

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 844**

51 Int. Cl.:

C07D 207/26 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2004 E 04722121 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1619182**

54 Título: **Sustancia que presenta propiedad antidepressiva**

30 Prioridad:

10.04.2003 RU 2003110288

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

19.08.2014

73 Titular/es:

**AKHAPKINA, VALENTINA IVANOVNA (100.0%)
UL. 5-AYA PARKOVAYA, 33-24
105264 MOSCOW, RU**

72 Inventor/es:

**AKHAPKINA, VALENTINA IVANOVNA;
AKHAPKIN, ROMAN VITALIEVICH;
ALEKSANDROVSKY, YURY ANATOLIEVICH;
AVEDISOVA, ALLA SERGEEVNA;
VORONINA, TATYANA ALEKSANDROVNA y
NESTERUK, VLADIMIR VIKTOROVICH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 486 844 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

Sustancia que presenta propiedad antidepresiva

Campo de la invención.

5 Esta invención se refiere a medicinas, más en particular a farmacología, y específicamente a antidepresivos que mejoran selectivamente el estado de ánimo deprimido siendo las emociones asténicas dominantes manifestadas como melancolía, apatía, disminución de la voluntad, ansiedad, miedos, especialmente en los casos en los que el cambio del estado de ánimo es relativamente fijo y estable dentro no sólo de días o de semanas, sino incluso de meses y de años, y tiene efectos sobre el comportamiento, el pensamiento, la actividad y las funciones fisiológicas del organismo.

10 Descripción de la técnica anterior.

El antidepresivo estándar, que se utiliza frecuentemente para el tratamiento de estados de ánimo deprimidos, es la amitriptilina (hidrocloruro de 5-(3-dimetilaminopropilideno)-10,11-dihidrobenzocicloheptina (Mashkovsky M. D., Medications//Pharmacotherapy Aid for Physicians, P. 1, Moscú, "Medicina" Publishers, 1988, p 90-96).

15 La amitriptilina, como medicación estándar, tiene los siguientes inconvenientes: presencia de efectos sedantes y anticolinérgicos claramente manifestados, efecto terapéutico relativamente lento, así como el efecto directo de dependencia de la dosis que requiere aumentar continuamente las dosis, si se aplica en un curso de tratamiento, reducir gradualmente la dosis después de la supresión de la medicación, y limitaciones en las profesiones que requieren atención y en la toma rápida de decisiones.

Sumario de la invención.

20 El objetivo de esta invención es desarrollar una medicación que tiene una alta actividad antidepresiva combinada con la ausencia de las reacciones adversas peculiares de la amitriptilina.

En cumplimiento de dicho objetivo, es posible obtener resultados técnicos que producen un aumento del efecto antidepresivo después de una dosis, la ausencia de efectos sedantes y colinérgicos, la evitación de la tolerancia y del síndrome de abstinencia en el tratamiento, la eliminación de limitaciones para las actividades profesionales.

25 Dichos resultados técnicos pueden conseguirse debido al hecho de que se utiliza como agente antidepresivo la N-carbamoil-metil-4-fenil-2-pirrolidona (fenotropilo).

El fenotropilo es conocido como sustancia que tiene actividad hipotensora (SU N° 797219, A 61 K 21/40); una sustancia que tiene actividad nootrópica (RU N° 2050851, A 61 K 31/40); un agente antiisquémico (RU N° 2183117, A 61 K 31/405).

30 El documento WO-A-01/62726 se refiere a derivados de 2-oxo-1-pirrolidina. Describe el compuesto fenotropilo como compuesto número 2 en la página 67. En el documento se establece que los compuestos de fórmula I pueden ser usados para el tratamiento de trastornos neurológicos, incluyendo la depresión. Un grupo de compuestos, incluyendo el fenotropilo, ha sido excluido de la reivindicación de WO-A-01/62726 por medio de una cláusula. El documento WO-A-01/62726 no contiene datos experimentales en relación con el fenotropilo.

35 El documento US-A-3956314 describe fenil-2-pirrolidonas como agentes ansiolíticos y antidepresivos. Estos compuestos son estructuralmente distintos del fenotropilo.

