

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 462**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/00** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2002 E 02793880 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **06.10.2004 EP 1463528**

54 Título: **Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina-serotonina para el tratamiento del síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y dolor**

30 Prioridad:

**05.11.2001 US 14149**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.02.2013**

73 Titular/es:

**CYPRESS BIOSCIENCE, INC. (100.0%)  
4350 EXECUTIVE DRIVE, SUITE 325  
SAN DIEGO, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**RAO, SRINIVAS G. y  
KRANZLER, JAY D.**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

**ES 2 395 462 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

Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina-serotonina para el tratamiento del síndrome de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y dolor

Campo de la invención

- 5 [0001] La presente invención proporciona métodos para el tratamiento del síndrome de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, y el dolor. En particular, la presente invención proporciona métodos para tratar el síndrome de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, y el dolor mediante una sub-clase de inhibidores duales de la recaptación de serotonina/ norepinefrina que presentan una mayor inhibición de la recaptación de norepinefrina que de recaptación de la serotonina.
- 10 Antecedentes de la invención
- [0002] El síndrome de fibromialgia (FMS) es la causa más frecuente de dolor crónico y generalizado, y se estima que afecta a un 2-4% de la población. FMS se caracteriza por una percepción generalizada potenciada de estímulos sensoriales. Los pacientes con fibromialgia muestran anomalías en la percepción del dolor en forma de alodinia (dolor con estimulación inocua) e hiperalgesia (mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos). El síndrome, según los criterios definidos por American College of Rheumatology, implica la presencia de dolor durante más de 3 meses en los cuatro cuadrantes del cuerpo, así como a lo largo de la columna vertebral. Además, el dolor se produce en 11 de los 18 "puntos blandos" por palpación, otros síntomas asociados incluyen fatiga, sueño no reparador y dificultades de memoria.
- 15
- [0003] El síndrome de fatiga crónica (CFS) es un trastorno debilitante que se caracteriza por cansancio o fatiga profundos. Los pacientes con CFS se puede agotar con un ligero esfuerzo físico, y con frecuencia deben funcionar a un nivel de actividad sustancialmente menor que su capacidad antes de la aparición de la enfermedad. Además de la característica definitoria de la fatiga, los pacientes con CFS generalmente informan de diversos síntomas inespecíficos, como debilidad, dolores y achaques musculares, sueño excesivo, malestar general, fiebre, dolor de garganta, nódulos linfáticos blandos, problemas de memoria y/o concentración mental, insomnio y depresión. Al igual que los pacientes con FMS, los pacientes con CFS sufren de trastornos del sueño, blandura localizado, y se quejan de dolor difuso y fatiga.
- 20
- [0004] Hay dos criterios utilizados para el diagnóstico de CFS. Los criterios establecidos por los Centros de EE.UU. para el Control y Prevención de Enfermedades incluyen fatiga sin explicación médica de al menos seis meses de duración que es de nueva aparición, no un resultado de esfuerzo continuado y no se alivia sustancialmente con el reposo, y una reducción sustancial de los niveles previos de actividad. Además, el diagnóstico implica la determinación de la presencia de cuatro o más de los siguientes síntomas - trastornos de la memoria subjetiva, ganglios linfáticos sensibles, dolor muscular, dolor articular, dolor de cabeza, sueño no reparador y malestar post-esfuerzo (> 24 horas). Reid et al, 2000, British Medical Journal 320:.. 292-296. Los criterios diagnósticos de Oxford incluyen fatiga severa e incapacitante de al menos seis meses de duración que afecta tanto el funcionamiento físico como mental y la fatiga está presente más del 50% del tiempo. Además, el diagnóstico implica la determinación de la presencia de otros síntomas, particularmente mialgias, y trastornos del humor y del sueño. Reid et al, 2000, British Medical Journal 320:.. 292-296.
- 25
- [0005] Debido a su sintomatología común, se cree que FMS y CFS están relacionados. Sin embargo, manifiestan diferentes síntomas principales. Mientras que el dolor es el síntoma principal informado por los pacientes con FMS, la fatiga es el síntoma principal informado por los pacientes con CFS. Teniendo en cuenta la relación entre ellas, estas dos indicaciones han sido tratadas con los mismos medicamentos. Algunos medicamentos comunes actualmente empleados para tratar CFS y/o FMS incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, hipnóticos, inmunosupresores, otros diversos medicamentos prescritos, y una gran variedad de medicamentos sin receta. Si bien se utiliza una amplia variedad de medicamentos en pacientes con FMS y CFS, ningún agente farmacológico o combinación de agentes son eficaces en el tratamiento de cualquiera de estos trastornos. Así, debido a falta de regímenes de tratamiento eficaces para FMS y/o CFS, existe la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos.
- 30
- [0006] El dolor se asocia con diferentes enfermedades o lesiones subyacentes. El dolor puede ser agudo o crónico. El dolor crónico o intratable a menudo es soportado durante muchos años o décadas. Los pacientes que sufren de dolor crónico a menudo desarrollan problemas emocionales que pueden conducir a la depresión y en el peor de los casos, al intento de suicidio. El dolor de larga duración a menudo se produce sobre todo en las articulaciones, músculos, tejido conectivo y espalda. Sólo en los Estados Unidos, el dolor crónico provoca una pérdida de más de 250 millones de días laborables por año. Se considera que un paciente tiene dolor crónico cuando las quejas de ello duran más de seis meses. En el curso del tiempo, el dolor crónico puede formar un síndrome clínico independiente.
- 35
- [0007] La mayoría de los agentes analgésicos en uso hoy en día no son siempre eficaces, pueden producir graves efectos secundarios y pueden ser adictivos. Por lo tanto, existe una demanda de agentes analgésicos más activos con efectos secundarios y toxicidad disminuidos, y que no sean adictivos. El analgésico ideal debería reducir la conciencia del dolor, producir analgesia en una amplia gama de tipos de dolor, actuar de manera satisfactoria si se administra por vía oral o parenteral, producir efectos secundarios mínimos o ninguno, y estar libre de tendencia a producir tolerancia y dependencia del fármaco.
- 40
- 45
- 50
- 55

## RESUMEN DE LA INVENCION

5 [0008] En un aspecto, la invención proporciona un medicamento para tratar el síndrome de fibromialgia (FMS) y/o los síntomas asociados al mismo en un sujeto animal, incluyendo un humano. La invención generalmente implica el uso de una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor dual de la recaptación de serotonina/norepinefrina ("SNRI ") de un tipo específico como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto animal que sufre FMS. Los compuestos SNRI que son útiles para tratar FMS y/o los síntomas asociados al mismo se caracterizan por una estructura no-tricíclica e inhiben la recaptación de norepinefrina en un grado mayor que el de la recaptación de serotonina (en lo sucesivo referido como " compuestos SNRI NE> 5-HT "). El compuesto SNRI NE> 5-HT inhibe la recaptación de norepinefrina en un grado mayor de lo que inhibe la recaptación de serotonina (en lo sucesivo referido como un" compuesto SNRI NE> 5-HT "). Un ejemplo particular de tal compuesto NP> 5-HT SNRI es milnacipran, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto SNRI NE> 5-HT no se administra conjuntamente con fenilalanina, tirosina y/o triptófano.

