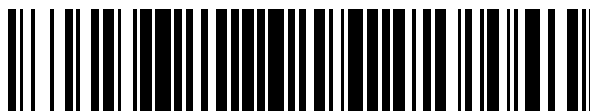


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 225**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/343** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 31/138** (2006.01)  
**A61K 31/4525** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04761006 .8**  
96 Fecha de presentación: **13.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1628652**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

54 Título: **Combinación del analéptico modafinilo y de un antidepresivo para el tratamiento de la depresión**

30 Prioridad:  
**13.05.2003 US 469943 P**  
**12.05.2004 US 844187**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.11.2012**

73 Titular/es:  
**CEPHALON, INC. (100.0%)**  
**145 BRANDYWINE PARKWAY**  
**WEST CHESTER, PA 19380, US**

72 Inventor/es:  
**HASSMAN, HOWARD y**  
**HUGHES, RODNEY, J.**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 390 225 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

Combinación del analéptico Modafinilo y de un antidepresivo para el tratamiento de la depresión

**Antecedentes de la invención**

## 1. Modafinilo

5 El modafinilo,  $C_{15}H_{15}NO_2S$ , también conocido como 2-(benzhidrilsulfinil)acetamida ó 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamida, es un derivado de acetamida sintético con una actividad de estimulación de la vigilia, cuya estructura se ha descrito en la patente francesa N° 78 05 510 y en la patente de los Estados Unidos de América N° 4.177.290 ('290) y que se ha aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para su uso en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva asociada con la narcolepsia. Se describe un procedimiento para la preparación de una mezcla racémica en la patente '290 y se describe un procedimiento para la preparación de un isómero levógiro en la Patente de los Estados Unidos de América N° 4.927.855. Se informa de que el isómero levógiro es útil para el tratamiento de la hipersomnolia, depresión, enfermedad de Alzheimer y que tiene actividad frente a los síntomas de demencia y de pérdida de memoria, especialmente en los ancianos.

15 La actividad farmacológica primaria del modafinilo es estimular la vigilia. El modafinilo estimula la vigilia en ratas (Touret y col., 1995; Edgar y Seidel, 1997), gatos (Lin y col., 1992), perros (Shelton y col., 1995) y primates no humanos (Hemant y col., 1991) así como en los modelos de simulación de las situaciones clínicas, tales como apnea del sueño (modelo de respiración trastornada por el sueño del bulldog Inglés) (Panckeri y col., 1996) y narcolepsia (perro narcoléptico) (Shelton y col., 1995).

20 También se ha descrito el modafinilo como un agente con actividad en el sistema nervioso central y como un agente útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Patente de los Estados Unidos de América N° 5.180.745); en la protección del tejido cerebral de la isquemia (Patente de los Estados Unidos de América N° 5.391.576); en el tratamiento de la incontinencia urinaria y fecal (Patente de los Estados Unidos de América N° 5.401.776); y en el tratamiento de las apneas del sueño y de los trastornos de origen central (Patente de los Estados Unidos de América N° 5.612.379). La patente de los Estados Unidos de América N° 5.618.845 describe las preparaciones de modafinilo de un tamaño de partícula definido inferior a aproximadamente 200 micrómetros. Además, se puede utilizar el modafinilo en el tratamiento de los trastornos de la alimentación o para estimular el aumento de peso o para estimular el apetito en los seres humanos o en los animales (Patente de los Estados Unidos de América N° 6.455.588) o en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Patente de los Estados Unidos de América N° 6.346.548) ó fatiga, especialmente la fatiga asociada con la esclerosis múltiple (Patente de los Estados Unidos de América N° 6.488.164).

El modafinilo ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la narcolepsia, somnolencia, somnolencia excesiva (por ejemplo, la somnolencia asociada con los trastornos del sueño e insomnio), somnolencia diurna excesiva asociada con la narcolepsia, enfermedad de Parkinson, incontinencia urinaria, fatiga por la esclerosis múltiple, TDAH, enfermedad de Alzheimer, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, depresión e isquemia.

35 La narcolepsia es un trastorno crónico caracterizado por ataques de sueño intermitente, persistente, somnolencia diurna excesiva y manifestaciones durante el sueño con un movimiento anormal rápido del ojo ("REM"), tales como periodos REM al comienzo del sueño, cataplexia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas o ambas. La mayoría de los pacientes con narcolepsia también tienen sueño nocturno con interrupciones. La somnolencia patológica, debido a la narcolepsia o a otras causas, es incapacitante y potencialmente peligrosa. Las causas de la somnolencia patológica, excepto la narcolepsia, incluyen la pérdida de sueño crónico; apnea del sueño; y otros trastornos del sueño. Debido a la narcolepsia o a otras causas, la somnolencia patológica produce episodios de sueño no buscado, atención reducida y errores de rendimiento. Por consiguiente, está unido a una diversidad de accidentes de transporte e industriales. Un agente terapéutico que reduce o que elimina la somnolencia patológica tendría importantes consecuencias no solamente para los pacientes individuales, sino también para la salud pública y la seguridad.

45 Se han presentado otros usos del modafinilo. La Patente de los Estados Unidos de América N° 5.180.745 desvela el uso del modafinilo para proporcionar un efecto neuroprotector en los humanos y, en particular, para la terapia de la enfermedad de Parkinson. La forma levógira del modafinilo, es decir, (-) benzhidrilsulfinil-acetamida, puede tener un beneficio potencial para la terapia de la depresión, hipersomnolia y la enfermedad de Alzheimer (Patente de los Estados Unidos de América N° 4.927.855). La Solicitud Europea Publicada N° 547952 desvela el uso del modafinilo como un agente antiisquémico. La Solicitud Europea Publicada N° 594507 desvela el uso del modafinilo para tratar la incontinencia urinaria.

55 La patente de los Estados Unidos de América N° RE37.516 desvela las composiciones farmacéuticas que tienen un tamaño de partícula definido y, en particular, las composiciones en las que el 95% del total acumulativo de la cantidad eficaz de las partículas de modafinilo en la composición tienen un diámetro inferior a aproximadamente a 200 micrómetros.