Se desconocen las propiedades antidepresivas del fenotropilo. El fenotropilo no ha sido utilizado como medicamento para el tratamiento de depresiones.

Descripción detallada de la realización preferida.

40 El estudio de la actividad antidepresiva del fenotropilo se ha llevado a cabo de acuerdo con la guía Guidebook for Experimental (Preclinical) Studies of New Pharmaceuticals, del Ministerio de Salud Pública (Andreeva N. I., the Methodical Guidelines for Studying Antidepressant Activity of Pharmaceuticals, ZAO IIA "Remedium", 2000, p. 121-125).

45 Los resultados del estudio han sido procesados estadísticamente. Se han calculado los valores medios y sus desviaciones estándar para cada grupo. La fiabilidad de las diferencias entre el grupo experimental y el grupo testigo ha sido revisada por medio de un análisis de dispersión y el método de Student (Borovikov V. P., Statistics: The art of computerized analysis of data. For professionals//San Petersburgo - Piter – 2001. 247 p.).

Ejemplo 1. Un estudio de la acción antidepresiva del fenotropilo con el uso del método de Porsolt de desesperación conductual (impotencia).

El método de Porsolt de desesperación conductual (impotencia) (Porsolt R. D., Anton G., Blavet N. et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // *Europ. J. Pharmacol.* 1978-v. 47-p. 379-391) es el modelo básico para la evaluación de los antidepresivos (Andreeva N. I., *The Methodical Guidelines for Studying Antidepressant Activity of Pharmaceuticals*, // *Guidebook for Experimental (Preclinical) Studies of New Pharmaceuticals*, del Ministerio de Salud Pública, ZAO IIA "Remedium", 2000, p. 121-125). Los estudios han sido realizados sobre ratas blancas macho exogámicas, que tienen un peso de 230 a 250 gramos. Los animales se han puesto en un depósito de agua que tiene 40 cm de diámetro y una profundidad de 60 cm, para que las ratas no puedan escapar del depósito ni encontrar un apoyo en él. La temperatura del agua se ha mantenido en el nivel de 25 °C, los experimentos se han llevado a cabo dentro del plazo de las 12 de la mañana a las 4 de la tarde. Después de entrar en el agua los animales comienzan mostrando una enérgica actividad de movimiento con el objeto de encontrar una manera de salir de la situación aversiva (problemática), pero después cesan en sus intentos y adoptan una posición típica en el agua, mientras que siendo totalmente inamovible o haciendo movimientos insignificantes necesarios para mantener sus cabezas por encima de la superficie del agua. La tasa de intensidad de la condición depresiva en esta prueba es la duración de la inmovilidad. La condición de inmovilidad se ha evaluado visualmente, determinando su duración a 10 minutos de las observaciones. Las sustancias que tienen actividad antidepresiva alivian esta condición reduciendo el tiempo de inmovilidad.

Los estudios se han realizado usando animales que se dividen en grupos. Los animales de los grupos experimentales recibieron dosis únicas de fenotropilo en las cantidades de 25, 50 y 100 mg/kg o la medicación de amitriptilina estándar en la cantidad de 10 mg/kg (solución de la ampolla hecha por Spofa, República Checa) en el volumen correspondiente a la dosis. Los animales del grupo de control recibieron agua destilada en la misma dosis. Todas las sustancias se han administrado por vía intragástrica 40 minutos antes de un experimento.

Se ha establecido que durante la prueba de desesperación conductual los animales del grupo testigo o control, después de haber sido puestos en un depósito de agua y haciendo intentos activos para salir de la situación aversiva, han revolucionado al estado de inmovilidad que refleja su condición depresiva. El fenotropilo en dosis individuales de 50 y 100 mg/kg tiene un efecto antidepresivo pronunciado durante esta prueba (ver Tabla 1). El efecto de la medicación que viene después de dosis de 50 y 100 mg/kg se ha mostrado como reducción estadísticamente fiable (en 1,6 veces) en el tiempo de inmovilidad de las ratas, en comparación con el grupo de control. La amitriptilina, como antidepresivo estándar, también ha reducido de forma fiable el tiempo de inmovilidad.

Así pues, a juzgar por su efecto antidepresivo en la prueba de impotencia conductual, el fenotropilo tiene una actividad similar a la de la amitriptilina.