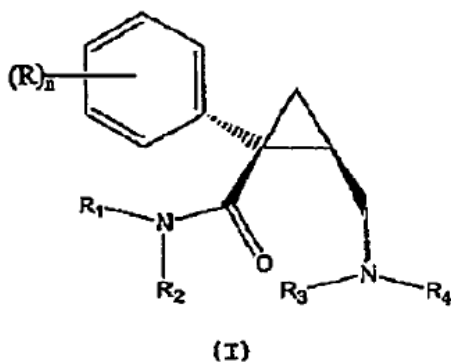
15 [0009] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto SNRI NE> 5-HT, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones en la preparación de un medicamento para tratar el dolor en un sujeto animal, incluyendo un humano.

[0010] Un ejemplo particular de un compuesto SNRI NE> 5-HT es milnacipran o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto SNRI NE> 5-HT no se administra conjuntamente con fenilalanina, tirosina y/o triptófano.

20 [0011] En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto SNRI NE> 5-HT , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones en la preparación de un medicamento para el tratamiento CFS y/o síntomas asociados al mismo.

[0012] Un ejemplo particular de un compuesto SNRI NE> 5-HT es milnacipran o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto SNRI NE> 5-HT no se administra conjuntamente con fenilalanina, tirosina y/o triptófano.

25 [0013] En aún otro aspecto, la invención proporciona un SNRI NE> 5-HT como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de fórmula (I):



30 o formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que

R es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro o amino;

n es 1 ó 2; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un heterociclo con el átomo de nitrógeno adyacente;

35 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar un heterociclo con el átomo de nitrógeno adyacente para el uso establecido en las reivindicaciones.

[0014] Proporcionamos una composición farmacéutica que comprende: (a) un portador farmacéuticamente aceptable y una (b) una cantidad eficaz anti-síndrome de fatiga crónica (CFS), una cantidad anti-síndrome de fatiga crónica (CFS)

asociado con depresión, una cantidad dual anti-síndrome de fatiga crónica (CFS) y anti-síndrome de fibromialgia (FMS), una cantidad anti-síndrome de fibromialgia (FMS) asociado con depresión, una cantidad de milnacipran anti-dolor, y/o una cantidad anti-dolor asociado con depresión.

- 5 [0015] Proporcionamos una composición farmacéutica que comprende: (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable y (b) una cantidad eficaz anti-síndrome de fatiga crónica (CFS), una cantidad anti-síndrome de fatiga crónica (CFS) asociado con depresión, una cantidad dual anti-síndrome de fatiga crónica (CFS) y anti-síndrome de fibromialgia (FMS), una cantidad anti- síndrome de fibromialgia (FMS) asociado con depresión, una cantidad anti-dolor, y/o una cantidad de milnacipran anti-dolor asociado con depresión (unos 25 mg/día a unos 250 mg/día).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

10 Abreviaturas

[0016]

CFS Síndrome de fatiga crónica

FMS Síndrome de fibromialgia

5-HT Serotonina

- 15 NARIs Inhibidores específico de la recaptación de la norpinefrina

NE Norepinefrina

NMDA N-metil D-aspartato

NSAIDs Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos

SSRI Inhibidor específico de la recaptación de la serotonina

- 20 TCAs Antidepresivos tricíclicos

SNRIs Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Definiciones

- 25 [0017] El término " compuesto inhibidor dual de la recaptación de serotonina y norepinefrina" o SNRI se refiere a la clase bien reconocida de compuestos antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de la serotonina y la norepinefrina. Compuestos comunes SNRI incluyen, pero no se limitan a, venlafaxina, duloxetine y milnacipran.

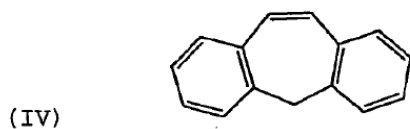
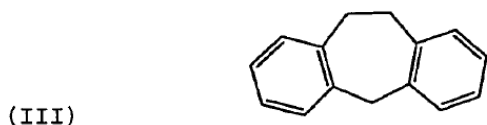
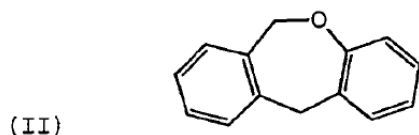
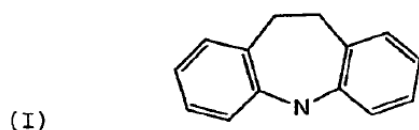
[0018] Los términos "SNRI NE> 5-HT " se refieren a una subclase particular de compuestos SNRI que son útiles en los usos de la presente invención, como se describirá con más detalle en este documento.

Tratamiento de FMS, CFS y/o dolor

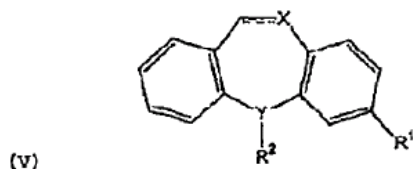
- 30 [0019] La presente invención proporciona usos y medicamentos para tratar FMS, CFS y dolor. Una subclase particular de compuesto SNRI es útil para la práctica de la presente invención. Los compuestos de esta subclase SNRI, conocidos como " compuestos SNRI NE> 5-HT ," inhiben más la recaptación de norepinefrina que la de serotonina. Además, los compuestos NE> 5-HT de la invención excluyen compuestos que pertenecen a la clase distinta de compuestos antidepresivos comúnmente referidos en la técnica como antidepresivos tricíclicos o TCAs. Los compuestos útiles para la práctica de la presente invención inhiben más la recaptación de norepinefrina que la de serotonina, referidos como "compuestos SNRI NE> 5-HT".

- 35 [0020] Los antidepresivos tricíclicos (TCAs) son una clase bien conocida de antidepresivos que se caracterizan por una estructura de anillo tricíclico de dibenz [b,e] azepina (estructura I), dibenz [b,e] oxepina (estructura II), dibenz [a,d] cicloheptano (estructura III) o dibenz [a,d] ciclohepteno (estructura V). Estos diferentes anillos se describen a continuación:

40



5 [0021] Los TCA están normalmente sustituidos en la posición 1 del anillo tricíclico con alquilaminas o alquilidenaminas, y pueden incluir sustituyentes adicionales (normalmente en los grupos benzo). Muchos TCA comunes, que incluyen imipramina, desipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina, ciclobenzaprina y protriptilina se caracterizan por la fórmula general (V), que se indica a continuación:



en donde:

X es O o C;

10 Y es N o C;

R<sup>1</sup> es H o Cl;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, = CH (CH<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, = CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> y - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCH<sub>2</sub> y la línea de puntos representa un enlace simple o un doble enlace.