## 2. Antidepresivos

Los antidepresivos, que incluyen a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se han convertido en los terapéuticos de primera elección en la terapia de la depresión, determinadas formas de ansiedad y de fobias sociales. En algunos ejemplos, los ISRS se pueden ver más favorecidos porque son eficaces, se toleran bien y tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, puede haber problemas asociados con cualquier antidepresivo. La terapia con antidepresivos actual puede presentar un inicio tardío y una modesta proporción en el logro de una respuesta o de una remisión. Por ejemplo, la respuesta a las 6 semanas para la fluoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), es de aproximadamente el 50%. Las tasas de remisión con ISRS a las 8 semanas son de aproximadamente el 35%. Puede ser problemático, para un trastorno depresivo grave, el retraso, la falta de completitud y la falta de respuesta a la terapia con antidepresivos por numerosas razones, que incluyen la interrupción prematura del tratamiento. Algunas veces los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas de la terapia. En otros casos, se puede relacionar el incumplimiento de la terapia con los efectos secundarios, que incluyen la disfunción sexual.

La fatiga y la somnolencia excesiva están entre los síntomas de un trastorno depresivo grave y pueden ser experiencias adversas asociadas con la terapia con antidepresivos y a menudo son síntomas residuales tratados de manera inadecuada con la terapia con antidepresivos ISRS.

Además, los pacientes algunas veces padecen efectos secundarios asociados con la terapia con antidepresivos y con la retirada de la terapia con antidepresivos.

Debido a que los síntomas residuales a la terapia con antidepresivos predispone a los pacientes con depresión a un mayor riesgo de recaída y a una mayor probabilidad de reaparición, el logro rápido de la remisión es una importante consideración en la elección de la estrategia de tratamiento más apropiada.

Se necesitan nuevas terapias que se dirijan a uno o más de estos problemas.

### **Sumario de la invención**

En una realización, la presente invención incluye una composición farmacéutica para su uso en la disminución del tiempo de comienzo de un antidepresivo en un sujeto animal. El uso incluye la coadministración de una cantidad eficaz de modafinilo, con un antidepresivo, en la que el paciente ha dejado la terapia con antidepresivos durante al menos 4 semanas.

### **Breve descripción del dibujo**

Figura 1A: Media 21 - resultados totales del artículo HAMD-21 para la medida inicial y semanas 1 a 6.  
 Figura 1B: Media 31 - resultados totales del artículo HAMD-31 para la medida inicial y semanas 1 a 6.  
 Figura 2: Porcentajes de pacientes con respuesta y remisión para la medida inicial y semanas 1 a 6.

### **Descripción detallada de la invención**

#### 1. Agentes Analépticos

Los analépticos son fármacos que actúan principalmente como o que se usan como estimulantes del sistema nervioso central.

El analéptico usado en la práctica de la presente invención es el modafinilo.

#### 2. Antidepresivos

Los antidepresivos útiles incluyen, pero no se limitan a, los antidepresivos tricíclicos ("ADT"), los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina ("ISRS"), los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y de Noradrenalina ("IRSN"), Inhibidores de la Recaptación de Dopamina; ("IRD"), Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina ("NRU"), Inhibidores de la Recaptación de Dopamina, Serotonina y Noradrenalina ("IRDSN") y los Inhibidores de la Monoamino Oxidasa ("MAO") que incluyen los inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa de tipo A (RIMA).

En determinadas realizaciones, un antidepresivo adecuado puede incluir, pero no se limita a, uno o más de los siguientes antidepresivos: hidrocloreuro de adalanserina; adinazolam; mesilato de adinazolam; alaptocato; hidrocloreuro de aletamina; hidrocloreuro de amedalina; hidrocloreuro de amitriptilina; amoxapina; maleato de aptazapina; fumarato de azaloxan; azepindol; hidrocloreuro de azipramina; hidrocloreuro de bipenarnol; hidrocloreuro de bupropiona; butacetina; hidrocloreuro de butriptilina; caroxazona; cartazolato; ciclazindol; hidrocloreuro de cidoxepina; mesilato de cilobamina; citalipram; hidrocloreuro de clodazona; hidrocloreuro de clomipramina; fumarato de cotinina; ciclindol; hidrocloreuro de cipenamina; hidrocloreuro de ciprolidol; ciproximida; tosilato de daledalina; hidrocloreuro de dapoxetina; maleato de dazadrol; hidrocloreuro de dazepinilo; hidrocloreuro de desipramina; dexamisol; deximafeno; hidrocloreuro de dibenzepina; hidrocloreuro de dioxadrol; hidrocloreuro de dotiepina; hidrocloreuro de doxepina;

5 hidrocloruro de duloxetina; maleato de eclanamina; enciprato; hidrocloruro de etoperidona; hidrocloruro de fantridona; hidrocloruro de fehmetozol; fenmetramida; fumarato de fezolamina; hidrocloruro de fluotraceno; fluoxetina; hidrocloruro de fluoxetina; hidrocloruro de fluparoxán; ganfexina; sulfato de guanoxifeno; hidrocloruro de imafeno; hidrocloruro de imiloxán; hidrocloruro de imipramina; hidrocloruro de indeloxazina; hidrocloruro de inriptilina; iprindol; 10 isocarboxazida; fumarato de quetiapamina; hidrocloruro de lofepramina; lortalamina; maprotilina; hidrocloruro de maprotilina; hidrocloruro de melitraceno; hidrocloruro de milacemida; hidrocloruro de minaprina; mirtazapina; moclobemida; sulfato de modalina; hidrocloruro de napactadina; hidrocloruro de napamezol; hidrocloruro de nefazodona; nisoxtina; hidrocloruro de nitrafudam; maleato de nomifensina; hidrocloruro de norriptilina; fosfato de octriptilina; hidrocloruro de opipramol; hidrocloruro de oxaprotilina; oxipertina; paroxetina; sulfato de fenelzina; 15 hidrocloruro de pirandamina; pizotilina; hidrocloruro de pridedina; hidrocloruro de prolintano; hidrocloruro de protriptilina; maleato de quipazina; roliciprina; hidrocloruro de seproxetina; hidrocloruro de sertralina; hidrocloruro de sibutramina; sulpirida; suritozol; hidrocloruro de tametralina; fumarato de tampramina; hidrocloruro de tandamina; hidrocloruro de tiazesim; tozalinona; hidrocloruro de tomoxetina; hidrocloruro de trazodona; hidrocloruro de trebenzomina; trimipramina; maleato de trimipramina; hidrocloruro de venlafaxina; hidrocloruro de viloxazina; 20 hidrocloruro de zimeldina; zometapina.