Ejemplo 2. El estudio de la acción antidepresiva del fenotropilo con el uso del método de la natación involuntaria con ruedas de movimiento libre de acuerdo con Nomura.

El método de la natación involuntaria en un depósito con ruedas de movimiento libre (Nomura S., J. Shimizu, Kinjo M. et al. A new behavioral test for antidepressant drugs // *Eur. J. Pharmacol.* 1982 – v. 83. –N 3–4.-p 171-175) se usa frecuentemente para evaluar la acción de agentes antidepresivos. La instalación es un depósito que tiene unas dimensiones de 64 x 30 x 42 cm y que está dividido en cuatro secciones iguales en donde se encuentran las ruedas. El depósito se llena con agua a la temperatura de 25 °C, llegando a la línea media de las ruedas. Los estudios se han realizado con ratas macho blancas exogámicas que tienen un peso 230 a 250 gramos. Las ratas se han puesto en cada sección en la posición en la que sus cabezas están opuestas a las ruedas, y luego se ha registrado la velocidad de la rueda durante 10 minutos con el uso de contadores electromecánicos. Se registra el número de revoluciones de la rueda por la rata durante 10 minutos.

Este estudio se ha llevado a cabo con los animales de grupos diferentes. Las ratas de los grupos experimentales recibieron dosis únicas de fenotropilo en las cantidades de 25, 50 y 100 mg/kg o el medicamento amitriptilina estándar en la cantidad de 10 mg/kg (solución en ampolla hecha por Spofa, República Checa) en el volumen correspondiente a la dosis. Los animales del grupo de control han recibido agua destilada en la misma dosis. Todas las sustancias se les han administrado por vía intragástrica 40 minutos antes del experimento.

Se ha establecido que durante la prueba de natación involuntaria en el depósito con ruedas las ratas del grupo de control intentan primero salir del agua, pero como las ruedas se están moviendo libremente, sus intentos no tienen éxito, y los animales se dan pronto por vencidos, "deambulando" por el agua. El número de revoluciones de la rueda durante 10 minutos de observación es $58,8 \pm 14,3$ (ver la Tabla 2). Después de una dosis única de fenotropilo administrada a las ratas, sus manifestaciones de condiciones depresivas se han reducido, lo que se hace evidente por el hecho de que los animales comienzan revolucionando las ruedas activamente. Así pues, después de la introducción de una dosis de fenotropilo de 100 mg/kg, las ratas han hecho $121,8 \pm 23,7$ revoluciones durante 10 minutos de observaciones. La evidencia del efecto antidepresivo del fenotropilo en dosis de 25, 50 y 100 mg/kg ha sido estadísticamente fiable, en comparación con los datos obtenidos para el grupo de control. La amitriptilina, de

manera similar al fenotropilo, también aumenta la actividad de la rata, aumentando de forma fiable el número de revoluciones de la rueda.

Así pues, a juzgar por los resultados de la prueba de natación involuntaria, el fenotropilo tiene una acción antidepresiva pronunciada y no es inferior a la amitriptilina en cuanto a su actividad.

- 5 Ejemplo 3. El estudio de la actividad antidepresiva del fenotropilo con el uso del método de la depresión por reserpina.

10 El método de la depresión por reserpina según Bernardi (Bernardi D., Paglialunga S., Jori A. Peripheral and central components in the hyperthermic effect of desipramine in rezerpinized rats // J. Pharm. Pharmacol., 1968, vol. 20, p. 204-209) es uno de los modelos básicos para evaluar antidepresivos en los estudios de nuevos productos farmacéuticos. Los estudios se han realizado con ratas blancas macho exogámicas que tienen un peso 200 a 240 gramos. La reserpina ha sido introducida por vía intraperitoneal, como dosis única de 2,5 mg/kg 2 horas antes de la introducción de fenotropilo (por vía intraperitoneal, dosis únicas de 25, 50, 100 y 200 mg/kg) y 3 horas antes de iniciar el estudio. Los animales del grupo testigo recibieron agua destilada por vía intraperitoneal solamente en los mismos volúmenes que los animales de los grupos experimentales. La actividad antidepresiva del fenotropilo ha sido evaluada por su efecto en la sedación (supresión de la orientación y de la actividad motriz), intensidad de la ptosis y diarrea, que han sido provocados por la reserpina en las ratas.

