservantes y similares, 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). En general, cualquier auxiliar farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos es adecuado y puede ser usado.

Los rellenos o vehículos adecuados con los cuales pueden administrarse las composiciones incluyen agar, alcohol, grasas, lactosa, almidón, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinil pirrolidona, sílice, solución salina estéril y similares, o mezclas de los mismos usadas en cantidades adecuadas.

Los aglutinantes son agentes usados para impartir propiedades cohesivas a una composición farmacéutica, dando como resultado una pérdida mínima desde la composición farmacéutica durante su producción y manipulación. Los aglutinantes son, por ejemplo, celulosa, almidones, polivinil pirrolidona y similares.

Un lubricante adecuado con el cual puede administrarse el agente activo de la invención es, por ejemplo, estearato de magnesio.

Los tensoactivos son agentes que facilitan el contacto y la migración de los compuestos en diferentes ambientes físicos, tales como ambientes hidrofílicos e hidrofóbicos. Muchos tensoactivos son conocidos en el arte de preparar composiciones farmacéuticas, por ejemplo cómo se describe en el Capítulo 19 de "Remington's Pharmaceutical Sciences" (18a. Ed., Editor A.R. Gennaro; Mack Publishing Comp.; Easton, Pennsylvania). Los tensoactivos que pueden usarse durante el proceso de preparación de la formulación farmacéutica son, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) y similares.

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

El siguiente ejemplo es una ilustración del uso de mirtazapina de acuerdo con la invención.

Ejemplo

La mirtazapina se formula en unidades de dosificación que contienen 0,5 mg, 1,5 mg y 4,5 mg de mirtazapina.

Las unidades de dosificación que contienen 0,5 mg (como tabletas) tienen la composición que se indica en la Tabla 1:

TABLA 1

	Por tableta	Por lote
Excipientes de la tableta	en mg	en gramos
Mirtazapina	0,5	7,7
Almidón de maíz	6,5	100,0
Hidroxipropil celulosa	1,3	20,0
Estearato de magnesio	0,4875	7,5
Aerosil	0,975	15,0
Lactosa 200 M	hasta 65 mg	hasta 1.000 gramos

Para fabricar las tabletas, se preparó un lote de granulado de 1.000 gramos con la composición indicada en la Tabla 1, premezclando la cantidad completa de mirtazapina (base) con 100 gramos de lactosa 200 M en un recipiente de vidrio de 1 litro por 10 minutos, en una mezcladora Turbula a 22 revoluciones por minuto (rpm). La mezcla fue tamizada a través de un tamiz de 150 μ m, antes y después de lo cual se agregaron otros 20 gramos de lactosa 200 M. La granulación se efectuó en una mezcladora granuladora de alta cizalladura con el resto de la lactosa, almidón de maíz e hidroxipropil celulosa. El granulado fue secado en un gabinete de batea al vacío, clasificado con un molino cribador cónico y mezclado con aerosil y estearato de magnesio. Las tabletas de 65 mg fueron comprimidas con un diámetro de 5 mm y un radio de convexidad de 7,5 mm. Las tabletas con 1,5 y 4,5 mg de mirtazapina fueron preparadas de manera similar, para lo cual la cantidad de

lactosa fue adaptada para compensar la cantidad aumentada de mirtazapina.

Unidades de dosificación que contenían 1,5 mg y 4,5 mg de mirtazapina fueron preparadas de manera análoga, con una reducción compensatoria de la cantidad de lactosa malla 200.

Efectos de mirtazapina en dosis bajas sobre el sueño en pacientes con insomnio primario: una comparación de doble ciego paralela con placebo y temazepam.

El estudio es un estudio multi-centros con la participación de centros en varios países en Europa.

Se seleccionan pacientes con insomnio primario con criterios de diagnóstico de acuerdo con DSM IV. Además, los pacientes deben tener dos de las siguientes tres características objetivas: pacientes con latencia del sueño $\geq$ 30 minutos, número de despertadas $\geq$ 3 por noche, tiempo total de sueño $\leq$ 6,5 horas de 8.

Los criterios de exclusión principales son: insomnio secundario, síndrome de apnea del sueño, enfermedad grave no relacionada o abuso de drogas.

El diseño del estudio es de doble ciego, paralelo y controlado por placebo y agente activo.