15 [0022] Los compuestos SNRI NE> 5-HT de la invención excluyen compuestos clasificados como antidepresivos tricíclicos, y por lo tanto excluyen compuestos caracterizados por las estructuras anteriormente descritas de núcleos tricíclicos fusionados de las estructuras (I), (II), (III), y (IV).

[0023] Los compuestos SNRI NE> 5-HT útil en los usos de la invención son compuestos que inhibe la recaptación de la norepinefrina en mayor medida que la de serotonina.

20 [0024] Algunos compuestos NE >5-HT SNRI tienen una relación de inhibición de recaptación de norepinefrina a recaptación de serotonina ("NE: 5-HT") en el intervalo de aproximadamente 1-100:1. En esta invención, sin embargo, los compuestos son compuestos SNRI NE> 5-HT, es decir, compuestos que inhiben la recaptación de norepinefrina en mayor medida que la de serotonina. Los compuestos SNRI NE> 5-HT tienen generalmente un NE: 5-HT en el intervalo de aproximadamente 1.1-100:1. Es decir, tales compuestos SNRI NE> 5-HT son al menos aproximadamente 1.1 a aproximadamente 100 veces más eficaces en inhibir la recaptación de norepinefrina que la recaptación de serotonina.

25 Los compuestos SNRI NE> 5-HT que tienen una proporción NE: 5-HT en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 pueden ser particularmente eficaces.

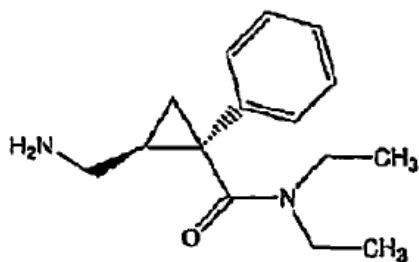
[0025] Varias técnicas son conocidas en la técnica para determinar la NE: 5-HT de un SNRI en particular. En una realización, la relación puede ser calculada a partir del valor  $IC_{50}$  para la inhibición de la recaptación de NE y 5-HT. Por ejemplo, se ha informado que para milnacipran el  $IC_{50}$  para la recaptación de norepinefrina es 100 nM, mientras que el  $IC_{50}$  para la inhibición de la recaptación de serotonina es 200 nM. Ver Moret et al., 1985, Neuropharmacology 24 (12):1211-1219; Palmier et al., 1989, Eur. J. Clin Pharmacol 37:235-238. Por lo tanto, la relación de inhibición de la recaptación de NE: 5-HT para milnacipran en base a estos datos es 2:1. Por supuesto, otros valores IC, tales como  $IC_{25}$ ,  $IC_{75}$ , etc. podrían ser utilizados, siempre y cuando se compare el mismo valor de IC para norepinefrina y para serotonina. Las concentraciones necesarias para alcanzar el grado deseado de inhibición (es decir, el valor IC) se pueden calcular utilizando técnicas conocidas ya sea in vivo o in vitro. Ver Sanchez et al., 1999, Cellular and Molecular Neurobiology 19(4): 467-489; Turcotte et al., 2001, Neuropsychopharmacology 24(5):511-521; Moret et al., 1985, Neuropharmacology 24 (12):1211-1219; Moret et al., 1997, J. Neurochem. 69(2):815-822; Bel et al., 1999, Neuropsychopharmacology 21(6): 745-754; and Palmier et al., 1989, Eur J Clin Pharmacol 37:235-238.

[0026] La NB:5-HT de un SNRI particular, también se puede calcular utilizando las constantes de equilibrio de disociación ( $K_D$ ) para transportadores de norepinefrina y serotonina como se describe en Tatsumi et al., 1997, European Journal of Pharmacology 340:249-258. Por ejemplo, un compuesto SNRI NE> 5-HT con una  $K_D$  de 2 nM para el transportador de norepinefrina y una  $K_D$  de 8 nM para el transportador de serotonina tiene una NE:5-HT de 4:1.

[0027] Sin embargo, otro medio para determinar la NE: 5-HT de un SNRI particular implica medir la afinidad ( $K_i$ ) del SNRI para los transportadores de norepinefrina y serotonina como se describe en Owens et al., 1997, JPET 283:1305-1322. Por ejemplo, un compuesto SNRI NE> 5-HT con una  $K_i$  de 1 nM para el transportador de norepinefrina y una  $K_i$  de 20 nM para el transportador de serotonina tiene una NE:5-HT de 20:1.

[0028] Un ejemplo específico de un compuesto SNRI NE> 5-HT que puede emplearse para practicar la presente invención es milnacipran. Compuestos adicionales SNRI NE> 5-HT que pueden ser utilizados para practicar la presente invención incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cualquiera de los derivados de amino ciclopropano, que se describen en las siguientes referencias, que inhiben la recaptación de norepinefrina en mayor medida que la recaptación de serotonina como se establece en las reivindicaciones (es decir, que tienen una relación NE:5-HT que está en el intervalo de 2:1 a 10:1: WO95/22531, Patente de EE.UU. No. 5, 621,142; Shuto et al., 1995, J. Med. Chem. 38: 2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med. Chem. 39:4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med. Chem. 41:3507-3514; Shuto et al., 2001, Jpn. J. Pharmacol. 85:207-213; Noguchi, et al., 1999, Synapse 31:87-96; and U.S. Patent No. 4,478,836.

[0029] En una realización específica de la invención, el compuesto NE> 5-HT es milnacipran. La estructura química de milnacipran, cis ( $\pm$ ) -2 - (aminometil)-N, N-dietil-1-fenil-ciclopropanocarboxamida, es la siguiente:



[0030] Milnacipran también se conoce en la técnica como F2207 TN-912, dalcipran, midalcipran, y midalipran. El NE:5-HT de milnacipran es 2:1. Ver Moret et al, 1985, Neuropharmacology 24 (12):. 1211-1219; Palmier et al., 1989, Eur. J. Clin Pharmacol 37:235-238. Milnacipran y los métodos para su síntesis se describen en la Patente de EE.UU. 4.478.836. Una información adicional acerca de milnacipran se puede encontrar en Merck Index, 12<sup>a</sup> Edición, en la entrada 6281. De manera significativa, milnacipran se ha usado como antidepresivo en aproximadamente 400.000 pacientes, y se sabe que no es tóxico en humanos. En los ensayos clínicos con dosis de 100 mg/día o 200 mg/día, milnacipran fue bien tolerado y por lo general no produjo más efectos adversos que el placebo. Spencer y Wilde, 1998, Drugs 56 (3):405-427).