15 La actividad de orientación y movimiento de los animales ha sido estudiada durante tres minutos en un medidor de la actividad especial (Varimex). La intensidad de la ptosis y la diarrea ha sido evaluada en la escala estándar de 4 puntos (Mashkovsky M. D, Andreeva N. I., Polezhaeva A. I. Pharmacology of Antidepressants. Moscú, Medicine Publishers, 1983, p. 194-199).

20 Los resultados del estudio, como se presentan en la Tabla 3, muestran que una dosis única de fenotropilo antagoniza de forma prominente el síndrome de reserpina: la intensidad de la ptosis se reduce de forma fiable en 1,4 y 1,8 veces, respectivamente, después de la introducción de dosis de 50, 100 y 200 mg/kg; la intensidad de la diarrea se reduce de forma fiable en 1,7 veces después de una dosis de 50 mg/kg, en 2,4 veces después de una dosis de 100 mg/kg, y en 2,2 veces después de una dosis de 200 mg/kg; la actividad de orientación y movimiento de los animales se incrementa en la base de la dosis de fenotropilo de 25 y 50 mg/kg y corresponde de manera fiable al nivel del testigo cuando se administran dosis de 100 y 200 mg/kg.

25 Así pues, a juzgar por los resultados de la prueba de la depresión por reserpina, el fenotropilo tiene una pronunciada actividad antidepresiva y muestra el componente de la activación del movimiento.

- 30 Ejemplo 4. El estudio de la actividad antidepresiva del fenotropilo por el método de la catalepsia por haloperidol.

35 Como uno de los indicadores para el antagonismo de antidepresivos en relación con los efectos de los neurolepticos, se utiliza la catalepsia inducida por neurolepticos. El mantenimiento de la catalepsia en los animales se evalúa por su capacidad de mantener posturas establecidas o inusuales durante un tiempo definido (Morpurgo C. Effects of antiparkinson drugs on phenothiazine induced catatonia reaction // Arch. Int. Pharmacodyn, 1962, vol 137 N° 1 - 2, p. 84-94). La reducción o la prevención de la catalepsia es uno de los factores que indican actividad antidepresiva en las sustancias estudiadas.

40 Los estudios se han realizado con ratones blancos machos exogámicos con un peso de 18 a 24 gramos. El haloperidol se introduce por vía intraperitoneal en una dosis única de 0,5 mg/kg. El fenotropilo ha sido introducido por vía intraperitoneal en dosis de 50, 100 y 200 mg/kg en 15 minutos después de la introducción del haloperidol. La intensidad de la catalepsia ha sido evaluada por el tiempo (en segundos) de mantenerse los animales en una postura incómoda en la que sus patas delanteras se han puesto en una barra que tiene la altura de 4 cm, en 60, 120 y 180 minutos después de la introducción de dichos medicamentos. Se muestra en la Tabla 4 que el fenotropilo antagoniza claramente la catalepsia inducida por haloperidol. El fenotropilo en dosis de 50 y 100 mg/kg previene completamente el desarrollo de la catalepsia en 60 minutos y reduce su nivel de desarrollo 3,2 y 14 veces, respectivamente, en 120 minutos después de la introducción de la medicación, y 13,2 veces con una dosis de 50 mg/kg en 180 minutos, parando totalmente su desarrollo en 180 minutos con una dosis de 100 o 200 mg/kg.

45 Los resultados del estudio indican que, de acuerdo con la prueba de catalepsia por haloperidol, el fenotropilo tiene actividad antidepresiva.

- 50 Ejemplo 5. El estudio de la actividad antidepresiva del fenotropilo bajo la escala de puntuación de Hamilton durante estudios clínicos.

La escala de Hamilton para la enfermedad depresiva primaria (Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness // Br J Soc Clin Psychol. 1967 Dic; 6 (4): 278-96) es una de las escalas más utilizadas para la evaluación de la depresión en la práctica clínica.