En determinadas realizaciones, el antidepresivo incluye citalopram, fluoxetina, hidrocloruro de fluoxetina, paroxetina, hidrocloruro de paroxetina y/o hidrocloruro de clomipramina, con citalopram, paroxetina, fluoxetina e hidrocloruro de fluoxetina como preferidos, con citalopram más preferido.

20 Otros fármacos que son útiles en el tratamiento de los trastornos depresivos, por ejemplo, tiagabina, también se pueden usar en la práctica de la presente invención.

### 3. Variantes, Análogos, Sales, Formas Diferentes

Los antidepresivos que no se han enumerado anteriormente, que incluyen pero que no se limitan a los análogos estructurales de los compuestos que se han mencionado anteriormente, que son seguros y eficaces, son también útiles en la práctica de la presente invención.

25 Quedan incluidos dentro del ámbito de la presente invención los diversos estereoisómeros individuales, que incluyen los diastereómeros y los enantiómeros (por ejemplo, el isómero L y/o R del modafinilo) así como las mezclas de los mismos. Además, los compuestos útiles en la presente invención también incluyen cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo: sales de metal alcalino, tales como sodio y potasio; sales de amonio; sales de monoalquilamonio; sales de dialquilamonio; sales de trialquilamonio; sales de tetraalquilamonio; y sales de trometamina. Los hidratos, los solvatos y los polimorfos de los compuestos que se han descrito anteriormente se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. También se pueden emplear las combinaciones de analépticos y de antidepresivos. Los compuestos pueden ser esencialmente puros o estar mezclados con otros principios.

### 4. Trastornos Depresivos

35 La presente invención es útil en el tratamiento de la depresión, que incluye desde la depresión leve a grave o aguda, que se puede producir por cualquiera de un número de factores, que incluyen, por ejemplo, la depresión asociada con el abuso de alcohol o de fármacos. La presente invención también es útil en el tratamiento de otros trastornos para los cuales se prescriben algunas veces los antidepresivos. Éstos incluyen, por ejemplo, ansiedad, estrés, fobia social, pánico, obsesión, comportamiento compulsivo, dolor (por ejemplo, dolor neuropático e inflamatorio) etcétera. Tales trastornos, para los cuales se ha mostrado que los antidepresivos tienen efectos clínicamente beneficiosos, se 40 mencionan en el presente documento de manera colectiva como "trastornos depresivos".

### 5. Cantidades Terapéuticamente Eficaces de Analépticos y de Antidepresivos

En una realización de la presente invención, una cantidad de modafinilo, administrada a un paciente puede incluir 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 200, 300 y/o 400 mg de modafinilo o de las combinaciones del mismo. Típicamente, el modafinilo se puede administrar en cantidades de 50, 75, 100 y 200 mg. Sin embargo, cuando se usa 45 en combinación con uno o más antidepresivos, como se ha descrito en el presente documento, se puede reducir la cantidad de modafinilo necesaria para aliviar todos o una parte de los síntomas asociados con la terapia con antidepresivos. En consecuencia, una realización de la presente invención incluye 100 mg o menos de modafinilo cuando se administra con un antidepresivo, como una dosis unitaria combinada con el antidepresivo o como una dosis separada. Una dosis unitaria única que contiene tanto modafinilo como un antidepresivo es una composición 50 preferida de la presente invención, como se ha descrito a continuación.

Típicamente, se pueden administrar uno o más antidepresivos en las cantidades conocidas como eficaces para cada antidepresivo. Más específicamente, en la presente invención, se puede administrar un antidepresivo en una cantidad eficaz para alterar el estado depresivo de un sujeto animal, es decir, la cantidad de antidepresivo que se administraría al sujeto animal si se administrara el antidepresivo por sí solo. Las cantidades adecuadas pueden incluir 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300 y/o 400 mg de un antidepresivo en particular y las combinaciones del mismo. Sin embargo, en la presente invención, cuando se usa en combinación con un analéptico, es decir modafinilo, la 55 cantidad global de un antidepresivo administrado se puede reducir en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% ó 80%, mientras que aún proporciona un efecto antidepresivo. En consecuencia, una realización de la presente invención

incluye la administración de una cantidad inferior de antidepresivo en relación a la cantidad del antidepresivo administrado a un sujeto animal si se administrara por sí solo.

5 Por lo general, para las dosificaciones orales diarias de los principios activos, el total combinado de analéptico y de uno o más antidepresivos será de aproximadamente 0,01 mg/kg por día a aproximadamente 2000 mg/kg por día. Se espera que IV dosis en el intervalo de aproximadamente 1 a 1000 mg/cm<sup>3</sup> por día será eficaz.

En algunas realizaciones de la presente invención, la relación respectiva en peso de analéptico a antidepresivo puede ser de 0,01:1 a 1:1 a 100:1, posiblemente 1000:1. En algunas realizaciones la relación en peso puede ser de 1:1 a 7:1 ó 10:1, más preferentemente de 1:1 a 5:1.

10 Una forma de dosificación que contiene una cantidad de un analéptico que se ha descrito anteriormente (es decir, modafinilo) y uno o más antidepresivos puede proporcionar a un paciente síntomas de fatiga mejorada, así como una mejora del funcionamiento al despertar, como se ha demostrado mediante los efectos de la fatiga, energía, estado de alerta y función cognitiva (por ejemplo, retraso psicomotor).

#### 6. Preparación de una Composición de la Presente Invención

15 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, se pueden mezclar de manera íntima un analéptico, es decir modafinilo y un antidepresivo, que incluye pero no se limita a uno o más de los antidepresivos que se han descrito anteriormente. La mezcla adicionalmente puede incluir de manera opcional un centro farmacéutico de acuerdo con las técnicas de producción de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo vehículo puede presentar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral, en supositorio o parenteral. La cantidad de cada principio activo en la composición  
20 puede corresponder a las cantidades que se han descrito anteriormente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, estabilizantes, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, colores, diluyentes, etcétera. Tal composición, cuando se usa para la terapia de un trastorno depresivo puede incluir de manera preferente las cantidades terapéuticamente eficaces de un analéptico y de un antidepresivo.

