



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 926**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06798441 .9**

96 Fecha de presentación : **22.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1942891**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **Nueva combinación de fármacos como un antidepresivo.**

30 Prioridad: **22.09.2005 JP 2005-276222**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.07.2011**

73 Titular/es: **EISAI R&D MANAGEMENT Co., Ltd.**  
**6-10, Koishikawa 4-chome**  
**Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es: **Sakai, Kazuo**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 926 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

Nueva combinación de fármacos como un antidepresivo

**Campo Técnico**

5 La invención se refiere a una nueva combinación de compuestos que actúa en el sistema nervioso central y que puede usarse como un antidepresivo. La invención también se refiere al uso de la combinación o composición antidepresiva, en un procedimiento para el tratamiento de la depresión.

**Técnica Anterior**

10 Los trastornos anímicos incluyen un grupo de diversas enfermedades. La "depresión (o estado depresivo)" se clasifica como un trastorno anímico y es la enfermedad mental más común. Tiende a aumentar cada año debido a cambios en los entornos sociales y se está convirtiendo en un gran problema social no sólo en Japón sino también en el extranjero. No se ha establecido ningún procedimiento terapéutico uniforme y definitivo para la depresión porque existen ambigüedades en los mecanismos de acción que causan depresión y en las causas de la aparición de la depresión.

15 Entre los procedimientos terapéuticos actualmente disponibles, se cree que la terapia con fármacos es la más eficaz y, debido a la posibilidad de eficacia uniforme y mejora en un corto periodo de tiempo, se han realizado muchos estudios para el desarrollo de antidepresivos. Con respecto al mecanismo de acción de la depresión, la concentración de neurotransmisores de monoamina, tales como serotonina y noradrenalina (norepinefrina), disminuye en la hendidura sináptica que es el lugar de la neurotransmisión entre neuronas en el cerebro. Coppen, British J. Psychiatry, 113: 1237-1264 (1967). Los neurotransmisores de monoamina se liberan desde la terminal axónica presináptica de las neuronas en la hendidura sináptica y se unen específicamente a un receptor existente en las dendritas postsinápticas de otra neurona por lo que contribuyen a la transmisión de señal entre neuronas. Los neurotransmisores de monoamina liberados se someten a recaptación de la hendidura sináptica por un transportador existente en la terminal axónica presináptica y una parte de los neurotransmisores se descomponen por monoamina oxidasa mientras que otra parte de los neurotransmisores se someten a la captación en las vesículas sinápticas y de nuevo se liberan a la hendidura sináptica.

20 Los primeros antidepresivos fueron tricíclicos y tetracíclicos y se usaron basándose en el hallazgo de que la concentración de neurotransmisores de monoamina, tales como serotonina y noradrenalina, (norepinefrina), en la hendidura sináptica disminuye en la depresión. Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos se unen a un transportador de neurotransmisores existentes en las terminales axónicas presinápticas para inhibir la acción de recaptación de los neurotransmisores en el transportador, después de lo cual aumenta la concentración de los neurotransmisores liberados en la hendidura sináptica. Sin embargo, no solo se unen a transportadores de neurotransmisores tales como serotonina y noradrenalina, sino también a otros receptores, por ejemplo, receptores de acetilcolina de tipo muscarina, receptores de histamina H<sub>1</sub>, receptores de  $\alpha_1\alpha_2$  adrenalina, existentes en las dendritas postsinápticas, que causan diversos efectos secundarios inducidos por las acciones antagonicas hacia los otros receptores.

30 Con objeto de evitar los efectos secundarios de compuestos tricíclicos y tetracíclicos, se desarrollaron inhibidores de monoamina oxidasa (MAO). Los inhibidores de monoamina oxidasa inhiben irreversiblemente la monoamina oxidasa que descompone y metaboliza los transmisores de información que están sometidos a recaptación en las terminales axónicas presinápticas y agrupan la transmisión de la información hacia las terminales axónicas presinápticas sin metabolizarla, dando como resultado un aumento de la concentración de monoamina de la hendidura sináptica. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, los inhibidores de monoamina oxidasa no se unen a receptores de acetilcolina de tipo muscarina, receptores de histamina H<sub>1</sub> ni receptores de  $\alpha_1\alpha_2$  adrenalina. Sin embargo, hasta que se biosintetiza nueva monoamina oxidasa, la monoamina no se metaboliza sino que se agrupa en las terminales axónicas presinápticas. Cuando un paciente ingiere alimentos que contienen tiramina, que induce excesivamente monoamina, (por ejemplo, particularmente noradrenalina), pueden producirse graves efectos secundarios tales como hipertensión repentina.

40 Las sustancias que se han desarrollado para reducir los efectos secundarios causados por antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos y por inhibidores de monoamina oxidasa son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) que inhiben selectivamente la recaptación de serotonina y noradrenalina. Como sus nombres indican, la recaptación de serotonina y noradrenalina de la hendidura sináptica por las terminales axónicas presinápticas se inhibe de una manera selectiva de serotonina y/o noradrenalina por lo cual no produce efectos secundarios tales como acciones antagonicas para otros receptores o una liberación excesiva de monoamina.

55 En todo el mundo los ISRS se han reconocido como antidepresivos que son más eficaces y tienen pocos efectos secundarios. Sin embargo, compuestos clasificados como ISRS tienen poca similitud y/o características comunes en vista de sus estructuras químicas. Además, existen muchos casos en los que incluso si un compuesto clasificado como un ISRS tiene eficacia, otro ISRS puede no tener eficacia. Por consiguiente, existe una necesidad en aumento de fármacos que puedan tratar eficazmente la depresión de manera continua y prevista.

Existen muchos casos en los que los IRSN, tales como milnacipran y duloxetine, no muestran eficacia. Por consiguiente, existe una necesidad en aumento de fármacos que puedan tratar la depresión de manera continua y prevista.

5 Se ha creído que la "depresión" era un "trastorno emocional" cuyas características más notables son la pérdida de alegría y de voluntad y también se ha creído que la disminución de la actividad, disminución de la capacidad de procesamiento, trastornos somáticos y similares que acompañan a la depresión, se inducen como resultado del trastorno emocional. De hecho, en la terapia con fármacos para la depresión, se hace énfasis sobre un aumento o  
10 disminución selectivo de serotonina y/o noradrenalina de la hendidura sináptica que se piensa que está estrechamente relacionado con la emoción y se han realizado intentos para proporcionar fármacos que tengan mejores acciones antidepresivas que los anteriores mediante la combinación de dos o más antidepresivos que actúan sobre la serotonina y/o la noradrenalina.

Hasta ahora en el tratamiento de la depresión, no se habían usado inhibidores de colinesterasa, tales como donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, metrifonato, neostigmina y fisostigmina.

15 En el documento WO 2005/051297, se describen procedimientos que utilizan una combinación de uno o más inhibidores de colinesterasa y uno o más antidepresivos para conseguir una pérdida de peso deseable en un individuo con sobrepeso u obeso. Dichos procedimientos se especifican también como aplicables en individuos obesos o con sobrepeso adicionalmente con un diagnóstico de depresión y que padecen depresión.

20 En el documento WO 2005/079784, se describe el uso de un inhibidor de colinesterasa que aumenta la terapia antidepresiva de depresión vascular mediante, por ejemplo, los ISRS e IRSN. La depresión vascular se produce por lesión vascular en estructuras frontosubcorticales. Por lo tanto, esto representa un trastorno afectivo causado por enfermedades médicas que incluyen enfermedades orgánicas cerebrales tales como enfermedad cerebrovascular y tumor cerebral y por lo tanto tiene que diferenciarse de depresión como ha descrito anteriormente en el presente documento.

### **Divulgación de la Invención**

25 Un objeto de la invención es proporcionar una nueva composición o combinación para su uso en el tratamiento de depresión, particularmente depresión mayor. Otro objeto de la invención es proporcionar el uso de una nueva combinación de fármacos en un procedimiento para tratar la depresión, particularmente depresión mayor.