El material para los estudios clínicos ha comprendido dos grupos homogéneos de pacientes que tienen enfermedades depresivas (40 personas) de 20 a 42 años de edad, de los cuales 20 pacientes han tomado amitriptilina en la dosis diaria de 75 mg (25 mg tres veces al día), y 20 pacientes han tomado fenotropilo en la dosis diaria de 100 mg en una dosis única por la mañana. Para un estudio comparativo de la actividad antidepresiva de las medicaciones los pacientes han sido alistados para el estudio de acuerdo con los siguientes criterios: dispone del consentimiento informado, está presente un episodio depresivo ligero o moderado (F32.0 y F32.1 según ICD-10), la puntuación total en la escala de Hamilton no es inferior a 18, no hay contraindicaciones para tomar amitriptilina y fenotropilo. Los pacientes han sido asignados de manera relativamente uniforme a dichos grupos de acuerdo con factores significativos, tales como el sexo y la edad, el tiempo en el que existe la condición y las características del síndrome. El tiempo de existencia de la condición varió de 1 a 2 años. La eficiencia de la terapia se ha evaluado sobre la base de un grado de reducción de la puntuación total en la escala de Hamilton, a saber: el efecto completo - reducción en más de un 50%; reducción parcial - del 25 al 50%; ningún efecto de reducción en menos del 25%. La condición de los pacientes se ha evaluado durante los estudios de base y en cada séptimo día de la terapia durante el total de las 6 semanas de la terapia. En total, se han llevado a cabo siete exámenes. Los datos comparativos sobre la eficacia general de los medicamentos, como se dan en la Tabla 5, evidencian una reducción más bien rápida de los síntomas psicopatológicos de la enfermedad depresiva en el proceso de administración de fenotropilo y amitriptilina. Sin embargo, el efecto antidepresivo del fenotropilo ha sido más pronunciado en los días 7º y 14º de la terapia. La reducción completa se ha alcanzado en 25% y 40% de los pacientes, respectivamente. La reducción total se logra en el 70% y el 80% de los pacientes a los 21 y 28 días de la terapia, es decir, dos semanas antes que para la terapia con amitriptilina. Desde el día 28º de la terapia el número de pacientes que experimentan el efecto máximo no ha cambiado, bien sea en el día 35º o en el 42º de la terapia. Del 20% de los pacientes que experimentan una reducción parcial de los síntomas depresivos, el 15% han sido pacientes con la reducción del 25% al 50%, y el 5% han sido pacientes con la reducción en menos del 25%. En la base de tomar fenotropilo no se han registrado casos de efectos sedantes ni colinérgicos, se ha mejorado la trabajabilidad, y se han corregido la astenia y la inhibición.

Los resultados del estudio clínico indican que el fenotropilo tiene una actividad antidepresiva pronunciada de acuerdo con la escala de enfermedades depresivas de Hamilton.

Los estudios realizados ponen de evidencia el hecho de que el fenotropilo tiene una actividad antidepresiva pronunciada en las condiciones requeridas para el método de depresión por reserpina y el método de catalepsia por haloperinol, en las condiciones requeridas para el método de desesperación conductual y el método de natación involuntaria, así como en las condiciones de un estudio clínico bajo la escala de Hamilton de enfermedades depresivas. El efecto de la medicación ha sido observado para dosis de 25, 50, 100 y 200 mg/kg durante los estudios experimentales en animales. Los estudios clínicos del fenotropilo en la dosis de 100 mg/kg indica su elevada actividad antidepresiva en condiciones depresivas ligeras y en depresiones de grado moderado. También, la ventaja del fenotropilo es que puede tomarse una vez al día. La administración de curso de esta medicación no induce tolerancia ni síndrome de abstinencia. En cuanto a su actividad antidepresiva, el fenotropilo no es inferior a la medicación con amitriptilina estándar. El fenotropilo es de interés para la práctica psiquiátrica y neurológica así como para la medicina de urgencia y la medicina accidental.

Aplicabilidad industrial.

Esta invención es industrialmente aplicable y puede ser la usada con mayor éxito como antidepresivos que mejoran selectivamente la condición de un estado de ánimo depresivo con emociones asténicas dominantes manifestadas como melancolía, apatía, disminución de la voluntad, ansiedad, miedos, especialmente en los casos en el que el estado de ánimo cambiado es relativamente fijado y estable dentro no solo de días o semanas, sino incluso meses y años, y tiene efectos sobre el comportamiento, el pensamiento, la actividad y las funciones fisiológicas del organismo. La sustancia de la invención no requiere ninguna nueva tecnología o equipo.