Los pacientes reciben tratamiento por 14 días con administración una vez al día ya sea de 0,5 mg de mirtazapina, 1,5 mg de mirtazapina, 4,5 mg de mirtazapina, 20 mg de temazepam o placebo. Se registran las observaciones, evaluaciones y mediciones, empezando con una semana de tratamiento con placebo (lavado) antes del comienzo del tratamiento, y terminando con una semana de tratamiento con

placebo después del tratamiento para evaluar rebote/privación. Los métodos de evaluación son registros de poli-somnografía (PSG) para las noches de los días -2, -1, 1, 13, 14, 15, donde la noche -1 se define como la noche inmediatamente anterior al primer día del tratamiento. Calificaciones subjetivas con escalas de calificación para el sueño y las funciones diurnas (cuestionario de evaluación del sueño de Leeds, escala de calificación del sueño MOS, escala de impresión global clínica, escala de calificación del estado de ánimo de Bastani, escala de calificación del estado de ánimo de Lader Bond, perfil de estados de ánimo) se efectúan con cuestionarios de tarde y de mañana durante el período de estudio. Se efectúan evaluaciones psicométricas en las mañanas de los días 1, 2 y 15, donde el día 1 se define como el primer día en que el fármaco o placebo se administra en la tarde. Se extrae sangre en las mañanas del día 1 y el día 15 y en la tarde del día 15, y se efectúan evaluaciones con registro de signos vitales, examen físico y análisis de laboratorio. El progreso en la calidad, incluyendo eficacia del sueño, y la seguridad, efectos adversos y ocurrencia de efectos de rebote/privación del tratamiento con fármacos, es observado en los cambios, antes y después del tratamiento, de los diversos parámetros medidos con los métodos indicados. Específicamente, las evaluaciones de PSG y la evaluación subjetiva y objetiva del sueño y el desempeño en la mañana siguiente, revelan información sobre los parámetros del sueño, tales como las características funcionales del EEG, el tiempo hasta quedarse dormido, el tiempo de sueño total, la frecuencia y duración de las despertadas durante la noche, la hora de despertar temprano en la mañana, la fragmentación del

sueño, la sensibilidad a los estímulos que causan alteraciones, las sensaciones de reanimación, desasosiego o cansancio después de despertar, el sentido de equilibrio y coordinación al levantarse, la higiene del sueño durante el día (tal como la ocurrencia de siestas diurnas), el estado de desempeño durante el día reflejado en sentir cansancio, problemas para mantenerse despierto durante el día, desempeño en pruebas cognitivas tales como tiempo de reacción simple, tarea de vigilancia de dígitos, tiempo de reacción de elección, procesamiento de información visual rápida, seguimiento, memoria de trabajos numéricos, reconocimiento de palabras, y sentimientos diurnos de ánimo deprimido, ansiedad, confusión, ira, irritabilidad y efectos de malestar posterior ("resaca"). La escala de calificación del estado de ánimo de Lader Bond proporciona evaluaciones diurnas separadamente según las dimensiones alerta/soñoliento, calmado/excitado, fuerte/débil, confuso/con claridad mental, bien coordinado/torpe, apático/vigoroso, contento/descontento, aporreado/tranquilo, mentalmente lento/vivo de ingenio, tenso/relajado, atento/soñador, incompetente/eficiente, contento/triste, hostil/amigable, interesado/aburrido, introvertido/sociable, preocupado/despreocupado, deprimido/entusiasmado y egoísta/abierto. La escala de análogos visuales de Bastani proporciona evaluaciones diurnas separadamente de las sensaciones soñoliento, con náusea, mareado, calmado, activo, ansioso, irritable, deprimido, bien en general, inquieto, extraño, animado y alegre.



REIVINDICACIONES

1. El uso de mirtazapina CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño, cuyo tratamiento comprende la administración de mirtazapina en una dosis unitaria de tratamiento que comprende entre 0,1 y 5 mg de mirtazapina.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el trastorno del sueño es insomnio primario.

3. Un método de tratamiento de un trastorno del sueño en un sujeto que comprende la administración de una cantidad de mirtazapina, CARACTERIZADO porque la cantidad es entre 0,1 y 5 mg de mirtazapina.

4. El método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque el trastorno del sueño es insomnio primario.

5. Un envase para el paciente para el tratamiento de trastornos del sueño que comprende dosis unitarias en combinación con un material de envase adecuado para dichas dosis unitarias, CARACTERIZADO porque las dosis unitarias comprenden auxiliares farmacéuticos y mirtazapina en una cantidad de entre 0,1 y 5 mg y, opcionalmente, dicho material de envase incluye medios para ayudar a un receptor a usar las dosis unitarias más adecuadamente para el tratamiento de un trastorno del sueño.

$\lambda_{\mu} \times \lambda_{\nu}$ C. $\lambda_{\mu} \lambda_{\nu}$

802.495

Resumen

La invención se refiere al uso de mirtazapina para la preparación de un medicamento para un nuevo método de tratamiento de un trastorno del sueño en un sujeto, cuyo tratamiento comprende la administración de mirtazapina en una dosis unitaria de tratamiento que comprende entre 0,1 y 5 mg de mirtazapina, y también se refiere a un envase para el paciente para el tratamiento de trastornos del sueño.

Título

Uso de mirtazapina para el tratamiento de trastornos del sueño.