



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 507**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/16** (2006.01)

**A61K 31/343** (2006.01)

**A61K 31/138** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04738961 .4**

96 Fecha de presentación : **29.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1643985**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54

Título: **La combinación de un inhibidor de reabsorción de la serotonina y agomelatina.**

30

Prioridad: **04.07.2003 DK 2003 01031**  
**07.07.2003 US 485479 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.06.2011**

73

Titular/es: **H. LUNDBECK A/S**  
**Ottiliavej 9**  
**2500 Valby, DK**

72

Inventor/es: **Willigers, Sandra**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 507 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere al uso de una combinación de agomelatina y un ISRS, para el tratamiento de la depresión y de otros trastornos afectivos.

## Fundamento

5 Los inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (de aquí en adelante denominados ISRS) se han convertido en productos terapéuticos de primera elección en el tratamiento de la depresión, de ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, debido a que son eficaces, se toleran bien y tienen un perfil de seguridad favorable comparados con los antidepresivos tricíclicos clásicos. Por ejemplo, en Montgomery and Judge. Acta Psychiatr. Scand. 2000, 101 (suppl. 403), p 9-16 se describe un estudio de revisión que compara TCAs e ISRSs y concluye  
10 que considerando la relación global riesgo:beneficio, los ISRSs deben ser la primera línea de tratamiento para la depresión con ansiedad asociada.

Sin embargo, los estudios clínicos sobre los trastornos de depresión y de ansiedad indican que hay una no respuesta a los ISRSs sustancial, de hasta 30%. Otro factor, a menudo no tenido en cuenta, en el tratamiento antidepresivo es la observancia del tratamiento, que tiene un efecto bastante profundo en la motivación del paciente  
15 para continuar la farmacoterapia.

En primer lugar, existe el retraso en el efecto terapéutico de los ISRS. A veces los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es un efecto secundario común a todos los ISRS. Sin abordar estos problemas, no es probable que se produzca un progreso real en la farmacoterapia de los trastornos de la depresión y la ansiedad.

20 Para hacer frente a la no respuesta, los psiquiatras hacen uso a veces de estrategias de potenciación. La potenciación del tratamiento antidepresivo se puede llevar a cabo mediante la co-administración de estabilizantes del estado de ánimo, tales como el carbonato de litio o la triyodotironina o mediante el uso de electrochoque.

En 1993, se describió una estrategia de potenciación con pindolol en Artigas et al. Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, p 262-263. La idea de Artigas se basa en experimentos de microdiálisis intracerebral en animales. De hecho, estudios neuroquímicos posteriores de Blier y colaboradores basados en la hipótesis de la desensibilización  
25 especificaron que el retraso en el efecto terapéutico de los antidepresivos está relacionado con una desensibilización gradual de los autorreceptores 5-HT (Blier et al. J. Clin. Psychopharmacol. 1987, 7 suppl. 6, 24S-35S). Un punto clave en su hipótesis es que los efectos de los ISRSs sobre los autorreceptores somatodendríticos que controlan la liberación (5-HT<sub>1A</sub>) limita la liberación de 5-HT en áreas terminales y por tanto el efecto de inhibición de la absorción  
30 de 5-HT en esas regiones. Esto está soportado por experimentos de microdiálisis en ratas, que muestran que el aumento de 5-HT extracelular obtenido por una única dosis de un ISRS es potenciado por la coadministración de un antagonista de los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> (Invernizzi et al. Brain Res, 1992, 584, p322-324 y Hjorth, S., J. Neurochem, 1993, 60, p 776-779).

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la reabsorción de la serotonina y de un antagonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> ha sido evaluado en varios estudios (Innis, R.B. et al. Eur. J. Pharmacol. 1987, 143, p. 1095-204 y Gartside, S.E., Br. J. Pharmacol, 1995, 115, p 1064-1070, Blier, P. et al. Trends in Pharmacol. Science 1994, 15, 220). En estos estudios, se encontró que los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> abolirían el freno inicial sobre la neurotransmisión 5-HT inducida por los inhibidores de la reabsorción de la serotonina y producirían así un estímulo inmediato de la transmisión 5-HT y un comienzo rápido de la acción terapéutica.

40 Se han registrado varias solicitudes de patente, las cuales cubren el uso de una combinación de un antagonista del 5-HT<sub>1A</sub> y un inhibidor de la reabsorción de serotonina para el tratamiento de la depresión (véanse, p. ej., los documentos EP-A2-687 472 y EP-A2-714 663).