30 Los inventores han prestado atención a su idea de que un inhibidor de colinesterasa usado como un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer puede conseguir una acción antídoto eficaz para la depresión. Como resultado, se ha descubierto inesperadamente que cuando un inhibidor de colinesterasa se combina con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, o milnacipran, es posible tratar la depresión, en particular la depresión mayor, que no se trata eficazmente tan solo con un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina, o milnacipran, respectivamente.

35 En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de depresión (por ejemplo, depresión mayor) que comprende un inhibidor de colinesterasa en combinación con un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (dicho compuesto puede ser un enantiómero, un diastereómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito activo, un profármaco de los mismos y/o un solvato de los mismos).

40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica anteriormente mencionada para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión mayor.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de depresión (por ejemplo, depresión mayor) que comprende un inhibidor de colinesterasa en combinación con milnacipran (dicho compuesto puede ser un enantiómero, un diastereómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito activo, un profármaco de los mismos o un solvato de los mismos).

45 En otro aspecto, la invención proporciona usos de la composición farmacéutica mencionada anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión (por ejemplo, depresión mayor).

50 En un tercer aspecto, la invención proporciona (a) composiciones farmacéuticas que comprenden, (b) combinaciones farmacéuticas que comprenden, y (c) kits que comprenden, (A) un inhibidor de colinesterasa y (B) (i) un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina o (ii) milnacipran, un enantiómero de los mismos, un diastereómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un enantiómero de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un diastereómero de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; El inhibidor selectivo de recaptación de serotonina es (a) fluoxetine, un enantiómero de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un enantiómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) fluvoxamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (c) paroxetina, un enantiómero de la misma, un diastereómero de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un enantiómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un diastereómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (d)

sertralina, un enantiómero de la misma, un diastereómero de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un enantiómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un diastereómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o (e) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un cuarto aspecto, la invención proporciona (a) composiciones farmacéuticas que comprenden, (b) combinaciones farmacéuticas que comprenden y (c) kits que comprenden, (A) donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e (i) un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina o (ii) milnacipran, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El inhibidor selectivo de recaptación de serotonina es (a) fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (b) fluvoxamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (c) paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (d) sertralina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o (e) escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los efectos meritorios de la invención se resumen de la siguiente manera. Los antidepresivos normalmente proporcionan efectos beneficiosos solamente después de dos semanas a dos meses después de la administración inicial al paciente. Sorprendentemente se descubrió que la combinación farmacéutica de la invención proporcionaba efectos beneficiosos aproximadamente en una semana después de la administración inicial al paciente. También se ha observado que el efecto se consigue, por ejemplo, cuando la administración de un inhibidor de colinesterasa comienza de nuevo cuando los síntomas empeoran como resultado de la interrupción o reducción de la administración del inhibidor de colinesterasa.

### **Mejor Modo de Realizar la Invención**

20 Las realizaciones mencionadas anteriormente en el presente documento son ejemplos para ilustrar la invención y no pretenden limitar la invención. Todos los términos técnicos, términos científicos y términos profesionales usados a lo largo de la memoria descriptiva tienen los mismos significados a los generalmente entendidos por expertos en el campo técnico al cual pertenece la invención y no pretenden usarse tan solo para ilustrar una realización específica y no pretenden limitarse a la misma. Cualquier procedimiento y material que sea similar o idéntico al que se usa en la memoria descriptiva pueden usarse para realizar o ensayar la invención y, con respecto a los procedimientos y materiales preferidos, puede hacerse referencia a la siguiente descripción. La invención puede realizarse en diversas realizaciones en tanto que se incluyan en la esencia de la invención.

25 Todos los documentos y documentos de patentes de la técnica anterior, incluyendo patentes abiertas a inspección pública y patentes publicadas citadas en la memoria descriptiva, se incorporan en la memoria descriptiva como referencia y pueden usarse para realizar la invención.

30 La "depresión" que se clasifica como "296. xx: trastorno depresivo mayor" y "trastorno depresivo menor" pertenece a "Trastornos Anímicos" de acuerdo con la pauta de diagnóstico del DSM-IV-TR (publicado en el año 2000) que es una edición revisada del DSM-IV o "American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; cuarta edición". Los trastornos depresivos mayores se clasifican adicionalmente como "episodio único" que es un episodio depresivo principal para la primera vez (única) y "episodio recurrente" que son experiencias de dos o más episodios depresivos mayores en el pasado.

35 De acuerdo con una pauta de diagnóstico de la ICD-10 o "International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems; décima edición" de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la "depresión" se clasifica como "F 32: Episodio depresivo" y "F 33: Enfermedad depresiva recurrente" en el "Capítulo V (F): Enfermedades Mentales y Conductuales".

40 Los términos "mixto" y "bipolar" usados en las pautas de diagnóstico incluyen un episodio de "depresión (o estado depresivo)" y también incluyen un episodio de "manía (o estado maniaco)".

A continuación, en base a diversas pautas de diagnóstico, se ilustrará la "depresión (o estado depresivo)", que es un objeto de la presente invención.

De acuerdo con el DSM-IV-TR, un "episodio depresivo mayor" se cumple mediante los siguientes criterios A-E.

45 A. Se presentan cinco (o más) de los siguientes síntomas durante el mismo periodo de dos semanas y se observan cambios de la función antes de enfermedad: (1) estado de ánimo depresivo casi todo el día o casi a diario indicado por el propio sujeto (tal como sensación de tristeza o sensación de vacío) o por observación de otros (tal como indicar que el sujeto llora) (en el que caso de niños y adolescentes, el estado anímico irritado también puede ser válido); (2) marcada disminución del interés o del placer en todas o casi todas las actividades durante la mayor parte del día o casi a diario (indicado por el propio sujeto o por observación de otros); (3) pérdida o aumento significativo de peso corporal (tal como cambios no inferiores al 5% de peso corporal al mes) sin estar a dieta o pérdida o aumento de apetito casi a diario (en el caso de niños pequeños, también debe tenerse en cuenta el hecho de no observar un aumento esperado de peso); (4) Insomnio o hipersomnio casi a diario; (5) agitación o retraso psicomotor casi a diario (que pueden observar otros y no es un sentimiento subjetivo tal como únicamente inquietud o retraso); (6) facilidad de fatiga o disminución de vitalidad casi a diario; (7) sentimiento de desprecio o de culpa excesiva o inapropiada casi a diario (a veces solo delirante; no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo (8) menor capacidad para pensar o concentrarse, o

indecisión observado casi a diario (indicado por el relato del propio sujeto o por observación de otros); (9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a morir), deseo suicida recurrente sin un plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico. Al menos uno de los síntomas es (1) estado anímico depresivo o (2) pérdida de interés o placer (nota: se excluyen síntomas claramente causados por enfermedades

- 5 B. El síntoma no cumple las pautas de un episodio mixto.  
 C. El síntoma provoca un malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otros campos importantes.  
 10 D. El síntoma no se debe a un efecto fisiológico directo de una sustancia (por ejemplo drogodependencia, administración de fármacos) ni a enfermedades médicas generales (por ejemplo hipotiroidismo).  
 E. El síntoma no puede explicarse bien por reacción de duelo. Por tanto, el síntoma se caracteriza porque persiste durante más de dos meses tras la pérdida de un ser querido o por la presencia de deterioro funcional significativo, apego anómalo de desvalorización, deseo de suicidio, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.

15 Cuando se cumplen las pautas de diagnóstico mencionadas anteriormente, el síntoma podría diagnosticarse como "296.2x: trastorno depresivo mayor – episodio único" o "296.3x: trastorno depresivo mayor – episodio recurrente".

Cuando se cumplen las tres pautas siguientes de A a C, se diagnostica como "296.2x: trastorno depresivo mayor – episodio único".