[0031] Los expertos en la técnica reconocerán que compuestos SNRI NE> 5-HT como milnacipran pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo, isomería conformacional, isomería geométrica y/o isomería óptica. Se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica y/o isomérica geométrica de los compuestos SNRI NE> 5-HT que tienen una o más de las utilidades descritas aquí, así como mezclas de estas formas diferentes. Por ejemplo, como es evidente a partir del diagrama estructural anterior, milnacipran es ópticamente activo. Se ha informado en la literatura que el enantiómero dextrógiro del milnacipran es aproximadamente dos veces más activo para inhibir la recaptación de norepinefrina y serotonina que la mezcla racémica, y que el enantiómero levógiro es mucho menos potente (véase, por ejemplo, Spencer y Wilde, 1998, supra ;Viazzo et al., 1996, Tetrahedron Lett. 37 (26) :4519-4522; Daprez et al., 1998, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 23(2):166-171). En consecuencia, el

5 milnacipran se puede administrar en forma enantioméricamente pura (por ejemplo, el enantiómero dextrógiro puro) o como una mezcla de enantiómeros dextrógiro y levógiro, tal como una mezcla racémica. A menos que específicamente se indique lo contrario, el término "milnacipran" como se usa aquí se refiere a ambas formas enantioméricamente puras de milnacipran así como a la mezcla de enantiómeros de milnacipran. Los métodos para separar y aislar los enantiómeros dextro- y levógiro de milnacipran y otros compuestos NE 5-HT SNRI son bien conocidos (véase, por ejemplo, Grard et al., 2000, 2000 Electrophoresis 21:3028-3034).

[0032] También se apreciará que en muchos casos los compuestos NE> 5-HT SNRI pueden metabolizarse para producir compuestos activos SNRI NE> 5-HT .

10 [0033] Se ha informado de que milnacipran y sus derivados tienen propiedades antagonistas del receptor NMDA. Ver Shuto et al., 1995, J. Med.. Chem.. 38:2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med.. Chem-39 :4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med.. Chem.. 41:3507-3514, Y Shuto et al., 2001, Jpn. J Pharmacol. 85:207-213. Como consecuencia, una realización particularmente útil de la invención incluye compuestos SNRI NE> 5-HT que también tienen propiedades antagonistas NMDA. Los compuestos NE> 5-HT SNRI con propiedades antagonistas del receptor de NMDA pueden tener valores de IC<sub>50</sub> de alrededor de 1 nM a 100 µM. Por ejemplo, se ha informado que milnacipran tiene un valor de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 6,3 µM. Las propiedades antagonistas del receptor NMDA de milnacipran y sus derivados se describen en Shuto et al., 1995, J. Med.. Chem., 38:2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med.. Chem., 39, 4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med.. Chem.. 41:3507-3514, Y Shuto et al., 2001, Jpn. J Pharmacol. 85:207-213. Los métodos para determinar el antagonismo y la afinidad del antagonista se describen en Shuto et al., 1995, J. Med.. Chem.. 38, 2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med... Chem., 39:4844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med.. Chem.. 41:3507-3519; 20 Noguchi et al., 1999, Synapse 31:87-96, Y Shuto et al., 2001, Jpn. J. phamacol. 85:207-213. Dderivados del aminociclopropano descritos en WO95/22521; Patente de EE.UU. No. 5.621.142; Shuto et al., 1995, J. Med.. Chem.. 38:2964-2968; Shuto et al., 1996, J. Med.. Chem... 39:9844-4852; Shuto et al., 1998, J. Med.. Chem.. 41-3507-3514; 25 Noguchi et al., 1999, Synapse 31:87-96, Y Shuto et al., 2001, Jpn. J, Pharmacol. 55:201-213, que inhiben la recaptación de NE en mayor medida que la recaptación de 5-HT y tienen propiedades antagonistas de NMDA, pueden ser utilizados para practicar la presente invención.

[0034] Se ha informado recientemente que compuestos que inhiben la recaptación de NE y 5-HT, como la venlafaxina, duloxetine, milnacipran, y ciertos TCA, son eficaces para el tratamiento del dolor, CFS y FMS, entre otros males, cuando se administran en combinación con precursores de neurotransmisores tales como fenilalanina, tirosina y/o triptófano. Ver WO 01/26623. Por ejemplo, según un estudio publicado en WO 01/26623, a un paciente que experimenta, entre 30 otras cosas, fatiga y fibromialgia, se le administraron muchos tipos de medicamentos, incluyendo muchos tipos de anti-inflamatorios no-esteroides, antidepresivos tanto tricíclicos como inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de noradrenalina, e incluso esteroides, sin efecto. Cuando se administró una combinación de lofepramina (70 mg. bd) y L-fenilalanina (500 mg bd), el paciente experimentó una mejoría considerable de la fatiga y la fibromialgia, que persistió durante más de seis meses. Así, un compuesto que inhibe la recaptación de NE y 5-HT era 35 afectivo sólo cuando se administraba en combinación con un precursor del neurotransmisor.

[0035] Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la subclase SNRI NE> 5-HT de compuestos SNRI son efectivos en el tratamiento de CFS, FMS y dolor cuando se administran solos como se discutirá con más detalle más adelante. De este modo, el compuesto SNRI NE> 5-HT es administrado solo.

40 [0036] Los compuestos SNRI NE> 5-HT se pueden administrar terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratada, por ejemplo, la erradicación o mejora del trastorno subyacente FMS, CFS o dolor, y/o erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que el paciente refiere una mejoría en la sensación o estado, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de milnacipran a un paciente que sufre FMS 45 proporciona un beneficio terapéutico no sólo cuando la indicación subyacente del FMS se haya erradicado o mejorado, sino también cuando el paciente refiere disminución de la fatiga, mejora en los patrones de sueño y/o una disminución en la gravedad o la duración del dolor.

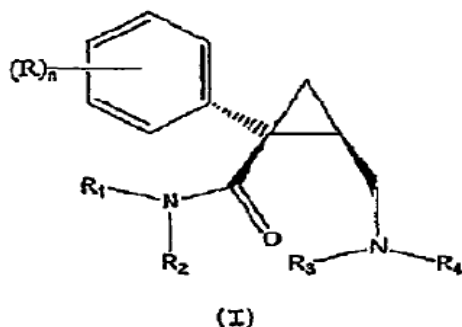
[0037] Aunque la depresión es a menudo comórbida en pacientes que sufren FMS y CFS, y por lo tanto podría ser caracterizada como un síntoma asociado con estos trastornos, es bien reconocido en la técnica que los compuestos 50 SNRI NE> 5-HT tales como milnacipran son útiles en el tratamiento de la depresión. En consecuencia, mientras que los regímenes de tratamiento con éxito de la invención contemplan proporcionar una mejora en al menos un síntoma asociado con FMS o CFS, los regímenes de tratamiento que causan una mejora sólo en la depresión se consideran ineficaces para los propósitos de la presente invención. Aunque las mejoras en los síntomas psicológicos asociados como la depresión pueden ser informados, para los propósitos de la presente invención, una mejora en la enfermedad subyacente y/o en al menos uno de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno debe ser informado. Así, la presente invención no contempla el tratamiento de la depresión sola. 55

[0038] Para la administración terapéutica, el compuesto SNRI NE> 5-HT típicamente se administra a un paciente ya diagnosticado con la indicación particular que está siendo tratada.