Otro método para incrementar el 5-HT terminal sería mediante el bloqueo del autorreceptor 5-HT<sub>1B</sub>. Experimentos de microdiálisis en ratas han mostrado efectivamente que un incremento de 5-HT hipocampal por citalopram es  
45 potenciado por el GMC 2-29, un antagonista experimental de los receptores 5-HT<sub>1B</sub>.

También se han presentado varias solicitudes de patente que cubren la combinación de un ISRS y un antagonista o agonista parcial de 5-HT<sub>1B</sub> (documentos WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877).

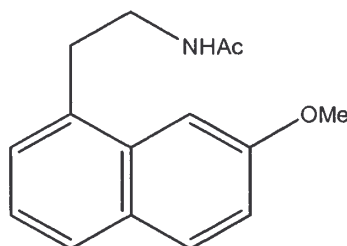
Chilman-Blair et al. Drugs of the Future 2003, 28 (1), p 7-13 informan que la agomelatina es un análogo de la melatonina que tiene propiedades antidepresivas asociadas con la normalización de los patrones del ritmo circadiano. Se describe que la agomelatina tiene alta afinidad y potencia agonista en el receptor de la melatonina.  
50 También se describe que la agomelatina tiene potencia antagonista en el receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Los investigadores informan que la agomelatina reduce la inmovilidad en el ensayo de natación forzada (FST) tras la administración aguda y repetida.

Papp et al. Neuropsychopharmacol. 2003, 28 (4), p 694-703 estudiaron la acción de la agomelatina en un modelo de estrés leve crónico (CMS) para determinar la implicación de los ritmos circadianos administrando el compuesto antes  
55

o después de la fase oscura. Los investigadores compararon la actividad de la agomelatina con antidepresivos tradicionales, imipramina y fluoxetina, y con un antagonista de los receptores de la melatonina. Se mostró que la agomelatina era activa en el modelo CMS.

- 5 El documento EP 0447285 A describe la síntesis y usos potenciales de la agomelatina y otros derivados. Se describen varias propiedades farmacológicas que incluyen las actividades ansiolíticas, la microcirculación acrecentada, la estimulación del sistema inmune, la inhibición de la ovulación, las propiedades analgésicas demostradas, el sueño inducido, el enlace al receptor de la melatonina y la menor concentración de glucosa en sangre.

Ahora, sorprendentemente se ha encontrado que la agomelatina que tiene la fórmula general



- 10 o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para aumentar y proporcionar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

#### La invención

La presente invención proporciona así:

- 15 La presente invención se refiere al uso de la agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto, el cual es un ISRS, para la preparación de una composición farmacéutica o kit.

- 20 En particular, la presente invención se refiere al uso como antes de agomelatina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un compuesto, el cual es un ISRS, para la preparación de una composición farmacéutica o kit para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos de la alimentación tales como la bulimia, la anorexia y la obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y abuso de fármacos, en particular la depresión.

- 25 Los trastornos de ansiedad mencionados anteriormente incluyen trastorno de ansiedad generalizada, pánico y ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés agudo, trastorno por estrés postraumático o trastorno por ansiedad social.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere al uso de agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica como antes, la cual está adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos. En particular, tales composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de las mismas formas unitarias de dosificación, por ejemplo en el mismo comprimido o cápsula. Tales formas unitarias de dosificación pueden contener los ingredientes activos como una mezcla homogénea o en compartimentos separados de la forma unitaria de dosificación.

- 35 En otra realización, la presente invención se refiere al uso de agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica o kit como antes, la cual está adaptada para la administración secuencial de los ingredientes activos. En particular, tales composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos en formas unitarias discretas de dosificación, por ejemplo comprimidos o cápsulas discretas que contienen ambos ingredientes activos. Estas formas unitarias discretas de dosificación pueden estar contenidas en el mismo recipiente o envase, por ejemplo un envase de ampollas.

Cuando se usa en la presente memoria, el término kit quiere decir una composición farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes activos, pero en formas unitarias discretas de dosificación.

- 40 La invención también se refiere a una composición farmacéutica o kit que comprende agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto, el cual es un ISRS, y opcionalmente vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica o kit de la invención puede adaptarse para la administración simultánea de los ingredientes activos o para la administración secuencial de los ingredientes activos, como se describió anteriormente.

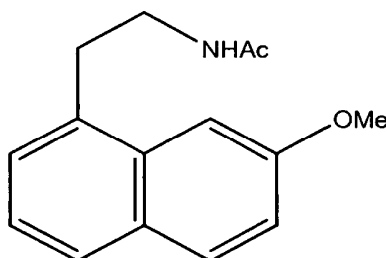
5 Finalmente, la presente invención se refiere a agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un ISRS para usar en el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y abuso de fármacos, en particular depresión.