25 En la preparación de las composiciones en la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De esta manera, para las preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los vehículos y los aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y los aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, agentes de desintegración aglutinantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso los vehículos farmacéuticos sólidos se emplean de manera obvia. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir de azúcar o se pueden recubrir entéricamente mediante técnicas estándar.

30 Para parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como la ayuda a la solubilidad o para la conservación. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso se pueden emplear los vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

35 En una realización, se puede administrar una composición farmacéutica de la presente invención en una forma de comprimido o de cápsula u otra forma de dosificación unitaria adecuada. Un comprimido o una cápsula de la presente invención puede contener uno o más los siguientes principios inactivos: lactosa hidratada, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, agua purificada, cera de carnauba, hidroxipropil metilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, óxido de hierro sintético y polisorbato 80, etcétera.

40 En consecuencia, las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por cada unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, inyección en polvo, cucharadita, supositorio y similares, una cantidad mayor o igual que aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg, de un analéptico y de un antidepresivo. En una realización de la presente invención, cada dosificación unitaria individual (o dosis unitaria) incluye tanto una cantidad de un analéptico como una cantidad de un antidepresivo. En tal realización, no es necesario que cada dosificación unitaria individual incluya una cantidad eficaz mientras que la cantidad total del fármaco que se administra al paciente sea una cantidad eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, un paciente puede requerir 2 ó más dosificaciones unitarias  
45 individuales para recibir las cantidades eficaces de ambos agentes.

50 Cuando se administran, las formulaciones de la presente invención se aplican en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones pueden contener de manera rutinaria sales, agentes de tamponamiento, conservantes, vehículos compatibles y, de manera opcional, otros principios terapéuticos. Cuando se usan como medicamento, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables se pueden usar de manera conveniente para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y no se excluyen del ámbito de la presente invención. Tales sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-tolueno

sulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como las sales de sodio, potasio o calcio.

5 Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% P/V); ácido cítrico y una sal (1-3% P/V); ácido bórico y una sal (0,5-2,5% P/V); y ácido fosfórico y una sal (0,8-2% P/V). Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03% P/V); clorobutanol (0,3-0,9% P/V); parabeno (0,01-0,25% P/V) y timerosal (0,004-0,02% P/V).

10 La dosificación se puede ajustar de manera apropiada para conseguir los niveles deseados del fármaco, de manera local o de manera sistémica. Como se ha indicado anteriormente, por lo general, las dosis orales diarias de los principios activos serán de aproximadamente 0,01 mg/kg por día a 2000 mg/kg por día. En el caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente con tales dosis, se pueden emplear incluso dosis superiores (o dosis superiores eficaces mediante una vía de liberación diferente, más localizada) hasta el punto en que la tolerancia del paciente lo permita. Se contempla una dosificación IV continua durante más de, por ejemplo, 24 horas o dosis múltiples por día para conseguir los niveles sistémicos apropiados de los compuestos.

15 Hay disponibles una diversidad de vías de administración. El modo en particular seleccionado dependerá por supuesto, del fármaco en particular seleccionado, la gravedad del estado o de los estados de enfermedad que se están tratando y de la dosificación requerida para la eficacia terapéutica. Los procedimientos de la presente invención, hablando de manera general, se pueden practicar usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, significando cualquier modo que produzca los niveles eficaces de los principios activos sin producir efectos adversos clínicamente inaceptables. Tales modos de administración incluyen las vías oral, rectal, sublingual, tópica, nasal, transdérmica o parenteral. El término "parenteral" incluye, subcutánea, intravenosa, intramuscular o infusión.

20 Las composiciones se pueden presentar de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. En general, las composiciones se preparan dando a los compuestos, de manera uniforme e íntima en asociación con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, se da forma al producto.

25 Las composiciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas, obleas, comprimidos o pastillas para chupar, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo. Otras composiciones incluyen suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos tales como un jarabe, un elixir o una emulsión.

30 Otros sistemas de reparto pueden incluir sistemas de liberación prolongada, de liberación retardada o de liberación sostenida. Tales sistemas pueden evitar las administraciones repetidas de los principios activos de la presente invención, aumentando la comodidad para el sujeto y para el médico. Incluyen sistemas basados en polímeros tales como el ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; sistemas no polímeros que son lípidos que incluyen esteroides tales como el colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como mono-, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera, comprimidos compactados usando aglutinantes convencionales y excipientes, implantes condensados de manera parcial y similares. Además, se puede usar un sistema de liberación de hardware en base a una bomba, alguno de los cuales se adaptan para la implantación.

35 Otra realización de la presente invención proporciona un kit o un dispositivo que puede facilitar la administración de una cantidad de un analéptico y de un antidepresivo para tratar el trastorno depresivo. De manera específica, un kit de acuerdo con la presente invención incluye al menos una forma de dosificación que contiene un analéptico, es decir modafinilo y una forma de dosificación separada que contiene al menos un antidepresivo. Un kit adecuado de la presente invención incluye un envase de tipo blíster que tiene una dosis unitaria de modafinilo y una dosis unitaria separada de un antidepresivo. Más preferentemente, la dosis unitaria de modafinilo incluye un comprimido de modafinilo de 50, 75, 100 ó 200 mg y la dosis unitaria del antidepresivo incluye un comprimido de antidepresivo de 10, 20, 30, 40 ó 50 mg. El kit o el dispositivo también pueden incluir las instrucciones que se refieren a la administración del analéptico y del antidepresivo. Preferentemente, las instrucciones proporcionan una directriz para la administración de acuerdo con uno o más de los esquemas para la administración que se han expuesto a continuación.

40 El analéptico y/o el antidepresivo pueden estar en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye pero que no se limita a las formas de dosificación sólidas que incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, obleas y similares y/o las formas de dosificación líquida tales como un elixir oral o un fluido IV. La forma de dosificación del analéptico puede ser del mismo tipo o de un tipo diferente a la del antidepresivo.