- [0039] Para la administración profiláctica, el compuesto SNRI NE> 5-HT se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar FMS, CFS, o dolor o a un paciente que informa de uno o más de los síntomas fisiológicos de FMS o CFS, aunque el diagnóstico de FMS y CFS todavía no se haya realizado. Alternativamente, la administración profiláctica se puede aplicar para evitar la aparición de los síntomas fisiológicos del trastorno subyacente, particularmente si el síntoma se manifiesta cíclicamente. En esta última realización, la terapia es profiláctica con respecto a los síntomas fisiológicos asociados en lugar de la indicación subyacente. Por ejemplo, el compuesto SNRI NE> 5-HT podría ser administrado profilácticamente antes de dormir para evitar los trastornos del sueño asociados con FMS o CFS. Por otra parte, el compuesto SNRI NE> 5-HT puede ser administrado antes de la recurrencia del dolor, o antes de la aparición de la fatiga.
- 5
- [0040] Realizaciones específicas de la presente invención se proporcionan a continuación:
- 10
- [1] Una realización de la presente invención proporciona el uso de una cantidad efectiva: de milnacipran, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el único ingrediente activo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndromes de fibromialgia (FMS) y/o los síntomas fisiológicos asociados con el mismo en un sujeto animal.
- 15
- [2] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [1], en el que se trata FMS.
- [3] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [1], en el que se tratan síntomas asociados con el FMS.
- 20
- [4] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [1], en el que el sujeto animal es un humano.
- [5]. Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [1]; en el que la cantidad administrada es de unos 25 mg a unos 400 mg por día.
- [6] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [1], en el que el milnacipran se formula en una formulación de dosificación de liberación sostenida.
- 25
- [7]. Otra realización de la presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de milnacipran, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el único ingrediente activo en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un sujeto animal.
- [8] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [7], en el que el sujeto animal es un humano.
- 30
- [9] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [7], en la que la cantidad administrada es de unos 25 mg a unos 400 mg por día.
- [10] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [7], en el que el compuesto se formula en una formulación de dosificación de liberación sostenida.
- 35
- [11] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de milnacipran, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el único ingrediente activo en la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica (CFS) y/o los síntomas fisiológicos asociados al mismo en un sujeto animal.
- [12] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [11], en el que el sujeto animal es un humano.
- 40
- [13] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [11], en la que la cantidad administrada es de unos 25 mg a unos 400 mg por día.
- [14] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de acuerdo con la realización [11], en el que el compuesto se formula en una formulación de dosificación de liberación sostenida.
- Realizaciones específicas adicionales de la presente invención se proporcionan a continuación.
- 45
- [15] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina (NE)> - serotonina (5-HT) como se define en las reivindicaciones en la preparación de un medicamento para tratar el síndrome de fatiga crónica (CFS) en un mamífero.
- 50
- [15a] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [15] en el que el mamífero es un humano.



[16] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [15] en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



5 o una forma estereoisomérica, o una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que,

R es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro o amino;

n es 1 ó 2;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, o

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un heterociclo con el átomo de nitrógeno adyacente;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar un heterociclo con el átomo de nitrógeno adyacente.

[17] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde R es hidrógeno.

15 [18] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde n es 1.

[19] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde R<sub>1</sub> es alquilo.

[20] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde R<sub>1</sub> es etilo.

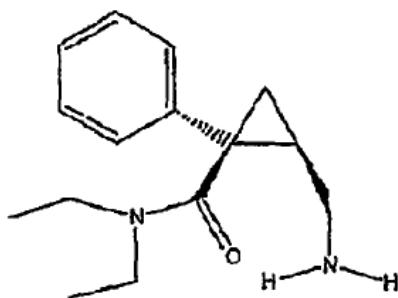
20 [21] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde R<sub>2</sub> es alquilo.

[22] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde R<sub>2</sub> es etilo.

25 [23] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde R<sub>3</sub> es hidrógeno.

[24] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde R<sub>3</sub> es hidrógeno.

[25] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [16] donde el compuesto es (milnacipran) un compuesto de la fórmula:



o una forma estereoisomérica, una mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

[26] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [25] donde el compuesto de la fórmula recitada en ella (milnacipran) se administra hasta unos 400 mg/día.

[27] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [25] donde el compuesto de la fórmula recitada en ella (milnacipran) se administra en unos 25 mg/día a unos 250 mg/día.

10

[28] Otra realización de la presente invención proporciona el uso de la realización [25] donde el compuesto de la fórmula recitada en ella (milnacipran) se administra una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, ó 5) veces al día .

15

[29] Otra realización de la presente invención proporciona el uso en de la realización [15] el que el síndrome de fatiga crónica (CFS) se acompaña de los síntomas fisiológicos seleccionados de debilidad, dolores y chaques musculares, sueño excesivo, malestar general, fiebre, dolor de garganta, nódulos linfáticos sensibles, problemas de memoria y/o concentración mental, Insomnio, trastornos del sueño, blandura localizada, dolor y fatiga difusos, y combinaciones de los mismos.

20

[30] Otra realización de la presente invención proporciona el uso en el que el síndrome de fibromialgia (FMS) se acompaña de los síntomas fisiológicos seleccionados de una percepción potenciada generalizada de estímulos sensoriales, anomalías en la percepción del dolor en forma de alodinia (dolor con estimulación inocua), alteraciones en la percepción del dolor en forma de hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a estímulos dolorosos), y combinaciones de los mismos.

25

[31] Otra realización de la presente invención proporciona el uso [23] en el que el dolor comprende dolor crónico seleccionado del grupo de dolor lumbar, dolor atípico en el pecho, dolor de cabeza, dolor pélvico, dolor miofascial facial, dolor abdominal y dolor de cuello o es dolor crónico causado por una enfermedad o afección seleccionada del grupo de artritis, síndrome de disfunción en la articulación temporomandibular, lesiones traumáticas de la médula espinal, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, síndrome premenstrual, sensibilidad química múltiple, hiperventilación, lesión craneal cerrada , fibromialgia, artritis reumatoide, diabetes, cáncer, VIH, y cistitis intersticial.

30

#### Formulación y vías de administración

35

[0041] Los compuestos SNRI NE> 5-HT útiles en la presente invención, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden proporcionar a un paciente utilizando una amplia variedad de vías o modos de administración. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, administración por inhalación, transdérmica, oral, rectal, transmucosa, intestinal y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas e intravenosas.