- 20 A. Presencia de episodio único de trastorno depresivo mayor;  
 B. No puede explicarse bien por episodio depresivo mayor o trastorno de movimiento atáxico y no solapa con esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, trastorno delirante o trastorno psicótico no especificado; y  
 C. No se presentan episodios maníacos, episodios mixtos ni episodios hipomaniacos (esta exclusión no se aplica si todos los episodios maníacos, mixtos e hipomaniacos se inducen por una sustancia o una terapia o se deben a efectos fisiológicos directos de enfermedades médicas generales).

25 Si un caso no cumple la pauta de diagnóstico para "296.2x: trastorno depresivo mayor – episodio único" pero cumple el resto de las siguientes pautas de A a C, dicho caso se diagnostica como "296.3x: trastorno depresivo mayor – recurrente".

- 30 A. Presencia de dos o más episodios depresivos mayores (nota: para considerar que son episodios independientes, debe haber un periodo de al menos dos meses consecutivos en los que no cumplen las pautas del episodio depresivo mayor);  
 B. No puede explicarse bien por episodio depresivo mayor o trastorno de movimiento atáxico y no solapa con esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, trastorno delirante o trastorno psicótico no especificado; y  
 C. No se presentan episodios maníacos, episodios mixtos ni episodios maníacos leves. 2. ICD-10

De acuerdo con ICD-10, la "depresión" se clasifica y se diagnostica de la siguiente manera.

35 F 32: Episodio depresivo. En los tres tipos de episodios depresivos típicos (leve (F 32.30), medio (F 32.1) o grave (F 32.2 y F 32.3), los pacientes normalmente padecen estado anímico depresivo y aumento de facilidad de cansancio o disminución de la actividad debido a pérdida de interés y placer y disminución de vitalidad. Incluso tras un esfuerzo mínimo normalmente se observa mucho cansancio. Otros síntomas genéricos son los siguientes: (a) disminución la capacidad de concentración y atención; (b) disminución de autoevaluación y confianza en sí mismo; (c) sentimientos de culpabilidad y de sentirse inútil (también se observan incluso en el caso de episodio leve); (d) pérdida de esperanza y perspectiva pesimista de ver el futuro (e) sentimientos o actos de auto agresión o suicida; (f) insomnio; y (g) anorexia.

45 La depresión mental varía escasamente de un día a otro y no suele responder a cambios ambientales aunque puede presentar variaciones circadianas. Como en el caso de episodios maníacos, existe una clara diferencia entre individuos en su presentación clínica, particularmente en la adolescencia, no observándose normalmente síntomas atípicos. En algunos casos, exceso ansiedad, mal estar y agitación psicomotriz predominan algunas veces sobre el síntoma depresivo y, además, se añaden cambios en el estado anímico que pueden hacerse latentes cuando se estimula el carácter de la persona, consumo excesivo de alcohol, comportamiento histriónico, empeoramiento de acrofobia ya existente y síntoma o síntomas compulsivos tales como preocupaciones hipocondríacas. Para el diagnóstico de episodio depresivo, se requiere normalmente una duración de al menos dos semanas independientemente del nivel de gravedad aunque es admisible diagnosticar periodos más cortos si son muy graves o de aparición brusca.

55 Existen algunos casos en los que los síntomas mencionados anteriormente son significativos o en los que se observan síntomas característicos que se han observado ampliamente que tienen un significado particularmente clínico. Algunos ejemplos de los casos más típicos de síntomas "somáticos" como tal son los siguientes. Así, la pérdida de alegría e interés para realizar actividades que generalmente eran placenteras; pérdida de reactividad emocional a acontecimientos y circunstancias que son normalmente placenteras; despertarse por la mañana dos o más horas antes de lo habitual; empeoramiento matutino de sentimiento depresivo; presencia objetiva de agitación psicomotriz o inhibición claras (observadas o referidas por terceras personas); marcada anorexia; pérdida de peso (a

menudo del orden del 5% o más en el último mes); y pérdida marcada de la libido. Cuando claramente se observan aproximadamente cuatro de los síntomas mencionados anteriormente, se considera normalmente que es un "síndrome somático disponible". Sin embargo, incluso cuando se observa síndrome somático sólo en dos o tres elementos, puede incluirse también en dicha categoría siempre que el grado sea muy grave.

- 5 Las categorías de episodio depresivo leve (F 32.0), episodio depresivo moderado (F 32.1) y episodio depresivo grave (F 32.2 y F 32.3) que se muestran con detalle en lo sucesivo en el presente documento, deben usarse sólo para el episodio depresivo único (primero). Otros episodios depresivos deben clasificarse como uno de los subtipos de trastornos depresivos recurrentes (F 33).

10 F 32.0: Episodio depresivo leve. Pauta de diagnóstico: el estado de ánimo depresivo, pérdida de interés y alegría y facilidad para cansarse, se consideran, por lo general, que son los síntomas más típicos de la depresión. El diagnóstico se establece cuando se observan al menos dos de los síntomas y adicionalmente dos o más de otros síntomas, mencionados en la siguiente F 32. Cualquiera de estos síntomas reconocidos como tal no debe ser significativo y el menor tiempo permanente para el episodio, como un todo, es de aproximadamente dos semanas. Los pacientes que padecen episodio depresivo leve generalmente tienen algunas dificultades para continuar el trabajo diario y la actividad social debido a los síntomas pero no son no funcionales del todo.

15 F 32.1: Episodio depresivo moderado. Pauta de diagnóstico: el diagnóstico se establece cuando se observan dos o más de los tres síntomas más típicos enumerados en un episodio depresivo leve (32,0 F) y adicionalmente el diagnóstico se establece cuando se observan tres o más (se prefiere cuatro) de otros síntomas. Aunque varios síntomas tienden a llegar a un grado significativo, que no es una cuestión necesaria si los síntomas se presentan como un conjunto de amplios síntomas. El tiempo de permanencia más corto del episodio como un todo es de aproximadamente dos semanas. Los pacientes que sufren episodio depresivo moderado, normalmente pueden llegar a tener dificultades considerables para continuar la actividad social, profesional o doméstica.

20 F 32.2: Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos. En el episodio depresivo grave, los pacientes suelen mostrar agitación y agonía considerable siempre que el control no sea significativo. Son propensos a la pérdida del espíritu de autoestima, sensación de desprecio y sentimiento de culpabilidad y, particularmente en casos graves, el riesgo de suicidio es muy alto. En el episodio depresivo grave, se presume que los síntomas somáticos están presentes casi en todo momento.

25 Pauta de diagnóstico: además de los tres síntomas típicos mencionados para episodio depresivo leve y moderado (F 32.0 y F 32.1), se observan cuatro o más de otros síntomas y algunos de ellos deben ser graves. Sin embargo, si síntomas importantes, tales como, agitación y control de motilidad mental son significativos, hay algunos casos en los que los pacientes no quieren o son incapaces de explicar muchos síntomas con detalle. Incluso en ese caso, sería adecuado considerar que es un episodio grave como un todo. Normalmente el episodio depresivo debe continuar durante dos semanas o más, pero, si el síntoma es muy grave y en un inicio súbito, dicho diagnóstico es aceptable incluso en el caso de menos de dos semanas.

30 Durante el período de episodio depresivo grave, es casi imposible para un paciente, salvo un caso muy limitado, continuar la actividad social, profesional o doméstica. Esta categoría debe usarse sólo para un episodio depresivo severo único sin síntomas psicóticos. Para un episodio debe usarse a partir de entonces, una clasificación inferior de trastorno depresivo recurrente (F 33).

35 F 32.3: Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. Pauta de diagnóstico: este es un episodio depresivo grave que cumple el criterio de diagnóstico de episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F 32.2) y acompañado de delirio, alucinación o estupor depresivo. El delirio normalmente se relaciona con culpabilidad, marginación, accidente inminente, cargo de conciencia, etc. La alucinación auditiva y la alucinación olfativa son normalmente calumnias, coro de críticas, suciedad putrefacta, olor a carne podrida, etc. El control de movimiento psiquiátrico grave puede producir estupor.