Tabla 1.

El efecto del fenotropilo después de la introducción única sobre el tiempo de inmovilidad en las condiciones del método de desesperación conductual de acuerdo con Porsolt

Sustancias	Dosis, mg/kg	Tiempo de inmovilidad segundos
Testigo	-	342,3 ± 58,1
Fenotropilo	25	275,5 ± 84,2
Fenotropilo	50	185,7 ± 49,5*
Fenotropilo	100	158,4 ± 43,2*
Amitriptilina	10	166,1 ± 46,5*

* La diferencia con el grupo testigo es válida a P < 0,05

Tabla 2.

Sustancias	Dosis, mg/kg	Nº de revoluciones de la rueda durante 10 minutos
Testigo	-	58,8 ± 14,3
Fenotropilo	25	89,3 ± 17,2*
Fenotropilo	50	102,7 ± 16,1*
Fenotropilo	100	121,8 ± 23,7*
Amitriptilina	10	115,1 ± 24,6*

* La diferencia con el grupo testigo es válida a P < 0,05.

Tabla 3.

Efecto de la introducción única de fenotropilo sobre la depresión por reserpina.

Sustancia	Dosis, mg/kg	Ptosis, puntos	Diarrea, puntos	Nº de pulsos en el medidor de actividad
Testigo	--	0,6 ± 0,2	0	33,6 ± 2,1
Reserpina	2,5	3,6 ± 0,2	2,4 ± 0,1	11,8 ± 2,2
Reserpina + fenotropilo	2,5 25	3,0 ± 0,2	2,0 ± 0,1	20,3 ± 1,4
Reserpina + fenotropilo	2,5 50	2,5 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*	22,8 ± 1,2*
Reserpina + fenotropilo	2,5 100	2,0 ± 0,2*	1,0 ± 0,2*	30,6 ± 2,4*
Reserpina + fenotropilo	2,5 200	2,0 ± 0,1*	1,1 ± 0,2*	33,9 ± 3,2*

5 * La diferencia con el grupo testigo es válida a P < 0,05.

Tabla 4.

Efecto de la introducción única de fenotropilo sobre la catalepsia por haloperidol.

Sustancia	Dosis, mg/kg	Catalepsia (en segundos)		
		60 minutos	120 minutos	180 minutos
Haloperidol	0,5	1,3 ± 0,8	27,5 ± 8,5	63,4 ± 2,8
Haloperidol + fenotropilo	0,5 50	0,0 ± 0,0*	8,2 ± 3,2*	4,5 ± 2,5*
Haloperidol + fenotropilo	0,5 100	0,0 ± 0,0*	2,0 ± 1,0*	0,0 ± 0,0*
Haloperidol + fenotropilo	0,5 200	0,0 ± 0,0*	11,8 ± 2,1*	0,0 ± 0,0*

* La diferencia con el grupo de haloperidol es válida a P < 0,05.

Tabla 5

10 Actividad antidepresiva del fenotropilo de acuerdo con la escala de Hamilton para enfermedades depresivas.

Medicaciones (dosis en mg)	Día de la terapia																	
	7º			14º			21º			28º			35º			42º		
	≥ 50	25 - 49	< 25	≥ 50	25 - 49	< 25	≥ 50	25 - 49	< 25	≥ 50	25 - 49	< 25	≥ 50	25 - 49	< 25	≥ 50	25 - 49	< 25
Amitriptilina n	0	4	16	4	6	10	8	6	6	14	2	4	17	1	2	17	1	2
75 mg %	0	20	80	20	30	50	40	30	30	70	10	20	85	5	10	85	5	10
Fenotropilo n	0	5	15	8	6	6	14	2	4	16	3	1	16	3	1	16	3	1
75 mg %	0	25	75	40	30	30	70	10	20	80	15	5	80	15	5	80	15	5

REIVINDICACIONES

1. N-carbamoil-metil-4-fenil-2-pirrolidona para ser usada en el tratamiento de la depresión.