10 Como se mencionó anteriormente, el trastorno de ansiedad incluye trastorno de ansiedad generalizada, pánico y ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés agudo, trastorno por estrés postraumático o trastorno por ansiedad social.

La agomelatina y el ISRS pueden administrarse simultáneamente como se describió anteriormente.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden administrarse secuencialmente, por ejemplo en dos formas unitarias discretas de dosificación como se describió anteriormente.

15 La agomelatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la fórmula general



están cubiertas por el documento EP-B 1-447285. Se describe que los compuestos reivindicados en el mismo tienen afinidad por el receptor de la melatonina.

20 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que la coadministración de agomelatina y un ISRS produce un aumento significativo de la concentración de serotonina en áreas terminales, como se mide en experimentos de microdiálisis, en comparación con la administración del ISRS solo. La administración de agomelatina sola no causa ningún aumento de la concentración de serotonina como se mide en experimentos de microdiálisis.

25 Como se mencionó anteriormente, los ISRSs muestran un comienzo de acción retardado. Incluso en los que responden a los ISRSs son necesarias varias semanas de tratamiento para conseguir un alivio de los síntomas. La agomelatina puede proporcionar un comienzo rápido del efecto terapéutico de los ISRSs.

El uso de una combinación de agomelatina y un ISRS puede reducir mucho la cantidad de ISRS necesaria para tratar la depresión y otros trastornos afectivos y así puede reducir los efectos secundarios provocados por el ISRS. En particular, la combinación de una cantidad reducida de ISRS y agomelatina puede reducir el riesgo de disfunción sexual y perturbaciones del sueño inducidas por los ISRS.

30 La coadministración de agomelatina y un ISRS también ser útil para el tratamiento de la depresión refractaria, es decir depresión que no puede tratarse apropiadamente mediante la administración de un inhibidor de la reabsorción de la serotonina solo. Típicamente, la agomelatina puede usarse como terapia añadida para potenciar la respuesta a los ISRSs en pacientes en los que no se ha conseguido una reducción de los síntomas de al menos 40-60% durante las primeras 6 semanas de tratamiento con un ISRS.

35 Cuando se usa en la presente memoria, el término potenciar cubre la mejora del efecto terapéutico y/o la potenciación del efecto terapéutico de un ISRS.

40 En la bibliografía se han descrito muchos antidepresivos con efecto inhibidor de la reabsorción de la serotonina. Cualquier compuesto farmacológicamente activo que principal o parcialmente ejerza su efecto terapéutico vía inhibición selectiva de la reabsorción de la serotonina en el SNC, puede beneficiarse de potenciación con agomelatina.

La expresión inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina (ISRS) quiere decir un inhibidor de los transportadores de monoaminas que tiene un efecto inhibidor más fuerte en el transportador de la serotonina que en los transportadores de la dopamina y de la noradrenalina.

45 La lista siguiente contiene varios ISRSs, los cuales pueden beneficiarse de la potenciación de sus efectos con agomelatina: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina o paroxetina. Los compuestos

mencionados anteriormente pueden usarse en forma de base o de una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

La lista anterior de ISRSs no puede entenderse como limitante.

5 Los ingredientes activos según la invención, es decir la agomelatina y el ISRS, pueden usarse en forma de base libre o en forma de una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, obteniéndose las últimas por reacción de la forma de base con un ácido apropiado.

El citalopram se usa preferiblemente en forma del hidrobromuro o como la base, el escitalopram en forma del oxalato, la fluoxetina, sertralina y paroxetina en forma del hidrocloreuro y la fluvoxamina en forma del maleato.

10 Como se mencionó anteriormente, la combinación de agomelatina con un ISRS inesperadamente muestra un efecto sinérgico sobre el sistema nervioso central (SNC). Como consecuencia, una terapia de combinación que use agomelatina y una dosis más baja del ISRS que la normalmente usada en monoterapia puede ser efectiva y pueden reducirse o prevenirse conjuntamente los efectos secundarios asociados con las mayores cantidades de ISRS usadas en monoterapia.

15 Adicionalmente, una terapia de combinación con agomelatina que use una dosis normal de ISRS tiene la ventaja de que puede obtenerse un efecto efectivo sobre el SNC en el con frecuencia gran número de pacientes que no responden a la monoterapia convencional con ISRSs.

20 La cantidad de agomelatina usada en terapia de combinación puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg/día, particularmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/día y más particularmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/día e incluso más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/día.

25 Los ISRSs, incluyendo los ISRSs específicamente mencionados anteriormente en la presente memoria, difieren tanto en peso molecular como en actividad. Como consecuencia, la cantidad de ISRS usada en terapia de combinación depende de la naturaleza de dicho ISRS. En una realización de la invención, el ISRS se administra en dosis menores que las requeridas cuando el compuesto se usa solo. En otra realización, el ISRS se administra en dosis normales.