40 Diagnóstico diferencial: el estupor depresivo debe separarse de esquizofrenia catatónica (F 20.2), estupor disociativo (F 44.2) y estupor orgánico. Esta categoría debe usarse sólo para un episodio único de depresión grave con síntomas psicóticos. Para un episodio debe utilizarse a partir de entonces, una clasificación más baja para trastornos depresivos recurrentes (F 33).

45 F 33: Trastorno depresivo recurrente. Este trastorno se caracteriza por que el episodio "depresivo" especificado como cualquiera de los episodios leve (F 32.0), moderado (F 32.1) y grave (F 32.2 y F 32.3) se repite y por que esa historia de episodio independiente de hipertimia e hiperactividad que cumplen el criterio de diagnóstico de manía (F 30.1 y 30.2) no existe. Esta categoría debe usarse aún incluso cuando existan pruebas de que la hipertimia y la hiperactividad cumplan, durante un breve período, el criterio de diagnóstico de manía leve (F 30,0) que se produce inmediatamente después de un episodio depresivo (en algunos casos induciéndose claramente por el tratamiento de la depresión). Cada uno de edad de inicio, grado de gravedad, duración y frecuencia del episodio de depresión es variado. Normalmente, el episodio inicial aparece más tarde, en comparación con el caso del trastorno bipolar y una edad promedio de inicio es a los 40 años. Cada episodio perdura de tres a doce meses (la media de la duración es de aproximadamente seis meses). Entre cada episodio, normalmente se observa una recuperación completa, pero

en algunos pacientes, la depresión puede ser más larga. Incluso en ese caso, debe usarse esta categoría. Independientemente del grado de gravedad, cada episodio se induce a menudo por accidentes durante una vida estresante. En muchas áreas civilizadas, ambos de cada episodio y cada depresión duradera se observan dos veces más en hombres que en mujeres.

- 5 El riesgo de encontrar un episodio maniaco en pacientes que padecen trastorno depresivo recurrente no desaparece completamente aun cuando el episodio depresivo se padezca varias veces. Una vez que se observa un episodio maniaco, el diagnóstico debe cambiarse por trastorno bipolar.

10 El trastorno depresivo recurrente se subclasifica de la siguiente manera de modo que, en primer lugar, se especifica el tipo de episodio actual y, a continuación, (siempre que pueda conseguirse toda la información) se especifica un tipo que es dominante en todos los episodios.

F 33.0: trastorno depresivo recurrente; episodio actual leve. Pauta de diagnóstico: para un diagnóstico definitivo: **a)** deben cumplirse los criterios de trastorno depresivo recurrente (F 33) y el episodio actual debe cumplir el criterio para episodio depresivo leve (F 32.0) y **b)** al menos dos episodios deben haber durado un mínimo de dos semanas y entre ellos debe haber un intervalo libre de trastorno anímico significativo de varios meses de duración.

- 15 F 33.00: sin síndrome somático (consúltese F 32.00)

F 33.01: con síndrome somático (consúltese F 32.01)

F 33.1 Trastorno depresivo recurrente; episodio actual moderado.

20 Para un diagnóstico definitivo: **a)** deben cumplirse los criterios de trastorno depresivo recurrente (F 33) y el episodio actual debe cumplir el criterio de diagnóstico de episodio depresivo moderado (F 32.1) y **b)** al menos dos episodios deben haber durado un mínimo de dos semanas y entre ellos debe haber un intervalo libre de trastorno anímico significativo de varios meses de duración.

F 33.10: sin síndrome somático (consúltese 32.10)

F 33.11: con síndrome somático (consúltese F 32.11)

25 F 33.2: Episodio depresivo recurrente; episodio actual grave sin síntomas psicóticos. Para un diagnóstico definitivo: (a) deben cumplirse los criterios de trastorno depresivo recurrente (F 33) y el episodio actual debe cumplir el criterio de diagnóstico de episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F 33.2) y (b) al menos dos episodios deben haber durado un mínimo de dos semanas y entre ellos debe haber un intervalo libre de trastorno anímico significativo de varios meses de duración.

30 Si no, debe usarse otro trastorno anímico recurrente (38,1 F) como diagnóstico. Si es necesario, puede especificarse un tipo que es dominante en el episodio anterior (leve o moderado, grave o desconocido).

35 F 33.3: trastorno depresivo recurrente; episodio actual grave con síntomas psicóticos. Para emitir un diagnóstico definitivo para esta categoría, deben cumplirse todos los criterios siguientes: (a) deben cumplirse los criterios de trastorno depresivo recurrente (F 33) y el episodio actual debe cumplir el criterio de diagnóstico de episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F 33.3) y (b) al menos dos episodios deben haber durado un mínimo de dos semanas y entre ellos debe haber un intervalo libre de trastorno anímico significativo de varios meses de duración.

40 F 33.4: trastorno depresivo recurrente; actualmente en remisión. Para emitir un diagnóstico definitivo para esta categoría, deben cumplirse todos los criterios siguientes: (a) en el pasado, debieron cumplirse los criterios de diagnóstico de trastorno depresivo recurrente (F 33) y, en la actualidad, no cumple el criterio de diagnóstico para episodio depresivo de cualquier gravedad o para cualquier otro trastorno de F 30 a F 39; y (b) al menos dos episodios deben haber durado un mínimo de dos semanas y entre ellos debe haber un intervalo libre de trastorno anímico significativo de varios meses de duración.

Por lo demás, esta categoría (F 33.4) también puede usarse incluso en el caso de que un paciente se trate para prevenir la recurrencia.

- 45 F 33.8: Otros trastornos depresivos recurrentes.

F 33.9: trastorno depresivo recurrente; sin especificación.

50 La expresión "tratamiento" de lectura o "que puede tratar" usada en la invención significa una remisión parcial o completa de un estado mórbido en la que se observa ninguno o escaso efecto terapéutico por fármacos conocidos (preferentemente, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, milnacipran o duloxetina) o, de un estado mórbido en el que el inicio se observa una vez más tras concluir la administración del fármaco incluso cuando se observa una vez remisión parcial o totalmente por la terapia del fármaco (preferentemente, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, milnacipran o duloxetina), significa el caso en el que no se produce remisión incluso

cuando concluye la administración del fármaco después de una remisión parcial o completa e, incluso si se produce la remisión, el período que no cumple el criterio para el trastorno anímico se prolonga significativamente en comparación con el período de repetición previo.

5 Para la evaluación del estado de depresión, son escalas de calificación que se han usado ampliamente, por ejemplo, la escala de calificación de Hamilton para la depresión (HAM-D) (Hamilton, M., Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 23-56-62 (1960) y Hamilton, M., "Development of rating scale for primary depressive illness", British Journal of Social and Clinical Psychology, 6: (1967) 278-296), la escala de calificación de Montgomery - Asberg para la depresión (MADRS) (Montgomery, SA, Asberg, M, "A new depression scale designed to be sensitive to change", British Journal of Psychiatry, 134: 382-389 (1979)) y la escala de calificación de impresión Global clínica (IGC) para la depresión (Guy, W., "ECDEU Manual de evaluación de Psicofarmacología", edición revisada, Departamento de salud, educación y bienestar, de los Estados Unidos Bethesda, MD. (1976)).

Cuando la invención se ilustra usando la escala de calificación de Hamilton para la depresión (HAM- D) como un ejemplo, el caso se diagnostica como grave cuando la puntuación es de 20 o más alta y, a medida que disminuye la puntuación, el síntoma se diagnostica como que está mejorando.

15 "Paciente" significa un animal y, preferentemente, un mamífero. "Mamífero" incluye todo tipo de animales clasificados como mamíferos humanos y no humanos (tales como ratones, ratas, hámsteres, cobayas, conejos, cerdos, perros, gatos, caballos, ganado y monos). Preferentemente, en la presente memoria, el mamífero es un ser humano. En ese caso, el término "paciente" incluye adultos y niños y también incluye a hombres y mujeres. "Los niños" incluyen a bebés y a adolescentes.