40

[0042] El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos utilizados en la presente invención, y que no son indeseables biológicamente, o de otro modo. Dichas sales se pueden preparar de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, y aminas cíclicas, incluyendo isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2 - dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina y N-etilpiperidina. También debe entenderse que otros derivados de ácidos carboxílicos serían útiles en la práctica de esta invención, por ejemplo amidas de ácidos carboxílicos, incluyendo carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior, carboxamidas di (alquilo inferior), y similares.

45

5 [0043] Los compuestos activos SNRI NE> 5-HT (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar per se o en forma de una composición farmacéutica en la que el o los compuestos activos se encuentran mezclados con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas aplicables según la presente invención se pueden formular de modo convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, incluyendo excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparados farmacéuticamente adecuados. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

10 [0044] Para inyección, los compuestos SNRI NE> 5-HT se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Para administración transmucosa, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Estos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

15 [0045] Para administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando el o los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Estos vehículos permiten formular los compuestos de la invención en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, otras suspensiones y similares, para su ingestión por parte del paciente tratado. Los preparados farmacéuticos para uso oral se pueden obtener con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas si así se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, materiales de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa, como por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si así se desea se pueden añadir agentes desintegradores tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

25 [0046] Los núcleos de grageas se proveen de revestimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de los mismos. También se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

30 [0047] Para la administración por vía oral, los compuestos se pueden formular como una preparación de liberación sostenida. Numerosas técnicas para la formulación de preparaciones de liberación sostenida se describen en las siguientes referencias - Patentes de EE.UU. Nos. 4.891.223, 6.004.582, 5.397.574, 5.419.917, 5.458.005, 5.458.887, 5.458.888, 5.472.708, 6.106.862, 6.103.263, 6.099.862, 6.099.859, 6.096.340, 6.077.541, 5.916.595, 5.837.379, 5.834.023, 5.885.616, 5.456.921, 5.603.956; 5.512.297, 5.399.362, 5.399.359, 5.399.358, 5.725.883, 5.773.025, 6.110.498, 5.952.004, 5.912.013, 5.897.876; 5.824.638, 5.464.633, 5.422.123 y 4.839.177; y WO 98/47491 En concreto, las formulaciones de liberación sostenida de milnacipran se describen en WO 98/08495.

35 [0048] Los preparados farmacéuticos utilizables vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante como glicerol o sorbitol. Las primeras pueden contener los principios activos mezclados con materiales de relleno, como lactosa; aglutinantes, como almidones; y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio; y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. También se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral se deben realizar en las dosis adecuadas para cada administración.

40 [0049] Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

45 [0050] Para la administración por inhalación, los compuesto (s) activos se pueden suministrar convenientemente en forma de aerosol de envases a presión o como nebulizador, utilizando un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para suministrar una dosis medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina, para un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

50 [0051] Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de monodosis, por ejemplo en ampollas, o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones se pueden encontrar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en excipientes aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

55 [0052] Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos solubles en agua. Adicionalmente se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones aceitosas para inyecciones. Los disolventes o excipientes lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos tales

5 como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones de alta concentración.

[0053] Alternativamente, el compuesto activo (s) se puede encontrar en forma de polvo para constituirlo con un excipiente adecuado, por ejemplo agua esterilizada libre de pirógenos, antes de su uso.

10 [0054] Los compuestos también se pueden formular en composiciones para administración rectal, tales como supositorios o enemas de retención, que pueden contener, por ejemplo, bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 [0055] Además de las formulaciones anteriormente descritas, los compuestos también se pueden formular como un preparado depósito. Estas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o suministro transcutáneo (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular), inyección intramuscular o parche transdérmico. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo en forma de sal moderadamente soluble.

[0056] Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes sólidos o en forma de gel adecuados. Ejemplos de estos soportes o excipientes incluyen, sin limitarse a ellos, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

20 Dosificaciones eficaces

[0057] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen las que contienen el ingrediente activo en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz, es decir, en una cantidad efectiva para lograr un beneficio terapéutico o profiláctico, como se discutió anteriormente. Evidentemente, la cantidad eficaz real para una administración en particular dependerá, entre otras, de la afección a tratar y la vía de administración. Los expertos en la técnica tienen capacidad suficiente para determinar la cantidad eficaz, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento.

30 [0058] Las cantidades terapéuticamente eficaces para uso en humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos de modo que se obtenga una concentración circulante que se ha comprobado es eficaz en animales. Modelos animales útiles de dolor son bien conocidos en la técnica. Los modelos de dolor neuropático se describen en Zeltser et al., 2000, Pain 89:19-24; Bennett et al., 1988, Pain 33:87-107; Seltzer et al., 1990, Pain 43:205-218; Kim et al., 1992, Pain 50: 355-363; y Decosterd et al., 2000, Pain 87:149-158. Un modelo animal de dolor inflamatorio usando adyuvante completo de Freund se describe en Jasmin et al., 1998, Pain 75: 367-382. El modelo de hiperalgesia inducida por estrés descrito en Quintero et al., 2000, Pharmacology, Biochemistry and Behavior 67 :449-458 puede ser utilizado como un modelo animal de FMS y CFS.

35 [0059] La cantidad adecuada para uso en seres humanos también se puede determinar a partir de datos humanos referentes a compuestos SNRI NE 5-HT utilizados para tratar la depresión. La cantidad administrada puede ser la misma cantidad administrada para tratar la depresión o puede ser una cantidad menor que la cantidad administrada para tratar la depresión. Por ejemplo, la cantidad de milnacipran administrada para tratar la depresión está en el intervalo de aproximadamente 50 mg - 400 mg/día. Así, puede ser administrada una dosis de 50 mg-400 mg/día o menor para la práctica de la presente invención.

40 [0060] Las dosis por paciente para administración oral del compuesto SNRI NE> 5-HT suelen oscilar desde aproximadamente 1 µg -1 g/día. Por ejemplo, para el tratamiento del FMS, CFS, o dolor con milnacipran el intervalo de dosificación es típicamente de 25 mg -400 mg/día, más típicamente de 100 mg - 250 mg/día. La dosis se puede administrar una, varias o múltiples veces al día. La cantidad del compuesto NE> 5-HT SNRI administrado para practicar los métodos de la presente invención, por supuesto, dependerá del sujeto a tratar, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe. La dosis utilizada para practicar la invención puede producir los efectos deseados terapéuticos o profilácticos, sin producir efectos secundarios graves.