45 En aún otra realización, la presente invención incluye un sistema de liberación transdérmica del fármaco ("TDDS"). Un TDDS adecuado para su uso con la presente invención en una forma de parche contiene típicamente al menos: (1) una capa de refuerzo y (2) un vehículo formulado con una cantidad eficaz de un antidepresivo y con modafinilo de manera opcional.

Los parches preferidos incluyen (1) el parche de tipo matriz; (2) el parche de tipo reservorio; (3) el parche de tipo

fármaco en adhesivo multilaminado; y (4) el parche de tipo fármaco en adhesivo monolítico; y (Ghosh, T. K.; Pfister, W. R.; Yum, S. I. Transdermal and Topical Drug Delivery Systems. Interpharm Press, Inc. págs. 249-297). Estos parches por lo general están disponibles en el mercado.

5 Para la práctica de la presente invención, los parches de tipo matriz y de tipo fármaco en adhesivo se prefieren especialmente. El parche de fármaco en adhesivo más preferido es el de tipo monolítico.

También se pueden usar sistemas de liberación transdérmica del fármaco distintos de los parches estándar. Éstos incluyen, por ejemplo, los sistemas de bomba osmótica, sistemas ultrasónicos, pomadas, concentrados, geles, polvos medicinales, cremas, lociones, aerosoles, pulverizadores, espumas, adhesivos medicinales y similares.

#### 7. Procedimiento de Tratamiento/Terapia

##### 10 A. Esquemas de Administración y Tiempos de Tratamiento de un Analéptico (es decir modafinilo) y un Antidepresivo

Un analéptico (es decir modafinilo) y un antidepresivo se pueden combinar junto con una sola dosis unitaria, pero también se pueden administrar de manera separada como dos o más dosis distintas.

15 De esta manera, en algunas realizaciones de la presente invención, un tratamiento de un trastorno relacionado con la depresión se puede hacer a través del uso de formas de dosificación separada - una o más dosis del analéptico y una o más dosis del antidepresivo. En consecuencia, se puede administrar una dosis de un analéptico en un momento diferente en relación a la dosis del antidepresivo o de manera simultánea (es decir, la administración de la dosis del analéptico en menos de 1 hora antes o después de la administración del antidepresivo). Sin embargo, si se desea la administración simultánea, también se puede producir la administración del analéptico y del antidepresivo a través del uso de una sola dosis unitaria que incluye tanto un analéptico como un antidepresivo.

20 En los pacientes que están comenzando la terapia con antidepresivos, es decir en los pacientes que han dejado de manera importante los antidepresivos o en los pacientes que han dejado la terapia con antidepresivos durante 4 ó más semanas, se puede administrar la forma de dosificación que contiene el analéptico antes y/o aproximadamente al mismo tiempo como una administración inicial del antidepresivo. En tal realización, se pueden realizar una o más administraciones de un analéptico en 72 horas, preferentemente en 48 horas, más preferentemente en 24 horas, más preferentemente en 1 hora o en momentos antes de una administración/dosificación inicial de un antidepresivo. Después de la administración inicial del analéptico y del antidepresivo, las dosificaciones posteriores del analéptico y del antidepresivo pueden continuar con una cantidad típica, por ejemplo, típicamente una o dos dosis de modafinilo de 50, 75, 100 a 200 mg al día y 10, 20, 30, 40, 50 mg de antidepresivo al día. Adicionalmente, después de la administración inicial del antidepresivo, las dosis del analéptico y del antidepresivo pueden ser en formas de dosificación separadas o en una sola dosis unitaria. Sin embargo, si se administra una dosis de un analéptico antes de una dosis posterior de un antidepresivo, se prefieren las formas de dosificación separadas para cada uno.

25 Adicionalmente, en los pacientes que han dejado los antidepresivos de manera importante, la administración inicial del analéptico puede coincidir con o suceder casi de manera simultánea a la de la administración de un antidepresivo. Esto se puede conseguir a través del uso de las formas de dosificación separadas de un analéptico y de un antidepresivo los cuales se pueden administrar después en conjunto de manera simultánea (es decir, en 1 hora o menos, antes o después del antidepresivo) o a través del uso de una sola dosis unitaria que incluye tanto un analéptico como un antidepresivo, como se ha indicado anteriormente.

30 En una realización adicional, la administración adicional de un analéptico a un paciente se puede producir y/o continuar después de la finalización de la terapia con antidepresivos. Preferentemente, ésto se consigue mediante la administración de la cantidad del analéptico al paciente y cuya administración puede continuar durante 1, 2, 5, 10, 20, ó 30 días, o más, después de la finalización de la terapia con antidepresivos.

35 En las realizaciones en las que el analéptico y el antidepresivo están en formas de dosificación separadas, se puede producir la administración del analéptico preferentemente en momentos, o en menos de 1 hora, o en menos de 5 horas, o en menos de 24 horas o en menos de 48 horas, o en menos de 72 horas antes o en menos de 1 hora después de la administración del antidepresivo, a menos que se indique lo contrario mediante un procedimiento particular de tratamiento que se ha mencionado a continuación.

##### B. Reducción del Tiempo de Comienzo del Efecto Antidepresivo

40 El lapso de tiempo entre el comienzo de la terapia con antidepresivos y el alivio de los síntomas depresivos se puede acortar. En una realización de la presente invención, se pueden mejorar los síntomas depresivos después del inicio de la administración de un analéptico, es decir modafinilo, antes o durante la terapia con antidepresivos o siguiendo uno o más de los esquemas de tiempo que se han expuesto anteriormente.

El tiempo de mejora puede ser de 1, 2, 4, 7, 10 y 14 días en relación con la terapia con antidepresivos por sí sola.

En una realización adicional, la presente invención incluye una composición farmacéutica para su uso en la disminución del tiempo de comienzo de un antidepresivo en un sujeto animal. El uso incluye la etapa de

coadministración de una cantidad eficaz de analéptico, es decir modafinilo con un antidepresivo. La cantidad del analéptico y la duración de la terapia previa pueden variar de sujeto a sujeto. Sin embargo, se prefiere que el tiempo de administración del analéptico siga uno o más de los esquemas de tiempo que se han expuesto anteriormente.