20 "Tratamiento (o terapia)" normalmente se refiere a la adquisición de un efecto farmacológico y/o efecto somático deseado. Estos efectos son profilácticos en cuanto a prevenir completa o parcialmente una enfermedad y/o un síntoma y terapéutico en cuanto a curar parcial o totalmente una enfermedad y/o un efecto secundario causado por una enfermedad. Como se usa en el presente documento, "tratamiento (o terapia)" incluye cualquier tratamiento de una enfermedad de un paciente, particularmente un ser humano, incluyendo, por ejemplo, al menos uno de los siguientes tratamientos de (a) a (c): (a) para prevenir una enfermedad o un síntoma de un paciente que se sospecha que está predispuesto a la enfermedad o al síntoma pero aún no se ha diagnosticado a serlo; (b) para inhibir un síntoma de una enfermedad, es decir, para inhibir o retrasar el progreso del síntoma; (c) para aliviar un síntoma de una enfermedad, es decir, para invertir o eliminar los síntomas de la enfermedad o invertir el progreso del síntoma.

30 "Profármaco" significa un producto en el que el "principio activo del fármaco" (que significa un "fármaco" frente a un profármaco), se modifica químicamente para dar una sustancia inactiva con objeto de mejorar la biodisponibilidad, mitigar los efectos secundarios, etc. y significa un fármaco que se metaboliza a un principio activo *in vivo* después de absorberse y consigue una acción. Por consiguiente, el término "profármaco" significa cualquier compuesto que tiene una baja actividad intrínseca en comparación con el correspondiente "fármaco" pero, después de la administración a un sistema biológico, produce la sustancia "farmacológica" como resultado de una reacción química espontánea, una reacción enzimáticamente catalítica o una reacción metabólica. Son ejemplos de un profármaco los compuestos en los que el grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, etc. del fármaco están acilados, alquilados, fosforilados, borados, carbonilados, esterificados, amidados o uretanizados y un profármaco significa un derivado que tiene un grupo química o metabólicamente degradable y muestra una actividad farmacéutica por hidrólisis o solvólisis o por descomposición en una condición fisiológica. Sin embargo, los grupos ilustrados anteriormente no son exhaustivos sino simplemente típicos y expertos en la materia pueden preparar otros tipos diversos conocidos de profármacos por un procedimiento conocido a partir de inhibidores de colinesterasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, milnacipran o duloxetine.

"Metabolito activo" es una sustancia que presenta un fenómeno en el se mejora o se consigue una acción por una enzima metabolizadora de fármacos.

45 En la presente invención, como principio eficaz puede usarse inhibidores de colinesterasa conocidos. Son ejemplos de los mismos, inhibidores de acetilcolinesterasa e inhibidores de butirilcolinesterasa, en los que se prefiere el primero. Son ejemplos específicos, aunque no limitativos, de inhibidores de colinesterasa los siguientes: donepezil (1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il] metilpiperidina); rivastigmina (3 [(S)-1-(dimetilamino)etil]fenil N-etil-N-metilcarbamato); tacrina (1, 2, 3, 4-tetrahidro-9-acridinamina); galantamina (4aS, 6R, 8aS)-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahidro-3-metoxi-11-etil-6 H-benzo-furo(3a,3,2-ef)-[2] - benzoazepin-6-ol); metrifonato (dimethyl(2,2,2-trichloro-1-hidroxi)etil) fosfonato); neostigmina (3-(dimetilcarbamoxifenil)-trimetil-amonio); y fisostigmina: (3aS-cis)- 1, 2, 3, 3a, 8, 8a-haxahidro-1, 3a, 8-trimetilpirrolo[2, 3-b] indol-5-ol-metilcarbamato (éster). Se prefiere particularmente donepezil, rivastigmina y galantamina, y el más preferido es donepezil. Además, con respecto a los inhibidores de colinesterasa usados en la invención como principio eficaz, también es posible usar un enantiómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de un enantiómero de los mismos, un diastereómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de un diastereómero de los mismos, o su tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable de un tautómero del mismo, un metabolito activo de la misma, un profármaco de la misma y un solvato de la misma. El inhibidor de colinesterasa de la invención incluye dichos isómeros como todos los isómeros geométricos debido a su estructura química, isómeros ópticos basados en el carbono asimétrico, isómeros rotacionales, estereoisómeros, tautómeros y sus mezclas. Por comodidad, ninguna descripción limita el compuesto,



que puede ser cualquiera de los isómeros o sus mezclas. Por lo tanto, en caso de que el inhibidor de colinesterasa de la invención sea un estereoisómero que tiene un carbono asimétrico en la molécula, o un racemato del mismo, ambos se incluyen en el compuesto sin ninguna limitación. Además, también puede incluirse en la invención sin limitación cualquier cristal polimórfico, único o una mezcla del mismo.

5 El inhibidor de colinesterasa usado como un principio eficaz en la presente invención puede producirse por un procedimiento conocido. El donepezil puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en la patente japonesa abierta a inspección pública N° 01/079,151, en las patentes japonesas Nos. 2,578,475, 2,733,203 y 3,078,244 o en la patente de Estados Unidos N° 4,895,841. Clorhidrato de donepezil también está disponible como una preparación farmacéutica. La galantamina puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en la patentes de Estados Unidos N° 4, 663,318, en los documentos WO 88/08708, WO 97/03987 y en la patentes de Estados Unidos Nos. 6,316,439, 6,323,195 y 6,323,196. La tacrina puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos. 4,631,286, 4,695,573 y 4,754,050, en el documento WO 88/02256, en las patentes de Estados Unidos Nos 4,835,275, 4,839,364 y 4,999,430 y en el documento WO 97/21681. La rivastigmina puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en la patente europea N° 193,926, en los documentos WO 98/26775 y WO 98/27055. El metrifonato, la neostigmina, fisostigmina, etc. también pueden producirse por procesos conocidos mencionados en documentos de la técnica anterior.

En relación con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina usado como principio eficaz en la invención, pueden usarse, por ejemplo, los mencionados, en la patente japonesa abierta a inspección pública N° 2002/542,287. Son ejemplos preferidos de los mismos, aunque no limitativos, los siguientes: fluvoxamina (5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pentanona(E)-O-(2-aminoetil)oxima); fluoxetina (N-metil-3-(p-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina); paroxetina (-)-(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-3-(3,4-metilenodioxi)fenoximetil piperidina; sertralina (+)-(1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftilamina); y escitalopram (+)-(1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo). Particularmente preferidos son fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina y sertralina. Además, en relación con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina usado en la invención como principio eficaz, también es posible utilizar un enantiómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable de un enantiómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable de un diastereómero del mismo, un diastereómero del mismo, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable de un tautómero de la misma, un isómero geométrico tal como de tipo Z- o E- del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un metabolito activo de la misma, un profármaco del mismo y un solvato del mismo. El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina de la invención incluye dichos isómeros como todos los isómeros geométricos debido a su estructura química, isómeros ópticos en base a su carbono asimétrico, isómeros rotacionales, estereoisómeros, tautómeros y mezclas de los mismos. Por comodidad, ninguna descripción limita el compuesto, que puede ser cualquiera de los isómeros o una mezcla de los mismos. Por lo tanto, en el caso de que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina de la invención sea un estereoisómero que tiene un carbono asimétrico en la molécula, o un racemato del mismo, ambos se incluyen en el compuesto sin ninguna limitación. Además, también puede incluirse en la invención, sin limitación, cualquier cristal polimórfico, único o una mezcla del mismo.