#### EJEMPLO

50 EJEMPLO 1. EVALUACION DE LAS PROPIEDADES ANALGÉSICAS DE MILNACIPRAN EN UN MODELO DE DOLOR DE RATA

55 [0061] Las ratas utilizadas en este estudio se dividen en dos grupos. Un grupo de ratas recibieron una ligadura espinal como se describe en Kim et al., 1992, Pain 50(3):355-63 y el otro grupo de ratas recibe una cirugía simulada. Cada grupo de ratas se divide adicionalmente en 5 subgrupos. Cada subgrupo recibe una inyección subcutánea del vehículo o una de las 4 dosis de ensayo de milnacipran (5, 10, 25 y 50 mg/kg). El vehículo o el milnacipran se administran en un

5 momento pre-determinado después de las cirugías. La alodinia y la hiperalgesia térmica son respectivamente medidas con filamentos de von Frey y la retirada de la cola ó pata con una fuente de calor radiante. Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica se realizan en los siguientes momentos - antes de la cirugía, después de la cirugía, pero antes de la administración de vehículo o milnacipran, y después de la cirugía tras la administración de vehículo o milnacipran. Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica darán información sobre la capacidad de milnacipran para bloquear el desarrollo de la alodinia mecánica e hiperalgesia térmica.

EJEMPLO 2: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE MILNACIPRAN EN UN MODELO DE FMS ANIMAL

10 [0062] Este estudio se realiza en ratas o ratones que han sido sometidos a hiperalgesia inducido por estrés como se describe en Quintero et al., 2000, Pharmacology, Biochemistry and Behavior 67:449-458. El estudio consta de 3 grupos: placebo, pretratamiento subcutáneo con milnacipran, y tratamiento con milnacipran. Los grupos con milnacipran se subdividen además en 4 subgrupos y a cada subgrupo se administra 5, 10, 25, o 50 mg/kg de milnacipran.

15 [0063] En el grupo de pretratamiento subcutánea con milnacipran, el milnacipran se administra antes de la inducción de la hiperalgesia inducida por estrés. En el grupo de tratamiento con milnacipran, el milnacipran se administra después de la inducción de la hiperalgesia inducida por estrés. La alodinia y la hiperalgesia térmica son, respectivamente, medidas con filamentos de von Frey y la retirada de cola ó pata con una fuente de calor radiante. Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica se realizaron en los siguientes momentos - antes de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés y la administración de milnacipran, antes de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés pero después de la administración de milnacipran, después de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés pero antes de la administración de milnacipran, después de la inducción de hiperalgesia inducida por estrés y la administración del milnacipran. Las medidas de alodinia e hiperalgesia térmica proporcionan información sobre si el pretratamiento o el tratamiento con milnacipran serán eficaces en el tratamiento de la hiperalgesia mecánica y térmica inducida por estrés.

EJEMPLO 3: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE MILNACIPRAN EN PACIENTES DE FMS

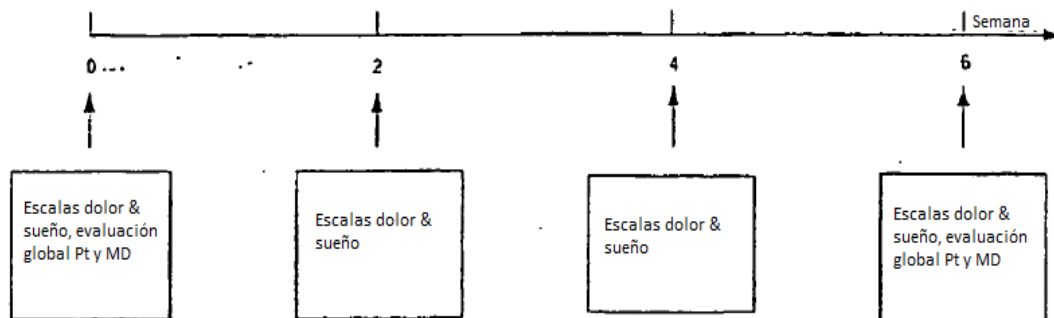
[0064] Aproximadamente 40 sujetos son estudiados durante un total de 6 semanas, después de interrumpir sus medicación analgésicas o antidepresivas previas.

25 [0065] Los criterios de inclusión para este estudio son los siguientes:

1. Los pacientes cumplen los criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología para el síndrome de fibromialgia.
2. Hombre o mujer de edad entre 18 y 70 años. Las mujeres son bien postmenopáusicas (sin menstruación durante al menos 1 año) o de estado de post-ooforectomía (bilateral) o tienen una prueba de embarazo negativa y utilizan un método anticonceptivo aceptado.
3. Los pacientes tienen una intensidad de dolor en la escala de Gracely (recuerdo semanal) registrada de al menos 10 o más en una escala de 20 puntos en línea base.
4. Los pacientes pueden utilizar dosis sin prescripción de NSAIDs, aspirina y paracetamol sobre una base PRN para el dolor agudo no relacionado con su fibromialgia subyacente.

35 [0066] Los pacientes se dividieron en 2 grupos. Al primer grupo se le administró 100 mg de milnacipran en una sola dosis por la mañana, mientras que al segundo grupo se le administró 50 mg dos veces al día (es decir, al despertar y antes de ir a dormir). Cada paciente es seguido durante 6 semanas, con visitas cada dos semanas, de la siguiente

manera:



40 [0067] Como se indicó anteriormente, las evaluaciones globales del paciente (Pt) y del médico (MD), se tomaron al principio y al final de la prueba. Además, se realizaron un total de 4 conjuntos de medidas de dolor y sueño a intervalos de 2 semanas. La medida del dolor consiste en recuerdo del paciente del dolor global durante el período anterior de 2 semanas como se indica en una escala visual analógica de 10 cm. El instrumento del sueño consta de 4 preguntas

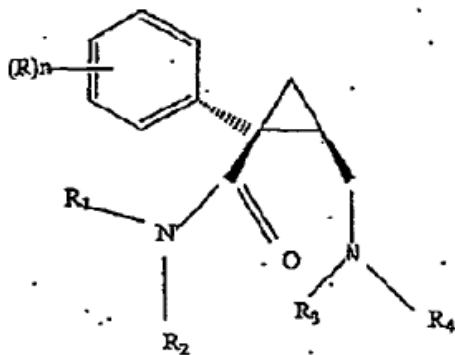
tomadas del cuestionario sobre el sueño de Jenkin. Se espera que milnacipran produzca una mejora en la mayoría de los pacientes.