5 En una realización, la cantidad del analéptico incluye una cantidad eficaz de modafinilo, típicamente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg de modafinilo administrado una o dos veces al día durante un periodo de menos de 2 días, preferentemente menos de 10 días, antes del inicio de la terapia con el antidepresivo con el que se desea tener una disminución del tiempo de comienzo. En otra realización, la primera administración de un analéptico puede ser en 72 horas, preferentemente en 48 horas, más preferentemente en 24 horas, más preferentemente en 1 hora o en momentos antes de la administración inicial de un antidepresivo. Como se ha  
10 indicado anteriormente, la administración del analéptico también puede continuar de manera opcional durante la terapia con antidepresivos.

El analéptico se puede administrar por vía oral, nasal, rectal, intravenosa, epidural, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intratecal.

Definiciones

15 "Partícula", como se ha usado en el presente documento, se refiere a una unidad física agregada de un compuesto de acetamida, es decir, una parte o un grano de acetamida.

Como se ha usado en el presente documento, "aproximadamente" significa más o menos el diez por ciento del valor indicado, de manera tal que "aproximadamente 20 mg" indica de 18 a 22 mg.

20 Como se ha usado en el presente documento, "que consiste esencialmente de" se refiere a la exclusión de otros principios activos pero a la inclusión de los excipientes y de las cantidades adicionales del principio activo que hay que tener en cuenta por la degradación o de otro modo.

25 Una "cantidad eficaz", como se ha usado en el presente documento, es una cantidad de modafinilo y/o de antidepresivo que es eficaz para el tratamiento de un estado depresivo, es decir, una cantidad de modafinilo y/o de antidepresivo que es capaz de reducir, aliviar o eliminar determinados síntomas asociados con la depresión y/o con la terapia antidepresión.

30 Una "composición farmacéutica", como se ha usado en el presente documento, significa un medicamento para su uso en el tratamiento de un mamífero que comprende modafinilo preparado de una manera que es apropiada para su administración a un mamífero. Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede incluir, pero no necesariamente, un vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico. Una composición farmacéutica también puede incluir una cantidad activa de modafinilo en masa para su uso en la preparación de las formas de dosificación. Una composición farmacéutica también puede incluir modafinilo en combinación con otro principio activo, preferentemente un antidepresivo, más preferentemente un ISRS.

**Ejemplo**

35 Los pacientes adecuados se diagnosticaron previamente con TDM (Trastorno Depresivo Mayor) (episodio único o recurrente), cuatro pacientes presentaban fatiga significativa (puntuación en la Escala de Gravedad de la Fatiga [FSS] mayor o igual que 4) y no habían tomado la terapia con antidepresivos durante un período mayor o igual que 4 semanas. Se evaluó a los pacientes por identificación sistemática, medida inicial (se ha mostrado en la Tabla 1) y semanas 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

<b>Tabla 1. Medida inicial de las Características de los Pacientes</b>		Modafinilo + Fluoxetina o Paroxetina (N = 29)
Edad media; años (DS)		36,2 (8,6)
Peso medio; kilogramos (DS)		79 (26)
Género; n (%)	Femenino	21 (72,4)
Raza; n (%)	' Caucásica	19 (65,5)
Media de años con la enfermedad (DS)		2,7 (3,9)

40



(continúa)

<b>Tabla 1. Medida inicial de las Características de los Pacientes</b>	
Puntuación media HAMD-21 (DS)	22,6 (4,9)*
Puntuación media HAMD-31 (DS)	29,9 (7,4)*
Puntuación media FSS (DS)	5,2 (0,8)*
Puntuación media ESS (DS)	10,3 (4,9)
* N = 28	
ESS = Escala de Somnolencia de Epworth; FSS = Escala de Gravedad de la Fatiga; HAMD = Escala de Calificación Hamilton para la Depresión;	
DS = desviación estándar; VAS = Escala Análoga Visual	

Se comenzó después a tratar a los pacientes con una combinación de un ISRS y modafinilo.

5 Se comenzó con el modafinilo con una dosis de 100 mg/día durante 3 días y después se hizo una valoración con 200 mg/día, dependiendo de la respuesta y de la tolerabilidad. La terapia con ISRS fue fluoxetina o paroxetina administrada con 20 mg/día durante 6 semanas.

#### 1. Evaluación de los Síntomas

10 Los cambios en los síntomas depresivos se analizaron usando HAMD-31, cada uno de los cuales fue grabado en video y considerado de manera independiente y se hicieron evaluaciones de la puntuación total con HAMD-21. Los análisis de la puntuación total con HAMD-21 también se llevaron a cabo para evaluar las tasas de respuesta y de remisión. Se evaluaron los cambios en la fatiga usando el FSS. Se definió una respuesta a la fatiga como una puntuación de FSS menor que 4 en cualquier visita posterior a la de la medida inicial. Un resultado de FSS mayor o igual que 4 indica niveles patológicos de fatiga. Se evaluó la somnolencia subjetiva usando la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS). Un resultado en la ESS mayor o igual que 10 indica niveles patológicos de somnolencia. Se evaluaron los síntomas asociados con la depresión, que incluyen fatiga, estado de ánimo, motivación y concentración, usando la Escala Análoga Visual del paciente evaluado (VAS).

#### 2. Supervisión de la Seguridad

20 Se evaluó la seguridad registrando todos los sucesos adversos presentados en el día de comienzo, tipo, gravedad y relación para el estudio de la medicación. Se dirigieron exámenes físicos, signos vitales y ensayos clínicos de laboratorio durante el estudio.

#### 3. Estadísticas

Se analizaron las variables continuas usando un ensayo t de Student para muestras relacionadas para datos distribuidos normalmente o un ensayo de clasificación señalizada de Wilcoxon para datos no normalizados.

25 El número de pacientes respondedores (definidos como una disminución > 50% en HAMD-21) y en remisión (definidos como un resultado menor o igual que 7 en HAMD-21 en cualquier visita posterior a la de la medida inicial) se analizaron usando el ensayo de clasificación señalizada de Wilcoxon. Los pacientes que recibían al menos 1 dosis de un fármaco de estudio se incluyeron en el análisis de seguridad.