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina usado como principio eficaz en la presente invención puede producirse por un procedimiento conocido. La fluvoxamina puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en la publicación de patente japonesa N° 60/026.776 y en la patente de Estados Unidos N° 4.085.225. La fluoxetina puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 4.314.081, documento WO 98/33496 y en publicación de patente japonesa N° 59/039, 418. La paroxetina puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos 4.007.196 y 3.912.743 y en las publicaciones de patentes japonesas Nos 59/046.216 y 59/048.826. La sertralina puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 4.536.518 y en la publicación de patente japonesa N° 60/005.584.

45 El milnacipran (1R,2S)-N,N-dietil-2-aminometil-1-fenilciclopropano carboxamida) puede producirse por un proceso conocido. El milnacipran puede producirse por un proceso desvelado, por ejemplo, en la patente europea N° 200,638, en la publicación de patente japonesa N° 05/067.136, en la patente francesa N° 2.581.060 y en la patente de Estados Unidos N° 4.478.836.

El milnacipran de la presente invención incluye isómeros tales como todos los isómeros geométricos debido a su estructura química, isómeros ópticos basados en su carbono asimétrico, isómeros rotacionales, estereoisómeros, tautómeros y mezclas de los mismos. Ninguna de las descripciones, por conveniencia, limita el compuesto, que puede ser un isómero cualquiera o una mezcla de los mismos. Por lo tanto, en el caso en que el milnacipran de la presente invención sea un estereoisómero con carbono asimétrico en la molécula, o un racemato del mismo, ambos se incluyen en el compuesto sin ninguna limitación. Además, cualquiera de los cristales poliméricos, en solitario o mezclado de los mismos puede incluirse en la presente invención sin limitación.

El inhibidor de colinesterasa, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o milnacipran de la invención puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fósfórico y un ácido orgánico tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético. Son ejemplos, aunque no limitativos, de la sal farmacéuticamente aceptable clorhidrato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, dihidrógeno fosfato,

5 metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propionato, oxalato, malonato, succinato, sebacato, fumarato, maleato, benzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato y naftaleno-2-sulfonato. Con respecto a los inhibidores de acetilcolinesterasa de la invención, se prefiere que el donepezil, la rivastigmina y la galantamina estén en forma de clorhidrato, tartrato y bromhidrato, respectivamente. Con respecto al inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina de la presente invención, se prefiere que la fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina estén en forma de clorhidrato, maleato, clorhidrato y clorhidrato, respectivamente. Se prefiere que el milnacipran de la invención esté en forma de clorhidrato y clorhidrato, respectivamente.

10 El inhibidor de colinesterasa, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, milnacipran, una sal farmacéutica del mismo y similares de la invención pueden ser un anhídrido o un solvato, si este está presente. El solvato puede ser un hidrato o no hidrato, pero es preferible un hidrato. Para fabricar el no-hidrato, puede usarse, por ejemplo, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol y n-propanol) y dimetilformamida.

15 Entre el inhibidor de colinesterasa, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, milnacipran, una sal farmacéutica del mismo y similares de la presente invención, un compuesto puede estar fácilmente disponible en el mercado a partir de fabricantes de productos químicos, etc.

20 El inhibidor de colinesterasa de la invención puede formularse en cualquier combinación con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, o milnacipran. También es aceptable una combinación de uno o más inhibidores de colinesterasa con uno o más inhibidores de la recaptación de serotonina, o milnacipran.

25 La composición farmacéutica usada en la terapia de combinación de la invención, también se proporciona como la composición farmacéutica que comprende un fármaco que contiene un inhibidor de colinesterasa con un fármaco que contiene un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o milnacipran. En una terapia de combinación, de acuerdo con la invención, cada uno de los principios combinados puede administrarse a una dosis eficaz de la misma, directamente al mismo tiempo o cada uno de ellos a una dosis eficaz de la misma a intervalos de tiempo. También es posible que cada uno de los principios combinados pueda fabricarse en una composición farmacéutica preparada mediante un procedimiento normalmente usado en una dosis eficaz administrada al mismo tiempo o administrada a intervalos de tiempo. Adicionalmente también es posible que, en la terapia de combinación de acuerdo con la invención, los principios a combinar se preparen solo mezclando y la preparación farmacéutica resultante se administre a una dosis eficaz, o se fabrique en preparaciones farmacéuticas respectivas hasta cierto punto y después los compuestos se preparen mezclando y la preparación resultante se administre a una dosis eficaz. Un producto farmacéutico que se prepara en un fármaco mezclando varios tipos de principios que tienen eficacia similar o diferente se conoce como "combinación de fármacos". Adicionalmente también es aun posible que el inhibidor de colinesterasa y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o milnacipran se fabriquen en preparaciones farmacéuticas independientes y después se proporcionen como un kit. La fabricación de una preparación farmacéutica puede realizarse en base a la técnica que normalmente usa un experto en la materia.

35 En una realización, la composición farmacéutica de la invención para tratar la depresión (por ejemplo, la depresión mayor) se usa para el tratamiento (protocolo) que comprende la administración de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y adicionalmente administrar un inhibidor de colinesterasa. En el tratamiento primario de la administración a un paciente del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, antes de administrar el inhibidor de colinesterasa, al paciente puede administrarse cualquier otro antidepresivo u otros fármacos.

40 En esta realización, el protocolo concreto para la administración secuencial de los fármacos no se limita a, pero preferentemente incluye, administrar el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina al menos una vez en un intervalo de tiempo (A) de una a cuatro semanas, (B) de cuatro a seis semanas, o (C) de seis a noventa semanas desde la primera administración del fármaco tras el primer diagnóstico y posteriormente administrar el inhibidor de colinesterasa al menos una vez a intervalos de varias semanas (preferentemente, (a) de una a cuatro semanas, (b) de cuatro a seis semanas o (c) de seis a noventa semanas) a partir de la primera administración del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina después del primer diagnóstico.

50 La expresión "primer diagnóstico" se refiere al caso en el que el paciente consulta primero a una institución médica o clínica, el caso en el que el paciente consulta previamente a una institución médica o clínica y se cura o termina el tratamiento, después consulta de nuevo al médico; el caso en el que el paciente al cual es preciso tratar de manera continuada, detiene el tratamiento sin consultar durante más de varios meses o el caso en el que el paciente consulta a una segunda o tercera institución médica o clínica.

55 En otra realización, la composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión de la invención se usa para el tratamiento (protocolo) que comprende la administración de un fármaco que contiene duloxetine y además administrar un inhibidor de colinesterasa. En el tratamiento primario de administrar a un paciente el fármaco que contiene milnacipran antes de administrar el inhibidor de colinesterasa, al paciente puede administrarse cualquier otro antidepresivo u otros fármacos. En el tratamiento primario de administrar al paciente el fármaco que contiene milnacipran, puede iniciarse el tratamiento secundario de administrar adicionalmente el inhibidor de colinesterasa. El

protocolo concreto para la administración secuencial de los fármacos en esta realización no se limita a, pero preferentemente incluye, la administración de un fármaco que contiene milnacipran al menos una vez en un intervalo de tiempo (A) de una a cuatro semanas, (B) de cuatro a seis semanas, o (C) de seis a noventa semanas desde la primera administración del fármaco tras el primer diagnóstico y posteriormente administrar el inhibidor de colinesterasa al menos una vez a intervalos de varias semanas (preferentemente, (a) de una a cuatro semanas (b) de cuatro a seis semanas, o (c) de seis a noventa semanas) desde la primera administración de un fármaco que contenga milnacipran después del primer diagnóstico. La expresión "primer diagnóstico" se refiere al caso en el que el paciente consulta primero a una institución médica o clínica; el caso en el que el paciente consulta previamente a una institución médica o clínica y se cura o termina el tratamiento, después consulta de nuevo al médico; el caso en el que el paciente al cual es preciso tratar de manera continuada, detiene el tratamiento sin consultar durante más de varios meses o el caso en el que el paciente consulta a una segunda o tercera institución médica o clínica.