EJEMPLO 4: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE MILNACIPRAN EN PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA

- 5 [0068] 20 pacientes con neuropatía diabética dolorosa (DN) son estudiados en un estudio doble ciego cruzado. Los criterios de inclusión para el estudio son - edad entre 18 y 85 años, dolor diario de al menos "intensidad moderada" en la escala Gracely que estuvo presente durante más de tres meses en más del 50% del día, y capacidad de comunicación adecuada demostrada durante una conversación telefónica, y capacidad de comunicación adecuada demostrada durante una conversación telefónica, y por terminación de un diario de dolor. Otros criterios de inclusión son un diagnóstico de diabetes y de neuropatía distal simétrica diabética, evaluado ya sea por una disminución inequívoca en la sensación de pinchazo, temperatura o vibración en ambos pies o en los tobillos o disminución o ausencia de reflejos del tobillo. Los criterios de exclusión son la presencia de otra enfermedad más dolorosa, dificultad para la deambulación, cualquier proceso inestable de enfermedad, una historia de abuso significativo de sustancias o alcoholismo, enfermedad hepática o renal, o uso concurrente de un inhibidor de la monoaminoxidasa.
- 10
- 15 [0069] Milnacipran se compara con el placebo en un estudio aleatorio, doble ciego, en dos periodos, cruzado. Después de interrumpir cualquier otra medicación para el dolor durante dos semanas, los pacientes entran en un período basal de una semana, seguido por dos períodos de seis semanas de tratamiento farmacológico, separados y concluidos por un período de lavado de una semana. Los tratamientos, dados en orden aleatorio, son milnacipran valorado hasta la dosis máxima tolerada o placebo. Una enfermera llama a los pacientes cada tres días para valorar la dosificación de la medicación y para evaluar dolor, efectos secundarios, y cumplimiento del estudio. Durante las primeras cuatro semanas de cada periodo (fase de valoración) el medicamento se incrementa en 25 mg/día, cada tres días a menos que el paciente refiera un alivio completo del dolor, de los efectos secundarios que interfieren con las actividades diarias, o a menos que se alcance la dosis máxima de 200 mg al día. Durante las semanas 5 y 6 (fase de mantenimiento), la dosis más alta bien tolerada se mantiene a un nivel constante.
- 20
- 25 [0070] Antes de la aleatorización, se obtienen un examen físico general y ensayos de laboratorio (hemograma completo, pruebas de función hepática, glucosa en sangre, hemoglobina Alc, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, electrolitos y análisis de orina). Los diabéticos son examinados para asegurarse que tenían un control adecuado de azúcar en sangre antes y durante el ensayo. Se les instruye para llevar a cabo en casa una monitorización diaria de azúcar en sangre mediante una punción en el dedo y un glucómetro. Además, se realiza un examen neurológico en línea base para identificar cualquier área de mayor dolor al pinchazo (hiperalgesia), disminución de sensibilidad al pinchazo, o dolor con la estimulación por una gasa de algodón (alodinia); estos estudios se realizan cada 2 semanas durante el ensayo. Además, los pacientes registran la intensidad del dolor en un diario 3 veces al día usando la escala Gracely. Se espera que milnacipran produzca una mejora en la mayoría de los pacientes, medida tanto por examen médico neurológico como por el diario del paciente.
- 30

## REIVINDICACIONES

- 1 Uso de una cantidad eficaz de Inhibidor dual de la recaptación de serotonina y norepinefrina NE> 5-HT (SNRI NE> 5-HT ) que no es un antidepresivo tricíclico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como único ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome de fibromialgia (FMS) y/o síntomas fisiológicos asociados al mismo en un sujeto animal; en donde el SNRI NE> 5-HT tiene una proporción de inhibición NE:5-HT en el intervalo de 2:1-10:1, y en donde el SNRI NE> 5-HT es un compuesto aminociclopropano de la fórmula I:



en la que:

R representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro o amino;

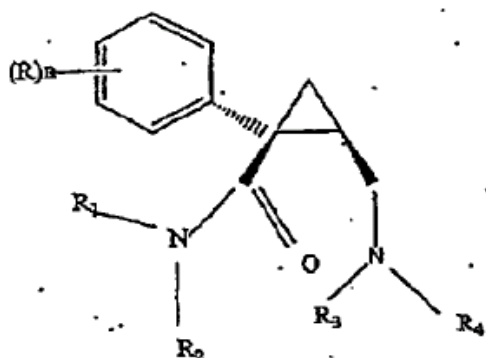
10 n representa el valor 1 ó 2;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, y con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo;

15 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 2 Uso de una cantidad eficaz de un SNRI NE>5-HT que no es un antidepresivo tricíclico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el único ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un sujeto animal; en donde el SNRI NE>5-HT tiene una proporción de inhibición NE:5-HT en el intervalo de 2:1-10:1, y en donde el SNRI NE>5-HT es un compuesto aminociclopropano de la fórmula I:



20

en el que:

R representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro o amino;

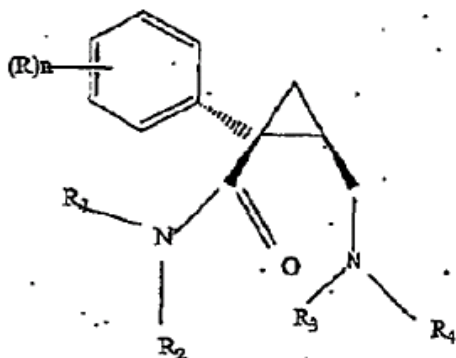
n representa el valor 1 ó 2;

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, y con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 5 3. Uso de una cantidad eficaz de un SNRI NE>5-HT, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el único ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para tratar el síndrome de fatiga crónica (CFS) y/o los síntomas fisiológicos asociados con el mismo en un sujeto animal; en el que el SNRI NE>5-HT tiene una relación de inhibición NE:5-HT en el intervalo de 2:1-10:1, y en donde el SNRI NE>5-HT es un compuesto aminociclopropano de la fórmula I:



en el que:

- 10 R representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro o amino; n representa el valor 1 o 2;
- R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, y, con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo;
- R3 y R4 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo;
- 15 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
4. Un SNRI NE>5-HT como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como el único agente activo para uso en el tratamiento del síndrome de fibromialgia (FMS) y/o síntomas fisiológicos asociados con el mismo en un sujeto animal; o para uso en el tratamiento del dolor en un sujeto animal; o para uso en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica (CFS) y/o síntomas fisiológicos asociados con el mismo, un sujeto animal.
- 20 5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o SNRI NE>5-HT para el uso de la reivindicación 4, en el que el SNRI NE>5-HT es milnacipran.
6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 ó 5, o SNRI NE> 5-HT para el uso de la reivindicación 4 o 5, en el que el sujeto animal es humano.
- 25 7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 ó 6, o SNRI NE>5-HT para el uso de la reivindicación 4 o 5, en el que el compuesto se formula en una formulación de dosificación de liberación sostenida.
8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5, o SNRI NE>5-HT para el uso de la reivindicación 4 o 5, en el que el SNRI NE>5-HT tiene propiedades antagonistas del receptor NMDA.
9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5, o SNRI NE>5-HT para el uso de la reivindicación 4 o 5, en el que la cantidad de ingrediente activo administrado es de 25 mg a 400 mg por día.
- 30 10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 ó 5, o SNRI NE>5-HT para el uso de la reivindicación 4 o 5, en el que la cantidad de ingrediente activo administrado está entre 100 y 400 mg por día.
11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 ó 5, o SNRI NE>5-HT para el uso de la reivindicación 4 o 5, en el que la cantidad de ingrediente activo administrada es de 100 mg a 250 mg por día.