30 Las estadísticas descriptivas se usaron para resumir las medidas de seguridad. Las características de la medida inicial de todos los pacientes se resumen en la Tabla 1. Los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de modafinilo y que tuvieron al menos 1 medida de la eficacia posterior a la de la medida inicial se evaluaron para la eficacia (N = 28). Para la evaluación de seguridad hubo veintinueve pacientes disponibles.

#### 4. Resultados del Tratamiento

35 El modafinilo combinado con un ISRS mejoró de manera significativa la depresión en 1 semana del inicio, como se ha mostrado con otras reducciones a partir de la medida inicial en las puntuaciones medias totales HAMD-21 (Figura 1A). Las disminuciones estadísticamente significativas en las puntuaciones medias totales HAMD-21 a partir de la medida inicial progresaron hasta la semana 6. El modafinilo combinado con un ISRS redujo de manera significativa puntuaciones medias totales HAMD-31 a partir de la medida inicial en 1 semana del inicio y progresó hasta la semana 6 (Figura 1B).

40 La puntuación promedio HAMD-31 de los catorce pacientes evaluables fue 31,72 +/- 7,28. El modafinilo combinado con fluoxetina o paroxetina mejoró de manera significativa las puntuaciones totales HAMD-31 en 1 semana del inicio (media -9,47 +/- 12,06; p < 0,01). Se mantuvo la mejora durante el estudio (media -23,06 +/- 13,55; p < 0,01).

5 Se consiguió una respuesta, definida como una disminución superior al 50% en la puntuación de la medida inicial HAMD-21, en el 42% de los pacientes en la semana 2, el 65% en la semana 4 y el 79% en la semana 6, como se ha mostrado en la Figura 2. La remisión de los síntomas depresivos, definido como menor o igual que 7 en HAMD-21, se consiguió en el 12% de los pacientes en la semana 1, en el 39% de los pacientes en la semana 2, en el 44% en la semana 4 y aproximadamente en el 58% en la semana 6 (Figura 2).

#### 5. Seguridad y Tolerabilidad

El modafinilo accesorio se toleró bien. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes (17/29) presentaron al menos un suceso adverso. Los sucesos adversos presentados de manera más frecuente fueron náuseas (41%) y dolor de cabeza (24%).

10 La gravedad de los sucesos adversos fue de leve a moderada, sin ningún suceso adverso grave presentado durante el estudio. No se encontraron diferencias clínicamente significativas en los signos vitales, cambios de peso corporal, ECG o en los parámetros de laboratorio. El estudio lo completaron veintitrés de los 29 pacientes (79%). Tres pacientes en el grupo del modafinilo y de la fluoxetina hicieron un tratamiento discontinuo debido a los sucesos adversos relacionados con el tratamiento: uno presentó agitación, anorexia y dolor de cabeza; otro presentó dolor de cabeza y pensamiento anormal; y un tercero presentó insomnio, náuseas y nerviosismo. Un paciente se retiró debido al incumplimiento del protocolo. Se perdieron dos pacientes durante los seguimientos.

15 En base a lo que se ha mencionado anteriormente, el modafinilo resultó ser una medicación de rápida actuación y con un efecto adyuvante eficaz en el tratamiento de los síntomas residuales en los pacientes con depresión y con fatiga significativa y el modafinilo puede proporcionar un mayor efecto accesorio cuando se usa en combinación con la terapia ISRS al inicio y la estrategia terapéutica puede dar como resultado una reducción más rápida de las múltiples dimensiones de los síntomas del TDM.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende modafinilo y un antidepresivo para su uso en el tratamiento de un trastorno depresivo en un paciente, en el que el paciente ha dejado la terapia con antidepresivos durante al menos 4 semanas.
- 5 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el modafinilo es el isómero levógiro del modafinilo.
3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en la que el antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en tricíclicos, inhibidores para la recaptación selectiva de serotonina, inhibidores para la recaptación de serotonina y de noradrenalina, inhibidores de la monoamino oxidasa e  
10 inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa de tipo A.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el antidepresivo es citalopram, fluoxetina, hidrocloreto de fluoxetina, paroxetina, hidrocloreto de paroxetina o hidrocloreto de clomipramina.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el antidepresivo es citalopram, fluoxetina o hidrocloreto de fluoxetina.
- 15 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el antidepresivo es hidrocloreto de venlafaxina.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el modafinilo se administra en una cantidad de 50, 75, 100 ó 200 mg al día.
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el  
20 modafinilo se administra en una cantidad de 100 mg al día.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el modafinilo y el antidepresivo se administran en una relación de 1:1 a 10:1, en peso.
10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el modafinilo y el antidepresivo se administran en una relación de 1:1 a 7:1, en peso.
- 25 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el modafinilo y el antidepresivo se administran en una relación de 1:1 a 5:1, en peso.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el antidepresivo se administra en una cantidad de 10, 20, 30, 40 ó 50 mg al día.