No hay ninguna limitación particular para la forma de dosificación de la composición farmacéutica usada para la terapia de combinación de la invención y es posible la administración oral o parenteral. Para su uso en combinación o para la preparación del compuesto, la forma de dosificación o dosis de cada componente para el uso de combinación o para la preparación del compuesto puede ser diferente. La dosis terapéuticamente eficaz puede determinarse por grado o historial de la enfermedad, la edad, el peso o el sexo del paciente y otras condiciones y capacidad para ello naturalmente se incluye en el conocimiento técnico habitual de los expertos en la materia.

Una preparación farmacéutica puede prepararse en una forma de dosificación apropiada seleccionada, según se necesite, desde formas de dosificación generalmente conocidas tales como un comprimido, un comprimido revestido, una píldora, un líquido, una suspensión, una emulsión, un gránulo, una cápsula, una solución inyectable, un supositorio y un aerosol. Entre estos, se prefiere una forma de dosificación capaz de administración oral.

Con respecto a un vehículo usado para la fabricación de dicha preparación farmacéutica, puede usarse comúnmente uno tal como un excipiente, aglutinante, agente disgregante, lubricante, agente colorante y corrector y, si fuera necesario, también puede usarse, por ejemplo, un estabilizante, emulsificante, promotor de absorción, agente tensioactivo, agente para ajustar el pH, antiséptico, antioxidante, carga, hidratante, activador de superficie, agente dispersión, tampón, conservante, adyuvante de disolución y relajante. Es posible que componentes que normalmente se usan como materiales para preparaciones farmacéuticas se preparen y fabriquen en una preparación farmacéutica por un procedimiento convencional. Ejemplos de componentes no tóxicos utilizables como tales son aceite animal y vegetal tal como aceite de soja, sebo de res y glicérido sintético, hidrocarburos como parafina líquida, escualano y parafina sólida; éster de aceite como octildodecil miristato e isopropil miristato, alcohol superior tal como alcohol cetosteárico y alcohol behenílico; resina de silicona; aceite de silicona, tensioactivo tal como éster de ácidos grasos de polioxietileno, éster de ácidos grasos de glicerol, éster de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitán, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno y copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; polímero hidrosoluble tal como polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metil celulosa; alcohol inferior como etanol e isopropanol; alcohol polihídrico (poliol) tal como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol, sorbitol y polietilenglicol; sacárido tal como glucosa y sacarosa; polvo inorgánico tal como anhídrido del ácido silícico, silicato de magnesio aluminio y silicato de aluminio, sal inorgánica tal como cloruro de sodio y fosfato de sodio; y agua pura.

Son ejemplos de excipiente lactosa, fructosa, almidón de maíz, azúcar, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio; son ejemplos de aglutinante alcohol de polivinilo, éter de polivinilo, metil celulosa, etil celulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, polímero de bloque de polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina, son ejemplos de agente disgregante el almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, carbonato de sodio hidrógeno, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetil celulosa de calcio; son ejemplos de lubricante el estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite hidrogenado vegetal; son ejemplos de agente colorante los que pueden añadirse a los fármacos, y son ejemplos de correctores el cacao en polvo, mentol, polvos aromáticos, aceite de menta, borneol y canela en polvo. El componente anteriormente mencionado puede ser una sal o un hidrato de la misma.

En la preparación oral, se añaden excipientes y, si fuera necesario, a los principios eficaces usados en la presente invención, se añaden otros tales como un agente aglutinante, agente disgregante, lubricante, agente colorante y corrector y la mezcla se realiza mediante un procedimiento común en, por ejemplo, polvo diluido, partículas finas, gránulos, comprimidos, comprimidos o cápsulas revestidos. En el caso de comprimidos y gránulos, podrán someterse adecuadamente, si fuera necesario, a revestimiento tal como con azúcares. En el caso de preparación para jarabe e inyección se añade un agente ajustador del pH, agente disolvente, agente isotónico o similar y, si fuera necesario, se le añade un adyuvante de disolución, estabilizante o similar seguido de la fabricación de una preparación farmacéutica por un procedimiento convencional.

Con respecto al donepezil (ARICEPT®), su intervalo de dosis es de 0,01 a 0,75 mg / kg / día. Con respecto a la tacrina (COGNEX®), su intervalo de dosis es de 0,1 a 2,3 mg / kg / día. Con respecto a la rivastigmina (EXELON™), su intervalo de dosis es de 0,1 a 0,5 mg / kg / día. Con respecto a la galantamina (REMINYL ®), su intervalo de dosis es de 0,05 a 1,0 mg / kg / día. Con respecto al metrifonato (ProMem™), su intervalo de dosis es de 0,1 a 2,0 mg / kg / día. Con respecto a la neostigmina, su intervalo de dosis es de 0,1 a 2,0 mg / kg / día. Con respecto a la fisostigmina (SYNAPTON™), su intervalo de dosis es de 0,01 a 0,4 mg / kg / día.

Con respecto a la fluoxetina (PROZAC®), su intervalo de dosis es de 0,01 a 1,4 mg/kg/día y, preferentemente, de 0,15 a 0,7 mg/kg/día. Con respecto a escitalopram (LEXAPRO®), su intervalo de dosis es de 0,08 a 0,8 mg/kg/día y, preferentemente, de 0,15 a 0,5 mg/kg/día. Con respecto a la fluvoxamina (LUVOX®), su intervalo de dosis es de 0,3 a 8,5 mg/kg/día y, preferentemente, de 0,8 a 5,0 mg/kg/día. Con respecto a la paroxetina (PAXIL®), su intervalo de dosis es de 0,3 a 0,85 mg/kg/día y, preferentemente, de 0,3 a 0,5 mg/kg/día. Con respecto a sertralina (ZOLOFT®), su intervalo de dosis es 0,3 a 8,5 mg/kg/día y, preferentemente, de 0,8 a 3,3 mg/kg/día.

Con respecto a milnacipran (TOLEDOMIN™), su intervalo de dosis es de 0,15 a 3,0 mg/kg/día y, preferentemente, de 0,8 a 1,7 mg/kg/día.

De acuerdo con la invención, también proporciona un producto farmacéutico que comprende un fármaco que contiene un inhibidor de colinesterasa; un fármaco que contiene un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, o milnacipran y una etiqueta, instrucción y/o prospecto que indica las instrucciones de para su uso en un tratamiento de depresión o depresión mayor de ambos fármacos en la combinación

En ese caso, cada uno de inhibidor de colinesterasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, milnacipran pueden incluirse en el fármaco de acuerdo con la invención como una preparación independiente o, preferentemente, como una forma de dosificación unitaria independiente.

Con respecto a las instrucciones para el uso de la combinación de ambos fármacos, son ejemplos de los mismos la información para su uso y la dosificación tal como dosis diaria y frecuencia, vía de administración para cada fármaco. Cuando el producto farmacéutico de la presente invención contiene sólo uno de los fármacos, en el prospecto puede mencionarse información referente al otro fármaco que debe usarse en combinación.

## **Ejemplos**

Los ejemplos que se mostrarán a continuación son meras ilustraciones y sólo pretenden ilustrar con detalle la presente invención junto con las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente y no limitar la presente invención a estos. Cualquier persona experta en la materia puede modificar la presente invención sin apartarse del espíritu de la presente invención y como tal la modificación también se incluye dentro del ámbito de la presente invención.