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina en mezcla íntima una cantidad apropiada del o de los ingredientes activos, en forma de sal o de base, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma unitaria de dosificación adecuada para administrar oral, rectal, percutáneamente o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones de forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos normales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, 35 píldoras, cápsulas y comprimidos. Por su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan la más ventajosa forma unitaria de dosificación oral, en cuyo caso se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos.

40 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la forma unitaria de dosificación se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente o ingredientes activos, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas unitarias de dosificación son comprimidos (que incluyen comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones 45 inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples separados de los mismos.

50 La agomelatina pueden administrarse antes, durante o después de la administración del ISRS siempre que el tiempo entre la administración de agomelatina y de la administración del ISRS sea tal que permita que los ingredientes actúen sinérgicamente sobre el SNC. Cuando se prevé la administración simultánea de agomelatina y un ISRS puede ser particularmente conveniente una composición que contenga tanto ISRS como agomelatina. O la agomelatina y el ISRS pueden administrarse separadamente en forma de composiciones adecuadas. Las composiciones pueden prepararse como se describió anteriormente en la presente memoria.

55 La presente invención también comprende productos que contienen agomelatina y un ISRS como una preparación en combinación para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia psiquiátrica con fármacos. Tales productos pueden comprender, por ejemplo, un kit que comprende formas discretas unitarias de dosificación que contienen agomelatina y formas discretas unitarias de dosificación que contienen un ISRS, todas contenidas en el mismo recipiente o envase, por ejemplo un envase de ampollas.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto, el cual es un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina, para la preparación de una composición farmacéutica o kit para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y abuso de fármacos.
- 2.- El uso según la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica o kit para el tratamiento de trastornos de ansiedad, que incluyen trastorno de ansiedad generalizada, pánico y ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés agudo, trastorno por estrés postraumático o trastorno por ansiedad social.
- 3.- El uso según la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.
- 4.- El uso según las reivindicaciones 1 a 3, en el que la agomelatina se usa en forma de una sal de tartrato.
- 5.- El uso según las reivindicaciones 1-4, en el que el inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
- 6.- El uso según las reivindicaciones 1-5, en el que la composición farmacéutica preparada está adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos.
- 7.- El uso según la reivindicación 6, en el que los ingredientes activos están contenidos en la misma forma unitaria de dosificación.
- 8.- El uso según las reivindicaciones 1-5, en el que la composición farmacéutica preparada está adaptada para la administración secuencial de los ingredientes activos.
- 9.- El uso según la reivindicación 8, en el que los ingredientes activos están contenidos en formas unitarias discretas de dosificación.
- 10.- Una composición farmacéutica o kit, que comprende agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina, y opcionalmente vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 11.- La composición farmacéutica o kit según la reivindicación 10, que contiene agomelatina en forma de su sal de tartrato.
- 12.- La composición farmacéutica o kit según las reivindicaciones 10-11, en la que el inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
- 13.- La composición farmacéutica según las reivindicaciones 10-12, la cual está adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos.
- 14.- La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que los ingredientes activos están contenidos en la misma forma unitaria de dosificación.
- 15.- La composición farmacéutica o kit según las reivindicaciones 10-12, la cual está adaptada para la administración secuencial de los ingredientes activos.
- 16.- La composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que los ingredientes activos están contenidos en formas discretas de dosificación.
- 17.- Agomelatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina, para usar en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y abuso de fármacos.
- 18.- El producto para el uso según la reivindicación 17, para el tratamiento de trastornos de ansiedad, incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, el pánico y ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno por estrés agudo, el trastorno por estrés postraumático o el trastorno por ansiedad social.
- 19.- El producto para el uso según la reivindicación 17, para el tratamiento de la depresión.

- 20.- El producto para el uso según las reivindicaciones 17-19, en el que se usa agomelatina en forma de una sal de tartrato.
- 5 21.- El producto para el uso según las reivindicaciones 17-20, en el que el inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
- 22.- El producto para el uso según las reivindicaciones 17-21, en el que los ingredientes activos se administran simultáneamente.
- 23.- El producto para el uso según la reivindicación 22, en el que los ingredientes activos están contenidos en la misma forma unitaria de dosificación.
- 10 24.- El producto para el uso según las reivindicaciones 17-21, en el que los ingredientes activos están adaptados para la administración secuencial.
- 25.- El producto para el uso según la reivindicación 24, en el que los ingredientes activos están contenidos en formas unitarias discretas de dosificación.