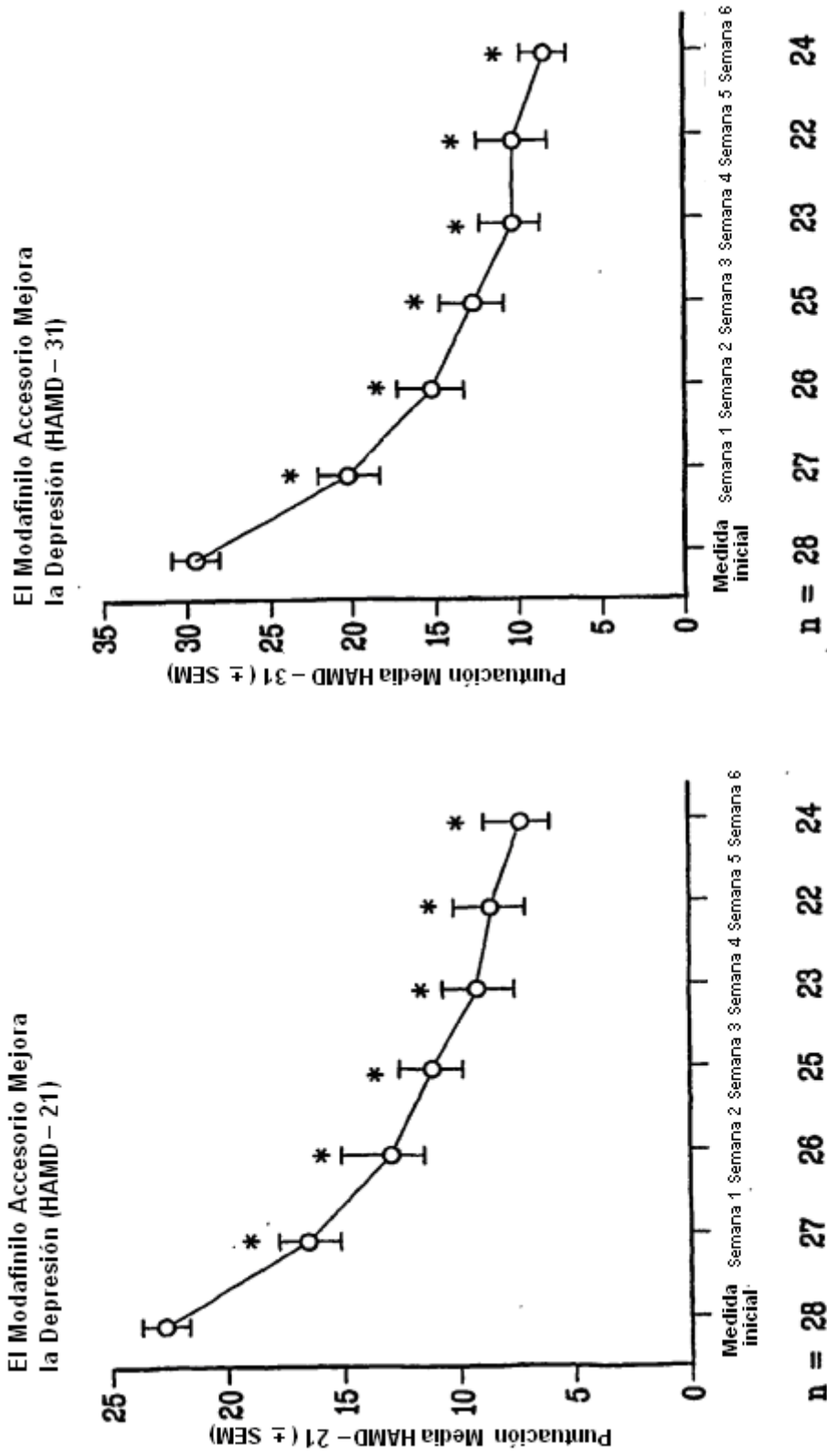


FIGURA 1A

FIGURA 1B

\*p < .01 para el cambio a partir de la medida inicial

El Modafinilo Accesorio Mejora la Respuesta y la Remisión  
(HAMD - 21)

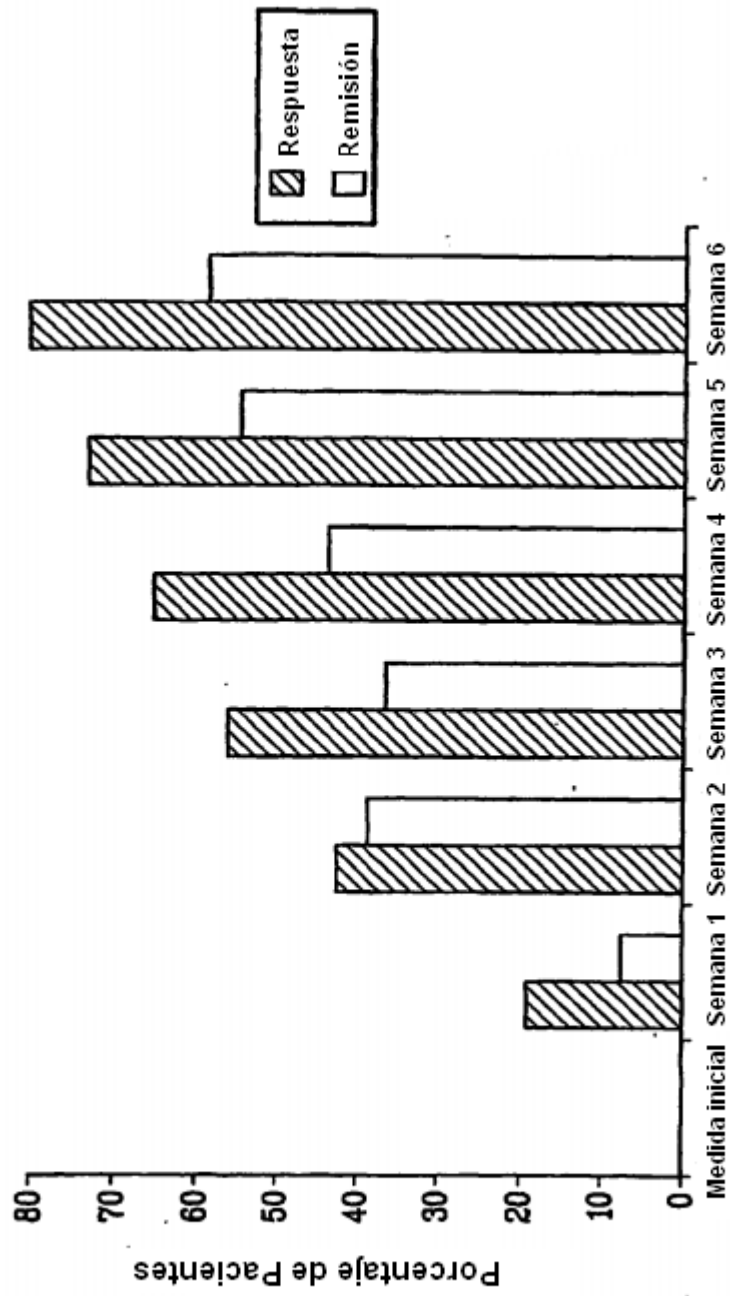


FIGURA 2