### **Ejemplo 1**

Un paciente del segundo caso (44 años de edad, hombre; empleado de una empresa; casado; dos hijos) padeció baja capacidad mental, bajo poder de concentración, insomnio, agitación psicomotriz e hipobulia después de tres meses a partir de que su tipo de trabajo cambió después de la consolidación y la reorganización de su empresa. El médico de su empresa le sugirió solicitar una baja temporal, un mes después de la aparición de la depresión acudió a la clínica del autor de la invención y visitó al autor de la invención. Se le diagnosticó depresión mayor. En la primera semana: 10 mg de PAXIL® y 5 mg de Benzalin; puntuación 22 de HAM-D. En la segunda semana y a partir de entonces. 20 mg de PAXIL® y 10 mg de Benzalin. Una vez finalizada la cuarta semana, la agitación psicomotriz y la sensación de malestar mejoraron y la puntuación de HAM-D pasó a 14. Desde la sexta semana, se añadieron 5 mg de ARICEPT® a lo anterior. Desde el séptimo día desde la administración de ARICEPT®, se observaron mejoras subjetivas y, en la octava semana, la puntuación de HAM-D mejoró a 4. Una vez finalizada la duodécima semana, se incorporó al trabajo. Los fármacos anteriores se administraron durante un mes más. Cuando la administración de ARICEPT® cesó a partir de entonces, la depresión empeoró después de dos semanas. Después se reinició la administración y, a partir del quinto día, se comenzaron a observar mejoras y, después de dos semanas, se observaron mejoras en el nivel anterior.

### **Ejemplo 2**

Un paciente del cuarto caso (24 años de edad; mujer; estudiante de postgrado, soltera) padecía insomnio, hipobulia, disminución de peso corporal, bajo poder de concentración, pensamiento inhibitorio y estado de ánimo depresivo debido a su dificultad en la elaboración de su tesis. A los dos meses y medio desde la aparición de los síntomas, visitó al autor de la invención. En el diagnóstico inicial (examen médico), conoció la pauta del diagnóstico para de depresión mayor. La puntuación de HAM-D era de 24. Desde la primera a la cuarta semana: 100 mg de ZOLOFT® y 1 mg de RTVOTRIL®. La depresión mejoró en cierta medida. La puntuación de HAM-D era de 14. Sin embargo, no pudo reabrir su investigación. Desde la quinta semana, se añadieron 3 mg de ARICEPT® a lo anterior y se administró durante dos semanas después de lo cual se observó alguna mejora subjetiva en la depresión aunque todavía no podía reabrir la investigación (experimentos). Por lo tanto, ARICEPT® se aumentó a 5 mg desde la séptima semana tras lo cual se observó una mejora subjetiva en depresión a la semana y, en la novena semana, pudo reabrir la investigación, la puntuación de HAM-D era de 6. Cuando a la décimo tercera semana, cesó la administración de ARICEPT®, al quinto día se observó empeoramiento de la depresión y, cuando se volvieron a administrar 5 mg de ARICEPT® desde la decimocuarta semana, volvió al nivel original en una semana

**Ejemplo 3**

Un paciente del quinto caso (25 años edad, hombre (soltero), empleado de una empresa (programador), sin anamnesis especial) se convirtió en un empleado de la empresa después de graduarse en la Universidad y trabajó como programador. Después de un año y medio como empleado, empeoró su eficiencia en el trabajo y sufrió baja capacidad mental, bajo poder de concentración, hipobulia, insomnio, estaba desganado y pensamiento reprimido. Perdió la alegría y sentía deseos de morir. No se observaron anomalías somáticas. En el diagnóstico inicial (examen médico), la escala de calificación de Hamilton era 23 puntos y se le diagnosticó depresión. En la primera etapa, se inició la terapia con 50 mg de milnacipran y 1,5 mg de etizolam. Después de una semana, el insomnio mejoró algo y la escala de calificación de Hamilton era de 20 puntos. En el octavo día y, posteriormente, se aumentó la dosis a 100 mg de milnacipran y 1,5 mg de etizolam. Después de más de dos semanas más tarde (después de tres semanas desde el inicio de la terapia), la escala de calificación de Hamilton era de 19 puntos. Después de eso, se aumentó el milnacipran a 150 mg pero, debido a los efectos secundarios (tendencia a retención urinaria), se redujo el milnacipran a 100 mg en la cuarta semana. En la escala de calificación de Hamilton para la depresión, el retraso en el pensamiento no mejoró en absoluto. Transcurridas cuatro semanas desde el inicio de la terapia, a los 100 mg de milnacipran y 1,5 g de etizolam, se añadieron 5 mg de ARICEPT®. Después de una semana desde el inicio de la administración de ARICEPT® (cinco semanas después del inicio de la terapia), se observaron mejoras subjetivas y, después de dos semanas desde el inicio de la administración de 5 mg de ARICEPT® (seis semanas después desde el inicio de la terapia), la escala de calificación de Hamilton disminuyó a 7 puntos. Después de cuatro semanas desde el inicio de la administración de ARICEPT® (ocho semanas después desde el inicio de la terapia), ARICEPT® disminuyó a 3 mg después de lo cual la depresión empeoró una semana después de esto por lo que ARICEPT® volvió a 5 mg. Después de eso, se observó recuperación y pudo incorporarse de nuevo al trabajo.

**Ejemplo 4**

Un paciente del séptimo caso (45 años de edad; hombre (casado); funcionario público; sin anamnesis particular) cambió de trabajo tres meses antes desde el primer examen médico, mediante el cual las relaciones humanas empeoraron, disminuyó su eficiencia en el trabajo, disminuyó la capacidad para pensar y el poder de concentración y no podía disfrutar de las cosas agradables del pasado, se observó hipobulia, apareció insomnio y el deseo de morir también estaba presente. En el examen médico inicial, la escala de calificación de Hamilton para la depresión era de 22 puntos y se le diagnosticó depresión (depresión mayor). En la primera semana, se administraron 50 mg de milnacipran y 0,125 mg de TRIOZOLAM™. En la segunda semana, se administraron 150 mg de milnacipran y 0,125 mg de triazolam. La escala de calificación de Hamilton para la depresión, cuando continuó la administración indicada anteriormente durante cinco semanas, era de 18 puntos. Cuando se añadieron 5 mg de ARICEPT® desde la sexta semana, se observaron mejoras subjetivas al décimo día y al decimocuarto día (después de siete semanas desde el inicio de la terapia), la inhibición psicomotriz mejoró significativamente (se recuperó a lo normal) y la escala de calificación de Hamilton para la depresión pasó a ser de 6 puntos. La administración de ARICEPT® cesó después de dos meses desde el inicio de la administración de 5 mg de ARICEPT®. Una semana después de esto, la depresión subjetiva empeoró y, después de dos semanas, la depresión también empeoró objetivamente. Cuando se administró de nuevo ARICEPT®, se observó recuperación al estado anterior al cese de ARICEPT® el duodécimo día.

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación de donepezil o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
  - (i) fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
  - (ii) milnacipran, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un enantiómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un diastereómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de depresión mayor.
2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que (i) o (ii) se administra durante un periodo de tiempo (A) que varía de una a cuatro semanas, (B) de cuatro a seis semanas o (C) de seis a noventa semana a partir de la primera administración de la misma después del primer diagnóstico de depresión; y posteriormente donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra (a) de una a cuatro semanas, (b) de cuatro a seis semanas o (c) de seis a noventa semanas a partir de la primera administración de (i) o (ii) después del primer diagnóstico de depresión.
3. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que (1) la administración de donepezil o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es discontinua o la dosificación de donepezil o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se reduce entre varios días y cuatro semanas y por consiguiente (2) el donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se readministra y/o la dosificación de donepezil o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aumenta.
4. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el donepezil o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e (i) o (ii) se administran al paciente como (1) composiciones farmacéuticas individuales; o como (2) una composición farmacéutica única que comprende a la vez donepezil o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e (i) o (ii).
5. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de donepezil es clorhidrato de donepezil.
6. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que (i) es clorhidrato de fluoxetina, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina o clorhidrato de sertralina.
7. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que (ii) es clorhidrato de milnacipran.
8. Una composición farmacéutica que comprende donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
  - (i) fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
  - (ii) milnacipran, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un enantiómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un diastereómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de depresión mayor.
9. Un kit que comprende una primera composición que comprende donepezil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda composición que comprende
  - (i) fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o
  - (ii) milnacipran, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un enantiómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un diastereómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de depresión mayor.
10. El uso de donepezil o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos uno de (i) fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o (ii) milnacipran, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión mayor.